

## ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИФЕДИПИНА GITS У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Адашева Т.В., Задионченко В.С.<sup>\*</sup>, Федорова И.В., Терехова Т.М., Ли В.В.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

### Резюме

Обследовано 40 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) различной степени тяжести. Все больные в качестве антигипертензивной терапии получали нифедипин GITS в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом. Продолжительность терапии составила 6 месяцев. Помимо хорошей антигипертензивной эффективности, установлены выраженные органопротективные свойства препарата. Кардиопротективный эффект выразался в уменьшении гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и диастолической дисфункции в сочетании с коррекцией патологических типов геометрии ЛЖ. Вазопротективное воздействие характеризовалось коррекцией патологических типов микроциркуляции на фоне терапии. Также показано улучшение функционального состояния сетчатки.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, нифедипин GITS, микроциркуляция, сетчатка.

В последние годы значительно расширились наши представления о механизмах развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенное артериальное давление рассматривается как один из наиболее мощных факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Современные взгляды на развитие АГ и новые подходы к патогенетически обоснованному лечению определяют необходимость поиска путей для ранней диагностики патологических процессов в различных органах и системах. В современных национальных и европейских рекомендациях по ведению АГ постоянно обновляется система стратификации сердечно-сосудистого риска с включением новых факторов риска (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена), характеристик поражения органов-мишеней (микроальбуминурия, состояние сосудистой стенки, лодыжечно-плечевой индекс и т. д.) [1, 2]. Еще до недавнего времени глаз считался органом-мишенью при артериальной гипертонии в связи со специфичностью офтальмоскопических изменений, имеющих прогностическое значение. Но в последнее время в связи с увеличением эффективности гипотензивной терапии удалось сократить частоту случаев злокачественного течения заболевания, одним из проявлений которого является ретинопатия 3 и 4 стадии (отек соска зрительного нерва, кровоизлияния и экссудаты). В настоящее время отсутствует консенсус в трактовке ретинальных изменений при АГ. В европейских рекомендациях по ведению АГ (ESH/ESC 2003, 2007) и в национальных рекомендациях по АГ (ВНОК 2004, 2008) орган зрения исключен из перечня органов-мишеней при АГ, а 3 и 4 степени гипертонической ретинопатии отнесены к ассоциированным клиническим состояниям [1, 2].

Поэтому представляется актуальной комплексная оценка состояния органов-мишеней и влияние на них

антигипертензивной терапии, в частности — исследование функциональных симптомов гипертонической ретинопатии, предшествующих изменениям на глазном дне, что, возможно, подтвердит преждевременность исключения органа зрения из списков органов-мишеней.

В соответствии с вышеизложенным представляется важным исследование периферического микроциркуляционного и органа зрения при различной степени тяжести АГ и на фоне терапии с определением дополнительных критериев эффективности антигипертензивной терапии.

### Материал и методы

Было обследовано 40 больных с 1, 2 и 3-й степенью повышения артериального давления, из них 12 мужчин и 28 женщин в возрасте  $56,4 \pm 3,7$  лет (8 больных — АГ1, 18 — АГ2 и 14 больных — АГ3). Длительность течения артериальной гипертонии составляла  $18,3 \pm 5,7$  лет. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Не менее чем за две недели до включения больных в исследование отменялись все гипотензивные препараты. Пациенты получали ОСМО-Адалат — нифедипин GITS (производитель — компания Байер, “Шеринг Фарма”, Германия) — антагонист кальция замедленного высвобождения. Начальная доза нифедипина GITS составляла 30 мг/сут. В зависимости от уровня офисного АД больным увеличивали дозы нифедипина GITS до 60 мг/сут., а, при необходимости, в дальнейшем комбинировали нифедипин GITS с гидрохлортиазидом в дозе 12,5–25 мг/сут.

В начале и в конце наблюдения проводились следующие исследования: суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (ABPM-02 Meditech, Венгрия); состояние микроциркуляции оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП “ЛАЗМА”,

Россия). Эхокардиографическое исследование проводилось в двухмерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе Vivid 3 Expert фирмы GE Medical Systems. Определяли показатели систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Индекс относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ определяли по формуле A. Ganau: индекс  $ОТС = (МЖП + 3СЛЖ) / КДР$ . Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили по формуле “площадь-длина”, Simpson. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D. Dobios. На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: нормальная геометрия —  $ИММЛЖ \leq N$ ,  $ОТС < 0,45$ ; концентрическое ремоделирование —  $ИММЛЖ \leq N$ ,  $ОТС \geq 0,45$ ; концентрическая гипертрофия —  $ИММЛЖ > N$ ,  $ОТС \geq 0,45$ ; эксцентрическая гипертрофия —  $ИММЛЖ > N$ ,  $ОТС < 0,45$ .

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование. Для оценки функционального состояния зрительного анализатора исследовалась топография цветовой и контрастной чувствительности, которая проводилась с помощью метода цветовой и контрастной статической кампиметрии, реализованного на базе оригинального программного комплекса “Оффон” (Научно-медицинская фирма “МБН”, г. Москва, авторы программы — Шамшинова А.М., Петров А.С.) [3]. Оценка цветовой и контрастной чувствительности проводилась по времени сенсомоторной реакции (СМР), которое измерялось в миллисекундах, с представлением результатов исследования в виде гистограммы зависимости времени СМР от яркости стимула в каждой исследуемой области поля зрения. Время СМР регистрировалось с момента появления стимула до момента нажатия на клавишу. Стимулы предъявлялись на экране монитора в области 1°, 5° и 10° в случайном порядке с различным временным интервалом; размеры стимулов при исследовании контрастной чувствительности увеличивались от центра к периферии в соответствии с увеличением размера рецептивных полей. Длительность стимула составляла 0,3 секунды (300 мс) — 1,5 секунды (1500 мс). В связи с различием времени СМР при исследовании цветовой и контрастной чувствительности были использованы следующие схемы:

1. На сером фоне экрана монитора предъявлялись ахроматические стимулы, равные фону по яркости, темнее и светлее фона.

2. На сером фоне предъявлялись зеленые, красные и голубые стимулы разной насыщенности и разной яркости (равные фону по яркости, темнее и светлее фона).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью программного обеспечения програм-

мы “Stadia” и компьютерных программ Excel 7. Степень достоверности определялась на уровне значимости меньше 0,05.

### Результаты и обсуждение

На фоне терапии у 90 % больных были достигнуты целевые цифры артериального давления, у остальных больных наблюдалась удовлетворительная клиническая эффективность терапии. В процессе титрации препарата для достижения полного гипотензивного эффекта 7 больных (17,5 %) остались на первоначальной дозе 30 мг нифедипина GITS (все больные АГ1), 15 больным (37,5 %) понадобилась комбинация с 12,5 мг гидрохлортиазида (АГ1-1 и АГ2-14 пациентов) и 12 больным (30 %) доза гидрохлортиазида была увеличена до 25 мг (АГ2-4 и АГ3-8 пациентов). 6 больных получали комбинацию 60 мг нифедипина GITS с 25 мг гидрохлортиазида, из них у 4 больных не удалось достигнуть целевых цифр артериального давления (все больные АГ3).

Исследование морфо-функциональных показателей ЛЖ проводилось в исходе и через 6 месяцев терапии. До начала лечения оценивались показатели у всей группы в целом; у больных с гипертрофией миокарда и у пациентов с исходно нарушенной диастолической функцией левого желудочка по 1 типу (2 и 3 типов выявлено не было).

Во всех группах на фоне 6 — месячного лечения отмечено уменьшение объемных показателей, размеров и толщины стенок левого желудочка (ЛЖ). Наблюдалась тенденция к увеличению ФВ. Отмечалось увеличение индекса ударного объема ЛЖ на 5,4% ( $p < 0,05$ ) при уменьшении общего периферического сопротивления на 24,8% ( $p < 0,01$ ). У 18 (45%) больных имела место исходная гипертрофия и у 22 (55%) — диастолическая дисфункция ЛЖ. На фоне терапии отмечен прирост на 16,4% ( $p < 0,05$ )  $V_E$ , увеличилось отношение  $V_E/V_A$  на 23,6% ( $p < 0,01$ ), уменьшилось IVRT на 25,0% ( $p < 0,001$ ). Уменьшение толщины ЗСЛЖ составило 11,3% ( $p < 0,05$ ), МЖП — 12,5% ( $p < 0,05$ ). Следовательно, можно сделать вывод о регрессе гипертрофии и улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне 6- месячной терапии нифедипином GITS (табл. 1).

С увеличением степени повышения АД появляются наиболее неблагоприятные типы геометрии ЛЖ — концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, отсутствует нормальная геометрия ЛЖ, что отражает влияние повышенного АД на состояние ЛЖ как органа-мишени при артериальной гипертонии.

Шестимесячная терапия нифедипином GITS приводила к 100% восстановлению нормальной геометрии ЛЖ среди пациентов с 1-й степенью АГ. Среди пациентов со 2-й и 3-й степенью АГ произошло уменьшение концентрической гипертрофии и ремоделирования, однако наиболее неблагоприятная,

Таблица 1

## Динамика морфо-функциональных параметров сердца у больных с АГ на фоне лечения нифедипином GITS

| Показатель                                                           | До лечения | После лечения | $\Delta\%$ |
|----------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------|
| Все больные (n=40)                                                   |            |               |            |
| передне-задний размер ЛП, см                                         | 3,54±0,02  | 3,51±0,04     | -0,8       |
| индекс ударного объема, мл/м <sup>2</sup>                            | 41,82±2,1  | 44,1±1,6*     | 5,4*       |
| сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>                               | 2,82±0,71  | 2,74±0,58     | -2,8       |
| ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>                                         | 1878±119   | 1412±110**    | -24,8**    |
| фракция выброса, %                                                   | 65,72±1,8  | 66,4±2,1      | 1,03       |
| степень укорочения передне-заднего размера ЛЖ, %                     | 37,2±1,1   | 39,1±0,8      | 5,1        |
| скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (VCF)              | 0,87±0,07  | 1,14±0,03**   | 31,0**     |
| КДО, мл/см <sup>2</sup>                                              | 124,7±1,1  | 118,2±0,08*   | -5,2*      |
| КДР, см                                                              | 5,2±0,07   | 4,9±0,09*     | -5,8*      |
| КСО, мл/см <sup>2</sup>                                              | 48,2±1,3   | 44,4±1,1*     | -7,9*      |
| КСР, см                                                              | 3,9±0,06   | 3,7±0,03      | -5,1       |
| Больные с гипертрофией миокарда ЛЖ (n=18)                            |            |               |            |
| толщина ЗС, диаст., см                                               | 1,15±0,02  | 1,02±0,05*    | -11,3*     |
| толщина МЖЖП, см                                                     | 1,12±0,03  | 0,98±0,01*    | -12,5*     |
| масса миокарда ЛЖ, г                                                 | 246,2±12,2 | 238,4±13,1    | -3,2       |
| индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>                                        | 128,4±4,6  | 121,3±3,8     | -5,5       |
| Больные с исходно нарушенной диастолической функцией ЛЖ (n=22)       |            |               |            |
| максимальная скорость раннего наполнения (V <sub>E</sub> ), м/с      | 0,67±0,03  | 0,78±0,04*    | 16,4*      |
| максимальная скорость предсердного наполнения (V <sub>A</sub> ), м/с | 0,72±0,01  | 0,67±0,02*    | -6,9*      |
| отношение V <sub>E</sub> /V <sub>A</sub>                             | 0,89±0,01  | 1,1±0,03**    | 23,6**     |
| время изоволюметрического расслабления (IVRT), мс                    | 0,12±0,001 | 0,09±0,002*** | -25,0***   |

Примечание: р- достоверность различий показателей по сравнению с исходным уровнем (\*p<0,05, \*\*<0,01).

эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, сохранялась в прежнем объеме (табл. 2).

Установлено, что в патофизиологии АГ микроциркуляция играет ведущую роль [4,5]. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что состояние эндотелия, тканевая перфузия определяют функциональный резерв органов-мишеней при АГ. Показано, что микроциркуляторные и эндотелиальные нарушения играют основную роль в возникновении и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ — формирование гипертонического сердца со снижением коронарного резерва; изменения в клубочках с нарушением гломерулярной фильтрации; патология церебральной и ретинальной перфузии [6,7]. Таким образом, эндотелий и микроциркуляторное русло вне зависимости от органной принадлежности можно считать органом-мишенью при АГ.

При проведении ЛДФ-граммы оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), амплитуду низкочастотных (LF), высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний кровотока, определяли внутрисосудистое сопротивление (ACF/ПМ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ=ALF/ACF+AHF) и показатель микрососудистого тонуса (СКО/ALF).

Нифедипин GITS у пациентов с гиперемическим и гиперемически-спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (ГТМ) оказывает спазмо-

литическое действие, снижая внутрисосудистое сопротивление на 12,0% (p<0,05). Происходило снижение миогенного тонуса (LF) у больных с сочетанным гиперемически-спастическим ГТМ на 15,1% (p<0,05). Имелась тенденция к его снижению у больных с гиперемическим ГТМ. Эта динамика свидетельствует об усилении явлений гиперемии при исчезновении спазма приносящих сосудов, увеличении притока крови в микроциркуляторное русло. Прирост ИЭМ у больных гиперемическим ГТМ составил 9,4% (p<0,05), снижение ПМ — 10,1% (p<0,05). Показатель пульсовых колебаний кровотока (CF) в процессе лечения больных гиперемически-спастическим ГТМ при его исходно заниженных значениях увеличивается на 37,2% (p<0,01) (табл. 3).

В группе больных со спастическим ГТМ снижение показателя быстрых колебаний кровотока (HF) составило 20,8% (p<0,01). Прирост ИЭМ, повышение реологического фактора, влияние на низкоамплитудные пульсовые колебания (CF) были недостоверными. Отмечено снижение миогенного тонуса микрососудов на 23% (p<0,01) с одновременным усилением нейрогенных влияний на 13,0% (p<0,05). Прирост ПМ у больных со спастическим ГТМ составил 30,7% (p<0,01) (табл. 3).

У пациентов с нормоциркуляторным ГТМ наблюдалась положительная динамика ПМ, ИЭМ, показате-

Таблица 2

## Изменение типов геометрии левого желудочка на фоне лечения нифедипином GITS

| Тип геометрии левого желудочка, % | 1 степень АГ (n=8) |     | 2 степень АГ (n=18) |      | 3 степень АГ (n=14) |      |
|-----------------------------------|--------------------|-----|---------------------|------|---------------------|------|
|                                   | 1                  | 2   | 1                   | 2    | 1                   | 2    |
| нормальная геометрия              | 75,0               | 100 | 22,2                | 33,3 |                     |      |
| концентрическое ремоделирование   | 25,0               |     | 27,8                | 27,8 | 7,1                 | 28,6 |
| концентрическая гипертрофия       |                    |     | 38,9                | 27,8 | 64,3                | 42,8 |
| эксцентрическая гипертрофия       |                    |     | 11,1                | 11,1 | 28,6                | 28,6 |

Примечание: 1 — до лечения, 2 — после лечения.

Таблица 3

## Динамика показателей микроциркуляции на фоне терапии нифедипином GITS

| N=40                         | Показатель микроциркуляции ПМ (перф.ед) |             | Активный механизм флаксомаций             |                                              | Пассивный механизм флаксомаций                    |                                                | Внутри-сосудистое сопротивление (реологический фактор) ACF/ ПМ x 100 % (%) |             | Индекс флаксомаций ИЭМ= ALF/ ACF+ AHF (%) |             |         |           |            |              |
|------------------------------|-----------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|-------------|---------|-----------|------------|--------------|
|                              |                                         |             | Нейрогенная активность $\delta$ / ALF (%) | Миогенная активность ALF / 3 СКО x 100 % (%) | Сердечный ритм флуктуаций ACF / 3 СКО x 100 % (%) | Респираторный ритм флуктуаций AHF/3СКО x 100 % |                                                                            |             |                                           |             |         |           |            |              |
| Норма                        | 12,0±0,60                               |             | 0,92±0,15                                 | 41,0±2,1                                     | 25,7±1,7                                          | 13±1,6                                         | 4,9±0,20                                                                   | 1,5±0,20    |                                           |             |         |           |            |              |
| Терапия                      | 1                                       | 2           | 1                                         | 2                                            | 1                                                 | 2                                              | 1                                                                          | 2           | 1                                         | 2           |         |           |            |              |
| Гиперемический тип (n=15)    | 17,9±0,3                                | 16,1 ±0,4*  | 0,77 ± 0,04                               | 0,72 ± 0,03                                  | Гиперемия n=8                                     |                                                |                                                                            |             | 16,8±0,7                                  | 17,7±1,3    | 5,0±0,3 | 4,4±0,3 * | 0,96± 0,03 | 1,05± 0,01 * |
|                              |                                         |             |                                           |                                              | 31,3±1,1                                          | 29,0±1,6                                       | 32,7±0,7                                                                   | 30,5±1,1    |                                           |             |         |           |            |              |
|                              |                                         |             |                                           |                                              | Гиперемия и спазм n=7                             |                                                |                                                                            |             |                                           |             |         |           |            |              |
|                              |                                         |             |                                           |                                              | 45,7±0,9                                          | 38,8±1,0*                                      | 20,7±0,9                                                                   | 28,4±1,0 ** |                                           |             |         |           |            |              |
| Нормоциркуляторный тип (n=4) | 12,3±0,                                 | 12,8±0,2    | 0,88±0,01                                 | 0,91±0,03                                    | 42,0±0,5                                          | 39,6±0,3                                       | 20,0±2,3                                                                   | 20,1±2,3    | 13,5±0,7                                  | 13,8±0,8    | 4,8±0,1 | 4,9±0,2   | 1,23±0,02  | 1,32±0,03    |
| Спастический тип (n=21)      | 9,7±0,4                                 | 12,7±0,3 ** | 0,77±0,02                                 | 0,87±0,02 *                                  | 49,8±0,6                                          | 40,5±0,6 **                                    | 22,4±1,2                                                                   | 23,4±1,1    | 19,2±1,2                                  | 15,2±1,1 ** | 5,3±0,1 | 4,9±0,2   | 1,16±0,03  | 1,25±0,02    |

Примечание: 1 — до лечения, 2 — после лечения. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Для расчета различий до и после лечения использован t критерий Стьюдента (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

теля быстрых колебаний кровотока (HF), амплитуды вазомоторных колебаний (LF). Достоверной динамики показателей микроциркуляции при проведении функциональных проб внутри этой группы выявлено не было.

Исходное изменение показателя функциональной дыхательной пробы в виде снижения ПМ более чем на 50%, имело место у больных сочетанным спастико-

ко-гиперемическим ГТМ. Терапия нифедипином GITS приводила к нарастанию степени кровотока на 53,3% ( $p < 0,01$ ), что связано с вазодилатирующим эффектом препарата.

До проведения окклюзионной пробы все пациенты с гиперемическим и спастико-гиперемическим ГТМ имели исходно повышенный dM — на 29,1% ( $p < 0,05$ ). Терапия нифедипином GITS приводила к

Таблица 4

Динамика гемодинамических типов микроциркуляции (%) у больных с АГ на фоне терапии нифедипином GITS

| Типы                    | АГ1  |       | АГ2  |       | АГ3  |       |
|-------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|
|                         | до   | после | до   | после | до   | после |
| Нормоциркуляторный      | 37,5 | 87,5  | 5,5  | 33,3  | -    | 14,3  |
| Спастический            | 50   | -     | 50   | 25    | 57,2 | 42,7  |
| Спастико-гиперемический | -    | -     | 27,8 | -     | 21,4 | -     |
| Гиперемический          | 12,5 | 12,5  | 16,7 | 41,7  | 21,4 | 43    |

уменьшению dM на 14,5% ( $p < 0,05$ ). Резерв капиллярного кровотока (РКК) в группе больных с гиперемическим и смешанным спастико-гиперемическим ГТМ исходно был ниже нормы на 13% ( $p < 0,01$ ). На фоне терапии среди пациентов с гиперемическим и гиперемически-спастическим ГТМ прирост РКК был недостоверным.

Следовательно, терапия нифедипином GITS приводит к улучшению тканевой перфузии у пациентов преимущественно со спастическим, спастико-гиперемическим ГТМ за счет модулирующего воздействия на активный и пассивный механизмы регуляции кровотока, где все же прослеживается некоторое превалирование активных процессов (вазомоторная активность, сосудистый тонус) над пассивными (синхронизация сердечных, дыхательных ритмов, скоростей потока эритроцитов). У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции отсутствуют достоверные изменения показателей.

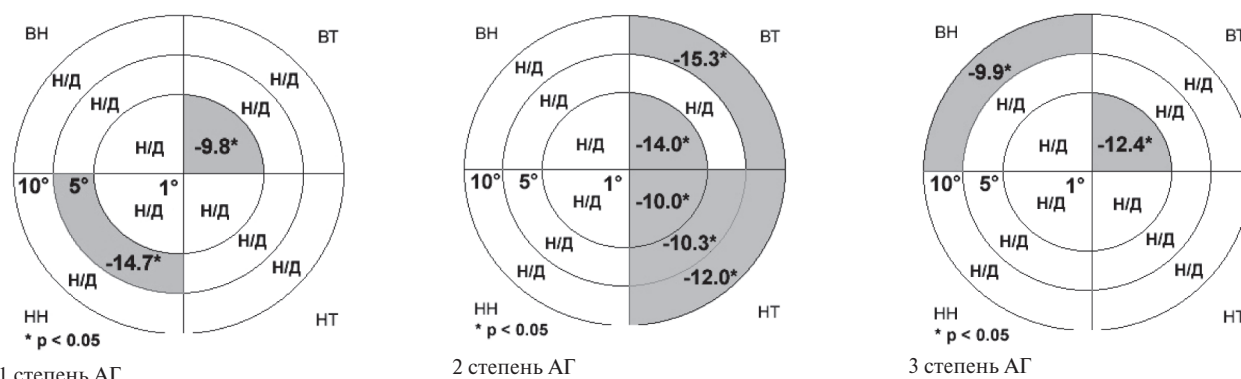
Эти данные были подтверждены при анализе динамики типов микроциркуляции. У больных группы АГ1 на фоне терапии нифедипином GITS спастический ГТМ становился нормоциркуляторным (табл. 4).

У больных со 2-й и 3-й степенью АГ терапия корригировала спастические явления в микроциркуляторном русле, вследствие чего возросло число больных с гиперемическим ГТМ за счет спастико-гиперемического типа микроциркуляции. У больных с нормоциркуляторным типом ухудшения микроциркуляции не выявлено.

Таким образом, терапия нифедипином GITS приводит к уменьшению количества больных со спастическим ГТМ за счет перехода в нормоциркуляторный; увеличению количества больных с гиперемическим типом в результате перехода из спастико-гиперемического типа.

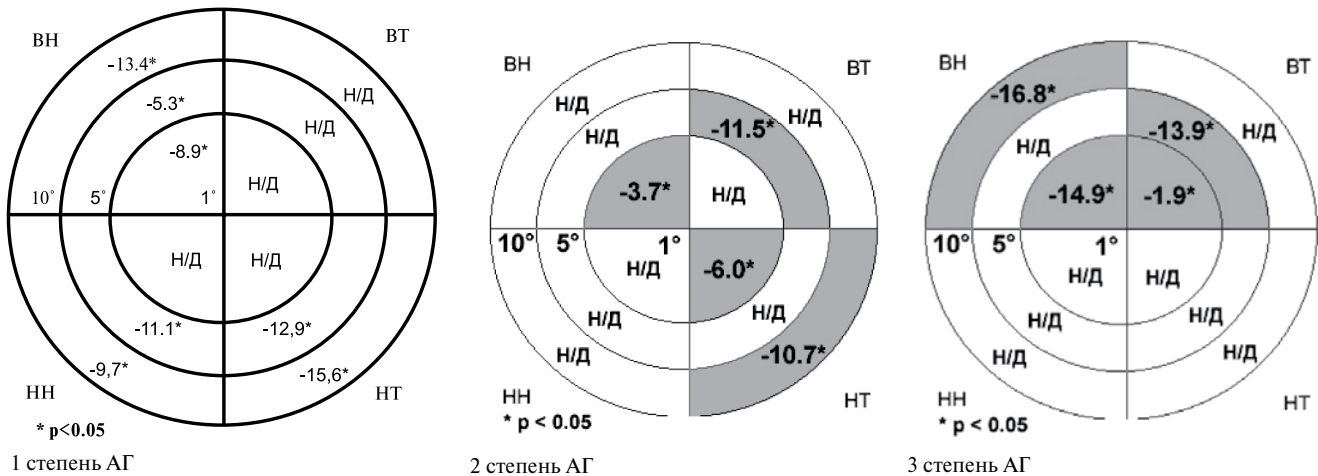
С увеличением степени АГ растет число патологических типов микроциркуляции: спастического, гиперемического и спастико-гиперемического. Отсутствие спастико-стазического и стазического типов объясняется стабильной гемодинамикой и отсутствием тяжелой сопутствующей патологии и осложнений АГ у наших пациентов, что являлось критериями отбора больных в исследование. Таким образом, состояние микроциркуляторного русла отражает степень тяжести АГ. Микроциркуляторное русло может рассматриваться как орган-мишень при АГ и дополнительный критерий эффективности антигипертензивной терапии.

При офтальмоскопии у пациентов с 1 степенью повышения АД наблюдалось незначительное уменьшение калибра артерий, увеличение и неравномерность калибра и полнокровие вен. При 2 степени повышения АД отмечалось более выраженное уменьшение и неравномерность калибра артерий, увеличение, неравномерность калибра и полнокровие вен, их извитость. Выявлен симптом Салюса-Гунна 1 степени у 32% пациентов и 2 степени — у 68% пациентов. Соотношение калибра артерий и вен составляло 1:2,5. У пациентов с 3-й степенью повышения АД выявлено значительное уменьшение калибра артерий, их изви-



**Примечание:** ВН — верхний назальный квадрант, ВТ — верхний темпоральный квадрант, НН — нижний назальный квадрант, НТ — нижний темпоральный квадрант; \*  $p < 0,05$ .

**Рис. 1.** Динамика времени сенсомоторной реакции (ВСТ) ( $\Delta\%$ ) у больных АГ на фоне лечения нифедипином GITS (контрастная чувствительность).



**Примечание:** ВН — верхний назальный квадрант, ВТ — верхний темпоральный квадрант, НН — нижний назальный квадрант, НТ — нижний темпоральный квадрант; \*  $p < 0,05$ .

**Рис. 2.** Динамика времени сенсомоторной реакции (ВСР) ( $\Delta\%$ ) у больных АГ на фоне лечения нифедипином GITS (цветовая чувствительность — синие стимулы).

тость, выраженное увеличение и неравномерность калибра вен, полнокровие, извитость. Симптом “медной проволоки” наблюдался у 94% пациентов, симптом Салюса-Гунна 2 степени — у 60% пациентов, 3 степени — у 40% пациентов. У 5 пациентов были выявлены очаги дистрофии “cotton-wool”. Улучшение офтальмоскопической картины на фоне лечения наблюдалось во всех группах. Основным признаком улучшения являлось уменьшение полнокровия и извитости вен. У 2 пациентов с выявленными до лечения очагами дистрофии “cotton-wool” отмечено уменьшение размеров очагов, у 3 пациентов — исчезновение очагов на фоне лечения.

При сравнительном анализе офтальмоскопической картины и данных топографии контрастной и цветовой чувствительности установлено, что степень нарушения (увеличения) времени СМР коррелирует с тяжестью изменений на глазном дне. Локализация очаговых изменений на глазном дне соответствовала топографии нарушений, наблюдаемых при исследовании контрастной и световой чувствительности. Нарушение функции темновых и световых каналов нарастало с увеличением тяжести органических изменений поражений сосудов сетчатки, вызывающих, в свою очередь, ишемизацию различных ее отделов.

Исследование цветовой и контрастной чувствительности проводилось в группах больных, неосложненной АГ 1, 2 и 3 степени на фоне терапии нифедипином GITS. Установлено, что с увеличением степени повышения АД прогрессируют функциональные изменения сетчатки — снижается цветовая чувствительность на синие, красные и зеленые стимулы, что является маркером процессов ишемизации в сетчатке. У пациентов с исходными нарушениями отмечалась положительная динамика цветовой и контрастной чувствительности с укорочением времени СМР [8,9].

**Контрастная чувствительность.** В процессе терапии нифедипином GITS в группе АГ1 чувствительность к ахроматическим стимулам достоверно улучшилась у 88% пациентов в области  $1^\circ$  в ВТ квадранте; у 82% — в области  $5^\circ$  в нижнее-назальном (НН) квадранте ( $p < 0,05$ ). В группе АГ2 контрастная чувствительность статистически значимо улучшилась в области  $1^\circ$  и  $10^\circ$  в верхнее-темпоральном (ВТ) и нижнее-темпоральном (НТ) квадрантах у 68% и 62% больных в макулярной области и у 56% обследованных лиц и у 50% пациентов в зоне  $10^\circ$  от центра, соответственно ( $p < 0,05$ ). В области  $5^\circ$  достоверное улучшение наблюдалось в НТ квадранте у 66% пациентов ( $p < 0,05$ ). В группе с 3-й степенью повышения АД чувствительность к ахроматическим стимулам достоверно улучшилась в области  $1^\circ$  в ВТ у 72% пациентов ( $p < 0,05$ ). В области  $10^\circ$  достоверное улучшение наблюдалось в верхне-назальном (ВН) квадранте у 56% пациентов ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

**Синие стимулы.** На фоне терапии у пациентов группы АГ1 чувствительность к синим стимулам достоверно улучшилась у 83% пациентов в области  $1^\circ$  во всех квадрантах, при этом в ВН и ВТ у 76% и 65% больных соответственно ( $p < 0,05$ ). В области  $5^\circ$  значимое улучшение чувствительности к синим стимулам произошло в НН и ВН квадрантах у 56% и 62% больных соответственно ( $p < 0,05$ ). В области  $10^\circ$  чувствительность к синим стимулам достоверно улучшилась у 56% пациентов в ВТ квадранте, у 64% в НТ, и у 60% в НН и ВН квадрантах ( $p < 0,05$ ; рис.2). В группе АГ2 цветовая чувствительность к синим стимулам статистически значимо улучшилась в макулярной области в НТ квадранте у 70% пациентов и в ВН квадранте у 66% больных; на  $5^\circ$  — у 68% пациентов в ВТ квадранте, на  $10^\circ$  — в НТ квадранте у 52% больных ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии нифедипином GITS в группе с 3-й степенью повышения АД произошло уменьшение

ВСМР на синие стимулы в макулярной области и в зоне 5° от центра в ВТ квадранте у 68% и 60% больных, соответственно, и в области 1° и 10° в НН квадранте у 58% и 52% пациентов ( $p < 0,05$ ; рис.2).

По количеству зон со статистически значимой динамикой времени сенсомоторной реакции на синие стимулы на фоне лечения более выраженные изменения происходили в группе с 1-й степенью повышения АД, менее значимые изменения наблюдались в группах АГ2 и АГ3.

Как известно, офтальмоскопия является описательным, качественным методом исследования, в то время как исследование контрастной и цветовой чувствительности — количественная методика, поэтому корреляционный анализ результатов двух этих методов не представляется возможным. Тем не менее, выявлена тенденция в улучшении офтальмоскопической картины при закономерном уменьшении времени СМР в результате лечения. Нами установлено, что положительная динамика времени СМР отмечается раньше, чем положительные изменения при офтальмоскопии, что может являться критерием эффективности гипотензивной терапии.

Таким образом, под влиянием терапии нифедипином GITS выявлено достоверное улучшение контрастной и цветовой чувствительности. Эти показатели могут являться дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии. Динамика времени СМР в результате лечения зависела от степени АГ. На ранних стадиях формирования АГ время

СМР в большем числе случаев нормализовалось или возвращалось к субнормальным показателям. На поздних стадиях АГ время СМР не нормализовалось ни у одного пациента, а в ряде квадрантов не отмечалось положительной динамики ни на один из исследуемых цветов, что свидетельствует о закономерной зависимости между тяжестью изменений функциональных характеристик и степенью повышения АД.

### Заключение

Таким образом, нифедипин GITS в его уникальной форме доставки активного вещества (Осмо-Адалат®) помимо антигипертензивного эффекта, оказывает выраженное органопротективное воздействие при различных степенях тяжести АГ, которое проявляется в виде уменьшения ремоделирования ЛЖ (снижение степени гипертрофии, диастолической дисфункции и коррекция патологических типов геометрии), оптимизации тканевой перфузии (коррекция патологических типов микроциркуляции, ликвидация сосудистых спазмов) и улучшения функционального состояния сетчатки (улучшение контрастной и цветовой чувствительности). Выявленные клиничко-функциональные изменения органа зрения могут отражать степень тяжести АГ, что свидетельствует о тесной связи заболевания с поражением глаза как органа-мишени при АГ. Состояние микрокровотока и функциональные характеристики сетчатки могут служить дополнительными критериями эффективности антигипертензивной терапии.

### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва 2008:20-56.
2. Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee 2007. European Society of Hypertension/European Society of Cardiology // J. Hypertens 2007;25:1105-1187.
3. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М:1998:106-192.
4. Harry A.J. Struijker Boudier, Giuseppe Ambrosio (ed.) Microcirculation and cardiovascular disease. Lippincott Williams & Wilkins; 2000:179.
5. Pries A.R., Werner J. Physiology of microcirculation. Microcirculation and cardiovascular disease. Lippincott Williams & Wilkins 2000:15-30.
6. Macro- and microcirculation in hypertension. Edited by Michel E. Safar. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 151.
7. Struijker Boudier H.A.J. Microcirculation in hypertension// Eur. Heart J. 1999; 11 (L):2-37.
8. Задионченко В.С., Шамшинова А.М., Адашева Т.В. и др. Является ли глаз органом-мишенью при АГ? // Системные гипертензии 2008;4: 45-51.
9. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Шамшинова А.М. и др. Функциональное состояние сетчатки — критерий эффективности антигипертензивной терапии// Системные гипертензии 2009;1: 38-44.

### Abstract

*In total, 40 patients with various stages of arterial hypertension (AH) were examined. All patients received nifedipine GITS as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide for 6 months. Nifedipine GITS demonstrated not only good antihypertensive activity, but also substantial organo-protective effects. Cardioprotection manifested in the reduction of left ventricular (LV) hypertrophy and LV diastolic dysfunction, as well as in correction of pathological LV geometry types. Vasoprotection was manifested in the correction of pathological microcirculation types. In addition, retinal functional status was improved.*

**Key words:** Arterial hypertension, nifedipine GITS, microcirculation, retina.

Поступила 18/03-2010

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (495) 689-63-24

[Адашева Т.В. — к.м.н., доцент, Задионченко В.С.\* (\*контактное лицо) — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Федорова И.В. — ассистент, Терехова Т.М. — ассистент, Ли В.В. — ассистент].