

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИЛТИАЗЕМА ПРИ ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Подзолков В.И., Бартиева Д.М., Маколкин В.И.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета

Многие десятилетия заболевания сердечно-сосудистой системы доминируют в структуре заболеваемости и смертности. Ведущее место среди болезней системы кровообращения занимает гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 2]. Доказано, что адекватные терапевтические мероприятия способны улучшить течение заболевания и прогноз пациентов. До 1950 года средний возраст умерших больных ГБ составлял 52 года. Ситуация начала кардинально изменяться со второй половины XX века, когда интернистам стали доступны первые препараты, снижающие артериальное давление (АД) [2].

В конце 60-х годов получает известность новая группа лекарственных препаратов, названных антагонистами кальция (АК), согласно механизму их действия. АК стали применять в клинике как антиангинальные средства, несколько позже они заняли место в ряду антиаритмических препаратов. В 1969 году был синтезирован нифедипин, а в 1971 году появился дилтиазем. С того же времени АК стали применяться в качестве антигипертензивных препаратов. В 90-е годы АК претерпели, по ряду причин, и «взлет», и «падение», однако к 1999 г. они вновь заняли место в качестве препаратов начального выбора для лечения АГ [4]. Своих позиций АК не утратили и к началу XXI века, занимая прочное положение среди антигипертензивных препаратов [5-7]. Препараты этой группы характеризуются высокой гипотензивной эффективностью, хорошей переносимостью и возможностью использования в качестве монотерапии и в комбинациях с препаратами других классов. Помимо того, в ряде многоцентровых рандомизированных исследований (в том числе, HOT, Stop-Hypertension-2, INSIGHT, VHAS, NORDIL) показано, что АК уменьшают не только частоту сердечно-сосудистых осложнений, но также и смертность больных ГБ [3, 8].

Значительно меньшее внимание до последнего времени уделялось изучению влияния АК на состояние микроциркуляторного русла, или микроциркуляции. Между тем, микрососуды претерпевают значительные изменения в процессе эволюции ГБ и, вероятно, являются «органом-мишенью» артериальной гипертензии (АГ). Более того, по мнению многих исследователей, микроциркуляторные изменения играют одну из основных ролей в формировании и прогрессировании органических изменений при ГБ (гипертрофии миокарда левого желудочка, поражении почек, церебральных осложнениях) [9-11]. Можно предположить, что благоприятное

воздействие антигипертензивных препаратов на структурно-функциональное состояние микроциркуляции является одним из ключевых моментов, лежащих в основе их органопротективных свойств, а также объясняющих позитивное влияние на прогноз больных ГБ.

Не следует забывать и о том, что у больных ГБ имеет место выраженная гетерогенность типов и параметров центральной и периферической гемодинамики, во многом связанная с естественным развитием заболевания [12]. Возможно, учет этой гетерогенности, оценка особенностей центрального и регионарного кровообращения у конкретного пациента может оказать помощь в дифференцированном назначении лекарственных средств с целью увеличения эффективности терапии.

Целью исследования явилась комплексная оценка антигипертензивной эффективности новой пролонгированной формы АК - дилтиазема резината - у больных ГБ, изучение влияния препарата на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции.

Материал и методы

Обследовано 30 больных ГБ I-II стадии (средний возраст — $48,9 \pm 11,4$ лет) мягкой (САД 140-159 и/или ДАД 90-99 мм рт. ст.) или умеренной (САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт. ст.) формами. Критериями исключения являлись ГБ III стадии, тяжелая АГ (САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), клапанные пороки сердца, брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин), недостаточность кровообращения III-IV функционального класса по NYHA. Поскольку протокол исследования включал исследование микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), из исследования также исключали пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, экстрасистолией высоких градаций и мерцательной аритмией, изменениями формулы крови (лейкопения, лейкоцитоз, анемия, эритроцитоз), лихорадкой, болезнью и синдромом Паркинсона, поражениями кожи, сосудов или нервов в месте наложения датчика.

По итогам тщательного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования принимали решение о возможности включения больного в исследование. После этого на 7-10 день отменяли всю антигипертензивную терапию. АД контролировали ситуационно приемом клонидина сублингвально. По истечении «отмывочного» периода проводили суточное мониторирование АД (СМАД), на следующий день — исследование центральной гемодинамики и

микроциркуляции с последующим назначением дилтиазема пролонгированного действия (Алтиазем® PP, Berlin-Chemie / Menarini Group, Германия / Италия) в начальной дозе 180 мг 1 раз в день. При недостаточной эффективности терапии в течение 4 недель дозу препарата увеличивали до достижения 360 мг 1 раз в день. В последующий период наблюдения доза препарата оставалась фиксированной. Дополнительную антигипертензивную терапию не проводили. По истечении 12 недель вновь проводили СМАД, исследование центральной и периферической гемодинамики.

СМАД выполняли с помощью монитора АВРМ-02 (Meditech, Венгрия). Измерения АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялись каждые 20 минут в дневной период (6:00-22:00) и каждые 30 минут — ночью (22:00-6:00). По данным СМАД анализировали средние показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС в периоды бодрствования, покоя и за сутки в целом, вариабельность АД (стандартное отклонение САД и ДАД), степень ночного снижения АД (процент снижения АД ночью), гипертоническую нагрузку (доля измерений АД, превышающих верхнюю границу нормы в общем числе регистраций). За верхние границы нормы считали среднесуточное АД 130/80 мм рт. ст., 140/90 мм рт. ст. — в период бодрствования и 120/70 мм рт. ст. — в период покоя. При статистическом анализе учитывали только те протоколы исследований, которые соответствовали критериям успешно проведенного мониторингирования (Space Labs, США):

Центральную гемодинамику исследовали эхокардиографическим методом с помощью аппарата Acuson (Sequoia, США). По результатам исследования рассчитывали среднегемодинамическое АД (срАД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Периферическую гемодинамику оценивали методом ЛДФ на аппарате ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Россия). ЛДФ-грамму записывали в положении пациента лежа на спине. Датчик помещали на заднюю поверхность левого предплечья в точку на 3-4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей по срединной линии [13]. В ходе компьютерной обработки ЛДФ-граммы вычисляли средний показатель микроциркуляции (ПМ), производили анализ амплитудно-частотного спектра (АЧС). Исследование дополняли рядом функциональных проб: дыхательной (ДП), постуральной (ПП) и окклюзионной (ОП). Во время ДП регистрировали степень снижения ПМ на высоте вдоха в течение 20 секунд. При проведении ПП оценивали степень снижения ПМ во время опускания руки ниже уровня тела на 1 минуту. В процессе ОП регистрировали исходное значение

ПМ, минимальное значение ПМ во время 3-минутного сдавления плеча с силой не менее 250 мм рт. ст. (Mmin), максимальное значение ПМ после снятия окклюзии (Mmax). На основании этих параметров рассчитывали резерв капиллярного кровотока (РКК). По результатам ЛДФ определяли тип микроциркуляции: гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический. Основными критериями считали соотношение ПМ в покое и РКК в ОП [9].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS-10.0. Данные представлены в виде средних величин $\pm$ стандартное отклонение. Достоверность различий оценивали t-тестом Стьюдента. Различия, касающиеся распространенности, оценивали методом χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Субъективное самочувствие пациентов

На фоне проводимого лечения отмечено значительное улучшение в субъективном состоянии пациентов. Уменьшилась частота головных болей (с 76,7 до 33,3%) и головокружений (с 60 до 20%). Многие пациенты сообщили об улучшении работоспособности, улучшился сон. Кардиалгии, беспокоившие 46,7% больных, к концу 12-й недели сохранялись у 16,7%, ощущение учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца — у 13,3%. Доля больных, не предъявлявших никаких жалоб, увеличилась с 13,2 до 56,7%. Обращает внимание уменьшение частоты встречаемости отекающего синдрома (с 40 до 20%). Механизм подобного эффекта может быть опосредован вазодилатацией почечных сосудов и последовательным увеличением клубочковой фильтрации, а также прямым воздействием на уровне канальцев.

Динамика показателей СМАД

По данным СМАД, на фоне приема дилтиазема среднесуточное, среднедневное и средненочное САД/ДАД достоверно снизилось на 9,5/12,2%, 11,7/10,7% и 10,2/13,1%, соответственно. Важным показателем при анализе результатов СМАД является доля измерений, превышающих нормальные показатели (ДИПН), так называемая «гипертоническая нагрузка». ДИПН не только является важнейшим прогностическим фактором, но также может служить критерием эффективности антигипертензивной терапии. На фоне приема дилтиазема ДИПН САД уменьшилась и достигла уровня $25,6 \pm 9,3\%$ за сутки, $24,8 \pm 11,1\%$ — за день, $13,2 \pm 8,5\%$ — за ночь; для ДАД, соответственно, — $23,4 \pm 8,1\%$, $22,3 \pm 9,1\%$ и $11,4 \pm 7,8\%$.

Большой интерес представляет изучение циркадного ритма АД и его изменения на фоне лечения. Доказано, что недостаточное ночное снижение АД взаимосвязано с поражением органов-мишеней, повы-

шенным риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Исходно у обследованных пациентов преобладал нормальный циркадный ритм АД — «dipper» (63,3%). Среднее значение СНС САД составляло 11,2%, СНС ДАД — 13,0%. На фоне проводимого лечения число «dipper's» возросло до 83,4%. СНС САД достоверно не изменилась, тогда как СНС ДАД возросла, достигнув 15,3%. Мы не отметили чрезмерного снижения АД в период сна. Таким образом, можно говорить о позитивном влиянии исследуемого препарата на суточный ритм АД при однократном утреннем приеме.

Следует обратить внимание еще на один показатель, характеризующий колебания АД в течение суток, — вариабельность АД. Доказано негативное прогностическое значение как повышенной, так и сниженной вариабельности АД. У обследованных больных исходно повышенная вариабельность АД в результате приема дилтиазема за все периоды, мониторингирования достоверно снизилась и достигла уровня $14,7 \pm 4,5 / 11,7 \pm 4,0$, $15,0 \pm 4,3 / 11,6 \pm 3,6$ и $13,8 \pm 4,6 / 8,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. за сутки, дневной и ночной периоды, соответственно.

На фоне приема дилтиазема отмечено достоверное уменьшение среднесуточной ЧСС на 7,1%. При этом наибольшие изменения претерпела ЧСС в дневной период, т.е. во время максимальной физической и умственной активности (-9,3%). ЧСС в ночной период изменилась недостоверно (-1,3%).

Динамика показателей центральной гемодинамики

На фоне лечения дилтиаземом отмечено достоверное снижение сРАД. Уменьшилась ЧСС (на 7,1%), что объясняется брадикардическим действием препарата. На 15,7% снизилось ОПСС в результате вазодилатирующего эффекта дилтиазема. УИ увеличился на 10%, вероятно, за счет уменьшения постнагрузки при практически не изменившемся СИ.

Динамика показателей микроциркуляции

У обследованных пациентов наиболее часто встречался спастический тип микроциркуляции (43,3%). Несколько реже мы выявляли нормоциркуляторный (20%), гиперемический (16,7%) и застойный (20%) типы. Через 12 недель лечения дилтиаземом отмечена отчетливая положительная динамика. До 56,7% увеличилось число больных с нормоциркуляторным типом микроциркуляции. При этом уменьшилось число пациентов со спастическим, гиперемическим и застойным типами до 13,3, 13,3 и 16,7%, соответственно.

Показатель микроциркуляции (ПМ) характеризует скорость и объем периферического кровотока. Чем выше ПМ, тем больше приток крови к периферическим тканям. Исходное значение ПМ у обследованных пациентов не достигало нижней границы нормы, свидетельствуя об уменьшении интенсивности периферического кровотока. На фоне 12-недельного при-

ема дилтиазема ПМ достоверно возрос на 4,2% и достиг нормы. Это, прежде всего, может быть объяснено вазодилатирующим действием препарата. Важно отметить, что ПМ не превысил верхней границы нормы, то есть достигнутый вазодилатирующий эффект является адекватным.

Амплитуда медленных колебаний (АМК) отражает ритмическую активность собственных компонентов микроциркуляторного русла (эндотелия, прекапиллярных сфинктеров). Исходно АМК была несколько повышенной. Прием дилтиазема привел к уменьшению этого показателя на 15,8% и его нормализации. Можно предположить, что дилтиазем улучшает работу различных компонентов микроциркуляторного русла, в том числе, благоприятно влияет на эндотелиальную дисфункцию.

Амплитуда пульсовых колебаний (АПК) напрямую связана с состоянием артериолярного звена микроциркуляции. На фоне проводимой терапии дилтиаземом исходно сниженная АПК увеличилась на 32,3%, что свидетельствует об улучшении проведения пульсовых волн на периферические микрососуды.

Окклюзионная проба позволяет оценить уровень биологического нуля (т.е. уровень кровообращения в периферических тканях в отсутствие артериального притока), а также резервные возможности микроциркуляторного русла увеличивать интенсивность периферического кровотока после снятия окклюзии. На фоне проведенного лечения произошло недостоверное уменьшение исходно повышенного уровня биологического нуля. Резерв капиллярного кровотока (РКК), представляющий собой отношение максимального значения ПМ во время реактивной постокклюзионной гиперемии к исходному значению ПМ (до окклюзии), снизился до нормального уровня. Полученные результаты могут свидетельствовать о разрешении исходного спазма приносящих сосудов, а также об уменьшении выраженности реактивной постокклюзионной гиперемии.

Проба с задержкой дыхания, или дыхательная проба (ДП), позволяет судить о состоянии приносящего звена микроциркуляции и, косвенно, об уровне активности симпатической нервной системы. Исходно степень снижения ПМ в ДП выходила за рамки нормы, что может говорить о наличии исходного спазма приносящих сосудов, либо о явлениях стаза в венозном колене микроциркуляторного русла. На фоне лечения дилтиаземом данный показатель несколько снизился. Возможным тому объяснением может быть улучшение состояния приносящих микрососудов (разрешение спазма), а также некоторое подавление симпатической активности.

Постуральная проба (ПП) дает возможность оценить веноультоартериолярные реакции, осуществляющие регуляцию кожного кровотока. Исходно у обслед-

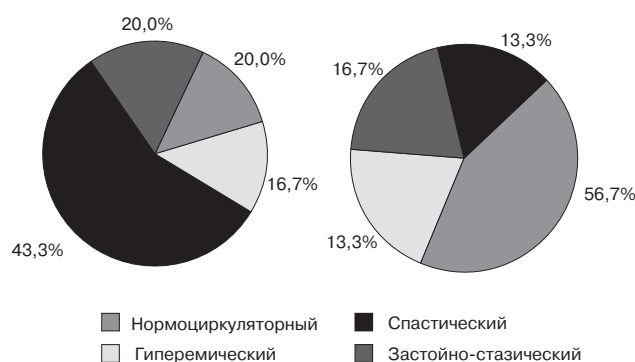


Рис. Частота встречаемости типов микроциркуляции на фоне лечения алтиаземом РР

дованных больных реакция микрососудов на «нагрузку венозным давлением» в виде степени снижения ПМ в ПП была ослабленной. Через 12 недель приема дилтиазема наблюдался достоверный прирост этого показателя на 24,7%, что может свидетельствовать об улучшении функционирования прекапиллярных сфинктеров, уменьшении явлений спазма и застоя в приносящем звене микроциркуляции.

Эффективность терапии в зависимости от параметров СМАД, состояния центральной гемодинамики и микроциркуляции

Эффективность лечения считали удовлетворительной («responders») при нормализации САД и/или ДАД, либо его снижении на 10% и более от исходного уровня. В остальных случаях эффективность терапии признавали неудовлетворительной («non-responders»). К концу 12-й недели удовлетворительного гипотензивного эффекта удалось добиться у 23 (76,7%) больных: 18 (78,3%) принимали 360 мг в сутки, 5 (21,7%) пациентов — 180 мг в сутки.

«Responders» были недостоверно моложе ($47,5 \pm 11,3$ vs $50,2 \pm 10,6$ лет) и отличались меньшей длительностью заболевания ($5,3 \pm 3,9$ vs $8,1 \pm 3,1$ лет), чем «non-responders». По половому составу, наличию наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям группы не различались.

При анализе результатов СМАД было отмечено, что ответившие на лечение характеризовались более высокими усредненными значениями САД, ДАД за все периоды мониторингирования, чем больные, у которых лечение было неэффективным. Однако только для среднесуточных показателей различия оказались достоверными ($147,2 \pm 7,2/94,2 \pm 7,2$ vs $140,4 \pm 7,8/86,3 \pm 7,6$ мм рт. ст.).

При анализе ответа на лечение исследуемым препаратом, в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики, выявлено, что «responders» отличались более высоким уровнем срАД ($119,7 \pm 6,4$ vs $110,3 \pm 6,2$ мм рт. ст.). Кроме того, ОПСС было значи-

тельно выше у «responders» в сравнении с «non-responders» ($1790,5 \pm 379,1$ vs $1610,4 \pm 312,6$ дин·с·см⁵). Значения ЧСС, УИ и СИ достоверно не различались. Таким образом, наибольшей эффективности дилтиазема можно ожидать у лиц с повышенным срАД преимущественно за счет высокого ОПСС. ЧСС практически не оказывает прогностического значения на эффективность препарата.

Четкая взаимосвязь была показана между исходным состоянием микроциркуляции и эффективностью дилтиазема. Среди «responders» достоверно чаще встречался спастический тип микроциркуляции (47,8%), что имеет естественное объяснение, принимая во внимание вазодилатирующее действие препарата. Значительно реже исследуемый препарат был эффективным у пациентов с нормоциркуляторным, застойно-стазическим и гиперемическим типами (по 17,4%). Таким образом, пролонгированная форма дилтиазема — Алтиазем® РР — в первую очередь, показана больным со склонностью к сосудистым спазмам, что отражается в преимущественно спастическом типе микроциркуляции (рис.).

Исходные значения параметров микроциркуляции у «responders» и «non-responders» в целом совпадали с преобладающим типом микроциркуляции. «Responders» характеризовались меньшими значениями ПМ ($4,14 \pm 1,22$ vs $4,82 \pm 1,30$ перф. ед.), АМК ($1,31 \pm 0,06$ vs $1,53 \pm 0,08$ перф. ед.) и АПК ($0,30 \pm 0,04$ vs $0,32 \pm 0,05$ перф.). В целом, можно говорить о большей наклонности к спазму приносящих сосудов у больных, ответивших на лечение. При проведении окклюзионной пробы «responders» отличались меньшими значениями уровня биологического нуля и повышенным РКК. Степень снижения ПМ в ДП у «responders» оказалась меньше, чем среди «non-responders» ($19,42 \pm 11,81$ vs $27,31 \pm 12,42\%$), что также отражает большую «готовность» периферических микрососудов к развитию спазма.

Спектр побочных эффектов

При анализе жалоб, вновь возникших на фоне приема исрадипина, мы получили спектр побочных реакций дилтиазема. Наиболее часто возникали головные боли (13,3%), несколько реже — запоры (6,7%) и периферические отеки (3,3%). Следует подчеркнуть, что нами не отмечено ни одного случая развития артериальной гипотензии и брадикардии.

Выводы

Пульсурежающий антагонист кальция пролонгированного действия — дилтиазема резинат (Алтиазем® РР) — высокоэффективно и в равной степени снижает как САД, так и ДАД, улучшая суточный ритм АД.

Антигипертензивный эффект Алтиазема® РР обусловлен преимущественно вазодилатирующим

действием (что подтверждается значительным уменьшением ОПСС) и мягким урежением ЧСС.

Дилтазема резинат улучшает состояние микроциркуляции, главным образом, за счет разрешения явлений спазма приносящих сосудов.

На основании полученных результатов СМАД,

показателей центральной и периферической гемодинамики, наибольшей эффективности от применения Алтиазема® РР можно ожидать у больных с более высоким уровнем среднесуточного САД и ДАД, повышенным ОПСС и спастическим типом микроциркуляции.

Литература

1. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. М.; 2000.
2. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М.; 1997.
3. Epstein M. Calcium antagonists in the management of hypertension. In: Epstein M. (ed.). Calcium antagonists in clinical medicine, 2-nd ed. Philadelphia; 1997: P. 155-176.
4. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension// J. Hypertens. 1999; 17: 151-183.
5. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1). РМЖ 2000; 8: 318-346.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Cushman W.C., et al. The Seventh Report of the National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report// JAMA. 2003; 289: 2560-2572.
7. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
8. Маколкин В.И. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии// РМЖ 2003; 11: 511-513.
9. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни// Кардиология 2003; 5: 60-67.
10. Levy B.I. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment?// Circulation 2001; 104: 735-740.
11. Struijker Boudier H.A.J. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed/Hypertension, microcirculation and organ damage. London.; 2002: 49-55.
12. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Богданова Э.А., Камшилина Л.С., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни // Кардиология. 2002; 7: 36-40.
13. Маколкин В.И., Бранько В.В., Богданова Э. А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. М.; 1999.

Поступила 06/02-2004