# АМЛОДИПИН В КОРРЕКЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ВЫСОКОГО РИСКА: ФОКУС НА МЕХАНИЗМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева\*
Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

Амлодипин в коррекции артериальной гипертонии высокого риска: фокус на механизмы воспаления

А.А. Тарасов, С.И. Давыдов, Т.А. Безбородова, М.А. Гордеева, А.Р. Бабаева

Волгоградский государственный медицинский университет. 400131, Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

**Цель.** Изучить влияние терапии амлодипином на основные показатели системного воспаления и ее безопасность у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных АГ 2-3 степени, ассоциированной с ИБС или СД 2 типа. Пациенты были рандомизированы в основную группу (n=30), получающую помимо стандартной терапии (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, ацетилсалициловая кислота, статины, гипогликемические препараты) амлодипин, и контрольную группу (n=30), получающую только стандартную терапию. Эффективность и безопасность проводимой терапии оценивали по динамике клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Для оценки активности системного воспаления изучали содержание интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)-α и С-реактивного белка (СРБ). Длительность лечения была 6-8 нед.

**Результаты.** В основной группе отмечено снижение артериального давления на 17,1 $\pm$ 5,8/11,4 $\pm$ 4,0 мм рт.ст. (р<0,05), в контрольной – на 13,6 $\pm$ 4,7/8,9 $\pm$ 5,3 мм рт.ст. Частота приступов стенокардии за сутки уменьшилась в основной группе с 2,4 $\pm$ 0,3 до 1,8 $\pm$ 0,2, а в контрольной - с 2,2 $\pm$ 0,2 до 2,0 $\pm$ 0,4. Продолжительность приступов стенокардии также уменьшилась в основной группе с 2,3 до 1,25 мин. В группе амлодипина отмечено достоверное уменьшение (данные представлены в виде медианы и в скобках — межквартильный размах) уровня ИЛ-6 с 16,6 (5,0; 22,5) до 6,5 (1,6; 12,7) пг/мл (р<0,05) и СРБ с 7,45 (2,56; 9,54) до 5,35 (3,45; 6,23) мг/л (р<0,05). В контрольной группе уровни этих маркеров воспаления изменились недостоверно: ИЛ-6 с 19,7 (7,3; 29,6) до 22,5 (13,6; 48,3) пг/мл, СРБ с 6,85 (3,85; 8,23) до 7,05 (3,15; 9,12) мг/л. Переносимость лечения была сравнима в группах.

**Заключение.** Амлодилин - эффективный и безопасный антигипертензивный препарат. Он уменьшает системную провоспалительную активность, которая может способствовать прогрессированию атеросклероза. Поэтому он может быть рекомендован как препарат первого ряда для лечения АГ в сочетании с СД и ИБС.

**Ключевые слова:** амлодипин, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, маркеры воспаления.

РФК 2011;7(5):574-578

### Amlodipine in correction of high risk arterial hypertension: focus on mechanisms of inflammation

A.A. Tarasov, S.I. Davydov, T.A. Bezborodova, M.A. Gordeeva, A.R. Babaeva\* Volgograd State Medical University. Pavshih bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

**Aim.** To study the effect of amlodipine on the main indicators of systemic inflammation and its safety in patients with arterial hypertension (HT) in combination with ischemic heart disease (IHD) or diabetes mellitus (DM) type 2.

Material and methods. Patients with HT (2-3 degree) associated with IHD or DM type 2 were included into the study. Patients were randomized into main group (n=30) receiving amlodipine 5-10 mg daily in addition to standard therapy (ACE inhibitors, beta-blockers, aspirin, statins, hypoglycemic agents), or into control group (n=30) receiving only standard therapy. Efficacy and safety of the therapy was evaluated by clinical, instrumental and laboratory parameters. Dynamics of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and C-reactive proteine (CRP) levels were determined to evaluate the activity of systemic inflammation. Treatment duration was 6-8 weeks.

Results. Blood pressure reduction by  $17.1\pm5.8/11.4\pm4.0$  mmHg (p<0.05) was revealed in the main group and by  $13.6\pm4.7/8.9\pm5.3$  mm Hg - in the control one. A number of angina pectoris daily episodes decreased from  $2.4\pm0.3$  to  $1.8\pm0.2$  in the main group and from  $2.2\pm0.2$  to  $2.0\pm0.4$  in the control group. Angina attacks duration also decreased from 2.3 to 1.25 min in the main group. Significant reduction of IL-6 blood level from 16.6 (5.0; 22.5) to 6.5 (1.6; 12.7) pg/ml (p<0.05) and CRP blood level from 7.45 (2.56; 9.54) to 5.35(3.45; 6.23) mg/l (p<0.05) was observed in the main group (data is presented as median and interquartile range in the bracket). Blood levels of these inflammatory markers did not change significantly in the control group: IL-6 from 19.7 (7.3; 29.6) to 22.5 (13.6; 48.3) pg/ml, CRP from 6.85 (3.85; 8.23) to 7.05 (3.15; 9.12) mg/l. Treatment tolerability was comparable in the groups. Conclusion. Amlodipine is effective and safe antihypertensive agent. It reduces systemic pro-inflammation activity, which can promote atherosclerosis progression. Therefore, amlodipine can be recommended as first-line drug for the treatment of HT associated with DM and IHD.

Key words: amlodipine, arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, inflammatory markers.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):574-578

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arbabaeva@list.ru

В настоящее время для коррекции такого фактора сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия (АГ), широко используются пролонгированные антагонисты кальция (АК) группы дигидропиридинов, которые наряду с бета-адреноблокаторами (БАБ) применяются и как антиангинальные средства при лечении ИБС, прежде всего стабильной и вариантной (спонтанной) стенокардии.

Сведения об авторах:

**Тарасов Андрей Анатольевич** — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ВолгГМУ

**Давыдов Сергей Иванович** — к.м.н., доцент той же кафелры

**Безбородова Татьяна Анатольевна** — заочный аспирант той же кафедры, врач-эндокринолог

**Гордеева Мария Алексеевна** — заочный аспирант той же кафедры, врач-кардиолог

**Бабаева Аида Руфатовна** — д.м.н., зав.

той же кафедрой

Как известно, у АК третьего поколения описаны эффекты, которые позволяют рассматривать их как средства патогенетического воздействия на атерогенез при ИБС и сахарном диабете (СД) 2 типа. Современные исследования продемонстрировали положительное влияние амлодипина на эндотелиальную функцию (ЭФ), показатели липидного метаболизма и течение атеросклеротического процесса. Эти фармакологические эффекты связаны с потенцированием влияния эндогенного оксида азота, уменьшением действия эндотелина-1 на сосудистую стенку и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток за счёт снижения секреции тромбоцитарного фактора роста [3], а также с умеренным гиполипидемическим действием амлодипина [7]. Установлено, что некоторые АК, в том числе амлодипин, обладают антиоксидантными свойствами [6,8], способствующими коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) посредством увеличения продукции эндогенного оксида азота. Ряд исследований показал способность АК третьего поколения уменьшать экспрессию молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина и усиливать высвобождение брадикинина [4,5].

В последние годы особое внимание уделяется воспалительной теории патогенеза ИБС. Многочисленные исследования свидетельствуют о роли системного и локального воспаления в развитии коронарного атеросклероза. При этом было показано, что темпы прогрессирования атеросклероза, а также состояние атеросклеротической бляшки коррелируют с уровнем лабораторных маркеров воспаления: С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. Активно обсуждается роль воспаления и патогенеза сосудистых осложнений СД [1]. Установлено, что механизм диабетической ангиопатии связан не только с хронической гипергликемией, но и с иммуновоспалительным поражением сосудистой стенки. Эти данные являются основанием для применения тех лекарственных средств, которые обладают наряду с вазоактивным также и противовоспалительным эффектом.

С учетом наличия у АК плейотропных эффектов и положительного влияния на молекулярные механизмы атерогенеза, они могут рассматриваться как препараты выбора для лечения АГ у пациентов очень высокого риска, прежде всего при сочетании АГ с ИБС либо с СД 2 типа. В связи с этим перспективна возможность воздействия с помощью АК на механизмы воспаления, лежащие в основе прогрессирования ангиопатии при ИБС и СД. Вместе с тем, клинических исследований, направленных на оценку влияния терапии АК на показатели системного воспаления у пациентов АГ с ассоциированными состояниями, до настоящего времени проведено недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния антигипертензивной терапии с включением амлодипина на течение АГ и показатели системного воспаления у пациентов очень высокого риска, имеющих сочетание АГ с ИБС или СД 2 типа.

## Материал и методы

Исследование являлось открытым, рандомизированным, проспективным, сравнительным. В исследование были включены 60 больных с АГ 2-3 степени, имеющих ассоциированные клинические состояния в виде ИБС или СД 2 типа.

Критерием включения в исследование являлось наличие у больного АГ 2-3 степени (на момент включения) в сочетании со стабильной стенокардией II-III ФК или СД 2 типа, протекающем в среднетяжелой или тяжелой форме.

Не включались в исследование больные с нестабильным течением ИБС; эпизодом острого коронарного синдрома в течение последних 6 мес; больные СД 2 типа, нуждающиеся в инсулинотерапии; больные онкологическими заболеваниями и больные, отвечающие критериям невключения в клинические исследования в соответствии с требованиями GCP. В ходе исследования исключались больные, перенесшие острые воспалительные заболевания, и больные с низкой приверженностью лечению и обследованию. Протокол исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом при ВолгГМУ, больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Методом случайной выборки больные каждой группы были разделены на следующие подгруппы: основную, в которую были включены больные АГ в сочетании с ИБС (n=15) и больные АГ в сочетании с СД (n=15). Во вторую (контрольную) группу были также включены больные АГ в сочетании с ИБС (n=15) или СД 2 типа (n=15). Пациентам обеих групп проводилось лечение ингибиторами АПФ (преимущественно лизиноприлом), препаратами ацетилсалициловой кислоты, статинами (преимущественно симвастатином), БАБ (по показаниям), нитратами (при необходимости). Контроль СД обеспечивался приемом пациентами сульфаниламидов и/или метформина. В целом по объему и характеру сопутствующей терапии основные и контрольные группы достоверно не различались. Кроме этого пациенты основной группы получали амлодипин (Стамло М, Д-р Редди'с Лабораториз Лтд). Длительность наблюдения составляла от 6 до 8 нед, что было обусловлено необходимостью контроля за динамикой не только клинических и инструментальных данных, но и за лабораторными показателями, прежде всего маркерами системного воспаления. Назначение амлодипина в составе комбинированной терапии АГ проводили в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению АГ (цель — достижение «целевого» значения АД) в начальной дозе 5 мг/сут. При неэффективности стартовой терапии дозу амлодипина (Стамло М) увеличивали в первую очередь. Увеличение дозы проводили путем титрования и прекращали при достижении суточной дозы 10 мг, после чего начинали титрование доз других антигипертензивных препаратов. В случае если при повышении дозы других антигипертензивных препаратов целевых цифр АД не было достигнуто, допускалось повышение суточной дозы амлодипина до 15 мг.

Всем пациентам проводились стандартное клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальное исследование с определением уровня артериального давления (АД) по методу Короткова, суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с определением фракции выброса (ФВ ЛЖ) и диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ),

определение уровней общего холестерина (OX) и глюкозы сыворотки крови, микроальбуминурии (МАУ). Для больных со стенокардией дополнительно оценивались такие показатели, как средняя частота приступов стенокардии в день за последнюю нед, интенсивность ангинозной боли по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и продолжительность приступов в минутах. Для оценки активности системного воспаления у всех включенных в исследование больных изучали содержание интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  и СРБ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (диагностические наборы «Цитокин-ИФА-БЕСТ» и «СРБ-ИФА-БЕСТ»). В связи с тем, что нормальные значения цитокинов в популяции варьируют в зависимости от множества факторов [2], для объективизации оценки данных показателей было предварительно определено содержание ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 у 20 больных АГ, имеющих не более 1 дополнительного фактора риска и не страдающих ИБС и СД. За границу нормальных значений принимался верхний квартиль содержания цитокинов у лиц в этой группе.

В ходе исследования проводилась оценка эффективности и переносимости получаемой терапии.

Сравнение динамики полученных показателей в зависимости от характера распределения проводилось параметрическими и непараметрическими методами статистического анализа при уровне достоверности различий р<0,05. Данные представлены в виде М±т.

### Результаты

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрастно-половому составу и исходным клинико-лабораторным и инструментальным показателям.

За время наблюдения выбыли из исследования 15 пациентов по различным причинам, не связанным с не-

желательными явлениями от применения лекарственных препаратов. Завершили исследование 45 пациентов: 12 больных первой группы с АГ и ИБС и 13 больных с АГ и СД. В контрольной группе исследование завершили по 10 человек с АГ и ИБС или АГ и СД. Среднесуточная доза амлодипина в основной группе при ИБС составила  $7,25\pm0,32$  мг, при СД 2 типа  $-8,25\pm0,54$  мг. Данные по динамике основных клинико-лабораторных показателей за время наблюдения у пациентов различных подгрупп представлены в табл. 1 и 2.

Во всех группах у больных в течение 6-8 нед наблюдения на фоне назначенной терапии произошло снижение как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД. В основной группе у пациентов с ИБС САД и ДАД снизились в среднем соответственно на 17,1 $\pm$ 5,8 мм рт.ст. и 11,4 $\pm$ 4,0 мм рт.ст. (p<0,05), как и САД у пациентов с СД ( $\Delta$ 21,3 $\pm$ 7,0мм рт.ст). В контрольной группе при ИБС снижение систолического АД составило в среднем 13,6 $\pm$ 4,7 мм рт.ст. и носило достоверный характер. У пациентов с СД из контрольной группы снижение САД составило 14,8 $\pm$ 5,6 мм рт.ст. Для ДАД аналогичная динамика в основных подгруппах составила 11,4 $\pm$ 3,9 и 5,7 $\pm$ 5,1 мм рт.ст., в контрольных — 8,9 $\pm$ 5,3 и 5,2 $\pm$ 3,4 мм рт.ст., соответственно.

Эпизоды гипотонии по данным СМАД в процессе лечения в основной группе имели место у 3 (12%) больных, в контрольной группе — у 1 (5%) пациента. Данный эффект имел преходящий характер и ни в одном из случаев отмены антигипертензивных препаратов не потребовал.

Функциональные показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в ходе 6-8 нед терапии, ни в одной из групп достоверных изменений не претерпели.

На фоне терапии с включением препарата амлодипина Стамло М у пациентов с эпизодами стенокардии почти в 2 раза (с 2,3 до 1,25 мин) уменьшилась про-

Таблица 1. Динамика клинико-инструментальных показателей в исследуемых группах

Параметры	Основна	ая группа	Контрольная группа	
	ΑΓ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)
САД исходно, мм рт.ст.	155,3±6,4	150,9±7,2	155,5±4,8	156,1±5,3
САД после лечения, мм рт.ст.	138,2±5,2*	129,6±6,8*	141,9±4,6*	141,3±5,8
ДАД исходно, мм рт.ст.	92,4±4,3	91,2±5,3	91,3±5,5	88,6±5,2
ДАД после лечения, мм рт.ст.	81,0±3,6*	85,5±4,8	82,4±5,1	83,4±6,1
Эпизоды гипотонии по данным СМАД в ходе лечения, %	8,3±7,9	15,4±10,0	0	10,0±9,4
ФВ ЛЖ исходно, %	48,8±1,3	48,4±1,8	51,5±1,5	51,8±1,1
ФВ после лечения, %	51,0±1,4	49,5±1,3	52,0±2,0	51,1±1,3
Приступы стенокардии исходно, n/сутки	2,4±0,3	-	2,2±0,2	_
Приступы стенокардии после лечения, n/сутки	1,8±0,2	-	2,0±0,4	_
Интенсивность ангинозных болей по ВАШ исходно, баллы	2,35±0,3	-	2,30±0,3	_
Интенсивность ангинозных болей по ВАШ после лечения, баллы	1,3±0,1*	-	1,8±0,2	_
Продолжительность приступов стенокардии исходно, мин	2,3±0,6	_	2,1±0,3	_
Продолжительность приступов стенокардии после лечения, мин	1,25±0,1*	-	2,0±0,2	_
*- p<0,5 по сравнению с исходным значением				

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах

Параметры	Основна	Основная группа		Контрольная группа	
	АГ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)	
ОХС исходно, ммоль/л	5,3±0,8	5,4±0,6	5,5±1,1	6,0±0,7	
ОХ после лечения, моль/л	5,2±0,7	5,0±0,4	5,4±0,8	5,9±0,5	
Глюкоза (среднесуточная) исходно, ммоль/л	4,95±0,24	7,38±1,28	4,97±0,18	8,05±2,14	
Глюкоза (среднесуточная) после лечения, ммоль/л	5,06±0,32	6,82±1,12	5,04±0,24	7,48±2,04	
Количество больных с МАУ до лечения, n (%)	3 (25,0)	6 (46,2)	2 (20,0)	6 (60,0)	
Количество больных с МАУ после лечения, n (%)	2 (16,7)	6 (46,2)	2 (20,0)	6 (60,0)	

Таблица 3. Показатели, характеризующие активность системного воспаления на фоне проводимой терапии

Параметры		Основная группа		Контрольная группа
	АГ+ИБС (n=12)	АГ+СД (n=13)	АГ+ИБС (n=10)	АГ+СД (n=10)
ИЛ-1β исходно, пг/мл	97,5 (53,8; 133,7)	205,5 (145,0;240,3)	82,5 (45,5; 110,0)	210 (157,6; 262,5)
ИЛ-1β после лечения, пг/мл	87,4 (56,3; 117,5)	155 (53,8; 193,7)*	70,0 (46,3; 90,0)	185,5 (125; 247,4)
ФНО-α исходно, пг/мл	18,0 (7,6; 47,5)	35,5 (9,5; 62,3)	19,3 (9,8; 47,5)	39,3 (22,0; 79,9)
ФНО-α после лечения, пг/мл	12,7 (5,0; 19,5)*	23,5 (7,9; 49,5)*	22,5 (7,5; 46,3)	37 (17,3; 67,3)
ИЛ-6 исходно, пг/мл	16,6 (5,0; 22,5)	26,5 (12,4; 49,6)	19,7 (7,3; 29,6)	32,6 (15,4; 56,7)
ИЛ-6 после лечения, пг/мл	6,5 (1,6; 12,7)*	22,4 (15,5; 38,6)	22,5 (13,6; 48,3)	31,4 (15,8; 84,6)
СРБ исходно, мг/л <sup>а</sup>	5,65 (1,23; 7,86)	7,45 (2,56; 9,54)	4,56 (2,53; 6,20)	6,85 (3,85; 8,23)
СРБ после лечения, мг/л	4,2 (1,15; 6,23)	5,35 (3,45; 6,23)*	4,12 (3,10; 5,84)	7,05 (3,15; 9,12)

должительность приступов стенокардии. Кроме того, в этой же группе больными субъективно отмечено достоверное уменьшение интенсивности ангинозных болей по ВАШ. Динамика аналогичных показателей у больных ИБС из контрольной группы, не получающих препарат амлодипина Стамло М, достоверного характера не носила. При этом пациенты со стенокардией получали бета-адреноблокаторы в дозе, позволяющей достичь у них «целевых» значений ЧСС. Показатели уровня глюкозы, ОХ и частота встречаемости МАУ в целом имели тенденцию к улучшению во всех группах.

Динамика показателей, характеризующих активность системного воспаления в ходе исследования, представлена в табл. 3.

Как видно, уровни провоспалительных цитокинов, равно как и концентрация СРП, у больных в основных группах на фоне терапии, включающей препарат амлодипина Стамло М, снизились. В наибольшей степени уменьшилась (на 50,5 пг/мл; p<0,05) концентрация ИЛ-1 $\beta$  в основной группе у больных, страдающих СД, уровня ИЛ-6 у больных, имеющих признаки ИБС (на 10,1 пг/мл; p<0,05) и уровня ФНО- $\alpha$  в обеих группах (на 12 пг/мл и 5,3 пг/мл, соответственно; p<0,05). В основной группе у лиц, страдающих СД, в динамике достоверно на 2,1 мг/л снизился уровень СРБ в крови. В контрольных группах в течение 6-8 нед терапии уровни цитокинов и СРБ достоверно не изменились.

При анализе уровня провоспалительных цитокинов в группе больных АГ, имеющих не более 1 дополнительного фактора риска и не страдающих ИБС и СД,

медиана содержания в сыворотке ИЛ-1 $\beta$  составила 42,6 пг/мл, интерквартильный размах (22,6;58,4 пг/мл), ФНО- $\alpha$  — 10,3 пг/мл (2,4;14,8 пг/мл), ИЛ-6 — 11,4 пг/мл (3,4; 15,8 пг/мл). Таким образом, значения концентрации ИЛ-1 $\beta$  выше 58,4 пг/мл, ФНО- $\alpha$  выше 14,8 пг/мл и ИЛ-6 выше 15,8 пг/мл, соответственно, нами расценивались как повышенные, на основании чего нами была проанализирована динамика количества больных, имеющих повышенный уровень цитокинов в основной и контрольной группе.

Данные об относительном количестве больных в группах, имеющих повышенный уровень цитокинов до и после лечения с включением препарата амлодипина Стамло М, представлены на рис. 1.

Как можно видеть, в обеих основных группах на фоне терапии, включающей амлодипин, в течение 6-8 нед уменьшилось количество больных, имеющих повышенный уровень ИЛ-6 (p>0,05), в группе ИБС снизилось количество лиц с повышенным уровнем ФНО- $\alpha$  (p>0,05) и в основной группе больных СД уменьшилось число больных с повышенным уровнем ИЛ-1 $\beta$  (с 92,3% до 61,5%; p<0,05).

# Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что включение амлодипина в схему терапии способствовало не только достижению целевых цифр АД, но и существенному уменьшению симптомов стенокардии напряжения.

При оценке цитокинового статуса у больных АГ с со-

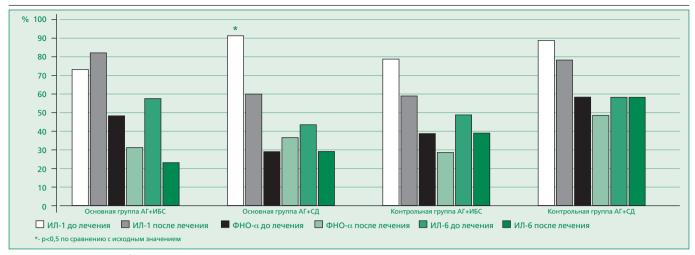


Рисунок 1. Процент больных с повышенным уровнем цитокинов в группах

путствующими ИБС и СД нами выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) в сыворотке крови, наиболее выраженное при СД 2 типа. Таким образом, и при ИБС, и при СД нами выявлены лабораторные признаки системного воспаления.

Добавление амлодипина (Стамло М) в схему стандартной терапии АГ при наличии ИБС дополнительно снижало систолическое АД в среднем на 3,5 мм рт.ст., при наличии СД — в среднем на 6,5 мм рт.ст., диастолическое давление при этом дополнительно снижалось соответственно на 2,5 мм рт.ст. и на 0,5 мм рт.ст. В процессе лечения АГ амлодипином в основной группе помимо антигипертензивного действия препарата нами в большинстве случаев отмечена достоверная положительная динамика лабораторных показателей, характеризующих системное воспаление, в виде уменьшения уровней провоспалительных цитокинов и СРБ.

В контрольных группах, где снижение АД в ходе 6-8-нед лечения было выражено в меньшей степени, достоверной положительной динамики лабораторных показателей, характеризующих системное воспаление, нами не отмечено. С учетом имеющихся литературных данных, подтверждающих наличие у антагонистов кальция противовоспалительных эффектов [4,5], а также на основании выявленной нами в ходе исследования положительной динамики провоспалительных цитокинов в группе амлодипина, можно предположить, что механизм антигипертензивного эффекта амлодипина помимо воздействия на медленные кальциевые каналы включает в себя влияние на эндотелиоциты, продуцирующие вазоактивные вещества. Медиаторы воспаления регулируют активность эндотелиоцитов с одной стороны [4,7], с другой — уровень медиаторов воспаления отражает степень эндотелиальной дисфункции.

### Заключение

Амлодипин показал себя как эффективный и достаточно безопасный антигипертензивный препарат, позволяющий повысить качество лечения АГ, сочетающейся со стабильными формами ИБС и СД 2 типа. Включение амлодипина в стандартную схему антигипертензивной терапии у данной категории больных позволяет добиться дополнительного снижения как САД, так и ДАД. Наряду с этим применение амлодипина позволяет влиять на иммунное воспаление, играющее важную роль в патогенезе сосудистых поражений при СД и ИБС. Как следует из полученных результатов, на фоне терапии с добавлением амлодипина у больных АГ с сопутствующим СД отмечено достоверное снижение уровня таких маркеров воспаления (СРБ,  $\Phi$ НО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), а у больных АГ с сопутствующей ИБС — уровня  $\Phi$ HO- $\alpha$  и ИЛ-6. Полученные результаты дают основание рекомендовать препарат амлодипина Стамло М для более эффективной терапии АГ у пациентов очень высокого риска, прежде всего при сочетании АГ с коронарным атеросклерозом и нарушениями углеводного обмена.

### Литература

- Babaeva A.R., Tarasov A.A., Bezborodova T.A., Zakhar'ina O.A. The conception of a systemic inflammation at pathogenesis of the diabetic angiopathy. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2010; 1 (33): 3-8. Russian (Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.А. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2010; 1 (33): 3-8).
- 2. Rjabicheva T.G., Varaksin N.A., Timofeeva N.V. et al. Comparison of kits for the determination of interleukin-1beta and interleukin-6 two different manufacturers. Citokiny i vospalenie 2007; 2: 70-72. Russian (Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В. и др. Цитокины и воспаление 2007; 2: 70-72).
- Berkels R., Taubert D., Bartels H., Breitenbach T., Klaus W., Roesen R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanismus. Pharmacology 2004; 70:39-45.
- Cominacini L., Pasini A.F., Pastorino A.M., et al. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhession molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. J Hypertens 1999;17:1837-41.
- Cominacini L., Garbin U., Fratta Pacini A. et al. Lacidipine inhibits the activation of the transcription factor NF-kappaB and the expression of adhesion molecules induced by pro-oxidant signals on endothelial cells. J Hypertens 1997;15:1633-40.
- Ding Y., Vaziri N.D. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil Up-Regulate Endothelial Nitric-Oxide Synthase Expression. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292: 606-609.
- Luscher T., Wenzel R., Moreau P., Takase H. Vascular protective effects of ACE inhibitors and calcium antagonists: Theoretical basis for a combination therapy in hypertension and other cardiovascular diseases. Cardiovasc Drugs Ther 1995; 9: 509-523.
- 8. Mason R.P., Mak I.T., Trumbore M.W., Mason P.E. Antioxidant properties of calcium antagonists related to membrane biophysical interactions. Am J Cardiol 1999;84:16L-22.

Поступила 20.09.2011 Принята в печать 04.10.2011