

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ АМЛОДИПИНОМ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

*Л.В. Ануфриева*

Харьковский национальный автономный университет имени В.Н. Каразина

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно наблюдали 46 пациентов с артериальной гипертензией I-III степени. Оценивали систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), общий индекс качества жизни (ОИКЖ) и показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (общая мощность спектра (TP) и отношение низко- и высокочастотной составляющей (СПБ)) до лечения, в острой фармакологической пробе и на фоне терапии амлодипином. У пациентов всех групп отмечено достоверное повышение ОИКЖ и высокий гипотензивный эффект амлодипина в группе пациентов с мягкой и умеренной АГ. В группе с тяжелой АГ удалось достичь целевого уровня только для ДАД. В ходе динамического наблюдения отмечено понижение TP во всех группах пациентов и разносторонние колебания СПБ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, антагонисты кальция, качество жизни, вариабельность сердечного ритма

Постановка проблемы в общем виде. Артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием среди лиц пожилого возраста, что сопряжено с ростом сердечно-сосудистых заболеваний и таких грозных осложнений, как инсульт и инфаркт миокарда [5]. Целью лечения АГ является не только снижение артериального давления (АД) и его контроль в течение суток, но, главное, повышение качества жизни пациентов. Несмотря на разноречивые мнения специалистов относительно использования препаратов группы антагонистов кальция (АК) [7], в последнее время появляются публикации о высокой эффективности и безопасности использования АК третьего поколения – амлодипина [8, 9]. Преимуществами препарата являются высокая гипотензивная и антиангинальная активность, безопасное использование у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с изолированной систолической гипертензией, отсутствие негативного влияния на липидный (экспериментальные данные о возможности замедления атеросклеротического поражения сосудистой стенки, особенно на ранних этапах) и углеводный обмен [2, 3], хорошая переносимость, удобный приём 1 раз в сутки и др.

Связь проблемы с важными научными и практическими заданиями. Работа выполнена в рамках НИР «Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма» МОН Украины, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. В публикациях и исследованиях последних лет все больше уделяется внимания

проблеме АГ, вопросам терапии, повышению качества жизни у этих пациентов. Несмотря на достигнутые успехи в этой области, поиск наиболее оптимального алгоритма лечения АГ продолжается.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Последние публикации, посвященные терапии АГ, мало отражают эффективность монотерапии амлодипином у лиц пожилого возраста, связь клинической эффективности препарата и качества и продолжительности жизни пациентов этой категории, влияние амлодипина на нейрогуморальную регуляцию, что широко изучается в настоящее время с помощью спектрального анализа (СА) вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Целью настоящей работы явилось повышение клинической эффективности монотерапии АГ амлодипином путем выявления взаимосвязи между гипотензивным эффектом препарата, влиянием на общий индекс качества жизни (ОИКЖ) и нейрогуморальную регуляцию (НГР) у пациентов старшей возрастной группы с АГ разных степеней в амбулаторных условиях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдали 46 пациентов (13 мужчин и 33 женщины) с АГ в возрасте от 53 до 76 лет, в среднем (62,93±5,79) года. Средняя продолжительность заболевания составила (10,49±9,91) лет. У 13 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 16 – умеренная, у 17 – тяжелая. У 24 пациентов установлена II стадия АГ и у 22 – III стадия АГ. У 18 пациентов выявлено сочетание АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), у 4

пациентов – сочетание АГ с сахарным диабетом 2-го типа. У всех пациентов диагностирована хроническая сердечная недостаточность II – III функционального класса (по критериям NYHA).

В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты с вторичной АГ.

До начала обследования пациенты, в течение 24 часов, не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов. О клинической эффективности терапии судили по изменениям общего индекса качества жизни (ОИКЖ), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и показателей ВСР.

ОИКЖ оценивали по шкале Ferrans & Power, который включает оценку индексов качества здоровья, социального и психологического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими.

Определение ЧСС и СА ВСР проводили при помощи компьютерного электрокардиографа "Cardiolab plus" в базальных условиях. Обработке подвергали средние 5 минут семиминутной мониторной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучали следующие показатели: TP – общая мощность спектра (мсек<sup>2</sup>); LF – мощность спектра в области низких (мсек<sup>2</sup>) и HF – высоких (мсек<sup>2</sup>) частот; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато/парасимпатический баланс (СПБ).

САД и ДАД измеряли по методу Короткова.

ОИКЖ определяли до начала и спустя 1 месяц после начала терапии, показатели САД, ДАД, ЧСС и ВСР - до начала терапии, в ОФП с амлодипином (до и через 90 мин после приема 5 мг препарата), а также через 1, 2 и 4 недели терапии.

Пациенты АГ получали амлодипин (эмлодин, фирмы «EGIS», Венгрия) в начальной суточной дозе 5 мг с последующим еже-

дневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время с увеличением ее при недостаточном гипотензивном эффекте до 10 мг.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – M и стандартное отклонение – δ). Достоверность различий между группами пациентов определяли с использованием непараметрического критерия знаков, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Существенные различия отмечены во всех группах пациентов по давности АГ, половому составу – в группе с мягкой АГ не было пациентов мужского пола. Во всех группах выявлено сочетание АГ с ИБС, сердечной недостаточностью.

Исходно ОИКЖ в группе пациентов с мягкой и умеренной АГ был примерно одинаковым и составил в среднем (100,0±7,6) и (100,4±3,8) баллов, соответственно. В группе с тяжелой АГ ОИКЖ был ниже и составил (91,3±6,7) баллов. Через месяц терапии отмечен достоверный рост ОИКЖ: для пациентов всех групп: с мягкой АГ до (117,08±8,06), для пациентов с умеренной АГ до (110,06±6,22), для пациентов с тяжелой АГ до (102,82±7,51). Оценивая рост ОИКЖ по итогам терапии по группам, можно отметить более позитивную динамику этого показателя в группе с мягкой АГ (прирост ОИКЖ составил 17%) и сходные изменения в группе с умеренной и тяжелой АГ, где прирост составил 10% и 12%, соответственно. Также повышению ОИКЖ способствовала положительная динамика ФК сердечной недостаточности. Так, уменьшилось количество пациентов с СН III ФК во всех группах и СН II ФК в группе с мягкой АГ (таблица 2).

Динамика САД и ДАД по группам пациентов представлена в таблицах 3, 4.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов с АГ до начала терапии

Показатели	Группы пациентов, (M, g, n)		
	Мягкая АГ	Умеренная АГ	Тяжелая АГ
Возраст, годы (M±δ)	62,1±4,6	62,9±4,8	56,2±21,9
Общее количество пациентов	13	16	17
Пол: М (количество человек)	—	6	6
Ж (количество человек)	13	10	11
Давность АГ, годы (M±δ)	4,8±6,9	8,7±5,6	16,2±12,1
Уровень САД (мм. рт. ст.)	150±3,9	163±4,7	198±11,7
Уровень ДАД (мм. рт. ст.)	86±5,6	90±6,0	95±15,2
Стадия АГ	I	—	—

	II	7	9	8
	III	6	7	9
ИБС		4	5	9
Сахарный диабет 2-го типа		—	2	2
Сердечная недостаточность I ФК		—	—	—
Сердечная недостаточность II ФК		7	10	10
Сердечная недостаточность III ФК		6	6	7

Таблица 2

## Функциональный класс СН через месяц терапии амлодипином

ФК сердечной недостаточности	Группы пациентов, n		
	Мягкая АГ	Умеренная АГ	Тяжелая АГ
Сердечная недостаточность I ФК	3	—	—
Сердечная недостаточность II ФК	6	11	13
Сердечная недостаточность III ФК	4	5	4

Таблица 3

## Динамика САД (мм. рт.ст) у пациентов разных групп

Этапы наблюдения	Группы пациентов		
	Мягкая АГ (M ± δ)	Умеренная АГ (M ± δ)	Тяжелая АГ (M ± δ)
До лечения	150±3,9	163±4,7	198±11,6
ОФП	143±7,7	158±4,9	192±12,0
1 неделя терапии	133±12,31*	140±14,7*	176±14,5*
2 неделя терапии	132±38,0*	138±12,6*	165±13,5*
4 неделя терапии	128±8,7*	130±10,3*	160±15,0*

\* - P&lt;0.05 по сравнению с данными до начала терапии

Таблица 4

## Динамика ДАД (мм. рт.ст) у пациентов разных групп

Этапы наблюдения	Группы пациентов		
	Мягкая АГ (M ± δ)	Умеренная АГ (M ± δ)	Тяжелая АГ (M ± δ)
До лечения	86±5,6	90±6,0	95±15,2
ОФП	82±4,4*	87±5,7*	92±14,8
1 неделя терапии	83±5,7	82±7,7*	89±8,9*
2 неделя терапии	82±7,2*	81±5,5*	84±7,8*
4 неделя терапии	79±5,7*	80±5,6*	85±7,6*

\* - P&lt;0.05 по сравнению с данными до начала терапии

Анализируя приведенные данные, можно отметить гипотензивный эффект амлодипина у пациентов со всеми степенями АГ. Уже в ОФП отмечалось снижение САД и ДАД: у пациентов с мягкой АГ – на 5% и 4,7%; с умеренной АГ – на 3,3% и 3,9%; с тяжелой АГ – на 3,2% и 2,8% соответственно. Через 1 неделю терапии снижение САД в группах пациентов составило 11,4%, 14,4% и 11,2%. В группе с мягкой АГ ДАД сохранялось стабильным на протяжении первых двух недель терапии. Через 1 неделю терапии у пациентов с умеренной АГ снижение ДАД составило 8,3%, у пациентов с тяжелой АГ – 6,9%. Через 2 недели терапии снижение САД составило 12,1%, 15,6%, 16,6% по группам, соответственно. Снижение ДАД через 2 недели терапии для пациентов с умеренной АГ составило 9,6%, для пациентов с тяжелой АГ – 11,3%. За 4 недели терапии снижение САД у пациентов с мягкой АГ составило 14,9%, у пациентов с умеренной АГ – 20,4%, у пациентов с тяжелой АГ – 19,2%. Снижение ДАД составило 8,4%, 10,7%, 10,8% соответственно. Необходимо отметить разную эффектив-

ность амлодипина на САД и ДАД. Отмечен более выраженный гипотензивный эффект на ДАД. Так, целевое снижение ДАД у пациентов всех групп было достигнуто на 2 неделе терапии, в то время как снижения САД до нормальных цифр удалось достичь у пациентов с мягкой и умеренной АГ на 2 – 3 неделе терапии и в выбранной дозе препарата не удалось достичь у пациентов с тяжелой АГ.

Исходно ТР во всех группах пациентов существенно не отличалась. В ходе ОФП отмечено понижение ТР по сравнению с исходным значением в группе пациентов с мягкой и тяжелой АГ. В группе пациентов с умеренной АГ наблюдалось недостоверное повышение ТР в ОФП. В ходе лечения отмечено понижение ТР во всех группах пациентов. Более низкие показатели отмечались у пациентов с мягкой АГ, где понижение ТР по итогам терапии через 4 недели составило 35,5% по сравнению с исходным значением. В группе пациентов с умеренной АГ понижение ТР составило 23,0%, в группе пациентов с тяжелой АГ – 14,6% (таблица 5).

Таблица 5

## Динамика ТР и LF/HF у пациентов разных групп

Этапы наблюдения	ТР, мсек <sup>2</sup> (M±δ)			LF/HF (M±δ)		
	Мягкая АГ	Умеренная АГ	Тяжелая АГ	Мягкая АГ	Умеренная АГ	Тяжелая АГ
До лечения	673,3±423,0	683,7±454,5	633,1±439,1	3,2±3,2	1,7±1,9	2,0±2,3
ОФП	605,1±226,7	782,9±461,5	607,5±317,0	3,8±2,8	2,0±2,4	1,7±2,8
1 неделя терапии	483,0±296,2	526,7±426,9	512,1±409,9	2,0±1,3	2,0±1,9	1,6±1,3
2 недели терапии	520,2±201,5	397,4±311,4	425,9±294,5	3,3±3,2	1,5±0,9	1,5±1,3
4 недели терапии	434,1±198,5	526,3±350,7	540,8±496,8	3,2±2,3	1,7±1,7	1,6±1,4

Исходно и в ходе динамического наблюдения изменения СПБ в сравниваемых группах пациентов были различными. На начало наблюдения наибольшее значение СПБ отмечалось в группе пациентов с мягкой АГ, а наименьшее – в группе с умеренной АГ. В ОФП в этих группах отмечен его рост на 16,1% и 18,9%, соответственно. У пациентов с тяжелой АГ СПБ снизился на 16,1%. Через 1 неделю терапии СПБ значительно не изменился в группах с умеренной и тяжелой АГ и снизился на 37,5% в группе с мягкой АГ. Через 2 недели терапии отмечены рост СПБ до исходного уровня в группе пациентов с мягкой АГ, понижение СПБ на 13,6% в группе пациентов с умеренной АГ и стабилизация значения СПБ в группе пациентов с тяжелой АГ. Через 4 недели терапии СПБ возвратился к исходному уровню в группе с мягкой и умеренной АГ, а в группе с тяжелой АГ отмечено снижение на 20% по сравнению с исходным уровнем (таблица 5).

Полученные результаты подтвердили высокий гипотензивный эффект монотерапии амлодипином у пациентов старшей возрастной группы с мягкой и умеренной АГ [1,4]. Для пациентов с тяжелой АГ монотерапия амлодипином оказалась недостаточной для достижения целевого уровня АД, что подтверждается рекомендациями ЕОГ и ЕОК за 2003г [6], в соответствии с которыми в таких случаях лечение должно начинаться с комбинации гипотензивных препаратов. Гипотензивный эффект амлодипина сопровождался достоверным повышением ОИКЖ пациентов во всех группах, более значимым в группе пациентов с мягкой АГ.

С низкой ТР и ростом СПБ у больных с АГ связывают риск сосудистых катастроф, более частые и серьезные осложнения [10]. Наблюдавшееся поэтому нами некоторое ее снижение, которое хотя и было недостоверным, тем не менее, требует пристального внимания. Особенно это касается пациентов с мягкой АГ, у которой по итогам терапии

СПБ оставался на высоких цифрах. Найденное понижение СПБ у пациентов с тяжелой АГ и его сохранение на удовлетворительном уровне – с умеренной АГ должно расцениваться положительно.

## ВЫВОДЫ

1. Монотерапия амлодипином у пациентов старшей возрастной группы с мягкой и умеренной АГ позволяет достичь целевого снижения САД на 3 неделе и ДАД на 2 неделе терапии.
2. Монотерапия амлодипином у пациентов старшей возрастной группы с тяжелой АГ позволяет достичь целевого снижения только ДАД. Для достижения целевого уровня САД необходима комбинация гипотензивных средств с начала терапии.
3. Монотерапия амлодипином у пациентов старшей возрастной группы с АГ всех степеней приводит к достоверному росту ОИКЖ, более выраженному в группе пациентов с мягкой АГ.
4. Монотерапия амлодипином оказывает разносторонние влияния на НГР, выражающуюся в понижении ТР у пациентов всех степеней АГ, незначительных колебаниях СПБ у пациентов с мягкой и умеренной АГ и его понижении у пациентов с тяжелой АГ, что предполагает обязательный контроль ВСР на всех этапах терапии.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данном направлении с учетом других факторов, таких как стадия АГ, сопутствующая патология (ИБС, СН, сахарный диабет), пол и возраст. Специального внимания требует поведение спектральных показателей ВСР на этапах лечения АГ амлодипином.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К. и др. // Укр. кардіол. журн. - 2001. - № 4. - С. 43-48.
2. Жарінов О.Й. // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 1 (додаток). - С. 45-54.
3. Сіренко Ю.М. // Артеріальна гіпертензія. - 2002. - С. 48-49.
4. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Миронова О.В., и др. // Український кардіологічний журнал. - 2003 (додаток). - № 1. - С. 41-44.
5. Braunwald E. Heart disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. Fifth Edition. USA. W.B. Saunders Company 1997.
6. Guidelines Committee. // J. Hypertension. - 2003. - Vol. 21. - P. 1011-1053.
7. Leenen F.H., Fournay A., Notman G., et al. // Brit. J. Clin. Pharmacology. - 1996. - Vol. 41. - P. 83-88.
8. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.
9. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.N., et al. // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1949-1954.
10. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Eur Heart J. - 1996. - № 17. - P. 354-81.

## ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МОНОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНИХ СТУПЕНІВ АМЛОДИПІНОМ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ

*Л.В. Ануфрієва*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

### РЕЗЮМЕ

Амбулаторно спостерігали 46 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) I-III ступеня. Оцінювали показники систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ), частоту серцевих скорочень, загальний індекс якості життя (ЗІЯЖ) і показники спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (загальна потужність (ЗП) спектру та співвідношення між низько- та високочастотними складовими (СПБ)) до лікування, у гострій фармакологічній пробі та на фоні терапії амлодипіном. У пацієнтів усіх груп відзначено достовірне підвищення ЗІЯЖ та високий гіпотензивний ефект амлодипіну в групі пацієнтів з м'якою та помірною АГ. У групі з тяжкою АГ вдалось досягнути цільового рівня тільки для ДАТ. У ході динамічного спостереження відзначено зниження ЗП в усіх групах пацієнтів та різноманітні коливання СПБ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, антагоністи кальцію, якість життя, варіабельність серцевого ритму

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF AMLODIPIN MONOTHERAPY AT ADVANCED IN YEARS PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT DEGREES IN OUT-PATIENT STAGE

*L.V. Anufrieva*

V.N. Karazin Kharkov National University

### SUMMARY

Forty six patients with arterial hypertension (AH) I-III stages were investigated in out-patient department. Estimated parameters were levels of systolic and diastolic blood pressures (SBP, DBP), heart rate, general index of quality of life (GIQL) and parameters of heart rate variability (total power (TP) and low- and high-frequency ratio (LF/HF)). Patients were evaluated before treatment, during the therapy and in acute pharmacological test with amlodipin. It was shown that all patients had significant increase of GIQL and decrease of TP. Effective decrease of SBP and DBP was found in patients with mild and moderate AH. Patients with severe AH had only depressed DBP. During the dynamic observation it was defined the decrease of total power in all patients' groups and various LF/HF fluctuations.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, calcium channel blockers, quality of life, heart rate variability