ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей»
Министерства здравоохранения России

На правах рукописи

САУШКИНА СВЕТЛАНА ВЛАДИМИРОВНА

Сравнительная оценка клинической эффективности различных изомеров амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени

14.01.05 – кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Искендеров Б.Г.

Пенза – 2014

С О Д Е Р Ж А Н И Е

Введение ……..…. 5

Глава 1. Совершенствование терапии антагонистами кальция больных артериальной гипертензией (обзор литературы) ……..……..... 12

1.1 Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда – препараты первой линии в лечении артериальной гипертензии ……..…….…. 12

1.2 Создание лекарственных препаратов на основе оптически чистых молекул – перспективное направление фармакотерапии в кардиологии: фокус на S-амлодипин……..... 16

1.3 Эффективность и переносимость терапии S-амлодипином кардиологических больных: преимущества и ограничения ……..... 20

Глава 2. Материал и методы исследования……..…. 25

2.1 Клиническая характеристика участников исследования……..... 25

2.2 Описание протокола клинического исследования…….…….. 31

2.3 Обоснование и описание проведения инструментальных методов исследований …….……..…. 36

2.4 Методы статистической обработки результатов……..…… 42

Глава 3. Сравнительная оценка антигипертензивного эффекта изомеров амлодипина и их влияния на суточный профиль артериального давления……..……..…….. 43

3.1 Сравнение влияния рацемического и S-амлодипина на показатели суточного профиля артериального давления…..... 43

3.2 Сравнение антигипертензивного эффекта рацемического и S-амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени……..….. 53

Глава 4. Сравнительная оценка влияния различных изомеров амлодипина на ремоделирование сердца и артерий у больных артериальной гипертензией…….……..…… 61

4.1 Сравнение влияния рацемического и S- амлодипина при различных структурно-геометрических вариантах левого желудочка……..……..……..….. 61

4.2 Влияние рацемического и S-амлодипина на показатели трансмитрального потока в зависимости от диастолической функции левого желудочка…….……..... 69

4.3 Сравнительная оценка влияния рацемического и S-амлодипина на вазомоторную функцию и ремоделирование артерий…….…..... 75

4.4 Сравнение влияния рацемического и S-амлодипина на показатели вариабельности ритма сердца…….……..… 81

Глава 5. Гендерные особенности терапии различными изомерами амлодипина, сравнение их метаболических эффектов и переносимости…..…….. 90

5.1 Гендерные различия антигипертензивной терапии рацемическим и S-амлодипином…… 90

5.2 Сравнение метаболических эффектов терапии рацемическим и S-амлодипином…….……..101

5.3 Сравнение нежелательных побочных эффектов терапии рацемическим и S-амлодипином……..……..…107

Заключение……..……..…… 113

Выводы……..…… 124

Практические рекомендации……..…….. 125

Список литературы……...…….. 127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВУП ДАД – величина утреннего подъема диастолического АД

ВУП САД – величина утреннего подъема систолического АД

ДАД – диастолическое артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИВ ДАД – индекс времени нагрузки диастолическим АД

ИВ САД – индекс времени нагрузки систолическим АД

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИУР ЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка

КДД ЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КИМ – комплекс интима-медиа

ЛЖ – левый желудочек

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОСА – общая сонная артерия

ПА – плечевая артерия

САД – систолическое артериальное давление

СИ – сердечный индекс

СМАД – суточное мониторирование АД

СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД

СНС САД – степень ночного снижения САД

ТГ – триглицериды

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация

ФВ – фракция выброса

ХС – холестерин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии (АГ) связаны с широким распространением заболевания, его угрожающими жизни последствиями и огромными экономическими потерями для общества [48, 72, 104]. Несмотря на увеличение арсенала антигипертензивных препаратов и внедрение новых методов лечения АГ, наблюдается парадоксальная ситуация, то есть увеличение численности больных неконтролируемой АГ [54, 92].

Наряду с популяризацией медицинских знаний, способствующих повышению уровня осведомленности и приверженности больных АГ, актуальным остается создание принципиально новых лекарственных препаратов [19, 41, 91, 174]. Последние два десятилетия ознаменовались проведением многоцентровых рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности различных терапевтических стратегий в лечении АГ [79, 132, 154].

В этом отношении выделение оптически чистых стереоизомеров лекарственных препаратов (энантиомеров) является одним из перспективных направлений создания эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов [2, 5, 112]. Известно, что только определенные стереоизомеры вещества, то есть лево- или правовращающие изомеры являются фармакологически активной субстанцией, обладающей высокой терапевтической эффективностью и минимальной частотой нежелательных побочных действий [27, 31, 168].

В кардиологической практике широко используются дженерики амлодипина, который является производным дигидропиридина 3-го поколения [28, 35, 71, 95]. Показано, что основной фармакологический механизм действия амлодипина – блокирование кальциевых каналов L-типа, связано с левовращающим (S-) изомером препарата [6, 129]. Установлено, что S-изомер амлодипина по сравнению с R-изомером обладает высокой

аффинностью к кальциевым рецепторам гладкомышечных клеток сосудов сопротивления [16, 84, 115].

Однако R-изомер амлодипина обладает не менее важным свойством, то есть стимулирует синтез эндогенного оксида азота эндотелием артерий, что обеспечивает плейотропные эффекты препарата, включая антиатеросклеротическое действие [36, 130, 157]. С другой стороны, развитие отечности ног и других побочных эффектов амлодипина ассоциируется с R-изомером [25, 65, 113].

В клинической практике в основном применяются так называемые рацемические формы амлодипина, являющиеся сочетанием биоэквивалентных молекул S- и R-изомеров амлодипина в соотношении 1:1 [1, 17, 75, 108]. По результатам небольших клинических исследований показано, что S-амлодипин в дозах, уступающих рацемическому амлодипину в 2 раза, вызывает сопоставимый антигипертензивный эффект, и при этом частота развития отечного синдрома в 3-4 раза меньше [16, 128]. Однако вопрос о том, в какой степени отсутствие R-изомера в препаратах S-амлодипина сопряжено с утратой эндотелийзависимых терапевтических эффектов или S-изомер также обладает эндотелийзависимыми эффектами, требует научно-обоснованного ответа.

Ограничениями проведенных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности терапии S-амлодипином, являются малочисленность выборки, непродолжительные сроки наблюдений, фрагментарность исследуемых аспектов действия препарата и отсутствие данных о прогностическом влиянии препарата, а также сравнивали гипотетически терапевтически эквивалентные дозы рацемического и S-амлодипина, составляющих 2:1 [23, 31]. В связи с этим представляется актуальным проведение клинического исследования с комплексной оценкой эффективности S-амлодипина у больных АГ, имеющей прогностическое значение.

Целью диссертационного исследования явилась сравнительная оценка влияния терапии рацемическим и левовращающим амлодипином (S-амлодипином) на суточный профиль артериального давления, параметры сердечно-сосудистого ремоделирования, вегетативный дисбаланс и метаболические нарушения у больных АГ 1-2 степени для обоснования клинической эффективности и безопасности применения препаратов S-амлодипина.

Для реализации данной цели в работе решались следующие **задачи:**

1. сравнить антигипертензивный эффект и влияние на суточный профиль АД терапии рацемическим и S-амлодипином в зависимости от дозы препаратов и степени АГ;

2. сравнить кардио- и вазопротективный эффекты терапии рацемическим и S-амлодипином в зависимости от структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и артерий у больных АГ 1-2 степени;

3. оценить влияние терапии рацемическим и S-амлодипином на показатели вариабельности ритма сердца в зависимости от наличия сердечно-сосудистого ремоделирования и доз препаратов;

4. определить гендерные различия терапии S-амлодипином на показатели суточного профиля АД и сердечно-сосудистого ремоделирования у больных АГ 1-2 степени;

5. оценить влияние терапии рацемическим и S-амлодипином на показатели углеводного, липидного, пуринового и электролитного обмена, сравнить частоту развития нежелательных побочных эффектов и причины развития отечного синдрома.

Научная новизна

Показано, что терапия S-амлодипином достоверно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию у больных со структурно-функциональным ремоделированием артерий, хотя уступает по выраженности эффекта рацемическому амлодипину.

Терапия S-амлодипином вызывает достоверные сдвиги временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца, характеризующихся снижением гиперактивности симпатической нервной системы, у больных, имеющих структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка и артерий.

Выявлено, что S-амлодипин обладает метаболической нейтральностью как при наличии метаболических нарушений, так и при их отсутствии. У больных с умеренно выраженной дислипидемией терапия S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином значительно корригирует показатели липидного профиля крови.

Риск развития нежелательных побочных эффектов, в том числе периферических отеков, вызванных избыточной афферентной вазодилатацией на фоне терапии препаратами амлодипина, коррелирует с женским полом, относительно высокими дозами лекарств, степенью прироста показателей ЭЗВД и стандартного отклонения нормальных интервалов R-R (SDNN), а также величиной снижения общего периферического сосудистого сопротивления и систолического АД.

Практическая значимость

Терапевтически эквивалентные дозы S-амлодипина у больных АГ 1-2 степени достоверно ниже, чем рацемического амлодипина, и составляют в среднем 7,1±2,2 и 11,3±3,4 мг/сут соответственно (p=0,004).

При 1-2 степени АГ антигипертензивный эффект терапевтически эквивалентных доз рацемического и S-амлодипина практически не отличается, а в равных дозах антигипертензивный эффект S-амлодипина значительно выше, чем рацемического амлодипина. На фоне терапии S-амлодипином и при 1 степени АГ нормализация АД достигается в 66,7% случаев, а при 2 степени АГ – в 33,3% случаев, суммарный антигипертензивный эффект – в 100,0 и 83,3% случаев соответственно.

Показано, что терапия S-амлодипином в терапевтически эквивалентных дозах не уступает рацемическому амлодипину по выраженности кардио- и

вазопротективного действия, а в равных дозах препаратов превосходит его.

Установлено, что терапия рацемическим и S-амлодипином у женщин по сравнению с мужчинами вызывает более выраженный антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты, которые между собой отличаются недостоверно.

Показано, что влияние терапии S-амлодипином на суточный профиль АД, на структурно-функциональные показатели ремоделирования сердца и сосудов, вегетативный дисбаланс носит дозозависимый характер.

Достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации и тенденция к нормализации липидного профиля крови под влиянием терапии S-амлодипином свидетельствуют о плейотропных эндотелийзависимых эффектах препарата.

Частота нежелательных побочных эффектов S-амлодипина достоверно меньше, чем при использовании терапевтически эквивалентных доз рацемического амлодипина: 15,7 и 7,7% соответственно ($p<0,05$). Развитие отечности ног на фоне терапии S-амлодипином, наряду с известными коррелятами этого побочного эффекта, подтверждается эндотелийзависимым эффектом препарата.

Научные положения, выносимые на защиту

В равных суточных дозах рацемического и S-амлодипина частота достижения целевых значений АД и нормализация циркадного ритма АД значительно чаще наблюдается при использовании S-амлодипина независимо от степени АГ.

Терапия S-амлодипином вызывает достоверное увеличение эндотелийзависимой вазодилатации и регресс ремоделирования сосудистой стенки у больных АГ 1-2 степени, которое в терапевтически эквивалентных дозах в соотношении 1:2, не уступает рацемическому амлодипину достоверно.

У больных с ремоделированием сердечно-сосудистой системы терапия S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином вызывает более

выраженные изменения временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца, характеризующиеся подавлением гиперактивностью симпатической нервной системы,

Предикторами побочных эффектов как рацемического, так и S-амлодипина, обусловленных избыточной афферентной вазодилатацией, являются степень прироста эндотелийзависимой вазодилатации и стандартного отклонения нормальных интервалов R-R (SDNN), а также величина снижения общего периферического сосудистого сопротивления и систолического АД. Кроме того, развитие побочных эффектов, включая отечности ног на фоне терапии, ассоциируется с принадлежностью к женскому полу, наличием ожирения, варикозной болезни вен нижних конечностей и анемии.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Результаты диссертации внедрены в кардиологическое отделение № 3 Пензенской городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Г.А.Захарьина, кардиологическое отделение Пензенской городской клинической больницы № 4 и терапевтическое отделение «Отделенческой клинической больницы на станции «Пенза» ОАО «РЖД» России, а также используются в учебном процессе на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены: на VIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 2009); Всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология-2010» (Москва, 2010); Всероссийском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2010; 2012); Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2012); и I Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 журнальных статьи в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список включает 176 источников, из них 79 отечественных и 97 зарубежных источников. Диссертация содержит 38 таблиц и 29 рисунков.

Глава 1. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (**обзор литературы**)

1.1. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда – препараты первой линии в лечении артериальной гипертензии

Как известно, эссенциальная артериальная гипертензия – АГ (гипертоническая болезнь) является одним из заболеваний, обладающих медико-социальным значением, определяющимся огромным масштабом распространения в популяции, серьезными кардиоваскулярными последствиями, способствующими высокой инвалидизации и смертности населения во всем мире [3, 49, 66, 104, 165].

Важно отметить, что, несмотря на улучшение раннего выявления больных АГ, разработке эффективных методов первичной профилактики и расширение арсенала медикаментозных средств, прогнозируется дальнейший рост заболеваемости в экономически развитых и развивающихся странах [48, 72, 81, 154]. Наряду с этим наблюдается так называемый «парадокс артериальной гипертензии», то есть по мере улучшения медикаментозной терапии АГ увеличивается численность больных неконтролируемой АГ [79, 92].

Проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных к оценке эффективности различных терапевтических стратегий у больных АГ, служит основой доказательной медицины и предпосылками совершенствования рекомендаций по выявлению, диагностике и лечению АГ [54]. В последние годы появились новые методы лечения АГ с использованием эндоваскулярных (малоинвазивных) вмешательств, направленных на коррекцию различных патогенетических механизмов АГ [82, 164]. В частности, разработка интервенционных методов лечения неконтролируемой АГ, таких как

барорефлекс-активирующая терапия (электростимуляция барорефлекторной зоны каротидного синуса) и транскатетерная аблация почечных симпатических нервов расширяют возможности и эффективность лечения больных АГ [86, 132].

Одной из важных требований, предъявляемых к выбору антигипертензивного препарата, является патогенетически обоснованность его механизма действия, что требует проведения клинико-патогенетического профилирования или систематизации больных АГ [4, 19, 29, 53]. В этом отношении выделение так называемой кальций-зависимой АГ, базированной на генетически детерминированной мембранопатии, способствующей перегрузке гладкомышечных клеток артериол кальцием, является патогенетическим обоснованием использования антагонистов кальция, особенно производных дигидропиридина [15, 71].

Известно, что антагонисты кальция по химической структуре и терапевтическим эффектам являются неоднородным классом препаратов, отличающихся по показаниям к применению и характерам побочных действий [45, 55, 103]. Из них производные дигидропиридина, особенно препараты третьего поколения – амлодипин, широко применяется у кардиологических больных [41, 69, 99, 101].

Основным гемодинамическим механизмом гипотензивного эффекта амлодипина является афферентная вазодилатация, то есть снижение тонуса артериол – сосудов сопротивления, что вызывает уменьшение постнагрузки [40, 108]. Вазодилатирующий эффект амлодипина носит системный характер, вызывая дилатацию коронарных, церебральных и периферических артерий преимущественно мышечного типа [33, 46, 91].

Результаты многоцентровых РКИ – ALLHAT, ASCOT-BPLA, CAMELOT и EUROPA [88, 98, 169] подтвердили высокую сопоставимую с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторами эффективность амлодипина в уменьшении частоты

неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных АГ, имеющих высокий кардиоваскулярный риск [21, 25, 148, 149].

В последние годы в клинической практике широко применяются различные дженерики антагониста кальция 3-го поколения – амлодипина, являющегося производным дигидропиридина [9, 32, 71, 94]. Амлодипин оказывает выраженное вазоселективное действие – влияние на гладкомышечные клетки артерий превышает действие на кардиомиоциты в 80 раз [7, 70, 91].

Высокая биодоступность и длительный период полувыведения амлодипина способствуют выраженному пролонгированному терапевтическому эффекту, что обеспечивает надежный контроль АД в течение сутки, в том числе предупреждая резкое и/или значительное повышение АД в ранние утренние часы [44, 108]. Как известно, амлодипин обладает длительным антигипертензивным эффектом и индекс t/p, то есть соотношение остаточного гипотензивного эффекта (tool) препарата к максимальному эффекту (peak), превышает 60% [35, 103].

Следует отметить, что амлодипин имеет множество различных дженериков, различающихся от оригинального амлодипина – Норваска («Pfizer», США) по своим фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам и, следовательно, по терапевтическим эффектам и переносимости [113]. Как правило, терапевтически эквивалентные дозы оригинального амлодипина значительно меньше, чем его дженериков.

В многочисленных РКИ доказано, что амлодипин обладает выраженными органопротективными эффектами и, существенно улучшает кардиоваскулярный прогноз [60, 94]. Препараты амлодипина вызывают регресс гипертрофии миокарда и ремоделирования артерий, улучшают функцию сердца, эндотелия сосудов и почек [15, 64, 130, 170].

Кроме того, антагонисты кальция являются препаратами выбора у пожилых больных с изолированной систолической АГ и артериальной ригидностью [41, 75, 95, 121, 141].

Необходимо отметить, что амлодипин отличается метаболической нейтральностью, являющейся важным требованием к выбору антигипертензивных препаратов [17, 26, 38, 174]. Это объясняется тем, что амлодипин в отличие от дигидропиридиновых антагонистов кальция 1 и 2 поколения практически не оказывает влияния на симпатоадреналовую активность и не ухудшает показатели углеводного, липидного, пуринового и электролитного обменов [41, 97, 136]. Подтверждением этого является нейтральность или умеренное влияние амлодипина на вариабельность ритма сердца, в том числе, при гиперактивности симпатической нервной системы [20, 73,]. Терапия антагонистами кальция у больных с диабетической нефропатией увеличивает клубочковую фильтрацию, уменьшает альбуминурию и уровень АД [82, 158].

Доказан антиатеросклеротический эффект амлодипина, то есть замедление прогрессирования атеросклероза коронарных и каротидных артерий под влиянием терапии амлодипином [40, 42, 47]. Выявлено, что высоколипофильный амлодипин уменьшает агрегацию липопротеидов низкой плотности с липидами клеточной мембраны и, тем самым, предупреждает развитие дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления [28, 30, 117, 155]. Амлодипин вызывает ингибирование перекисного окисления липидов и донацию протонов к липидным молекулам, которое не зависит от влияния на кальциевые каналы [138].

Преимуществом производных дигидропиридина является их способность потенцировать терапевтический эффект и улучшать переносимость терапии в комбинациях практически со всеми классами антигипертензивных препаратов [24, 34, 111, 126]. Так, применение рациональных двух- и трехкомпонентных комбинаций амлодипина, особенно в виде фиксированных комбинированных препаратов, рассматривается как основная стратегия активной антигипертензивной терапии у больных неконтролируемой АГ [8, 58, 90, 126]. Особенно комбинации амлодипина с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II и бета-

адреноблокаторами получили широкое применение в клинической практике [56, 89, 116].

С учетом требований к эффективности и безопасности терапии современными кардиотропными препаратами, дженерики амлодипина применяются в лечении больных с различными формами ИБС, в том числе после операции реваскуляризации, АГ, цереброваскулярной болезнью, легочной гипертензией, атеросклеротическим поражением периферических артерий, нефропатией, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и т.д. [47, 87, 145]. Поэтому внедрение в клиническую практику препаратов левовращающего амлодипина рассматривается дополнительная возможность расширения показаний к антагонистам кальция и улучшению их переносимости.

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует, что антагонисты кальция, в том числе амлодипин занимает важное место в современном арсенале лекарств, применяемых в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и улучшении кардиоваскулярного прогноза. Наряду с этим, в последнее время появились новые возможности оптимизации клинической эффективности и переносимости терапии больных АГ антагонистами кальция, одним из них является применение хиральных молекул амлодипина – левовращающего изомера (S-амлодипина).

1.2. Создание лекарственных препаратов на основе оптически чистых молекул – перспективное направление фармакотерапии в кардиологии: фокус на S-амлодипин

Одним из перспективных направлений создание новых эффективных лекарственных препаратов является выделение оптически чистых веществ − так называемых «хиральных» молекул или энантиомеров [5, 27, 151]. В результате, появляются лекарства, обладающие исключительно одним механизмом фармакологического действия, что является залогом минимизации нежелательных побочных действий [14, 112].

Как известно, большинство химических соединений обладают оптической стереоизомерией, то есть хиральностью [36, 131]. Стереоизомеры имеют одинаковый состав и одинаковую последовательность химических связей атомов, но расположенных зеркально относительно друг друга в пространстве, то есть лево- и правовращающие изомеры [52, 135].

В зависимости от отклонения поляризованного света на плоскости по часовой или против часовой стрелки стереоизомеры веществ делят на левовращающие (S) и правовращающие (R) энантиомеры [14, 134]. В живых объектах обычно активным оказывается один из энантиомеров. Необходимо отметить, что открытие хиральных изомеров стало революцией в создании лекарств. За разработку технологичных способов разделения рацемических смесей была присуждена Нобелевская премия по химии в 2001 г. [31, 152]. К настоящему времени в достаточном количестве созданы фармакологически активные энантиомеры среди различных классов лекарств – антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, антидиабетических средств и т. д. [36, 131].

Из производных дигидропиридина в клинической практике в основном применяются левовращающие стереоизомеры амлодипина – S-изомеры, которые показали выраженный терапевтический эффект и хорошую переносимость по сравнению с правовращающими стереоизомерами [16, 147, 159]. Установлено, что молекулярный состав S-амлодипина полностью повторяет структуру кальций-зависимых рецепторов мембран гладкомышечных клеток сосудов, реализующих фармакологическое действие – блокирование потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа [65, 168].

Поэтому S-изомер является активной субстанцией амлодипина по сравнению с рацемической смесью лево- и правовращающего изомеров амлодипина [6, 110]. Доказано, что селективность S-амлодипина к кальций-зависимым рецепторам превосходит таковую по сравнению с R-энантиомером амлодипина почти в 1000 раз [23, 127]. Это означает, что S-амлодипин вызывает более выраженную блокаду кальциевых каналов L-типа, чем R-изомер амлодипина.

В свою очередь, R-изомер амлодипина обладает важным свойством – стимуляцией синтеза оксида азота эндотелиальными клетками, несмотря на отсутствие в этих клетках кальциевых каналов L-типа [16, 130]. X. P. Zhang et al. (2002) установлено, что стимуляция синтеза оксида азота под влиянием R-изомера происходит через кинин-зависимые механизмы, реализующиеся ангиотензиновыми рецепторами AT_2 и AT_4 [133, 175]. Поэтому R-изомер амлодипина обладает плейотропными эффектами, в том числе атеропротективным действием [31, 88, 145].

Таким образом, одна из гипотез, требующих решения в рамках нашего исследования, является выявление терапевтических различий между рацемическим и S-амлодипином, связанных с их фармакологическими механизмами действия.

Широко используемые в кардиологии препараты рацемического амлодипина являются равномерной биоэквивалентной смесью S- и R-изомеров амлодипина в соотношении 1:1 [5, 168]. Поэтому предполагается, что S-амлодипин в дозе, уступающей в 2 раза рацемическому амлодипину, должен вызвать эквивалентные терапевтические эффекты, связанные с блокадой кальциевых каналов L-типа [65, 163]. Это особенно показано в отношении антигипертензивного эффекта этих препаратов у больных АГ 1-2 степени при использовании различных доз [2, 84].

Важным аспектом клинического изучения различных изомеров амлодипина является их фармакокинетические и фармакодинамические различия. Выявлено, что период полувыведения S-амлодипина и, следовательно, продолжительность терапевтического эффекта значительно больше, чем R-изомера препарата [43, 134]. Так, периоды полувыведения рацемического, R- и S-изомеров амлодипина составляют 44, 35 и 50 часов соответственно [31, 135]. Кроме того, S-амлодипин обладает высокой биодоступностью, составляющей 65-85%, и связывается белками плазмы на 93% [16, 139].

Важным фармакокинетическим свойством S-изомера амлодипина является его высокая липофильность, обеспечивающая проникновение препарата в биологические ткани [6, 128]. Установлено, что после однократного приема S-амлодипина максимальная концентрация вещества в плазме крови достигается спустя 3 часа [134].

Как известно, антагонисты кальция обладают эффектом «первого прохождения» через печень и, поэтому при сниженной функции печени элиминация из организма антагонистов кальция частично блокируется [119]. Важным достоинством S-амлодипина является безопасность лечения, так как его клиренс подвержен меньшим индивидуальным колебаниям, чем клиренс R-изомера: индекс ковариации составляет 25 и 52% соответственно [31].

Необходимо отметить, что в отличие от S-амлодипина R-изомер стимулирует синтез оксида азота эндотелиальными клетками артерий, и тем самым, вызывает дополнительно NO-зависимую вазодилатацию [6, 83]. Под влиянием R-изомера амлодипина происходит стимуляция местного каликреина, что приводит к повышению локальной концентрации брадикинина. В результате усиливается синтез кининов, что стимулирует синтез NO эндотелиальными клетками и подавляется симпатический тонус прекапилярных сфинктеров. Это способствует ослаблению физиологического механизма, предупреждающего развитие отечности нижних конечностей, особенно в вертикальном положении тела, − так называемый прекапиллярный постуральный вазоконстрикторный рефлекс [31, 150]. Следствием этого является снижение тонуса прекапилляров без соответствующего расширения посткапилляров, увеличение притока крови, повышение гидростатического давления в капиллярах и фильтрация жидкой части крови в интерстицию [133].

Таким образом, проведенный обзор литературных данных показывает наличие существенных фармакокинетических и фармакодинамических различий между R- и S-изомерами амлодипина. Учитывая различия терапевтических эффектов рацемического и S-амлодипина, клиницисты

должны делать выбор или в пользу сбалансированного рацемического амлодипина, обладающего широким спектром клинических эффектов, или в пользу «чистого» блокатора медленных кальциевых каналов – S-амлодипина, отличающегося минимальными нежелательными побочными эффектами. Эти важные вопросы требует научно-обоснованного ответа.

1.3. Эффективность и переносимость терапии S-амлодипином кардиологических больных: преимущества и ограничения

Последние 10 лет препараты S-амлодипина стали применяться в лечении больных АГ 1-2 степени [65, 68, 129]. Следует отметить, что клинические исследования эффективности и переносимости этих препаратов проводились преимущественно в странах Азии, хотя в последние годы наблюдается повышенный интерес к данной проблеме и в странах Европы [6, 168]. Кроме того, различные препараты S-амлодипина получили патент в США, Японии, Бразилии и т.д., что свидетельствует о перспективе проведения РКИ. Это позволит оценить отдаленные кардиоваскулярные исходы терапии S-амлодипином на доказательной основе и сделать рекомендации о терапевтической целесообразности их применения.

Пока можно говорить о кратко- и среднесрочных результатах клинических «пилотных» исследований, посвященных изучению эффективности препаратов S-амлодипина у больных АГ. Из них наиболее крупным клиническим исследованием является SESA-study (Safety and Efficacy of S-Amlodipine), оценивающим эффективность и безопасность S-амлодипина у 5140 больных, и состоявшим из нескольких этапов и категорий больных [162].

В исследованиях SESA-I и SESA-II у больных АГ 1-2 степени сравнивался антигипертензивный эффект S-амлодипина в дозах 2,5-5 мг/сут, в том числе у пожилых гипертоников и при изолированной систолической

АГ [160, 161]. При этом отмечено достижение целевых значений АД у 70-80% больных.

Результаты клинических исследований показали, что при монотерапии S-амлодипином в дозе 2,5-5 мг/сут стабильный и максимальный антигипертензивный эффект наступает раньше, чем при терапии рацемическим амлодипином в дозе 5-10 мг/сут [127]. Однако спустя 4 недели от начала лечения и при использовании терапевтически эквивалентных доз рацемического и S-амлодипина снижение АД в группах отличалось несущественно [152].

По данным СМАД, терапия S-амлодипином обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект, снижает суточную вариабельность АД и нормализует циркадный ритм АД и, тем самым, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений [105, 174].

S. D. Tang et al. [166] изучали антигипертензивный и нефропротективный эффекты S-амлодипина в дозе 2,5-5 мг/сут у 20 больных, перенесших трансплантацию почек в связи с почечной недостаточностью как осложнение вторичной АГ. Через 2 месяца после монотерапии S-амлодипином нормализация АД была достигнута у 85% больных, а также отмечено улучшение функции почек – достоверно снизилась концентрация остаточного азота. Уровни сывороточного креатинина и циклоспорина в крови не увеличились, а также не изменились содержания липидов крови, электролитов и мочевой кислоты.

В нескольких небольших клинических исследованиях изучена эффективность S-амлодипина у больных со стабильной стенокардией напряжения и выявлены класс-зависимые антиангинальный и антиишемический эффекты препарата, сопровождающиеся повышением толерантности больных к физическим нагрузкам независимо от наличия АГ и степени снижения АД [110, 119].

Как известно, производные дигидропиридина обладают выраженным коронаролитическим и антитромбоцитарным эффектами, снижают

постнагрузку, улучшают диастолическое расслабление миокарда и, тем самым, уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают коронарный резерв [15, 87, 91]. Кардиопротективные эффекты амлодипина также подтверждены у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам [21, 47].

Установлено, что S-амлодипин потенцирует антигипертензивный и органопротективные эффекты, улучшает переносимость лечения в комбинациях с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II [63, 139, 147, 162, 171]. Это является конкурентным преимуществом антагонистов кальция в лечении больных с основными сердечно-сосудистыми заболеваниями и отвечает современных требованиям комбинированной терапии.

Известно, что рацемический амлодипин улучшает функцию сосудистого эндотелия, и обуславливает плейотропные эффекты препарата, включая торможение прогрессирования атеросклероза [118]. В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании Y. He et al. [116] изучали влияние рацемического и S-амлодипина на функцию эндотелия сосудов на фоне 6-недельной терапии у 24 больных АГ. Ими были определены уровни оксида азота (NO), эндотелиальной NO-синтазы и поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии. Выявлено, что терапия рацемическим и S-амлодипином вызывают достоверное увеличение изучаемых параметров функции эндотелия. Показано, что при терапии рацемическим амлодипином динамика показателей сосудистого эндотелия наиболее выражена, чем при терапии S-амлодипином, однако различие между группами было недостоверно.

Доказано синергическое влияние S-амлодипина и статинов, что послужило основанием для создания фиксированных комбинированных препаратов S-амлодипина и аторвастатина [78, 106, 138, 157]. Это свидетельствует о плейотропных эффектах S-амлодипина, реализуемых через ангиотензиновые рецепторы и влиянии препарата на эндотелиальную дисфункцию. Однако отсутствие R-изомера, в какой степени влияет на

способность S-амлодипина замедлять прогрессирование атеросклероза остается малоизученным и спорным.

Основным преимуществом S-амлодипина по сравнению с рацемическим амлодипином является хорошая переносимость и минимальное количество нежелательных побочных действий, нередко ограничивающих использования препарата в адекватных дозах [7, 84]. Также показано, что частота побочных эффектов различных дженериков амлодипина отличается существенно [23, 44].

Безопасность оригинального амлодипина – Норваска в США изучена более чем у 11 тыс. больных [113]. Выявлено, что применение Норваска в суточной дозе до 10 мг, в целом переносится хорошо. Лишь в 1,5% случаев потребовалась отмена препарата из-за побочных эффектов, и это незначимо отличалось от плацебо. Показано, что вероятность развития побочных эффектов амлодипина, таких как отечности лодыжек/стопы, сердцебиения, тошноты и гиперемии лица, носила дозозависимый характер, а другие побочные эффекты препарата как усталость, головокружение, сонливость и боль в животе, наоборот, не коррелировала с дозами препарата. Также выявлено, что особенно дозозависимые побочные эффекты амлодипина, вызываемые избыточной афферентной вазодилатацией – отечность ног, сердцебиение и гиперемия лица у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. В частности, частота отечного синдрома у женщин составила 14,6% и у мужчин − 5,6%.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о значительной разнице частоты побочных эффектов, в первую очередь, отечного синдрома у разных категорий гипертоников и различных препаратов S-амлодипина по сравнению с рацемическим амлодипином [159 - 161]. Так, в многоцентровом клиническом исследовании SESA сравнивалась частота развития побочных эффектов рацемического и S-амлодипина. Показано, что в группе S-амлодипина отечность ног возникла в 1,36% случаев, а в группе рацемического амлодипина – в 16% случаев. Кроме того, после

переключения 314 больных АГ и с периферическими отеками, возникшими на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут, на терапию S-амлодипином в дозе 5 мг/сут отеки исчезали у 98,7% больных при сохранении антигипертензивного эффекта. В другом исследовании также показано, что частота отечного синдрома на фоне терапии рацемическим амлодипином была значительно выше, чем при терапии S-амлодипином – Азомексом: 7,8 и 1,6% соответственно [171].

Таким образом, антагонисты кальция, особенно производные дигидропиридина 3-го поколения, в частности, препараты амлодипина доказали высокую терапевтическую эффективность в лечении кардиологических больных. Одним из направлений повышения их эффективности и улучшения безопасности является создание оптически чистых молекул – левовращающих изомеров (энантиомеров). Особенно, большой интерес представляет клинико-инструментальная оценка эффективности S-амлодипина у больных АГ, проявляющейся структурно-функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы и сочетающейся с метаболическими нарушениями. Эти вопросы пока остаются спорными и малоизученными. Исследования, посвященные оценке влияния S-амлодипина на так называемые «твердые точки» кардиоваскулярного прогноза, практически отсутствуют, результаты известных работ являются недостаточно убедительными. Поэтому требуется проведение долгосрочных рандомизированных клинических исследований на основе принципов «доказательной медицины», на что посвящено данное диссертационное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое клиническое исследование были включены 154 больных (85 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 43 до 65 лет (средний возраст – 54,6±4,3 года), у которых диагностировалась эссенциальная АГ (гипертоническая болезнь) 1-2 степени. Обследование и лечение больных проводились в терапевтическом и поликлиническом отделениях Отделенческой больницы станции «Пенза» ОАО «Российские железные дороги», а их наблюдение осуществлялось в амбулаторно-поликлинических условиях в период от 6 до 12 мес. Клинические исследования выполнялись на протяжении 2010-2013 гг. Автор диссертации непосредственно принимал участие во всех этапах проведения исследований, в организации лечебно-диагностического процесса, а также лично выполнял инструментальные исследования − допплер-эхокардиографию, суточное мониторирование АД и ЭКГ.

2.1. Клиническая характеристика участников исследования

По возрастно-половому признаку больные, включенные в исследование, составляли однородную популяцию (табл. 1). Давность АГ колебалась от 3 до 10 лет и, в среднем составил 7,6±2,3 года. Преимущественно диагностировалась 2 степень АГ (в 52,6% случаев).

Таблица 1.

Распределение больных по возрастно-половому признаку и степеням АГ (n/%)

Возрастные группы, годы	Мужчины (n=85)	Женщины (n=69)	1 степень АГ (n=73)	2 степень АГ (n=81)
40 – 49 (n=30)	17 /20,0	13 / 18,8	21 / 28,8	9 / 11,1
50 – 59 (n=79)	50 / 58,8	29 / 42,0	40 / 54,8	39 / 48,2
60 – 70 (n=45)	18 / 21,2	27 / 39,1	12 / 16,4	33 / 40,7

Как видно из табл. 1, женщины в возрасте 60-70 лет преобладали по сравнению с мужчинами: 39,1% против 21,2% (χ^2=5,10; p=0,024). В возрастной категории 60-70 лет значительно чаще диагностировалась 2 степень АГ (χ^2=9,82; p=0,002). Следует отметить, что по половому признаку различие по частоте степеней АГ недостоверно (p>0,05). Так, у женщин 1 степень АГ была выявлена в 43,5% случаев и 2 степень АГ – в 56,5% случаев, у мужчин – в 50,6 и 49,4% случаев соответственно.

Из 154 больных у 123 (79,9%) выявлялся от 1 до 4 факторов риска, и наиболее часто отмечалось табакокурение, абдоминальное (центральное) ожирение (АО), отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (табл. 2). Кроме того, у 78 больных (50,6%) были выявлены бессимптомные (субклинические) поражения органов-мишеней. Так, ремоделирование сердечно-сосудистой системы в виде гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и утолщения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) отмечены у 71 больного (46,1%).

У 33 больных (21,4%) выявлялась микроальбуминурия (МАУ) и у 42 больных (27,3%) – снижение расчетной величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определяемой по формуле MDRD (Modification of diet in renal disease study), от 60 до 45 мл/мин/1,73 м^2, соответствующее 3а стадии хронической болезни почек (ХБП).

Из коморбидных заболеваний наиболее часто выявлялся остеохондроз позвоночника, проявляющийся миофасциальным болевым синдромом и синдром дисплазии соединительной ткани сердца, характеризующийся «малыми аномалиями сердца». Необходимо отметить, что у всех больных коморбидные заболевания имели стабильное клиническое течение, и не нуждались в дополнительном медикаментозном лечении.

Таблица 2.

Характеристика демографических, клинико-анамнестических и инструментальных показателей у больных АГ 1-2 степени (n/%)

Показатели	Величины
Возраст, годы (M±SD)	57,6±4,8
Давность АГ, годы (M±SD)	7,6±2,3
1 степень АГ	73 / 47,4
2 степень АГ	81 / 52,6
Факторы риска:	
Абдоминальное ожирение	62 / 40,3
Дислипидемия	54 / 35,1
Семейный анамнез по АГ	73 / 47,4
Гиперурикемия	28 / 18,2
Нарушение толерантности к глюкозе	31 / 20,1
Табакокурение	85 / 55,2
Бессимптомные поражения органов-мишеней:	
Гипертрофия левого желудочка	52 / 33,8
Микроальбуминурия (30-300 мг/сут)	33 / 21,4
Величина СКФ < 60 > 45 мл/мин/1,73 м^2	42 / 27,3
Толщина КИМ > 0,9 мм	68 / 44,2
Коморбидные заболевания:	
Хроническая обструктивная болезнь легких	14 / 9,1
Железодефицитная анемия (Hb < 110 г/л)	9 / 5,8
Субклиническая дисфункция щитовидной железы	17 / 11,0
Синдром дисплазии соединительной ткани сердца	23 / 14,9
Остеохондроз позвоночника	55 / 35,7
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	13 / 8,4

Как известно, АГ нередко встречается в рамках метаболического синдрома, и часто ассоциируется с различными метаболическими нарушениями, которые определяют выбор метаболически нейтральных

антигипертензивных препаратов. Абдоминальное ожирение (АО) в целом нами выявлено у 62 больных (40,3%), в том числе у 52 больных (33,8%), как основной признак МС. Частота выявления дополнительных признаков МС представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Частота выявления метаболических нарушений у больных АГ 1-2 степени (n=154)

Метаболические нарушения	Частота выявления (n/%)
Абдоминальное ожирение (охват талия > 80 см у женщин; > 94 см у мужчин)	62 /40,3
Гипертриглицеридемия	35 / 22,7
Содержание ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	30 / 18,8
Содержание ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л	50 / 32,5
Гипергликемия (глюкоза крови натощак > 6,1 ммоль/л)	25 / 16,2
Нарушение толерантности тканей к глюкозе	17 / 11,0
Метаболический синдром	52 / 33,8%
Двухкомпонентные комбинации (без АО):	
Гипертриглицеридемия и гипергликемия	7 / 4,5
Гипертриглицеридемия и высокие уровни ХС ЛНП	21 / 13,6
Гипертриглицеридемия и низкие уровни ХС ЛВП	7 / 4,5
Гипергликемия и низкие уровни ХС ЛВП	6 / 3,9
Гипергликемия и высокие уровни ХС ЛНП	12 / 7,8
Высокие уровни ХС ЛНП и низкие уровни ХС ЛВП	17 / 11,0

Примечание. АО – абдоминальное ожирение, ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности.

В 35,1% случаев диагностировались дислипидемии, особенно повышение содержания холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) в 30,5 и 22,7% случаев соответственно. Нарушения углеводного обмена отмечены в 27,3% случаев, в том числе в виде гипергликемии натощак в 16,2% случаев и нарушения толерантности тканей к глюкозе (через 2 часа после пробы уровень глюкозы в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л) в 11,0% случаев. Сочетание двух дополнительных метаболических нарушений имело место в 68 случаях (44,2%). При этом наиболее часто выявлялись сочетания гипертриглицеридемии и повышенного уровня ХС ЛНП (в 13,6% случаев), низких уровней ХС ЛВП и повышенного уровня ХС ЛНП (в 11,0%).

Структурный анализ ремоделирования сердечно-сосудистой системы выявил преобладание частоты концентрического ремоделирования ЛЖ при 1 степени АГ по сравнению со 2 степенью АГ (табл. 4). Это объясняется тем, что ранним проявлением гемодинамической адаптации сердца в условиях повышенной постнагрузки является гипертрофия преимущественно межжелудочковой перегородки и выносящего тракта ЛЖ при нормальных размерах его полости. Концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ достоверно чаще выявлялись при 2-й степени АГ, чем при 1 степени АГ: 32,1% против 15,1% (p=0,023) и 16,0% против 2,7% (p=0,012).

Показано, что 2 степень АГ по сравнению с 1 степенью часто ассоциируется с ремоделированием общей сонной артерии (ОСА) − утолщением КИМ более 0,9 мм: 53,1% против 34,2% (p=0,029). Более выраженные изменения сердечно-сосудистой системы, выявляемые при 2 степени АГ, по сравнению с 1 степенью АГ, зависят от давности заболевания: 6,1±2,1 и 7,7±1,6 лет соответственно (p=0,007).

Таблица 4.

Сравнение структурно-геометрического типов левого желудочка и общей сонной артерии с учетом степени АГ (n/%)

Структурно-геометрические типы ЛЖ и ОСА	1 степень АГ (n=73)	2 степень АГ (n=81)	χ^2 (p)
Нормальная геометрия (n=77)	40 / 54,8	37 / 45,7	0,94 (p>0,05)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=25)	16 / 21,9	9 / 11,1	2,55 (p>0,05)
Концентрическая ГЛЖ (n=37)	11 / 15,1	26 / 32,1	5,20 (p=0,023)
Эксцентрическая ГЛЖ (n=15)	2 / 2,7	13 / 16,0	6,30 (p=0,012)
Толщина КИМ > 0,9 мм (n=68)	25 / 34,2	43 / 53,1	4,79 (p=0,029)

Примечание. ОСА – общая сонная артерия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, КИМ – комплекс интима-медиа.

По данным СМАД (табл. 5), проведенным до начала лечения, у 103 (66,9%) выявлялись патологические циркадные ритмы АД, преимущественно тип нон-диппер (в 53,2% случаев). При этом у больных со 2 степенью АГ по сравнению с 1 степенью преобладала частота патологических циркадных ритмов АД: 76,5% против 56,2% (χ^2=6,31; p=0,012).

Таблица 5.

Распределение обследованных больных в зависимости от циркадного ритма АД и степени АГ (n/%)

Циркадные ритмы АД	АГ I степени (n=73)	АГ II степени (n=81)	Всего (n=154)
Диппер	32 / 43,8	19 / 23,5	51 / 33,1
Нон-диппер	35 / 48,0	47 / 58,1	82 / 53,2
Найт-пикер	0 / 0	7 / 8,6	7 / 4,5
Овер-диппер	6 / 8,2	8 / 9,9	14 / 9,1
Общее кол-во патологических ритмов АД	41 / 56,2	62 / 76,5	103 / 66,9

Таким образом, выбранный контингент больных АГ позволяет сравнивать антигипертензивный, кардио- и вазопротективные эффекты терапии с рацемическим и левовращающим изомером амлодипина, а также исследовать частоту развития нежелательных побочных действий.

2.2. Описание протокола клинического исследования

Данное диссертационное исследование проводилось согласно разработанному протоколу, отвечающему требованиям «Надлежащей клинической практики» (Good clinical practice – GCP) и Хельсинской декларации Всемирной ассоциации врачей «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей». Протокол клинического исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей. До включения в исследование все больные подписывали письменное информированное согласие.

По методологии, диссертационное исследование является открытым, проспективным, рандомизированным, сравнительным исследованием в двух параллельных группах больных с контрольным лечением.

После предварительного скринингового обследования («0» визит) 235 больных АГ были отобраны 154 больных АГ 1-2 степени, удовлетворяющих критериям включения и при отсутствии критериев исключения из исследования, а также подписавших письменное информированное согласие на участие в исследование. В результате, популяция больных, которые были включены в исследование, составляла случайную и сплошную выборку.

Критерии включения в исследование:

− мужчины и женщины в возрасте 45-65 лет;

− наличие эссенциальной АГ 1-2 степени;

− фракция выброса ЛЖ > 50%;

− подписанное больными согласие на участие;

− отсутствие ассоциированных клинических состояний;

− приверженность больных к врачебным рекомендациям.

Критерии исключения из исследования:

− симптоматические АГ;

− неконтролируемая АГ;

− АГ у беременных, АГ «белого халата»;

− больные-гипертоники, являющиеся «плацебо-реакторами»;

− декомпенсированные коморбидные заболевания;

− постоянная форма фибрилляции/трепетания предсердий, частая экстрасистолия более 5% за сутки.

У больных, регулярно принимающих антигипертензивные препараты в момент включения в исследование, назначался период «вымывания» (отмена препаратов) на 2-3 суток. После этого больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы. В 1-й группе 84 больным назначали терапию левовращающим изомером амлодипина (S-амлодипином) – Эс Корди Кор («Актавис», Исландия) и во 2-й группе (группа сравнения) 70 больным – препаратом рацемического амлодипина – Корди Кор («Актавис», Исландия).

Основные (первичные) конечные точки исследования – вероятность развития сердечно-сосудистых событий:

1) острый коронарный синдром и/или инфаркт миокарда;
2) развитие и/или прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек;
3) транзиторные ишемические атаки или инсульт;
4) хирургическая коронарная реваскуляризация;
5) смертность от сердечно-сосудистых причин и общая смертность.

«Суррогатные точки» эффективности терапии:

1) достижение оптимального уровня АД (≤ 120/80 мм рт. ст.) и/или нормализации АД (< 140/90 мм рт. ст.);
2) нормализация суточного профиля АД (диппер) и снижение индексов времени нагрузки систолическим (<25%) и диастолическим АД (<15%);
3) регресс ГЛЖ – уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ на 10% и более от исходного значения;

4) увеличение показателей ЭЗВД плечевой артерии во время пробы с реактивной гиперемией выше 10% и/или более чем на 10%;
5) улучшение показателей углеводного, липидного и пуринового обмена или метаболически нейтральность изучаемых препаратов.

Критерии выбытия из исследования:

1) полное завершение наблюдения согласно протоколу исследования;
2) отказ больного от дальнейшего участия в исследовании;
3) развитие основных клинических точек исследования;
4) из-за потери контакта с больным по неизвестным причинам.

Описание режимов лечения. При оценке антигипертензивного эффекта и влияния рацемического и S-амлодипина на показатели СМАД стартовые дозы препаратов в каждой группе подбирались с учетом степени АГ. Так, при 1 степени АГ больным назначали S-амлодипин в дозе 5 мг/сут и рацемический амлодипин в дозах 5 и 10 мг/сут поэтапно с интервалом в 4 недели. При 2 степени АГ больным назначали рацемический амлодипин в дозе 10 мг/сут и S-амлодипин в дозах 5 и 10 мг/сут поэтапно с интервалом в 4 недели. СМАД проводили до лечения и в конце каждого этапа лечения – через 4 и 8 недель от начала лечения. Ежедневный контроль АД выполнялся больными, и результаты самоконтроля регулярно анализировались врачом. При хорошей переносимости лечения и отсутствии должного антигипертензивного эффекта (АД выше 140/90 мм рт. ст.) дозы рацемического и S-амлодипина постепенно увеличивали. В результате, доза S-амлодипина независимо от степени АГ составила в среднем – 7,1±2,2 мг/сут, а доза рацемического амлодипина – 11,3±3,4 мг/сут (p=0,004).

В случае развития отечного синдрома на фоне терапии рацемическим амлодипином больных переводили на дальнейшее лечение S-амлодипином («перекрестный дизайн»). Поэтому выбытия больных из исследования в связи с непереносимостью изучаемых препаратов не отмечалось.

Исследования проводились в 3 этапа (рис. 1). *Исходные инструментальные исследования (1-й этап)* выполнялись перед началом

лечения. После этого больные были рандомизированы на 2 группы – 1-я группа (Эс Корди Кор) и 2-я группа (Корди Кор), которые оказались сопоставимыми по основным изучаемым параметрам, и была назначена терапия в стартовых дозах препаратов.

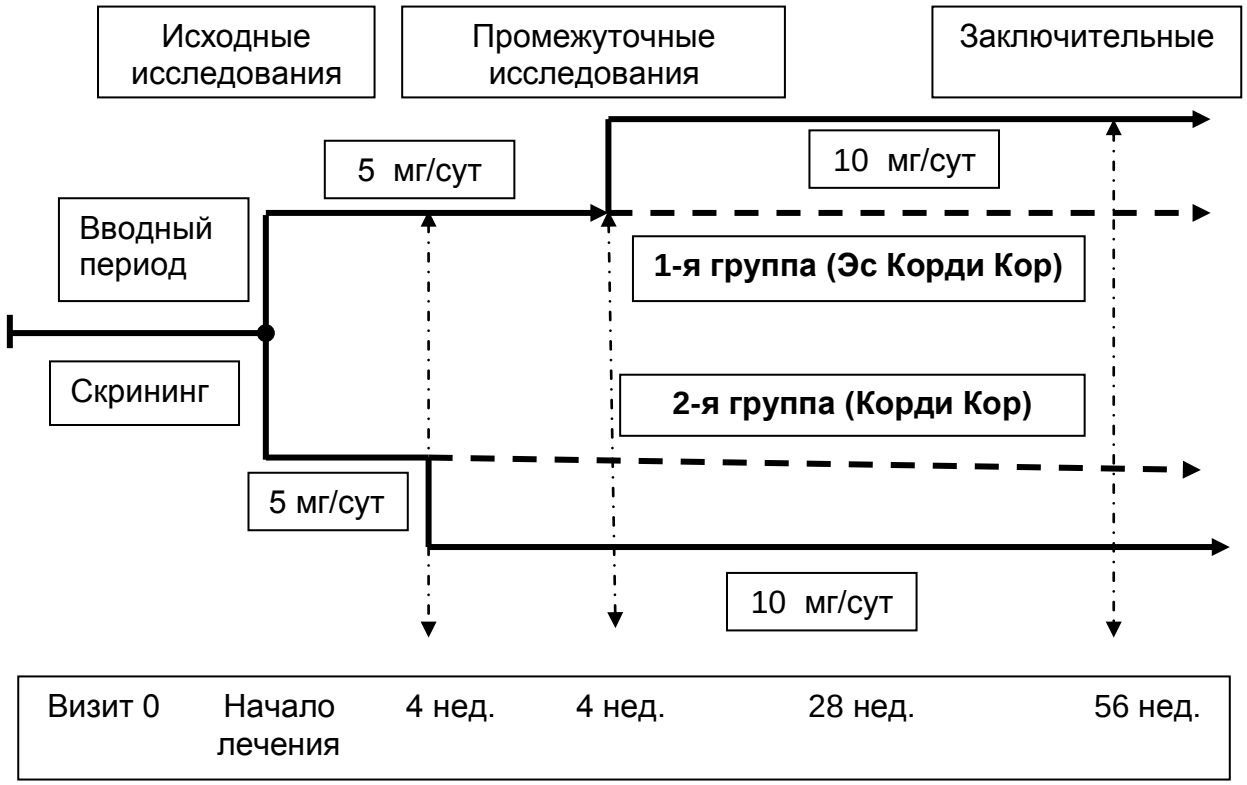

Рис. 1. Дизайн исследования.

Промежуточные инструментальные исследования (2-й этап) проводились через 4 недели от начала лечения. Оценивали выраженность и стабильность антигипертензивного эффекта препаратов, по данным повторного СМАД, динамику гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции сердца. Через 6 месяцев от начала лечения также изучали динамику метаболических показателей на фоне лечения, возможность регресса структурного ремоделирования сердца и сосудов и восстановление их функций: регресс ГЛЖ, динамика показателя КИМ общей сонной артерии, диастолической функции ЛЖ и эндотелийзависимой вазодилатации ПА.

Заключительные клинико-инструментальные исследования (3-й этап) проводились через 12 месяцев от начала лечения и оценивали отдаленные результаты клинического исследования, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также динамику факторов риска и степени риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Период наблюдения за больными составил более 6 месяцев и максимально – до 1 года.

Определение причинно-следственной связи приема лекарств и развития побочной реакции (шкала Наранжо). Шкала Наранжо – это система критериев из 10 вопросов (табл. 6), широко применяемая в клинической практике и РКИ, тиражируемый метод определения степени достоверности [143]. Общая сумма баллов определяет степень достоверности как определённо (≥ 9 баллов), вероятно (5-8 баллов), возможно (1-4 балла) и сомнительно (0 и менее баллов).

Таблица 6.

Вопросник Наранжо для оценки причинно-следственной связи «нежелательная побочная реакция и лекарство»

№	Вопросы	Ответы		
		Да	Нет	Не знаю
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции?	1	0	0
2	Реакция возникла после введения подозреваемого лекарства?	2	- 1	0
3	Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста?	1	0	0
4	Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?	2	- 1	0
5	Есть ли причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию?	- 1	2	0

6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	1	0	0
7	Была ли реакция более тяжёлой после увеличения дозы и менее тяжёлой после уменьшения?	1	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приёмах?	1	0	0
9	Была ли побочная реакция подтверждена объективно?	1	0	0
10	Возобновилась ли реакция при использовании плацебо?	- 1	1	0

2.3. Обоснование проведения и описание инструментальных методов исследований

Допплер-эхокардиографию (ЭхоКГ) применяли для оценки структурно-функционального состояния сердца, позволяющая определить степень гипертензивного ремоделирования ЛЖ и левого предсердия и показатели систолической и диастолической функций сердца [67]. Кроме того, эхокардиография обладает достаточной информативностью для выявления нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ и межжелудочковой перегородки (акинез, гипокинез), что является маркерами ИБС [61]. С помощью допплер-эхокардиографии определяли показатели внутрисердечной, системной и периферической гемодинамики, что позволяет оценить варианты гемодинамики при АГ и кардиогемодинамические эффекты рацемического и S-амлодипина. Так как, у больных с неосложненной АГ показатели систолической функции сердца нередко находятся в пределах нормы, представляет интерес изучение диастолической функции ЛЖ. Как известно, диастолическая дисфункция ЛЖ является одним

из маркеров ремоделирования ЛЖ и нередко предшествует развитию ГЛЖ и хронической сердечной недостаточности [39].

Нами допплер-ЭхоКГ проводилась в горизонтальном положении больного лежа на спине из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ с помощью датчика 3,5 мГц на аппарате Philips Envizor (Япония) и на фоне синусового ритма. Вычисляли конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ – КСО и КДО по формуле L. Teicholz et al., фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ, переднезадний размер левого предсердия (ЛП). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли, по формуле R. Deveraux et al., и рассчитывали индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали при величине ИММЛЖ у мужчин более 125 г/м^2 и у женщин более 110 г/м^2 [59]. По данным ИММЛЖ и ОТС, определяли структурно-геометрические типы ЛЖ [77]: нормальная геометрия, концентрическое ремоделирование, концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ изучали путем спектрального анализа трансмитрального диастолического потока при синусовом ритме и отсутствии митральной регургитации [22, 156]. Определяли максимальные скорости быстрого и медленного наполнения ЛЖ и их соотношение (Ve, Va, Ve/Va), время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT) и время замедления потока в фазу быстрого наполнения ЛЖ (DT). При необходимости дифференцировать нормальный и псевдонормальный типы диастолической дисфункции ЛЖ трансмитральный поток исследовали при выполнении функциональных проб (гипервентиляция, проба Вальсальвы, ортостатическая проба).

Также эмпирически вычисляли некоторые гемодинамические показатели: ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление – ОПСС (по формуле Франка-Пуазеля), среднее гемодинамическое давление (по формуле Вецлера-Богера).

Ультразвуковая допплерография общей сонной и плечевой артерий.

Известно, что при системной АГ наряду с ремоделированием сердца, происходят также структурно-функциональные изменения артерий, являющиеся адаптивно-компенсаторной реакцией на повышенное сосудистое сопротивление, гидростатическое давление на сосудистую стенку и на ускоренный кровоток [76]. Как известно, в первую очередь, артерии преимущественно мышечного типа подвергаются к ремоделированию, характеризующемуся утолщением комплекса интима-медиа (КИМ), нарушением соотношения толщины стенки и диаметра просвета сосуда, а также изменениями упруго-эластических свойств сосудов [59, 76]. Поэтому, как правило, прибегают к оценке структурно-функциональных изменений со стороны ОСА с помощью ультразвукового дуплексного сканирования [109].

Вазомоторную функцию артерий исследовали путем ультразвуковой допплерографии плечевой артерии (ПА), по методике D.S. Celemajer et al. [146]. Метод основан на измерении диаметра ПА до и после пробы с реактивной гиперемией. С этой целью использовали линейные датчики с частотной характеристикой 7-8 мГц и изображение оценивали в одно- и двухмерном режимах. Исследование проводили при отсутствии приема препаратов нитроглицерина, на уровне систолического АД ниже 170 мм рт. ст., на фоне синусового ритма, в положении больного на спине и после 10-15-минутного отдыха. Датчик располагали вдоль ПА и на 2-10 см дистальнее от локтевой ямки. Одновременно осуществлялась параллельная регистрация I отведения ЭКГ и измерения производились в фазу систолы, соответствующей зубцу Т на ЭКГ. После снятия 5-минутой компрессии ПА сразу и через каждую 1 минуту до восстановления исходного диаметра ПА проводилось измерение диаметра сосуда, как правило, в течение 5-10 минуту.

Сравнивая изменения диаметра ПА и их направленность с исходным диаметром сосуда, можно определить величину эндотелийзависимой вазодилатации – ЭЗВД [100]. В норме величина ЭЗВД во время пробы с реактивной гиперемией составляет более 10%, меньшее ее значение или

уменьшение от исходной величины (вазоконстрикция) считается патологической [39, 140, 142].

После восстановления исходного диаметра ПА приступают к определению эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) сосуда. При этом через 2 минуты после сублингвального приема 1 таблетки нитроглицерина (0,5 мг), являющегося аналогом фактора релаксации эндотелия, измеряют диаметр ПА. В норме нитроглицерин-индуцированная вазодилатация составляет более 20%. Кроме того, вычисляли толщину КИМ, диаметр просвета сосуда, индекс просвет/стенка и линейную пиковую (систолическую) скорость кровотока.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с учетом общепринятых требований [11, 173] и с целью:

− уточнения генеза АГ – гипертензия «белого халата», псевдорезистентная АГ, симптоматическая АГ, плацебо-регулируемая АГ, наличие хронической АГ (индекс времени нагрузки систолическим давлением более 25% и диастолическим давлением более 15% за сутки);

− определения суточного профиля АД и циркадного ритма АД;

− оценки гипертензивной реакции при физических нагрузках.

− оценки эффективности антигипертензивной терапии и динамики суточного профиля АД;

− выявления чрезмерного гипотензивного эффекта терапии, то есть эпизодов симптоматической гипотензии (САД < 80 мм рт. ст.).

СМАД проводили как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Режим регистрации уровней АД устанавливали через каждые 30 минут в дневные часы (с 7^{00} ч. до 22^{00} ч.) и через каждые 60 минут – в ночное время (с 22^{00} ч. до 7^{00} ч.). СМАД выполнялось с помощью сертифицированной системы LabBP® (ООО «Петр Телегин», Россия). Для подробного анализа результатов СМАД больными велся дневник с записью эпизодов физической, эмоциональной и умственной нагрузок, изменения в самочувствии.

По данным СМАД, вычисляли следующие показатели [67]: среднесуточные значения САД и ДАД; индексы времени (ИВ) нагрузкой САД и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; величину утреннего подъема САД и ДАД в промежутке времени с 4^{00} ч. до 9^{00} ч.; вариабельность САД и ДАД за сутки, день и ночь; значения ЧСС за сутки, день и ночь; суточные индексы (СИ) САД и ДАД. С учетом величин суточного индекса САД и ДАД определяли циркадные ритмы АД: диппер – СИ=10-20%; нон-диппер – СИ<10%; овер-диппер – СИ>20% и найт-пикер – СИ<0.

Результаты СМАД оценивались достоверными, если процент неудачных измерений не превышал 30%.

Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ в течение 24 часов проводилось в стационаре или в амбулаторных условиях, в исходном состоянии и после достижения антигипертензивного эффекта терапии, соблюдая общепринятые рекомендации [37]. ХМ ЭКГ проводили на аппарате Astracard® («Медитек», Россия). Применяли стандартное расположение электродов на грудной клетке с целью получения модифицированных грудных отведений V_2, V_5 и AVF.

В нашем исследовании показаниями для проведения ХМ ЭКГ являлись:

− выявление нарушений ритма и проводимости, недокументированных при записи стандартной ЭКГ;

− определение эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда с целью исключения наличия ИБС;

− изучение влияния антигипертензивной терапии на вегетативный (автономный) контроль синусового сердечного ритма.

Как известно, гиперактивность симпатической нервной системы является одним важных патогенетических механизмов развития АГ, а также оказывает серьезное неблагоприятное влияние на кардиоваскулярный прогноз [19]. Поэтому изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) − одного

из маркеров симпатикотонии, представляется актуальным. С другой стороны, данные литературы о влиянии антагонистов кальция на ВРС являются противоречивыми. Анализировали спектральные и временные показатели ВРС в 5-ти минутных отрезках при 24-часовой записи ЭКГ и при интерпретации результатов воспользовались рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по кардиостимуляции и электрофизиологии [167].

Нами использован метод определения временных показателей ВРС, основанный на вычисление разницы между нормальными синусовыми интервалами R-R (NN). Эти показатели могут определяться за все время наблюдения или за какие-то определенные промежутки в течение периода записи, что позволяет сравнивать ВСР в различные моменты жизнедеятельности, обычно в период сна и бодрствования. Вычисляли следующие временные показатели ВРС [57] 1) средняя продолжительность нормальных (синусовых) интервалов R–R (NN); 2) стандартное отклонение всех NN интервалов (SDNN) − квадратный корень из разброса интервалов NN, которое отражает общую ВРС; 3) квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между смежными интервалами NN (RMSSD), отражающий высокочастотный компонент ВРС; 4) пропорция (в %) пар смежных NN-интервалов, превосходящих 50 мс, к общему количеству NN интервалов (pNN50) в течение всей записи ЭКГ.

Для спектрального анализа мощности использовали непараметрический метод, основанный на выполнении быстрого преобразования Фурье. По данным 24-часовой регистрации ЭКГ, вычисляли высокочастотный компонент (HF); низкочастотный компонент (LF); очень низкочастотный компонент (VLF) и соотношение LF/HF. Мощность колебаний интервалов R-R рассчитывали как площадь под кривой спектра в соответствующих диапазонах частот. Для минимизации влияния общей мощности спектра на отдельные ее компоненты использовали нормализованные единицы частотных компонентов HF и LF (HFn и LFn, %).

2.4. Методы статистической обработки результатов

Количественную обработку результатов диссертации проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0 for MS Windows. Для определения центральной тенденции и вариабельности вариационного ряда проверяли нормальность распределения величин, используя тесты Колмогорова-Смирнова [12, 18]. При нормальном (симметричном) распределении величин определяли среднеарифметическую величину (M) и ее стандартное отклонение (SD), а при асимметричном распределении – медиану (M), 25- и 75-перцентили. Для оценки статистической значимости различий при нормальном распределении между двумя выборками использовали критерий t Стьюдента, а при ненормальном распределении и в случае малой выборок – непараметрический критерий Манна-Уитни (U). При сравнении качественных (дискретных) признаков в двух выборках вычисляли непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для сравнения средних показателей более двух переменных использовали критерий Крускала-Уоллиса. Сопряженность признаков, то есть причинно-следственные связи между признаками, изучали с помощью корреляционного анализа: для количественных величин – индекс корреляции Присона (r) и для порядковых и качественных признаков – ранговую корреляцию Спирмена (R).

Для оценки уровня статистической значимости различий между выборочными показателями учитывали доверительную вероятность (P): 0,95; 0,99 и 0,999, которые соответствуют уровни значимости (α=1 – P): 0,05; 0,01 и 0,001. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ИЗОМЕРОВ АМЛОДИПИНА И ИХ ВЛИЯНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Практически во всех клинических исследованиях сравнивали терапевтическую эффективность препаратов рацемического и S-амлодипина в дозах, составляющих соотношение 2:1 [6, 65, 152]. Это объясняется тем, что в составе рацемического амлодипина доза активного вещества, блокирующего медленные кальциевые каналы мембран гладкомышечных клеток сосудистой стенки, то есть содержание S-амлодипина в 2 раза меньше [16, 31]. Кроме того, в сравнительных исследованиях использовались различные дженерики как рацемического, так и S-амлодипина [63, 134]. Поэтому представляет интерес сравнение влияния на показатели СМАД и оценка антигипертензивного эффекта рацемического и S-амлодипина как в равных дозах, так и в дозах, составляющих соотношение 2:1.

3.1. Сравнение влияния рацемического и S-амлодипина на показатели суточного профиля артериального давления

Для сравнения результатов лечения больных с АГ 1 и 2 степени отдельно рандомизировали на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности АГ и циркадному ритму АД: больные, получающие лечение рацемическим амлодипином, и больные, получающие лечение S-амлодипином. Чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу о двукратном преимуществе антигипертензивного эффекта равных доз S-амлодипина по сравнению с рацемическим амлодипином нами была использована двойная тактика терапии. В первом варианте сравнивали эффективность равных доз изучаемых препаратов, а во втором варианте дозы рацемического амлодипина превышали таковые в 2 раза у S-амлодипина.

Так, у больных с 1 степенью АГ терапию начинали с доз рацемического амлодипина и S-амлодипина, составляющих 5 мг/сут, а через 1 месяц

дозу рацемического амлодипина увеличивали до 10 мг/сут и лечение S-амлодипином было продолжено в дозе 5 мг/сут. У больных со 2 степенью АГ стартовая доза рацемического амлодипина была 10 мг/сут и S-амлодипина − 5 мг/сут, а через 1 месяц дозу S-амлодипина увеличивали до 10 мг/сут, а доза рацемического амлодипина была неизменной. СМАД проводили до лечения и в конце каждого этапа лечения – через 4 и 8 недель от начала лечения.

Изучение динамика показателей СМАД у больных с 1 степенью АГ на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 5 мг/сут выявило достоверное снижение среднесуточных значений САД и ДАД в среднем на 5,5% (p=0,02) и 7,8% (p=0,015) соответственно (табл. 7). Также отмечено достоверное снижение показателей ИВ САД и ИВ ДАД: в среднем на 16,3% (p=0,007) и 14,7% (p=0,018). В дневные часы снижение средних показателей САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД было достоверным. Однако показатели вариабельности САД и ДАД, средненочные значения САД и ДАД изменились недостоверно (p>0,05). Кроме того, изменения показателей СНС САД и СНС ДАД, ВУП САД и ВУП ДАД, средних значений ЧСС за день и ночь оказались недостоверными.

На фоне лечения S-амлодипином в дозе 5 мг/сут также выявлены достоверные изменения показателей СМАД. Кроме того, отмечены достоверные межгрупповые различия показателей СМАД, свидетельствующие о выраженном и стабильном антигипертензивном эффекте S-амлодипина в дозе 5 мг/сут. Так, в группе S-амлодипина среднесуточные показатели САД и ДАД после лечения были ниже в среднем на 6,3% (p=0,023) и 8,2% (p=0,017) соответственно, а индекс t/p, наоборот, выше в среднем на 10,1% (p=0,012), чем в группе рацемического амлодипина.

Таблица 7.

Динамика показателей СМАД на фоне терапии рацемическим амлодипином и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут у больных с АГ 1 степени (M±SD)

Показатель	Рацемический амлодипин, (n=31)		S-амлодипин, (n=42)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	144,2±7,3	136,0±6,4*	142,9±7,0	128,4±5,5**†
ДАД, мм рт. ст.	92,3±4,7	85,5±5,1*	91,4±5,6	79,0±4,9**†
ИВСАД, %	52,1±4,2	42,7±4,1**	49,8±3,7	31,9±2,9***††
ИВДАД, %	45,0±3,7	38,4±3,1*	44,3±3,4	32,0±3,3**†
Индекс t/p, %	–	54,7±4,0	–	60,2±4,3†
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	152,6±6,6	140,3±7,1*	151,6±8,0	133,7±8,6**†
ДАД, мм рт. ст.	93,5±4,8	87,3±4,5*	94,2±5,1	80,2±4,3**†
ИВСАД, %	56,1±5,2	44,6±3,3*	57,9±4,6	36,0±2,9**††
ИВДАД, %	48,7±4,5	38,5±2,8*	49,3±4,2	33,2±3,4**†
ВарСАД, мм рт.ст.	14,8±0,7	14,3±0,9	14,5±0,8	13,6±1,1*
ВарДАД, мм рт.ст.	13,2±1,1	12,9±1,2	13,5±1,2	13,0±1,3*
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	134,0±6,7	128,6±7,2	135,2±6,1	124,0±6,4*
ДАД, мм рт. ст.	87,5±4,6	84,3±3,7	86,8±4,3	78,2±3,7*†
ИВСАД, мм рт. ст.	38,7±3,6	32,0±2,9*	37,6±3,8	27,9±2,6**†
ИВДАД, мм рт. ст.	36,6±3,2	29,4±2,6*	37,3±3,6	26,2±2,9**
СНС САД, %	13,1±0,8	13,4±1,0	12,9±0,7	14,5±1,1*†
СНС ДАД, %	12,6±1,5	13,0±1,2	12,5±0,6	13,9±1,0*†
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	72,6±3,3	73,6±3,5	73,8±3,2	74,0±3,4
Ночь	52,0±3,7	50,2±3,6	53,4±3,5	51,3±3,9
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
ВУП САД	35,8±3,4	33,6±3,1	33,4±3,8	26,0±5,7*†
ВУП ДАД	20,5±1,8	19,6±1,5	21,2±1,6	19,7±1,8

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$. † – различие между группами после лечения: †– $p<0,05$ и ††– $p<0,01$.

В сравнении показателей СМАД на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут достоверных различий не выявлено (табл. 8). При этом отмечена более выраженная динамика показателей СМАД по сравнению с терапией рацемическим амлодипином в дозе 5 мг/сут. Следует отметить, что на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут по сравнению с исходным состоянием показатель ВарСАД уменьшился достоверно (в среднем на 10,8%; p=0,024), а показатели СНС САД и СНС ДАД увеличились достоверно: в среднем на 12,2% (p=0,014) и 11,1% (p=0,022) соответственно. Показатель ВУП САД также уменьшился достоверно (p=0,021).

Кроме того, среднесуточные значения САД и ДАД, индексы времени нагрузки САД и ДАД в группе больных, леченных рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут, по сравнению с больными, принимающими рацемический амлодипин в дозе 5 мг/сут, были достоверно ниже (рис. 2 и 3).

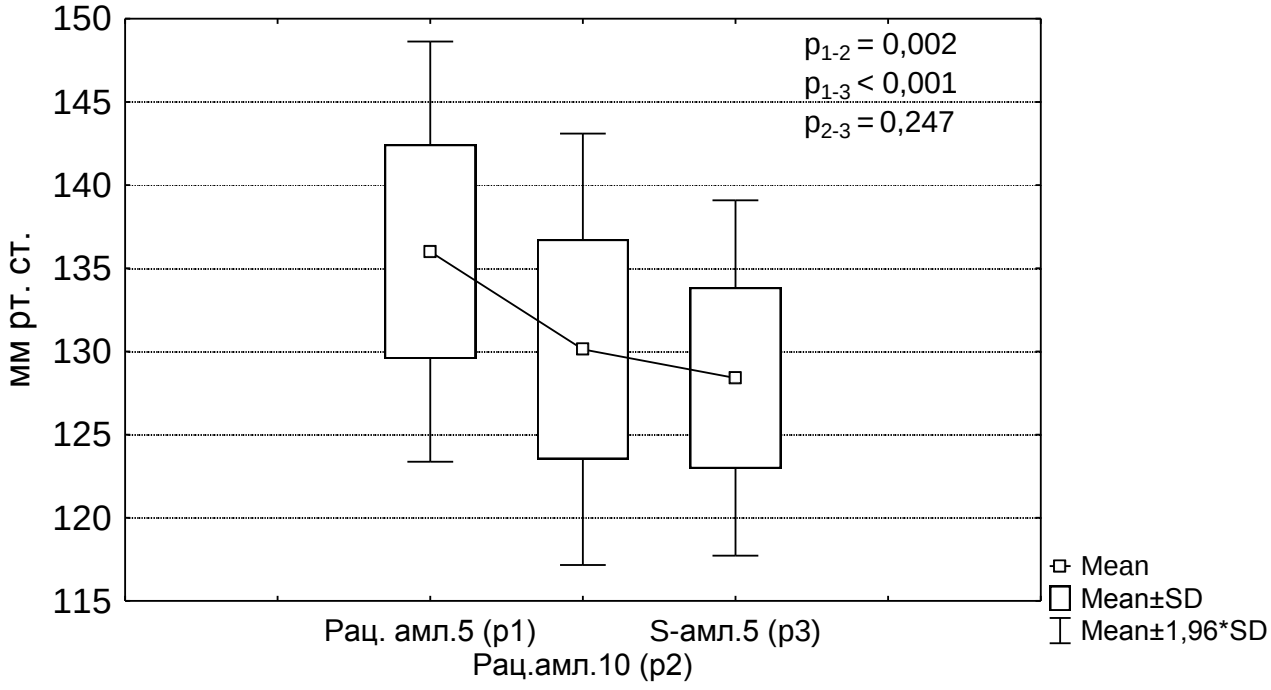

Рис. 2. Сравнение среднесуточных уровней САД на фоне лечения рацемическим амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут при 1 степени АГ.

Таблица 8.

Динамика показателей СМАД на фоне терапии рацемическим амлодипином 10 мг/сут и S-амлодипином 5 мг/сут у больных с АГ 1 степени (M±SD)

Показатель	Рацемический амлодипин, (n=31)		S-амлодипин, (n=42)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	144,2±7,3	130,1±6,6**	142,9±7,0	128,4±5,5**
ДАД, мм рт. ст.	92,3±4,7	81,0±5,4**	91,4±5,1	79,0±4,8**
ИВСАД, %	52,1±4,2	29,4±4,7***	49,8±4,7	31,9±2,9***
ИВДАД, %	45,0±3,7	31,2±3,4***	44,3±3,4	32,0±3,3**
Индекс t/p, %	–	61,0±5,2	–	60,2±4,3
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	152,6±6,6	135,4±7,4**	151,6±8,0	133,7±8,6**
ДАД, мм рт. ст.	93,5±4,8	83,1±4,6*	94,2±5,1	80,2±4,3**
ИВСАД, %	56,1±5,2	31,2±3,7**	57,9±4,6	36,0±2,9**
ИВДАД, %	48,7±4,5	29,1±3,2***	49,3±4,2	33,2±3,4**
ВарСАД, мм рт.ст.	14,8±0,7	13,2±1,0*	14,5±0,8	13,6±1,1*
ВарДАД, мм рт.ст.	13,2±1,1	12,7±0,7	13,5±1,2	13,0±1,3
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	134,0±6,7	123,7±7,0*	135,2±6,1	124,0±6,4*
ДАД, мм рт. ст.	87,5±4,6	77,1±5,2*	86,8±4,3	78,2±3,7*
ИВСАД, мм рт. ст.	38,3±3,6	29,5±3,9*	40,5±3,8	27,9±2,6**
ИВДАД, мм рт. ст.	36,6±3,2	28,7±3,0*	37,3±3,6	26,2±2,9**
СНС САД, %	13,1±0,8	14,7±1,2*	12,9±0,7	14,5±1,1
СНС ДАД, %	12,6±0,8	14,0±1,3*	12,5±0,6	13,9±1,0*
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	72,6±3,3	73,1±2,9	73,8±3,2	74,0±3,4
Ночь	52,0±3,7	50,5±4,1	53,4±3,5	51,3±3,9
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
ВУП САД	32,7±4,1	25,4±6,3*	33,4±3,8	26,0±5,7*
ВУП ДАД	20,5±1,8	19,0±2,5	21,2±1,6	19,7±2,3

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

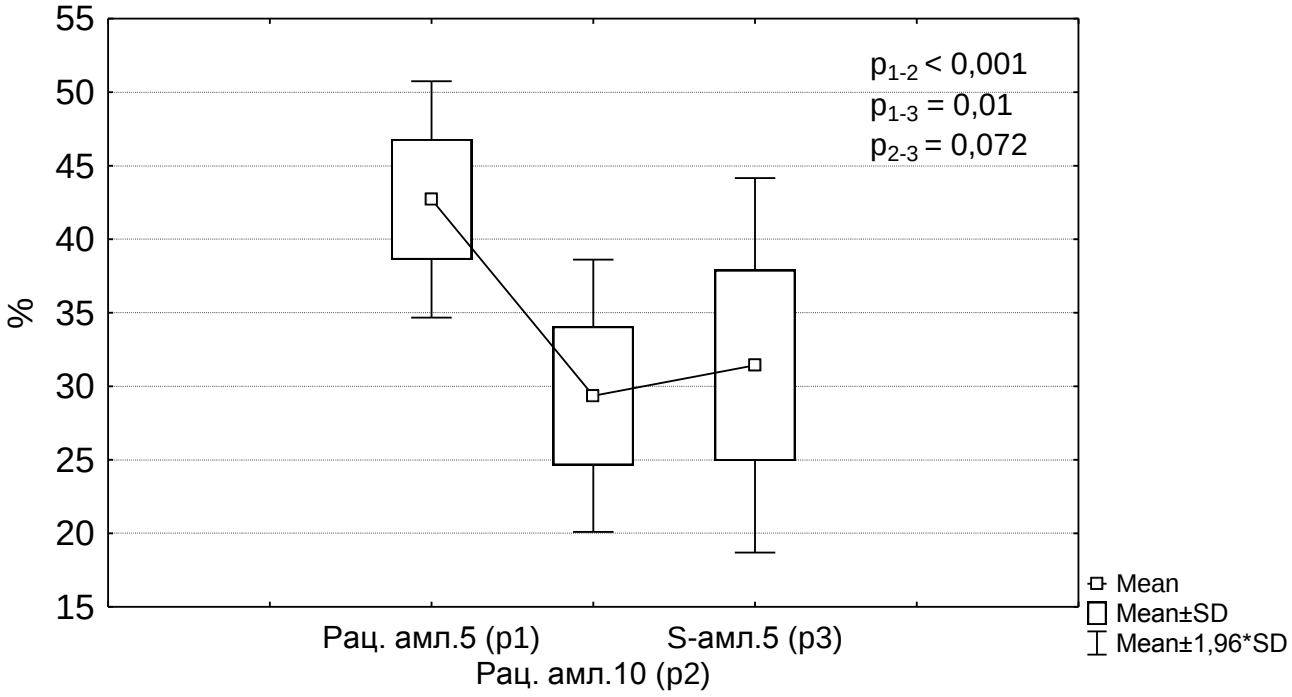

Рис. 3. Сравнение индексов времени нагрузки САД за сутки на фоне лечения рацемическим амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут при 1 степени АГ.

Сравнительный анализ динамики показателей СМАД в группах больных, получавших лечение рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут, достоверных различий не выявил (табл. 9). В то же время, в обеих группах достоверно уменьшились среднесуточные показатели САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД, что свидетельствуют о сопоставимом антигипертензивном эффекте S-амлодипина в дозе 5 мг/сут и рацемического амлодипина в дозе 10 мг/сут.

Кроме того, показатели СНС САД и СНС ДАД на фоне терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут увеличились в среднем на 8,9% (p=0,012) и 10,3% (p=0,016) соответственно. Следует отметить, что доза S-амлодипина 5 мг/сут обеспечивает достаточный пролонгированный антигипертензивный эффект и индекс t/p составляет более 50%. Однако показатели ВУП САД и ВУП ДАД имели лишь тенденцию к уменьшению (p>0,05).

Таблица 9.

Динамика показателей СМАД на фоне терапии рацемическим амлодипином 10 мг/сут и S-амлодипином 5 мг/сут у больных с АГ 2 степени (M±SD)

Показатель	Рацемический амлодипин, (n=39)		S-амлодипин, (n=42)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	161,8±10,4	149,5±6,9*	162,3±10,5	147,5±4,6*
ДАД, мм рт. ст.	101,6±6,9	93,0±6,7*	102,5±7,1	94,3±6,9*
ИВСАД, %	88,2±6,7	49,8±7,0**	87,3±5,8	53,2±2,9**
ИВДАД, %	79,4±5,9	47,2±4,6**	79,0±7,4	50,6±3,2**
Индекс t/p, %	–	58,6±5,2	–	56,8±4,9
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	168,7±9,5	151,4±7,8**	169,5±10,1	153,7±8,6**
ДАД, мм рт. ст.	106,3±7,0	96,1±6,3*	105,8±7,2	96,2±7,0*
ИВСАД, %	92,1±6,4	52,2±3,7***	91,6±6,5	54,8±2,9***
ИВДАД, %	83,3±8,4	46,1±4,5***	84,5±7,3	47,7±3,4***
ВарСАД, мм рт.ст.	16,2±1,0	15,3±1,5	15,9±1,0	15,0±1,3
ВарДАД, мм рт.ст.	13,5±0,8	12,6±1,1	13,3±0,6	12,4±0,9
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	148,0±7,5	138,9±6,9*	147,2±7,9	138,2±8,1*
ДАД, мм рт. ст.	95,8±5,6	87,1±5,9*	96,0±6,2	89,0±5,4*
ИВСАД, мм рт. ст.	70,3±4,2	39,5±3,1**	71,4±4,5	42,5±2,8**
ИВДАД, мм рт. ст.	59,3±3,9	37,6±2,8**	60,7±4,6	40,4±3,1**
СНС САД, %	12,7±0,6	13,9±1,7*	12,3±0,8	13,7±1,4*
СНС ДАД, %	11,3±0,7	12,0±1,2	11,7±0,6	12,3±1,3
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	74,0±3,1	75,6±3,4	75,1±3,6	72,3±3,2
Ночь	53,6±3,2	52,2±3,6	52,5±2,9	53,0±2,9
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
ВУП САД	40,2±2,9	39,4±2,6	41,1±3,2	39,4±2,6*
ВУП ДАД	20,6±1,6	19,5±1,1	21,0±1,4	19,1±3,1*

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Через 1 месяц в группе больных, получавших S-амлодипин в дозе 5 мг/сут, дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут, так как не было достигнуто оптимального уровня АД. А в группе больных, получающих рацемический амлодипин, лечение было продолжено в прежней дозе 10 мг/сут. Это позволило сравнить также антигипертензивный эффект этих препаратов в одинаковых дозах – 10 мг/сут.

В результате, в обеих группах на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином в дозе 10 мг/сут, за исключением величины ЧСС, показатели СМАД изменились достоверно (табл. 10). Особенно снизились, показатели, характеризующие выраженность гипотензивного эффекта, то есть среднесуточные показатели САД и ДАД, ИВ САД и ДАД. Кроме того, в обеих группах достоверно увеличились показатели СНС САД и ДАД, а также величины раннего утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, что свидетельствуют о тенденции к нормализации циркадного ритма АД. Критерий, характеризующий стабильность антигипертензивного эффекта, – отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному эффекту (индекс t/p) вырос и составило более 50%, а также уменьшились показатели вариабельности САД и ДАД.

Кроме того, выявлены достоверные межгрупповые различия показателей СМАД. Так, в группе S-амлодипина 10 мг/сут по сравнению с группой рацемического амлодипина 10 мг/сут средние значения САД и ДАД за сутки, день и ночь были достоверно ниже. Также показатели СНС САД и СНС ДАД достоверно увеличились, а показатели вариабельности САД и ДАД в дневные часы и величины утреннего подъема САД ($p=0,021$) и ДАД ($p=0,017$), наоборот, достоверно уменьшились. Кроме того, сравнение изменений показателей СМАД на фоне лечения S-амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут выявило достоверные различия, свидетельствующие о выраженном дозозависимом эффекте S-амлодипина, с одной стороны, и о значительном антигипертензивном эффекте препарата в дозе 10 мг/сут при 2 степени АГ, с другой.

Таблица 10.

Динамика показателей СМАД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином в дозе 10 мг/сут при 2 степени АГ (M±SD)

Показатель	Рацемический амлодипин, (n= 39)		S-амлодипин, (n= 42)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	161,8±10,4	149,5±6,9*	162,3±10,5	134,2±8,1**†
ДАД, мм рт. ст.	101,6±6,9	93,0±6,7*	102,5±7,1	87,6 ± 6,3*†
ИВСАД, %	88,2±6,7	49,8±7,0**	87,3±5,8	31,6±4,3**††
ИВДАД, %	79,4±5,9	47,2±4,6**	79,0±7,4	34,0±3,6**††
Индекс t/p, %	–	58,6±5,2	–	63,8±5,5*†
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	168,7±9,5	151,4±7,8**	169,5±10,1	140,4±7,5**†
ДАД, мм рт. ст.	106,3±7,0	96,1±6,3*	105,8±7,2	90,3 ± 6,6*†
ИВСАД, %	92,1±6,4	52,2±3,7***	91,6±6,5	36,4±4,2**††
ИВДАД, %	83,3±8,4	46,1±4,5***	84,5±7,3	34,0 ± 4,6*††
ВарСАД, мм рт.ст.	16,2±1,0	15,3±1,5	15,9±1,0	13,5±0,8**†
ВарДАД, мм рт.ст.	13,5±0,8	12,6±1,1	13,3±0,6	10,5±0,7*††
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	148,0±7,5	138,9±6,9*	147,2±7,9	130,2±7,3*†
ДАД, мм рт. ст.	95,8±5,6	87,1±5,9*	96,0±6,2	85,1±5,9
ИВСАД, мм рт. ст.	70,3±4,2	39,5±3,1**	71,4±4,5	32,6±2,8**†
ИВДАД, мм рт. ст.	59,3±3,9	37,6±2,8**	60,7±4,6	31,5±2,5*†
$СНС_{САД}$, %	12,7±0,6	13,9±1,7*	12,3±0,8	15,1±2,4**†
$СНС_{ДАД}$, %	11,3±0,7	12,0±1,2	11,7±0,6	13,8±1,8*†
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	74,0±3,1	75,6±3,4	75,1±3,6	74,6±4,0
Ночь	53,6±3,2	52,2±3,6	52,5±2,9	51,6±3,4
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
$ВУП_{САД}$	40,2±2,9	39,4±2,6	41,1±3,2	39,4±2,6*
$ВУП_{ДАД}$	20,6±1,6	19,5±1,1	21,0±1,4	19,1±3,1*

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$ и ** − $p<0,01$. † − различие между группами после лечения: † − $p<0,05$; †† − $p<0,01$.

Сравнение одного из интегральных показателей СМАД – среднесуточных показателей САД у больных со 2 степенью АГ показало, что достигнутые уровни этого показателя в группе больных, леченных S-амлодипином в дозе 10 мг/сут, достоверно ниже, чем в группах больных, принимающих рацемический амлодипин 10 мг/сут и S-амлодипин 5 мг/сут (рис. 4)

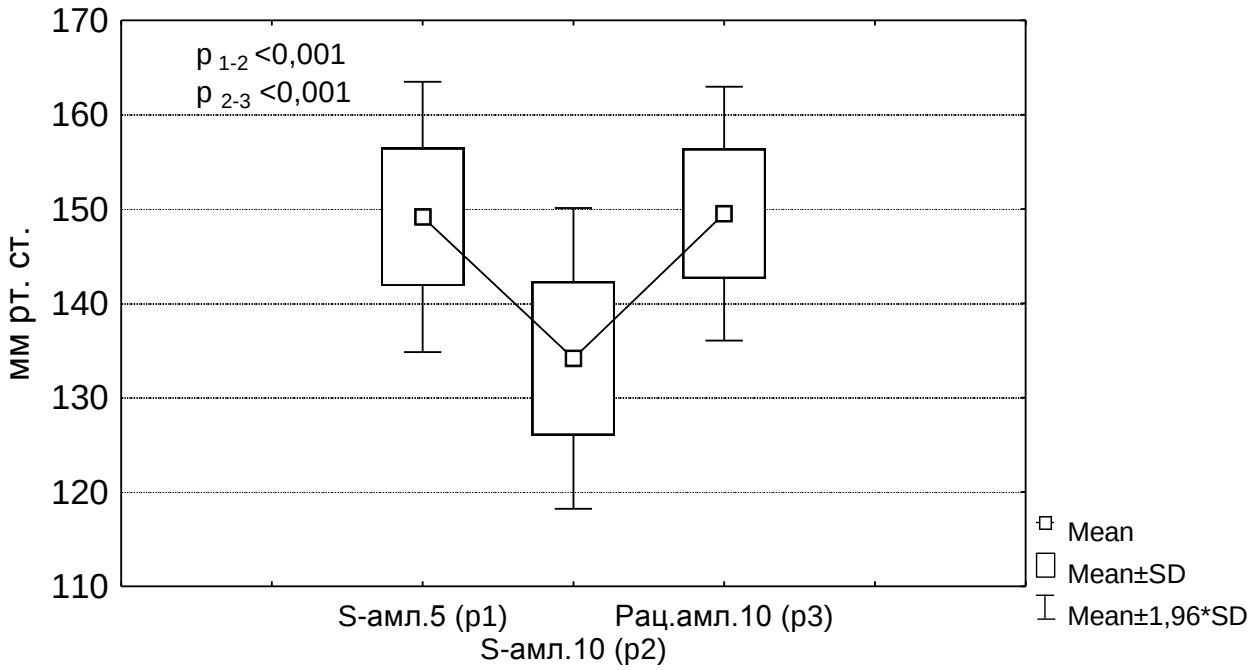

Рис. 4. Сравнение среднесуточных уровней САД на фоне лечения рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут при 2 степени АГ.

Также показатель стабильности антигипертензивного эффекта – индекс времени САД за сутки в группе больных, принимающих S-амлодипин в дозе 10 мг/сут, оказался наименьшим, чем в группах больных, леченных рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут (рис. 5): 26,2 и 28,5% соответственно ($p<0,01$).

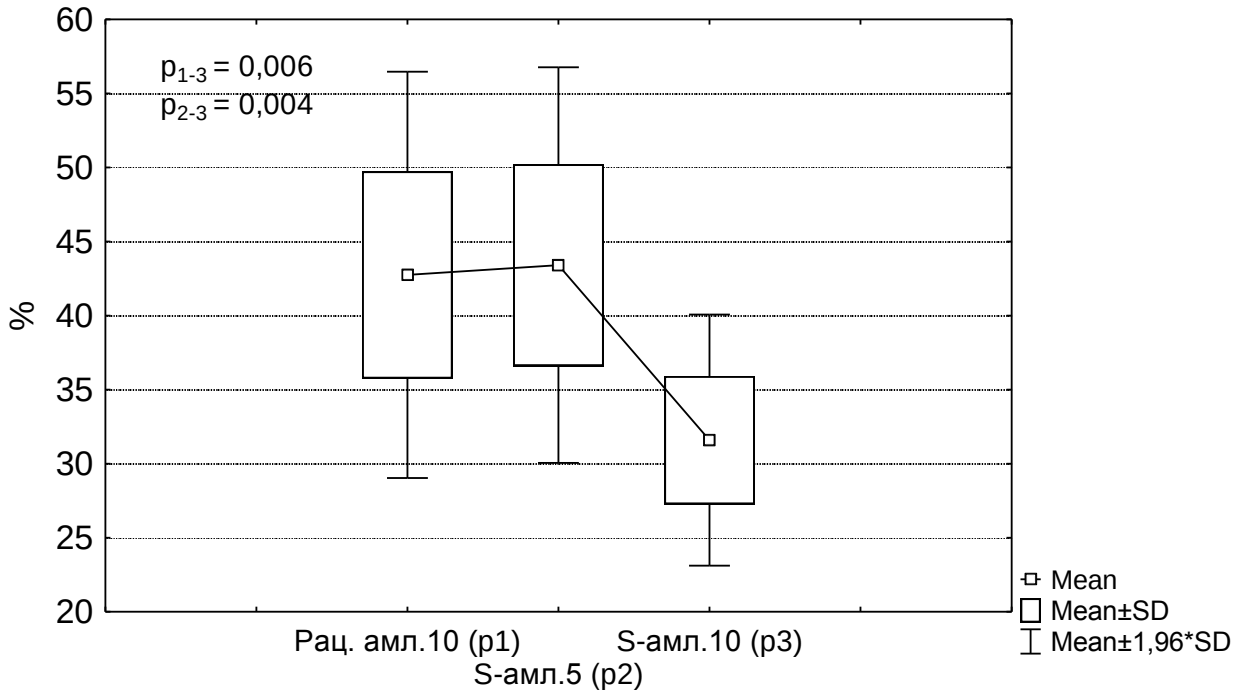

Рис. 5. Сравнение индексов времени нагрузки САД за сутки на фоне лечения рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут при 2 степени АГ.

Таким образом, как при 1 степени АГ, так и при 2 степени S-амлодипин в одинаковых дозах с рацемическим амлодипином вызывает более выраженную динамику показателей СМАД, характеризующихся стабильным и выраженным антигипертензивным эффектом.

3.2. Сравнение антигипертензивного эффекта рацемического и S-амлодипина у больных артериальной гипертензией 1-2 степени

Как известно, нарушения циркадного ритма АД являются предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности [114]. Поэтому нами изучалось влияние терапии указанными препаратами на циркадный ритм АД в зависимости от степени АГ. На фоне лечения S-амлодипином в дозе 5 мг/сут и рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут частота выявления нормального циркадного ритма АД (тип диппер) у больных с 1 степенью АГ увеличилась достоверно: χ^2=7,36 (p=0,007) и χ^2=6,91 (p=0,009) соответственно (табл. 11). На фоне терапии рацемическим амлодипином в

дозе 5 мг/сут частота выявления нормального циркадного ритма АД увеличилась недостоверно: от 45,2% до 60,0% (p>0,05). Кроме того, в обеих группах исчезли случаи овер-диппер, что, возможно, объясняется значительным снижением АД в дневные часы. Циркадный ритм АД нон-диппер, в группе больных, получавших рацемический амлодипин, выявлялся в 19,4-40% случаев, а в группе больных, принимающих S-амлодипин, − в 21,4% случаев.

Таблица 11.

Сравнение типов циркадного ритма АД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с 1 степенью АГ (n/%)

Циркадные ритмы АД	S-амлодипин (n=42)		Рацемический амлодипин (n=31)		
	исход	Лечение	исход	Лечение	
		5 мг/сут		5 мг/сут	10 мг/сут
Диппер	20 / 47,6	33 / 78,6	14 / 45,2	18 / 60,0	25 / 80,6
Нон-диппер	19 / 45,2	9 / 21,4	14 / 45,2	13 / 40,0	6 / 19,4
Овер-диппер	3 / 7,1	0 / 0	3 / 9,6	0 / 0	0 / 0
Общее кол-во патологических типов	22 / 52,4	9 / 21,4	17 / 54,8	13 / 40,0	6 / 19,4

Примечание. * − различие между группами больных, получавших лечение рацемическим и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут.

При 1 степени АГ на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут, наряду с выраженным гипотензивным эффектом, отмечена значительная нормализация циркадного ритма АД: в 80,6 и 78,6% случаев соответственно (рис. 6).

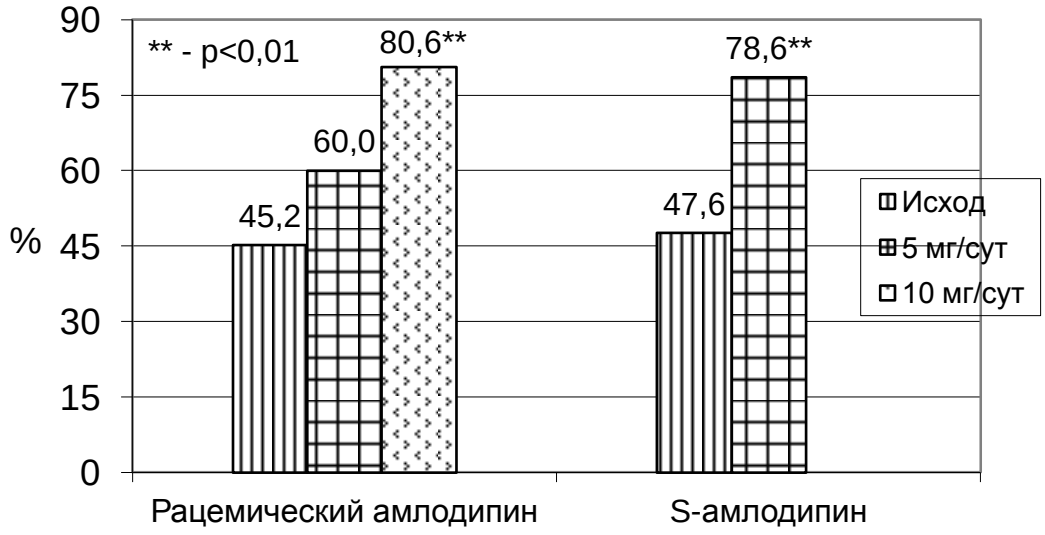

Рис. 6. Сравнение частоты циркадного ритма АД типа диппер на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином при 1 степени АГ. * − различие по сравнению с исходным состоянием.

Кроме динамики показателей СМАД, на фоне терапии рацемическим амлодипином и различными дозами S-амлодипина оценивали и гипотензивный эффект, по данным СМАД, и «офисных» значений АД (табл. 12). С учетом динамики «офисного» АД определяли следующие уровни гипотензивного эффекта: достижение оптимального уровня АД (≤120/80 мм рт. ст.); нормализация АД (120-139/80-89 мм рт.ст.); положительный гипотензивный эффект (снижение АД более 10% от исходного уровня, но без нормализации); суммарный гипотензивный эффект – ответ на лечение. Отсутствие терапевтического (гипотензивного) эффекта нами оценивалось как снижение исходного АД менее 10% и без его нормализации.

По данным СМАД, выраженность гипотензивного эффекта препаратов оценивали по динамике показателей индекса времени (ИВ) АД: полный гипотензивный эффект − ИВ САД и/или ИВ ДАД за сутки ниже 25%; частичный гипотензивный эффект – снижение ИВ САД и/или ИВ ДАД за сутки более чем в 2 раза, но выше 25%.

Сравнение антигипертензивного эффекта при 1 степени АГ в группах показало, что на фоне терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут по сравнению

с рацемическим амлодипином в дозе 5 мг/сут достоверно чаще достигался оптимальный уровень АД: 33,3% против 9,7% (χ^2=4,34; p=0,037). Суммарный гипотензивный эффект при терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут и рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут составил 100%. Следует отметить, что на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 5 мг/сут у больных с АГ 1 степени в 16,1% случаев гипотензивного эффекта не достигалось, что достоверно различается от больных, получавших лечение S-амлодипином в дозе 5 мг/сут: χ^2=4,96 (p=0,026).

Таблица 12.

Сравнение гипотензивного эффекта рацемического и S-амлодипина у больных с АГ 1 степени (n/%)

Варианты гипотензивного эффекта	S-амлодипин, 5 мг/сут (n=42)	Рацемический амлодипин	
		5 мг/сут (n=31)	10 мг/сут (n=31)
По уровням офисного АД:			
Положительный гипотензивный эффект	0 / 0	7 / 22,6	0 / 0
Нормализация АД	28 / 66,7	16 / 51,6	21 / 67,7
Достижение оптимального АД	14 / 33,3	3 / 9,7	10 / 32,3
Суммарный гипотензивный эффект	42 / 100,0	26 / 83,9	31 / 100,0
Отсутствие терапевтического эффекта	0 / 0	5 / 16,1	0 / 0
По данным СМАД			
ИВ нагрузки АД за сутки < 25% (полный эффект)	16 / 38,1	4 / 12,9	11 / 35,5
Снижение ИВ нагрузки АД за сутки более чем в 2 раза, но ИВ выше 25% (частичный эффект)	26 / 61,9	21 / 67,7	20 / 64,5
Отсутствие терапевтического эффекта	0 / 0	6 / 19,4	0 / 0

По данным СМАД, у больных с 1 степенью АГ и на фоне терапии S-амлодипином полный гипотензивный эффект отмечался чаще, чем на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозе 5 мг/сут: 38,1% против 12,9% (χ^2=4,49; p=0,034). Отсутствие терапевтического (гипотензивного) эффекта на фоне приема рацемического амлодипина в дозе 5 мг/сут имело место в 19,4% случаев. Однако различие между группами больных, леченных S-амлодипином в дозе 5 мг/сут и рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут, было недостоверно (p>0,05).

У больных со 2 степенью АГ и при терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут почти в 2 раза увеличилась частота циркадного ритма АД типа диппер (от 25,6% до 51,3%). На фоне терапии с S-амлодипином в дозе 5 мг/сут частота циркадного ритма АД типа диппер увеличилась в 2,5 раза и при терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут – в 3,5 раза (рис. 7).

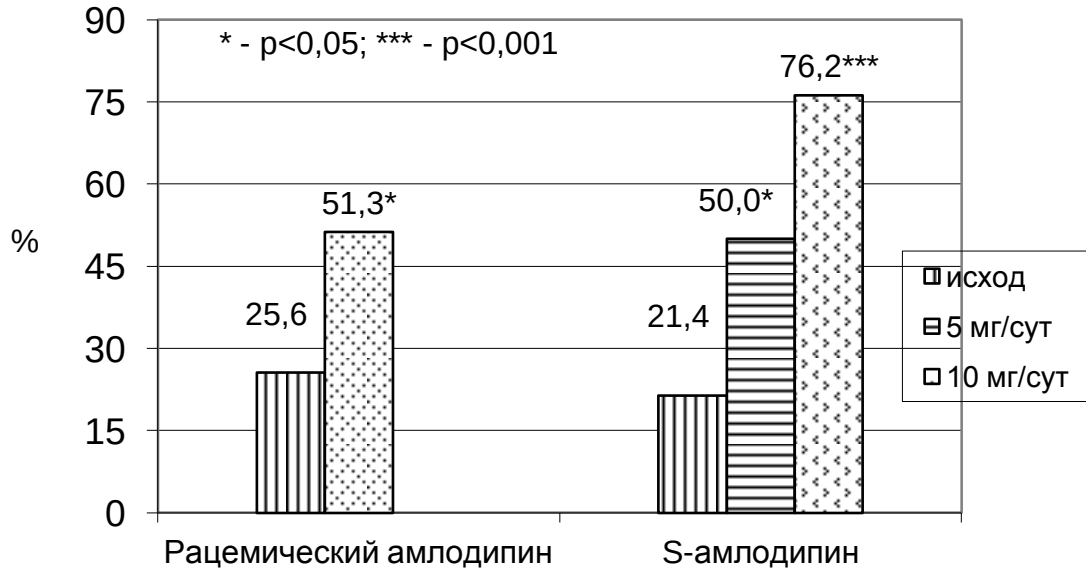

Рис. 7. Сравнение частоты циркадного ритма АД типа диппер на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином при 2 степени АГ.
* − различие в сравнении с исходным состоянием.

Нормализация циркадного ритма АД в основном произошла за счет уменьшения частоты типа нон-диппер. Показано, что на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином в дозе 10 мг/сут достоверно уменьшилась частота патологических типов суточного профиля АД: от 74,4% до 48,7%

(χ^2=4,39; p=0,036) и от 78,6% до 23,8% (χ^2=23,06; p<0,001) соответственно. В результате, в группе больных со 2 степенью АГ, получавших S-амлодипин, частота циркадного ритма АД типа диппер оказалась достоверно выше, чем в группе больных, леченных рацемическим амлодипином: 76,2% против 51,3% (χ^2=4,43; p=0,035).

При терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут частота патологических типов циркадного ритма АД по сравнению с исходным состоянием также уменьшилась достоверно (табл. 13): от 78,6% до 50,0% (χ^2=6,27; p=0,012). Частота циркадного ритма АД типа диппер на фоне терапии S-амлодипином 10 мг/сут оказалась выше, чем при терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут (χ^2=5,11; p=0,024). Однако различие между группами больных, леченных рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут, было недостоверным (p>0,05).

Таблица 13.

Сравнение типов циркадного ритма АД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных со 2 степенью АГ (n/%)

Циркадные ритмы АД	Рацемический амлодипин (n=39)		S-амлодипин (n=42)		
	исход	Лечение	исход	Лечение	
		10 мг/сут		5 мг/сут	10 мг/сут
Диппер	10 / 25,6	20 / 51,3	9 / 21,4	21 / 50,0	32 / 76,2
Нон-диппер	23 / 59,0	16 / 41,0	24 / 57,1	18 / 42,9	10 / 23,8
Овер-диппер	3 / 7,7	3 / 7,7	5 / 11,9	3 / 7,1	0 / 0
Найт-пикер	3 / 7,7	0 / 0	4 / 9,5	0 / 0	0 / 0
Общее кол-во патологических типов	29 / 74,4	19 / 48,7	33 / 78,6	21 / 50,0	10 / 23,8

Примечание. * − различие между группами больных, получавших лечение рацемическим и S-амлодипином в дозе 10 мг/сут.

При АГ 2 степени, достижение оптимального уровня АД отмечено только на фоне терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут и в 9,5% случаев (табл. 14). Различие гипотензивного эффекта терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут было недостоверным (p>0,05). Количество больных, отвечавших на лечение рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут, составило 61,5 и 59,5% соответственно (p>0,05). На фоне терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут суммарный гипотензивный эффект составил 83,3%, что достоверно выше, чем при терапии рацемическим амлодипином (χ^2=3,82; p=0,05) и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут (χ^2=4,72; p=0,03).

Таблица 14.

Сравнение гипотензивного эффекта рацемического и S-амлодипина у больных с АГ 2 степени (n/%)

Варианты гипотензивного эффекта	Рацемический амлодипина, 10 мг/сут (n=39)	S-амлодипин	
		5 мг/сут (n=42)	10 мг/сут (n=42)
По уровню офисного АД:			
Положительный гипотензивный эффект	17 / 43,6	19 / 45,2	17 / 40,5
Нормализация АД	7 / 17,4	6 / 14,3	14 / 33,3
Достижение оптимального АД	–	–	4 / 9,5
Суммарный гипотензивный эффект	24 / 61,5	25 / 59,5	35 / 83,3
Отсутствие терапевтического эффекта	15 / 38,5	17 / 40,5	7 / 16,7
По данным СМАД			
ИВ нагрузки АД за сутки < 25% (полный эффект)	4 / 10,3	5 / 11,9	13 / 31,0
Снижение ИВ нагрузки АД за сутки более чем в 2 раза, но ИВ выше 25% (частичный эффект)	25 / 64,1	25 / 59,5	28 / 66,7
Отсутствие терапевтического эффекта	10 / 25,6	12 / 28,6	4 / 9,5

По данным СМАД, полный гипотензивный эффект при терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут наблюдался достоверно чаще, чем при терапии рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут: 10,3% против 31,0% (χ^2=4,05; p=0,044). Различие гипотензивного эффекта S-амлодипина в дозе 5 мг/сут по сравнению с рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут недостоверно. Важно отметить, что отсутствие терапевтического эффекта в группе больных, получавших лечение рацемическим амлодипином в дозе 10 мг/сут и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут при 2 степени АГ, значительно превосходит результаты терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут.

Таким образом, у больных с 1 степенью АГ терапия S-амлодипином в дозе 5 мг/сут обеспечивает достижение оптимального АД и/или нормализацию АД в 100% случаев и у больных со 2 степенью АГ терапия S-амлодипином в дозе 10 мг/сут обеспечивает суммарный гипотензивный эффект в 83,3% случаев, в том числе, нормализация АД и/или достижение оптимального уровня АД, в 42,8% случаев.

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ИЗОМЕРОВ АМЛОДИПИНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Как известно, антигипертензивный эффект лекарств связан с их влиянием на параметры кардио- и гемодинамики, проявляющийся снижением периферического сосудистого сопротивления и сердечного выброса, реализуемым за счет блокады нейрогуморальных прессорных механизмов [33, 50, 172, 174]. В результате снижения постнагрузки происходит обратная динамика ремоделирования сердца и уменьшение риска кардиоваскулярных осложнений [42, 51, 93, 148].

В связи с этим представляет научно-практический интерес сравнительная оценка кардиогемодинамических эффектов рацемического и левовращающего амлодипина (S-амлодипина) у больных с неосложненной эссенциальной АГ 1-2 степени. Необходимость проведения этого сравнительного исследования аргументируется тем, что препараты рацемического и S-амлодипина различаются по соотношению энантиомеров, обладающих различными гемодинамическими механизмами.

4.1. Сравнение влияния рацемического и S-амлодипина при различных структурно-геометрических вариантах левого желудочка

В данном разделе диссертации анализируются результаты сравнительной оценки влияния рацемического и S-амлодипина на структурные и гемодинамические показатели сердца на фоне 4-недельной терапии у больных с АГ 1-2 степени с учетом структурно-геометрического статуса ЛЖ. При этом у 77 больных (50,0%) АГ выявлено нормальное структурно-геометрическое состояние ЛЖ, а остальных больных имели место патологические структурно-геометрические типы ЛЖ, проявляющиеся концентрическим ремоделированием и ГЛЖ. Анализ исходных структурно-

функциональных показателей сердца выявил некоторые различия в зависимости от наличия ремоделирования ЛЖ (табл. 15).

Таблица 15.

Сравнение кардиогемодинамических показателей сердца в зависимости от ремоделирования левого желудочка у больных с АГ 1-2 степени (M±SD)

Показатели	Нормальный структурно-геометрический тип, (n=77)	Структурно-геометрическое ремоделирование, (n=77)
ЧСС, уд/мин	73,5±4,0	72,1±3,7
САД, мм рт.ст.	162,5±10,4	168,6±9,5
ДАД, мм рт.ст.	99,7±6,5	105,7±6,1
КДО ЛЖ, мл	146,3±7,1	144,3±5,6
КСО ЛЖ, мл	60,4±3,5	63,4±4,3
ТМЖП, мм	8,5±0,5	11,4±0,8***
ТЗС ЛЖ, мм	8,6±0,6	11,2±0,9**
ОТС, усл. ед.	0,41±0,02	0,47±0,03**
ИММЛЖ, г/м^2	105,3±10,6	127,3±7,0***
Диаметр ЛП, мм	35,7±2,4	38,2±3,0
ФВ, %	64,3±5,1	61,6±4,2
УИ, мл/м^2	43,7±3,7	40,1±3,5
СИ, л/мин/м^2	3,42±0,23	3,28±0,26
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1512,6±89,8	1647,7±68,1*
ИУР ЛЖ, гм/м^2	89,5±6,3	86,4±5,9
Vcf, с$^{-1}$	1,12±0,08	1,05±0,11

Примечание. * − различие между группами. * − p<0,05, **− p<0,01 и *** - p<0,001).

Как видно из табл. 14, у больных без признаков систолической дисфункции различие размеров полости ЛЖ – КДО и КСО, между двумя

группами недостоверно (p>0,05). Важно отметить, что показатели САД и ДАД также различаются недостоверно. Так как, в группу больных с патологическим структурно-геометрическим типом были отнесены не только случаи ГЛЖ, но и концентрическое ремоделирование ЛЖ, показатели толщины стенок – ТМЖП, ТЗС ЛЖ и ОТС, оказались достоверно выше, чем при отсутствии ремоделирования ЛЖ: в среднем на 25,4% (p<0,001), 23,2% (p=0,007) и 14,6% (p=0,002) соответственно. В результате, величина ИММЛЖ у больных с ремоделированием ЛЖ была достоверно выше в среднем на 20,9% (p<0,001). Кроме того, выявлено, что у больных с ремоделированием ЛЖ величина ОПСС достоверно выше, чем при нормальном структурно-геометрическом состоянии ЛЖ: в среднем на 8,9% (p=0,017).

Важно отметить, что кардио- и гемодинамические эффекты рацемического и S-амлодипина нами сравнивались при достижении сопоставимого антигипертензивного действия препаратов, что исключало влияния снижения АД на показатели центральной и периферической гемодинамики. Поэтому в группе больных, получавших рацемический амлодипин, доза препарата составила в среднем 11,3±3,4 мг/сут и в группе больных, получавших S-амлодипин, – 7,1±2,2 мг/сут (p=0,004).

В обеих группах, показатели кардиогемодинамики в исходном состоянии были сопоставимы и соответствовали преимущественно гиперкинетическому синдрому (табл. 16). На фоне курсовой терапии рацемическим и S-амлодипином также выявлены однотипные изменения гемодинамических показателей. При этом достоверными оказались изменения показателей САД, ДАД, ОПСС и индекс ударной работы (ИУР) ЛЖ. В группе больных, получающих лечение рацемическим амлодипином, уменьшение ОПСС было выше, чем в группе больных, получающих лечение S-амлодипином: в среднем на 17,2% (p=0,003) и в группе S-амлодипина – на 12,7% (p=0,01) соответственно. Возможно, это обусловлено преобладанием вазодилатирующего действия рацемического амлодипина, вызванного как с

блокадой медленных кальциевых каналов, так и стимуляцией эндотелийзависимой вазодилатации [35, 46, 130].

Таблица 16.

Динамика показателей кардиогемодинамики на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с нормальным структурно-геометрическом типом ЛЖ (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин (n=35)		S-амлодипин (n=42)	
	исход	лечение	исход	лечение
ЧСС, уд/мин	73,8±5,4	74,7±5,8	74,5±6,0	73,9±5,7
САД, мм рт. ст.	162,4±8,7	142,5±5,9**	163,1±9,1	144,3±6,4**
ДАД, мм рт. ст.	99,5±6,6	90,1±6,3**	100,8±7,0	89,6±5,9**
КДО, мл	146,3±7,1	147,3±7,6	148,0±7,3	146,5±8,4
КСО, мл	60,4±3,5	56,8±4,4	58,9±4,0	56,2±4,7
ФВ, %	64,3±5,1	61,4±4,7	64,0±4,5	62,5±5,4
УИ, мл/м^2	44,1±3,4	43,8±4,0	43,9±3,7	45,3±3,6
СИ, л/мин/м^2	3,42±0,26	3,47±0,31	3,47±0,32	3,50±0,33
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1540,9±59,4	1276,6±73,2**	1561,4±105,8	1373,1±70,2**
ИУР ЛЖ, гм/м^2	88,0±9,6	70,8±5,9**	89,3±5,5	73,4±8,3**
Vcf, с$^{-1}$	1,12±0,09	1,09±0,11	1,09±0,07	1,10±1,12

Примечание. * − различие в сравнении с исходным состоянием. * – $p<0,05$ и **– $p<0,01$.

Необходимо отметить, что при исходно высоких значениях показателей систолической функции ЛЖ – УИ, СИ, ФВ и Vcf, на фоне терапии их изменения носили неоднозначный и недостоверный характер. Изменения размеров полости ЛЖ – показателей КСО и КДО, на фоне терапии обоими препаратами недостоверно ($p>0,05$). В результате снижения постнагрузки на

ЛЖ, в обеих группах достоверно уменьшились показатели ИУР ЛЖ: в группе рацемического амлодипина в среднем на 19,5% (p=0,006) и, в группе S-амлодипина – на 17,8% (p=0,01).

Следует отметить, что степень антигипертензивного эффекта, в частности снижение САД, у больных без признаков структурного ремоделирования ЛЖ прямо коррелировала с уменьшением величины ОПСС (рис. 8 и 9). Так, при терапии рацемическим амлодипином индекс корреляции Пирсона (r) превышал таковой при терапии S-амлодипином: 0,64 (p<0,001) и 0,43 (p=0,005) соответственно. Это означает, что на фоне терапии рацемическим амлодипином по сравнению с S-амлодипином связь ОПСС и САД носит более линейный характер и обусловлена, по-видимому, более выраженной вазодилатирующей способностью рацемического амлодипина, связанного с R-изомером.

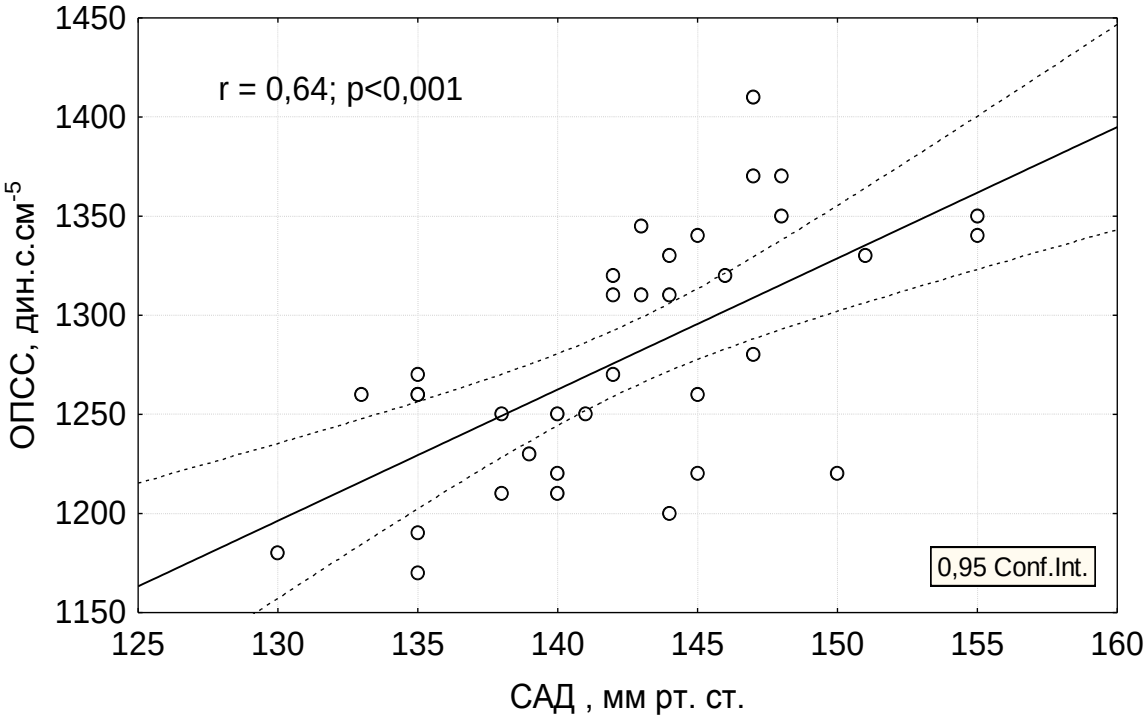

Рис. 8. Корреляция показателей офисного систолического АД и ОПСС на фоне терапии рацемического амлодипина у больных АГ с нормальным структурно-геометрическим состоянием ЛЖ.

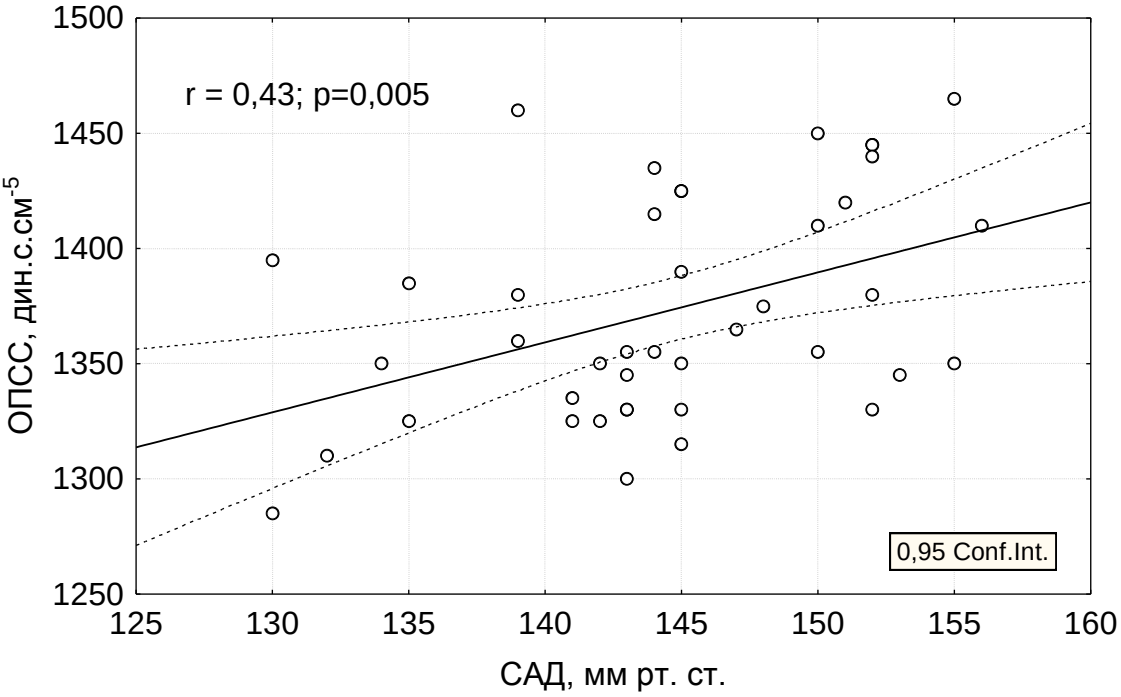

Рис. 9. Корреляция офисного систолического АД и ОПСС на фоне терапии S-амлодипином у больных с АГ и нормальным структурно-геометрическим состоянием ЛЖ.

Из 77 больных с ремоделированием ЛЖ у 25 диагностировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 37 – концентрическая ГЛЖ и у 15 – эксцентрическая ГЛЖ. Для сравнительной оценки кардиогемодинамических эффектов рацемического и S-амлодипина больных разделили на 2 группы: у 37 больных назначался рацемический амлодипин и у 40 больных – S-амлодипина в дозах, обеспечивающих максимальную нормализацию АД. При этом удельный вес больных с различными типами ремоделирования ЛЖ и исходные показатели кардио- и гемодинамики в группах больных, получавших рацемический и S-амлодипин, были сопоставимы.

Сравнение динамики кардиогемодинамических показателей на фоне терапии S-амлодипином показало практически идентичность их изменений с таковыми при терапии рацемическим амлодипином (табл. 17). При этом показатели САД, ДАД, ОПСС и ИУР ЛЖ в обеих группах по сравнению с исходным состоянием уменьшились достоверно. Следует отметить, что под влиянием рацемического амлодипина снижение ОПСС более выражено, чем на фоне терапии S-амлодипина: в среднем на 15,7% (p=0,006) и 10,9%

(p=0,019) соответственно. Показатели систолической функции сердца – УИ, СИ, ФВ и Vcf на фоне терапии имели тенденцию к увеличению (p>0,05).

Таблица 17.

Динамика показателей кардио- и гемодинамики на фоне 4-недельной терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с ремоделированием ЛЖ (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин (n=37)		S-амлодипин (n=40)	
	исход	лечение	исход	лечение
ЧСС, уд/мин	72,7±4,3	73,7±4,6	73,4±4,1	74,0±5,2
САД, мм рт.ст.	167,6±9,0	145,5±5,8**	169,0±7,3	146,2±4,7**
ДАД, мм рт.ст.	106,7±6,1	92,5±6,7**	105,8±6,8	94,4±7,0**
КДО ЛЖ, мл	144,3±5,6	146,0±6,2	145,3±6,5	147,0±7,1
КСО ЛЖ, мл	63,4±4,3	57,1±4,0	62,9±4,2	56,3±3,6
ФВ, %	61,3±4,2	62,0±4,7	60,7±4,4	62,6±5,1
УИ, мл/м^2	42,5±2,9	43,1±3,5	43,6±3,2	44,2±3,6
СИ, л/мин/м^2	3,28±0,23	3,38±0,27	3,32±0,22	3,34±0,26
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1677,0±98,6	1414,1±161,4**	1623,7±129,4	1451,3±88,4**
ИУР ЛЖ, гм/м^2	83,4±4,7	69,8±4,1*	82,6±5,2	71,4±4,6*
Vcf, с$^{-1}$	0,98±0,11	1,03±0,08	1,02±0,12	1,07±0,09

Примечание. * − различие в сравнении с исходом: * − p<0,05 и **− p<0,01.

Оценка корреляционных связей показателей САД и ОПСС на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у категории больных, имевших структурное ремоделирование ЛЖ, выявила аналогичные закономерности как у больных без признаков ремоделирования сердца (рис. 10 и 11). Также при терапии рацемическим амлодипином индекс корреляции имел высокую статическую значимость, чем у больных, получающих терапии S-амлодипином: 0,50 (p=0,002) и 0,40 (p=0,011) соответственно. Кроме того, у больных со структурным ремоделированием ЛЖ корреляционные связи

между ОПСС и САД были менее тесными, чем у больных с нормальным структурно-геометрическим состоянием ЛЖ.

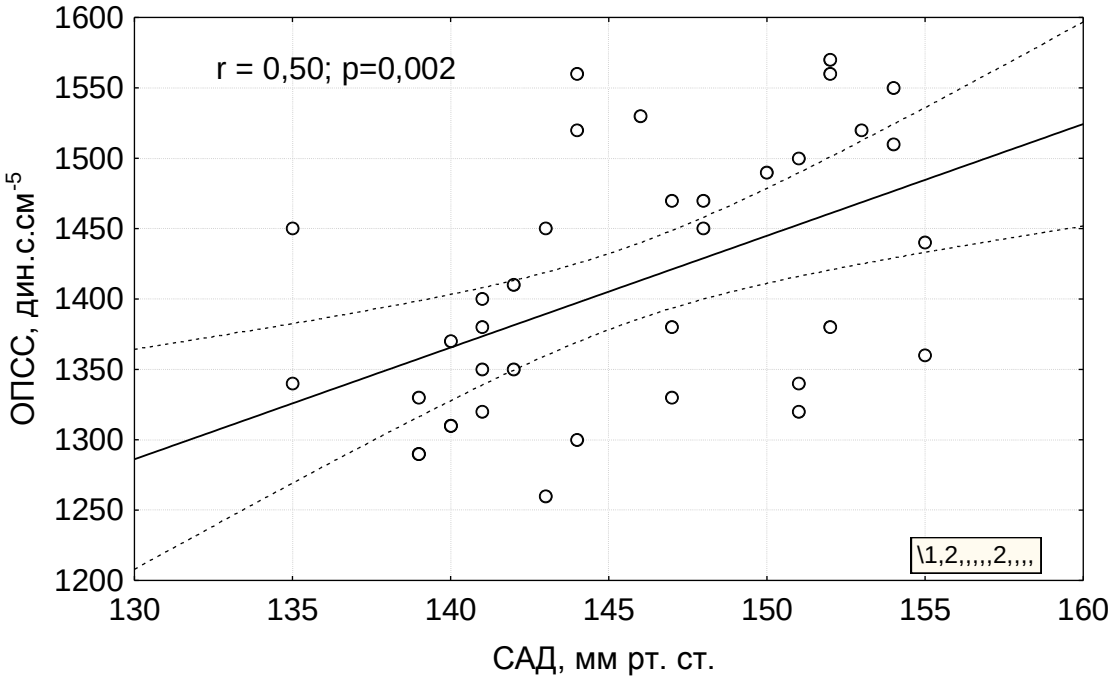

Рис. 10. Корреляция офисного систолического АД и ОПСС на фоне терапии рацемическим амлодипином у больных АГ со структурно-геометрическим ремоделированием ЛЖ.

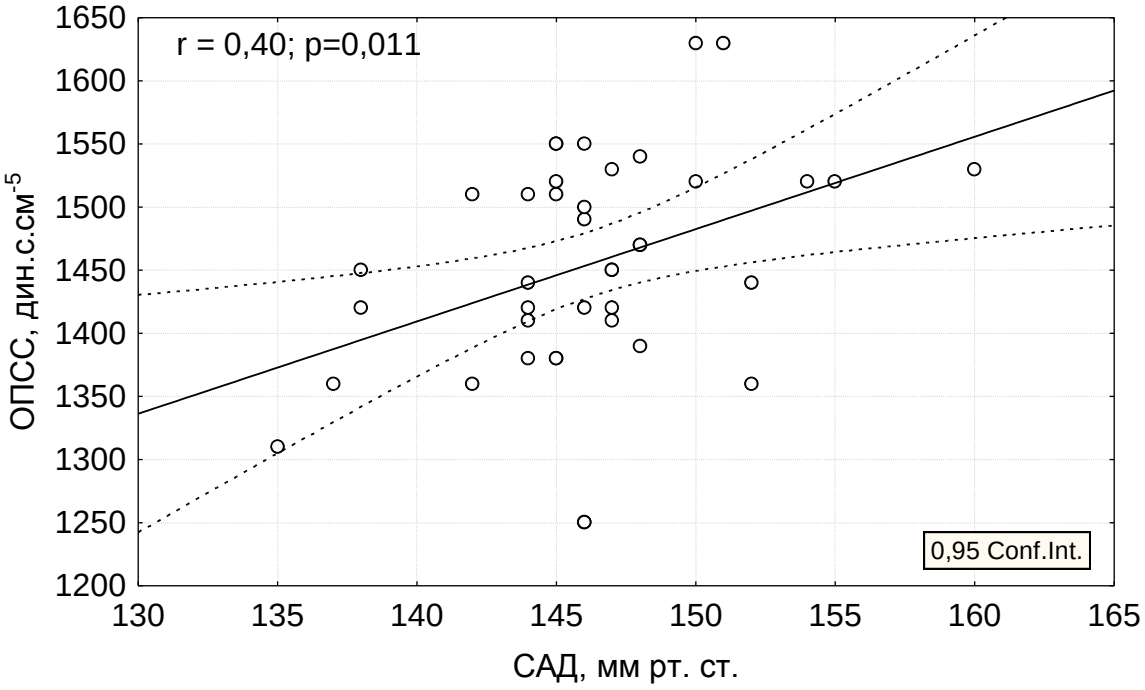

Рис. 11. Корреляция офисного систолического АД и ОПСС на фоне терапии S-амлодипином у больных АГ и со структурно-геометрическим ремоделированием ЛЖ.

Таким образом, выявлено, что у больных с АГ 1-2 степени и при сопоставимом антигипертензивном эффекте терапии рацемическим и S-амлодипином различия показателей кардио- и гемодинамики недостоверны. Однако показатели ОПСС на фоне терапии рацемическим амлодипином были недостоверно ниже, чем при терапии S-амлодипином.

4.2. Влияние рацемического и S-амлодипина на показатели трансмитрального потока в зависимости от диастолической функции левого желудочка

Известно, что при АГ нередко выявляются нарушения расслабления миокарда желудочков – диастолическая дисфункция, которая предшествует развитию ГЛЖ и хронической сердечной недостаточности [11, 120]. Также установлено, что антагонисты кальция, особенно производные дигидропиридина снижают постнагрузку на сердце, и способствуют улучшению активной релаксации миокарда и коронарной вазодилатации, что положительно сказываются на коронарном резерве [21, 32, 153].

В данном разделе диссертации сравнивали влияния рацемического и S-амлодипина на диастолическую функцию ЛЖ с учетом его структурно-геометрических особенностей. При этом анализировали динамику показателей трансмитрального диастолического потока крови на фоне терапии. Необходимо отметить, что из 154 больных с АГ 1-2 степени у 113 (79,4%) выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ, в том числе в группе больных с нормальной геометрией ЛЖ в 46,8% случаев. В исходном состоянии показатели трансмитрального диастолического потока соответствовали I типу диастолической дисфункции ЛЖ, вызванной нарушением активной релаксации миокарда. Также показатели систолической и диастолической функций сердца в сравниваемых группах различались недостоверно.

Сравнение показателей трансмитрального диастолического потока в группах больных со структурным ремоделированием ЛЖ и без него выявило

достоверные различия, свидетельствующие о наличии диастолической дисфункции у больных с ремоделированием сердца, несмотря на то, что в 46,8% случаев диастолическая дисфункция ЛЖ выявлялась и у больных с нормальным структурно-геометрическим типом ЛЖ (табл. 18).

Таблица 18.

Сравнение показателей трансмитрального диастолического потока у больных с 1-2 степенью АГ в зависимости от наличия структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ (M±SD)

Показатели	Нормальный структурно-геометрический тип ЛЖ	Структурно-геометрическое ремоделирование ЛЖ	p
иОЛП, мл/м^2	31,7 ± 2,6	35,0 ± 3,6	p = 0,005
Ve, см/с	76,0 ± 8,9	71,8 ± 6,9	p = 0,014
Va, см/с	82,5 ± 10,5	89,2 ± 7,7	p = 0,01
Ve/Va	0,92 ± 0,08	0,80± 0,06	p = 0,003
IVRT, мс	103,4 ± 10,1	118,0 ± 7,6	p = 0,018
ФПН, %	36,5 ± 3,2	41,0 ± 4,2	p = 0,028
DT, мс	205,6 ± 9,0	215,4 ± 11,5	p = 0,035
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	7,8 ± 1,1	10,4 ± 1,5	p = 0,023

Показано, что на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином выраженность изменений показателей трансмитрального диастолического потока отличались недостоверно (табл. 19). Однако в обеих группах достоверно увеличилась максимальная скорость быстрого кровенаполнения ЛЖ (Ve): в группе рацемического амлодипина в среднем на 7,4% (p=0,013) и в группе S-амлодипина – на 6,0% (p=0,014). Наоборот, показатель максимальной скорости медленного кровенаполнения – Va, в обеих группах достоверно уменьшились: в группе рацемического амлодипина в среднем на 9,8% (p=0,002) и в группе S-амлодипина – на 6,9% (p=0,005). Также высоко достоверно (p<0,001) увеличились величины показателя Ve/Va. Время изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ – IVRT, также уменьшился

достоверно: в группе рацемического амлодипина в среднем на 4,2% (p=0,019) и в группе S-амлодипина – на 4,0% (p=0,028).

Таблица 19.

Сравнение динамики показателей трансмитрального диастолического потока у больных с нормальным структурно-геометрическим типом ЛЖ на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=35)		S-амлодипин, (n=42)	
	исход	лечение	исход	лечение
ЧСС, уд/мин	73,8±5,4	74,7±5,8	74,5±6,0	73,9±5,7
КДО, мл	146,3±7,1	147,3±7,6	148,0±7,3	146,5±8,4
КСО, мл	60,4±3,5	56,8±4,4	58,9±4,0	56,2±4,7
ИММЛЖ, г/м^2	106,5±9,8	104,3±10,2	107,6±9,3	105,4±7,6
ФВ, %	64,3±5,1	61,4±4,7	64,0±4,5	62,5±5,4
иОЛП, мл/м^2	31,4±2,8	30,6±2,9	32,0±2,4	31,4±2,6
Ve, см/с	76,6±9,7	82,3±9,0*	75,5±8,2	80,0±5,4*
Va, см/с	82,8±9,6	74,7±8,4**	82,1±7,9	76,4±7,5**
Ve/Va	0,92±0,08	1,12±0,10***	0,91±0,08	1,07±0,09***
IVRT, мс	102,5±9,2	98,2±7,0*	104,2±9,8	100,0±7,4*
ФПН, %	36,2±3,1	33,9±4,6**	36,8±3,3	34,5±2,7**
DT, мс	205,3±9,4	201,6±8,4	206,6±9,5	203,3±8,2
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	7,74±1,10	7,11±1,35	7,83±1,12	7,23±1,26

Примечание. * − различие в сравнении с исходным состоянием в группах: * − p<0,05, ** − p<0,01 и *** − p<0,001.

В результате улучшения диастолического расслабления стенки ЛЖ в обеих группах достоверно уменьшился показатель фракции позднего (предсердного) наполнения ЛЖ: в группе рацемического амлодипина в среднем на 6,4% (p=0,002) и в группе S-амлодипина – на 9,0% (p=0,003). Но, при этом показатель объемного индекса левого предсердия (иОЛП) изменился недостоверно

(p>0,05). Также показатели времени замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения (DT) и конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ в обеих группах имели тенденцию к уменьшению (p>0,05).

С учетом вышеизложенного следует отметить, что динамика некоторых показателей трансмитрального диастолического потока на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином, свидетельствующих об улучшении диастолической функции ЛЖ, возможно, объясняется тем, что у 46,8% больных, несмотря на отсутствие структурного ремоделирования ЛЖ, имела место его диастолическая дисфункция. При этом влияние терапии рацемическим и S-амлодипином в терапевтически эквивалентных дозах на показатели диастолической функции ЛЖ у больных с 1-2 степенью АГ отличалось недостоверно.

Изучение динамики показателей трансмитрального диастолического потока на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных со структурным ремоделированием ЛЖ выявило их достоверные изменения (табл. 20). При этом различия изучаемых показателей в сравниваемых группах не выявлено. Необходимо отметить, что улучшение активной релаксации миокарда ЛЖ под влиянием рацемического и S-амлодипина сопровождалось достоверным уменьшением вклада систолы левого предсердия в кровенаполнение ЛЖ – показателя Va (в среднем на 15,0 и 12,5% соответственно; p<0,001), преобладанием фазы быстрого кровенаполнения ЛЖ – показателя Ve.

В результате, временные параметры трансмитрального диастолического потока – показатели IVRT и DT уменьшились. Все это привело к уменьшению нагрузки на левое предсердие – показателей ФПН и иОЛП. Улучшение диастолической функции ЛЖ вызвало достоверное снижение показателя КДД в левом желудочке, что свидетельствует об оптимизации также систолической функции сердца: в группе рацемического амлодипина в среднем на 7,8% (p=0,01) и в группе S-амлодипина – на 6,6% (p=0,011).

Таблица 20.

Сравнение динамики показателей трансмитрального диастолического потока у больных с ремоделированием ЛЖ на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=37)		S-амлодипин, (n=40)	
	исход	лечение	исход	Лечение
ЧСС, уд/мин	72,7±4,3	73,7±4,6	73,4±4,1	74,0±5,2
КДО ЛЖ, мл	144,3±5,6	146,0±6,2	145,3±6,5	147,0±7,1
КСО ЛЖ, мл	63,4±4,3	57,1±4,0	62,9±4,2	56,3±3,6
ИММЛЖ, г/м^2	128,3±7,0	119,2±8,5	129,7±7,0	120,2±9,3
ФВ, %	61,3±4,2	62,0±4,7	60,7±4,4	62,6±5,1
иОЛП, мл/м^2	34,9±3,4	32,8±3,6*	35,1±3,8	33,0±4,0*
Ve, см/с	71,4±6,7	79,1±7,3***	72,1±7,1	80,1±7,7***
Va, см/с	89,5±8,5	76,1±6,0***	88,9±7,7	77,8±6,9***
Ve/Va	0,79±0,06	1,05±0,07***	0,80±0,06	1,04±0,08***
IVRT, мс	118,3±8,2	103,5±6,9***	117,7±7,2	103,2±7,6***
ФПН, %	41,2 ± 3,7	35,0 ± 3,3***	40,9 ± 4,0	35,3 ± 3,4***
DT, мс	215,8±11,0	207,4±19,3**	216,1±11,0	208,9±9,2**
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	10,2 ± 1,3	9,4 ± 1,3**	10,6 ± 1,2	9,9 ± 1,1*

Примечание. * − различие в сравнении с исходным состоянием в группах: * − $p<0,05$; ** − $p<0,01$ и *** − $p<0,001$.

Также следует отметить, что на фоне терапии S-амлодипином выявлены отрицательные корреляции показателей Ve и КДД ЛЖ (рис. 12) и показателей IVRT и иОЛП (рис. 13).

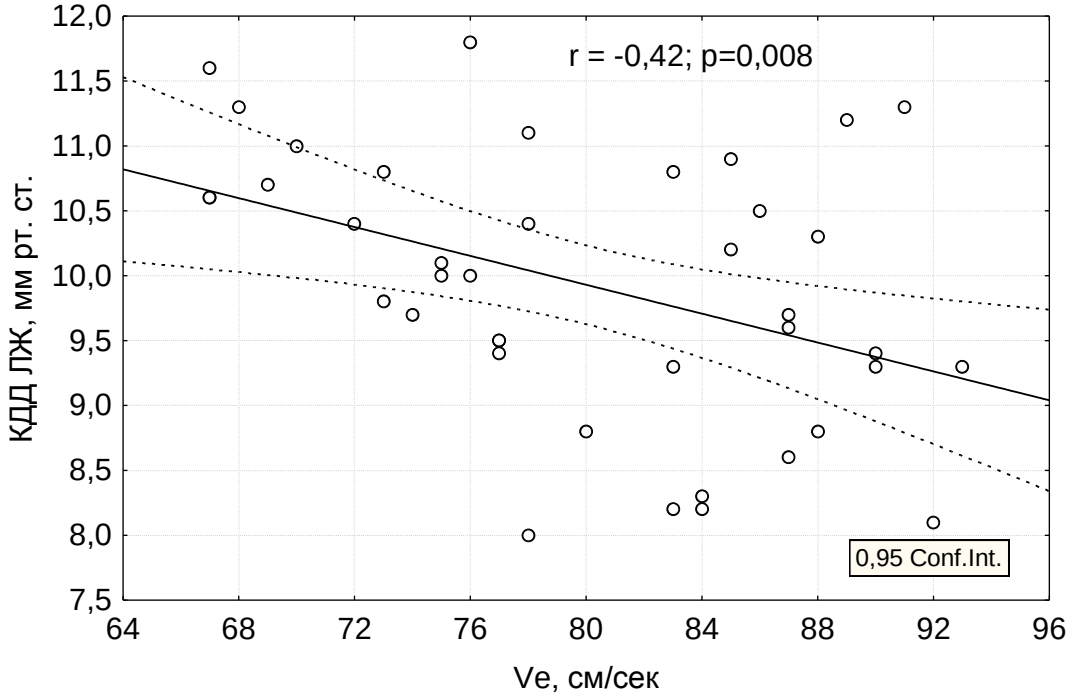

Рис. 12. Корреляция максимальной скорости быстрого кровенаполнения (Ve) и конечного диастолического давления ЛЖ при терапии S-амлодипином у больных с ремоделированием ЛЖ.

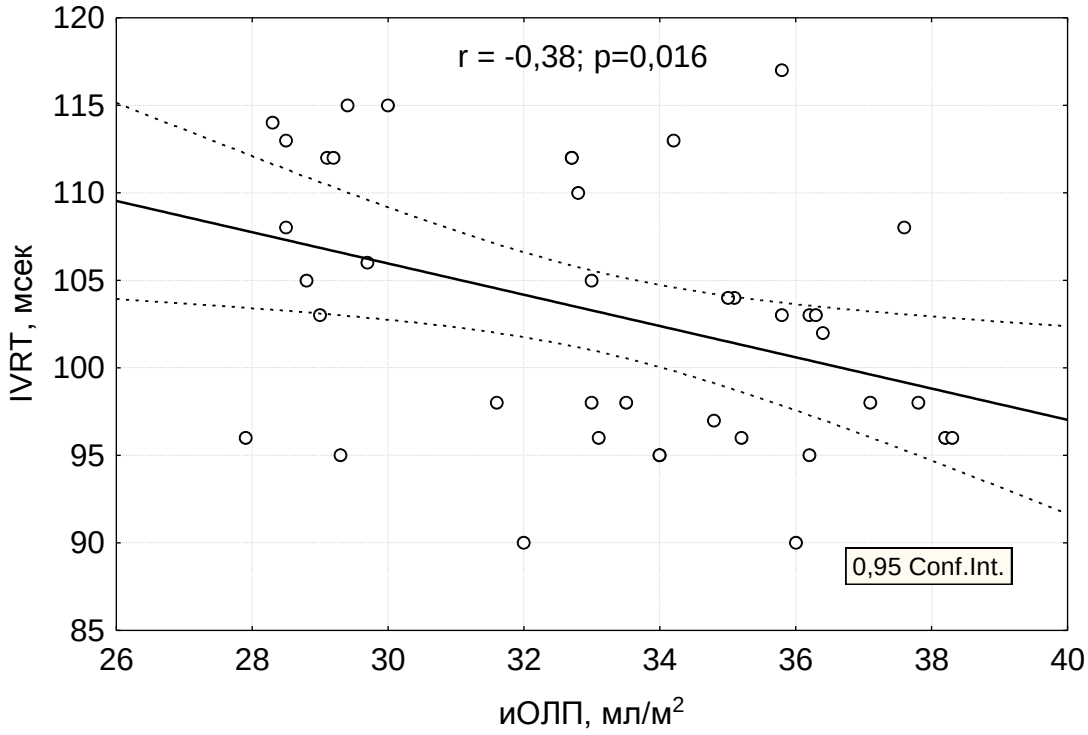

Рис. 13. Корреляция времени изоволюмического расслабления миокарда ЛЖ (IVRT) и объемного индекса левого предсердия (иОЛП) при терапии S-амлодипином у больных с ремоделированием ЛЖ.

Таким образом, левовращающий изомер амлодипина вызывает улучшение диастолической функции ЛЖ у больных АГ 1-2 степени при наличии диастолической дисфункции независимо от наличия или отсутствия структурного ремоделирования ЛЖ. Выраженность динамики показателей трансмитрального диастолического потока при использовании терапевтически эквивалентных доз рацемического и S-амлодипина, оказалась идентичной. При сопоставимом терапевтическом эффекте препаратов со стороны показателей трансмитрального диастолического потока среднесуточные дозы S-амлодипина были в 1,5 раза меньше, чем таковые у рацемического амлодипина. У больных с изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ у больных АГ 1-2 степени влияние S-амлодипина на показатели систолической функции сердца незначительно.

4.3. Сравнительная оценка влияния рацемического и S-амлодипина на вазомоторную функцию и ремоделирование артерий

Оценка исходной вазомоторной функции плечевой артерии (ПА) показала, что у 117 больных (76,0%) с АГ 1-2 степени эндотелийзависимая вазодилатация была ниже 10% во время пробы с реактивной гиперемией. При этом показано, что структурные показатели ОСА в группах больных с нормальной и сниженной эндотелиальной функцией различаются достоверно (табл. 21). Так, толщина комплекса интимы-медиа (КИМ) у больных с эндотелиальной дисфункцией ПА была статистически значима выше, чем у больных с нормальной его функцией: в среднем на 23,1% ($p=0,007$). Средние показатели ЭЗВД и превысили таковые у больных без признаков ремоделирования сосудистой стенки почти в 1,5 раза, а величина ЭНЗВД была выше в среднем на 10,2% ($p=0,028$).

Важно отметить, что не во всех случаях имелись одновременно признаки структурного ремоделирования сосудов и эндотелиальная дисфункция. Так, из 154 больных с АГ 1-2 степени гипертрофия сосудистой стенки (толщина КИМ > 0,9 мм ОСА) была выявлена у 68 больных (44,2%), а

эндотелиальная дисфункция – у 117 больных (76,0%), в том числе у всех больных с ремоделированием сосудов.

Таблица 21.

Сравнение структурно-функциональных показателей артерий в зависимости от сохранности эндотелиальной функции ПА (M±SD)

Показатели	Больные с эндотелиальной дисфункцией ПА (n = 117)	Больные с нормальной функцией ПА (n = 37)	p
Диаметр ОСА, мм	5,31 ± 0,38	5,59 ± 0,28	p = 0,026
Толщина КИМ, мм	1,08 ± 0,05	0,83 ± 0,07	p = 0,007
Индекс стенка/просвет	0,21 ± 0,04	0,15 ± 0,03	p = 0,018
Vmax, см/с	63,0 ± 5,1	55,1 ± 3,4	p = 0,009
ЭЗВД, %	6,29 ± 0,66	9,55 ± 0,95	p = 0,004
ЭНЗВД, %	17,7 ± 0,92	19,5 ± 1,21	p = 0,028
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1873,0±76,8	1512,0±85,4	p = 0,015

Изучение динамики структурного ремоделирования общей сонной артерии (ОСА) и вазомоторной функции плечевой артерии (ПА) на фоне 6-месячной терапии рацемическим и S-амлодипином у больных АГ 1-2 степени выявило достоверное уменьшение показателей КИМ, ЭЗВД, ЭНЗВД, Vmax и индекса стенка/просвет в обеих группах (табл. 22). Это означает, что оба препарата улучшают показатели вазомоторной функции ПА − эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию.

В связи с регрессом гипертрофии сосудистой стенки – уменьшением толщины КИМ (в среднем на 8,4 и 5,6% соответственно; p<0,001), в обеих группах диаметр просвета ОСА увеличился достоверно (p<0,05). В результате улучшения вазомоторной функции сосудистого эндотелия и обратной динамики ремоделирования артерий в обеих группах достоверно снизились показатели ОПСС, что свидетельствует о выраженном антигипертензивном и вазодилатирующем эффектах изучаемых препаратов.

Таблица 22.

Динамика структурно-функциональных показателей общей сонной артерии на фоне 6-месячной терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с ремоделированием сосудистой стенки (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=67)		S-амлодипин, (n=50)	
	исход	лечение	исход	лечение
Диаметр ОСА, мм	5,35±0,43	5,52±0,41*	5,28±0,33	5,40±0,33*
Толщина КИМ, мм	1,07±0,05	0,98±0,08***	1,08±0,05	1,02±0,09***
Индекс стенка/просвет	0,21±0,05	0,15±0,03***	0,21±0,04	0,16±0,03***
Vmax, см/с	62,9±5,7	55,6±4,1***	62,4±4,7	56,0±5,1***
ЭЗВД, %	6,36±0,65	9,50±0,91***	6,47±0,88	8,60±1,25***
ЭНЗВД, %	17,9±1,0	19,3±0,9***	17,5±0,8	19,1±1,0***
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1594,1±73,2	1276,6±80,6**	1612,7±89,4	1366,5±69,8**

Примечание. * − достоверность различия до и после лечения в группах: * − $p<0,05$; ** − $p<0,01$ и *** − $p<0,001$.

При этом увеличение показателей ЭЗВД в группе рацемического амлодипина было достоверно выше в среднем на 9,5% ($p=0,018$), чем в группе S-амлодипина (рис. 14). Остальные показатели ремоделирования ОСА между группами различались недостоверно ($p>0,05$), хотя в группе рацемического амлодипина их динамика выражена. На фоне терапии в обеих группах достоверно снизилось ОПСС, а также выявлено достоверное его различие между группами: в группе рацемического амлодипина по сравнению с группой S-амлодипина снижение ОПСС составило в среднем на 7,0% ($p=0,024$).

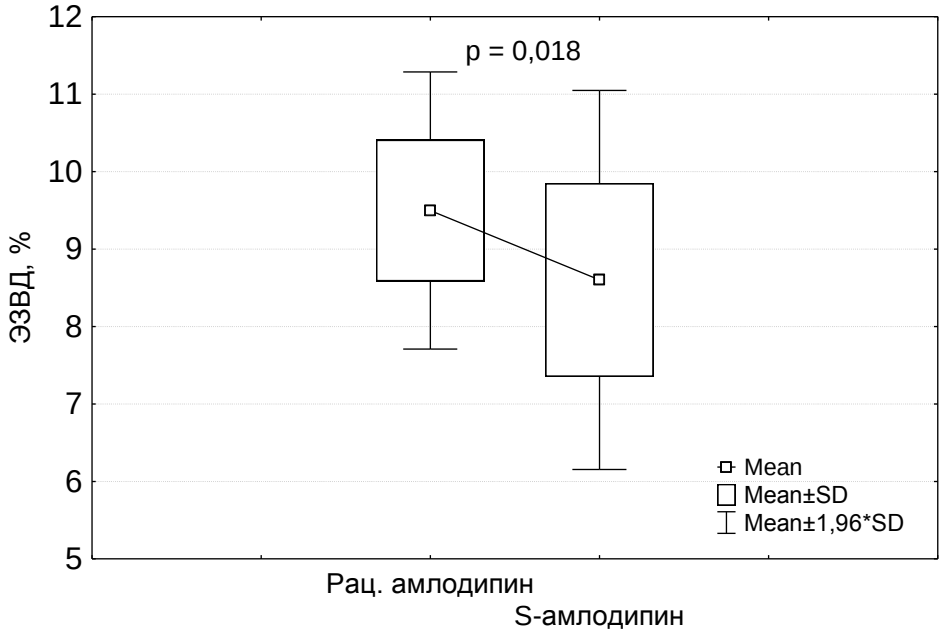

Рис. 14. Сравнение показателей ЭЗВД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином.

Корреляционный анализ выявил наличие обратной тесной связи показателей ЭЗВД и толщины КИМ на фоне терапии обоими препаратами, и это означает, что уменьшение структурного ремоделирования артерий сопровождается улучшением их эндотелиальной функции (рис. 15 и 16).

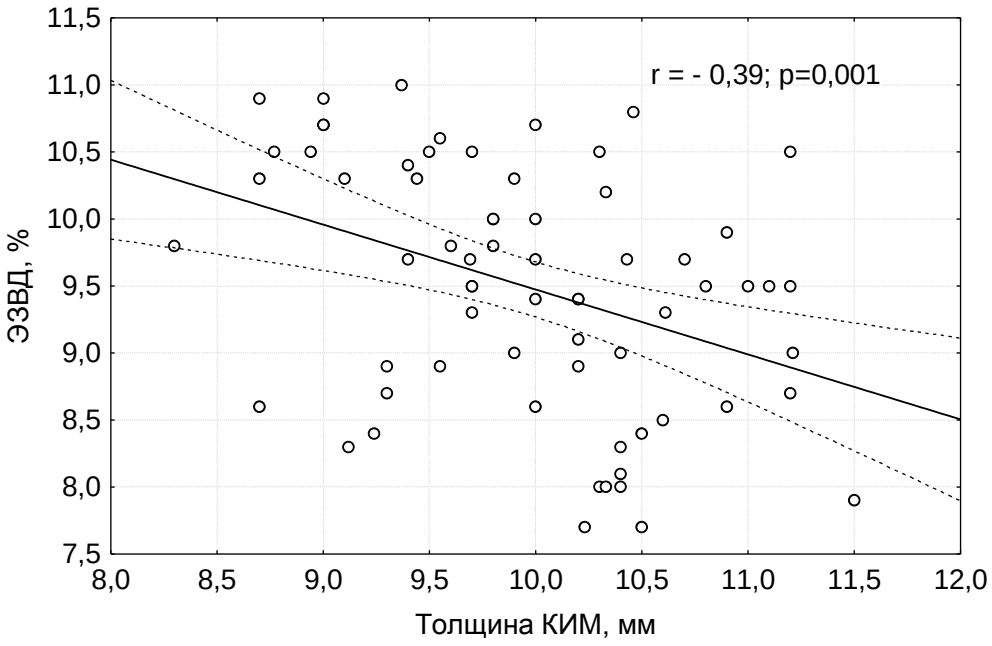

Рис. 15. Корреляция динамики показателей ЭЗВД и толщины КИМ на фоне терапии рацемическим амлодипином.

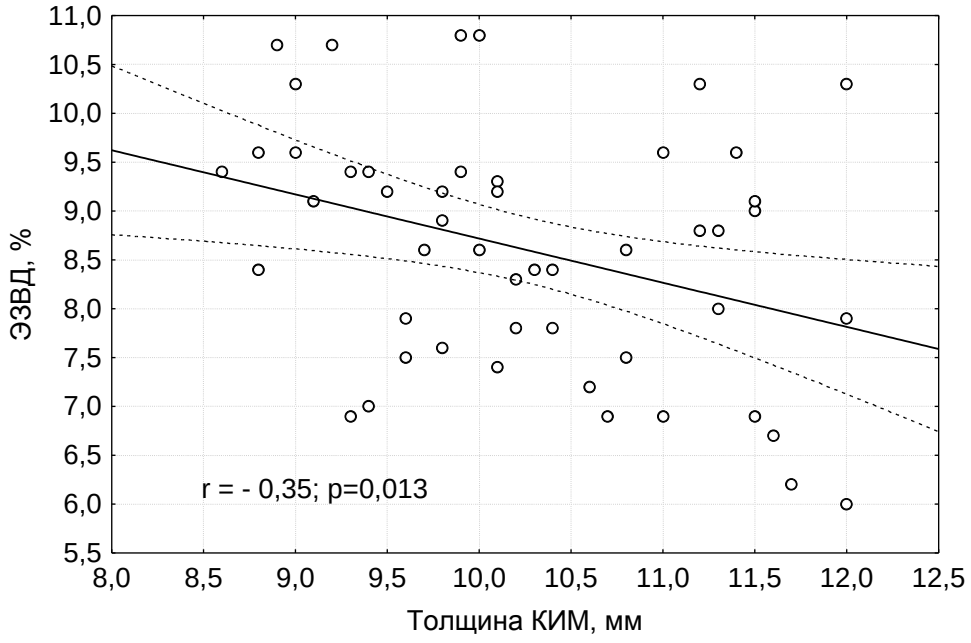

Рис. 16. Корреляция динамики показателей ЭЗВД и толщины КИМ на фоне терапии S-амлодипином.

При сравнении корреляции показателей ЭЗВД и толщины КИМ выявлено, что на фоне терапии рацемическим амлодипином по сравнению с S-амлодипином взаимосвязи этих показателей выражены, хотя различие недостоверно.

На основании индивидуального анализа результатов 6-месячной терапии определяли частоту нормализации вазомоторной функции ПА среди больных с ремоделированием сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией. В исходном состоянии в сравниваемых группах частота и выраженность эндотелиальной дисфункции выла идентичной (табл. 23). При этом выраженная эндотелиальная дисфункция – величина ЭЗВД ниже 7,5% в группах выявлялась в 68,7 и 64,0% случаев. При терапии рацемическим амлодипином частота эпизодов с увеличением величины ЭЗВД выше 10% в пробе с реактивной гиперемией составила 58,2% и в группе больных, получавших лечение S-амлодипином, − 48,0% ($p>0,05$) (рис. 17). У остальных больных имело место достоверное увеличение показателей ЭЗВД, но ниже 10% в пробе с реактивной гиперемией.

Таблица 23.

Сравнение влияния терапии рацемическим и S-амлодипином на показатели вазомоторной функции плечевой артерии – ЭЗВД и ЭНЗВД (n / %)

Диапазоны величин	Рацемический амлодипин, (n=67)		S-амлодипин, (n=50)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЭЗВД (%):				
5 – 7,4	46 / 68,7	0 / 0	32 / 64,0	0 / 0
7,5 – 10	21 / 31,3	28 / 41,8	18 / 36,0	26 / 52,0
> 10	–	39 / 58,2	–	24 / 48,0
ЭНЗВД (%):				
17 – 20	24 / 35,8	7 / 29,2	18 / 36,0	5 / 27,8
> 20	–	17 / 70,8	–	13 / 72,2

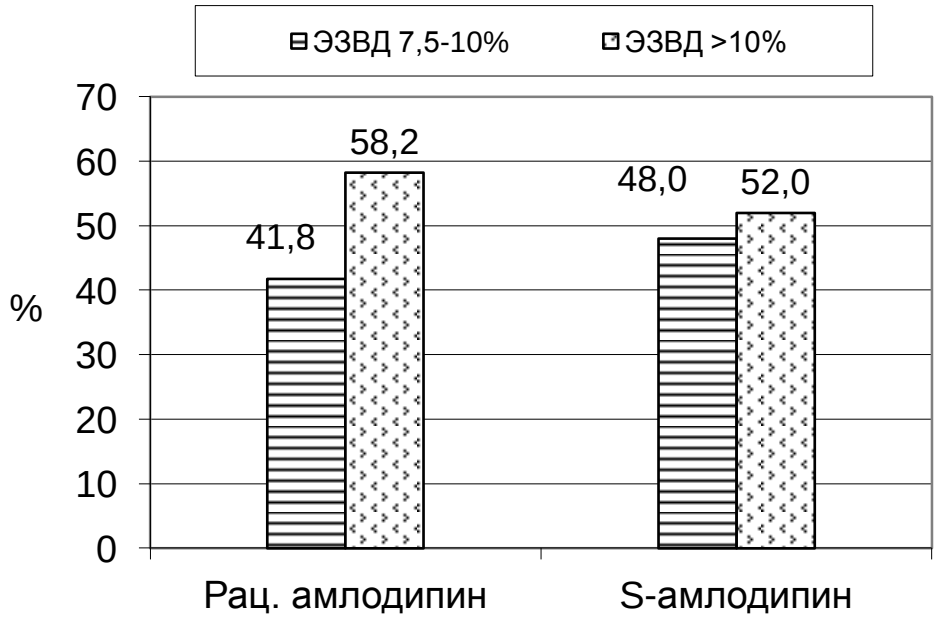

Рис. 17. Сравнение динамики ЭЗВД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином.

Таким образом, сравнительная оценка вазопротективных эффектов рацемического и S-амлодипина показала их выраженную и сопоставимую эффективность у больных АГ 1-2 степени и с признаками ремоделирования сосудистой стенки. При этом эндотелийзависимая вазодилатация рацемического амлодипина наиболее выражена, чем у S-амлодипина.

4.4. Сравнение влияния рацемического и S-амлодипина на показатели вариабельности ритма сердца

Одним их важных прогностических факторов, определяющих риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности у больных АГ, является нарушение вегетативного баланса с преобладанием нейрогуморальной активности, которая проявляется усилением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему [50]. В клинической практике наиболее часто для оценки активности симпатической нервной системы используется изучение вариабельности ритма сердца (ВРС) и, как известно, по мере прогрессирования течения АГ имеет закономерную тенденцию к увеличению [62, 85].

Поэтому, при выборе антигипертензивного препарата и оценке его органопротективной эффективности приобретает актуальность изучение динамики показателей ВРС. В связи с этим представляет большой интерес сравнительная оценка различных изомеров амлодипина у больных с АГ 1-2 степени, так как данные литературы о влиянии производных дигидропиридина на ВРС носят противоречивый характер.

Учитывая то, что выраженность изменений вегетативного баланса прямо коррелирует с тяжестью течения АГ, нами проводилась сравнительная оценка влияния рацемического и S-амлодипина на спектральные и временные показатели ВРС в группах больных с ремоделированием сердца и сосудов, а также при отсутствии бессимптомных признаков поражений органов-мишеней.

Так, изучение влияния рацемического и S-амлодипина у больных с нормальным структурно-функциональным состоянием ЛЖ и артерий не выявило достоверных различий показателей ВРС по сравнению с их исходными значениями (табл. 24). Следует отметить, что исходные показатели ВРС в обеих группах были сопоставимы и отражали умеренно выраженную симпатикотонию.

Таблица 24.

Динамика показателей ВРС на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с АГ 1-2 степени и без признаков ремоделирования сердечно-сосудистой системы (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=35)		S-амлодипин, (n=42)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
R-R, мс	835,2±46,1	817,0±59,6	842,3±50,7	855,9±61,4
SDNN, мс	42,3±3,0	44,5±3,4	43,2±3,6	45,6±4,1
RMSSD, мс	35,4±2,1	34,8±1,9	36,0±1,7	37,5±1,8
pNN50, %	14,7±1,2	14,3±0,7	15,2±1,0	15,7±1,3
HF, мс^2	40,2±2,4	41,6±3,1	39,4±2,2	41,3±2,6
LF, мс^2	57,5±3,0	58,0±3,7	58,1±2,5	57,3±3,5
LF/HF, усл.ед.	1,52±0,09	1,55±0,11	1,54±0,10	1,51±0,12
VLF, мс^2	42,4±3,7	41,3±4,0	43,2±3,5	46,8±4,3
HFn, %	30,5±1,6	34,4±2,1	32,4±1,8	35,7±2,0
LFn, %	68,6±4,8	62,6±5,7	67,6±5,4	61,9±5,3

Кроме того, если в группе рацемического амлодипина динамика отдельных показателей ВРС носила неоднозначный характер, то в группе S-амлодипина они имели тенденцию, характеризующуюся некоторым угнетением симпатической активности. Важно отметить, что выраженность динамики показателей ВРС и их средние показатели на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином различались недостоверно ($p>0,05$).

Однако у больных со структурно-функциональным ремоделированием сердца и сосудов (ГЛЖ, утолщение КИМ и эндотелиальная дисфункция артерий) на фоне терапии рацемическим амлодипином и S-амлодипином отмечались изменения показателей ВРС, которые более выражены в группе S-амлодипина (табл. 25). Так, увеличение интегрального показателя вегетативного баланса – показателя SDNN, свидетельствующего о снижении тонуса симпатической нервной системы, в группе рацемического амлодипина в среднем составило 7,3% (p=0,031) и в группе S-амлодипина – 11,6% (p=0,012). Хотя изменения ЧСС в группах были незначительными (p>0,05).

Таблица 25.

Динамика показателей ВРС на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с АГ 1-2 степени и ремоделированием сердечно-сосудистой системы (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=37)		S-амлодипин, (n=40)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
R-R, мс	844,7±51,0	852,0±62,3	852,4±54,8	847,6±65,2
SDNN, мс	34,2±2,7	36,7±4,9*	33,5±2,9	37,4±6,0**
RMSSD, мс	27,0±1,8	29,2±2,3*	26,9±2,4	31,6±2,0**†
pNN50, %	9,7±0,7	10,6±1,1*	10,1±0,6	11,8±1,2*†
HF, мс^2	32,7±1,9	33,6±2,5	32,2±1,8	34,6±2,7*
LF, мс^2	44,7±3,6	42,7±2,9	44,2±3,2	40,2±3,5**†
LF/HF, усл.ед.	1,49±0,08	1,33±0,11*	1,45±0,09	1,36±0,07*
VLF, мс^2	38,2±2,5	39,4±3,2	37,4±2,3	40,2±3,0*
HFn, %	25,5±1,3	27,7±1,8*	26,3±1,5	28,3±2,2*
LFn, %	73,3±5,2	69,4±5,9*	72,8±4,9	67,5±4,7*

Примечание. * – достоверность различий (p<0,05) до и после лечения в группах; †– достоверность различий (p<0,05) после лечения между группами.

Кроме того, показатели активности парасимпатического звена вегетативной регуляции – показатели RMSSD и pNN50, в обеих группах

увеличились достоверно. При этом величина увеличения этих показателей в группе S-амлодипина была достоверно выше, чем в группе рацемического амлодипина: показатель RMSSD увеличился в среднем на 8,1 и 17,5% соответственно (p=0,007) и показатель pNN50 – на 9,3 и 16,8% соответственно (p=0,023).

Изменения спектральных показателей ВРС на фоне терапии в группах также отражают тенденцию к относительному снижению симпатических вазомоторных влияний. Так, высокочастотный компонент спектра мощности – показатель HF, достоверно увеличился только на фоне терапии S-амлодипином в среднем на 7,5% (p=0,034). Низкочастотный компонент спектра мощности – показатель LF, в обеих группах снизился достоверно, а также степень его снижения в группе S-амлодипина по сравнению с группой рацемического амлодипина достоверно выше: на 10,2% (p=0,017).

Необходимо отметить, что достоверное снижение показателей LF, несмотря на отсутствие значимых колебаний ЧСС при терапии, подтверждается тем, что данный показатель является не столько показателем симпатической модуляции сердечного ритма, а служит маркером регуляции сосудистого тонуса [85]. Очень низкочастотный компонент спектра мощности (VLF) также увеличился достоверно при терапии S-амлодипином (в среднем на 7,5%; p=0,03).

Закономерности изменений спектральных показателей ВРС подтверждаются динамикой нормализованных показателей низко- и высокочастотных компонентов мощности (LFn, HFn), что свидетельствует об отсутствии значимого влияния общей мощности спектра на ее компоненты.

Сравнение динамики показателей ВРС на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином показало, что изменения как временных, так и спектральных показателей ВРС наиболее выражена у больных со структурно-функциональным ремоделированием сердечно-сосудистой системы. Кроме того, выраженность изменений изучаемых показателей ВРС на фоне терапии превосходит таковую на фоне терапии рацемическим амлодипином. Так, на

фоне терапии S-амлодипином степень увеличения показателя SDNN в группе больных с признаками бессимптомного поражения ЛЖ и артерий достоверно выше (p<0,001), чем в группе больных, не имевших признаков ремоделирования их: 11,6 и 5,5% соответственно (рис. 18 и 19).

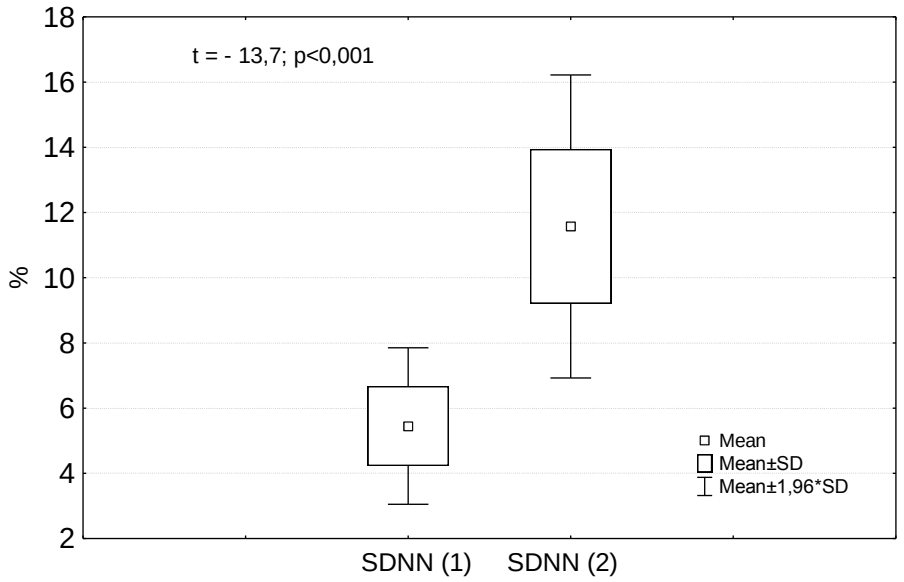

Рис. 18. Сравнение динамики (Δ%) показателя SDNN при терапии S-амлодипином у больных с ремоделированием сердца и сосудов(2) и без него (1).

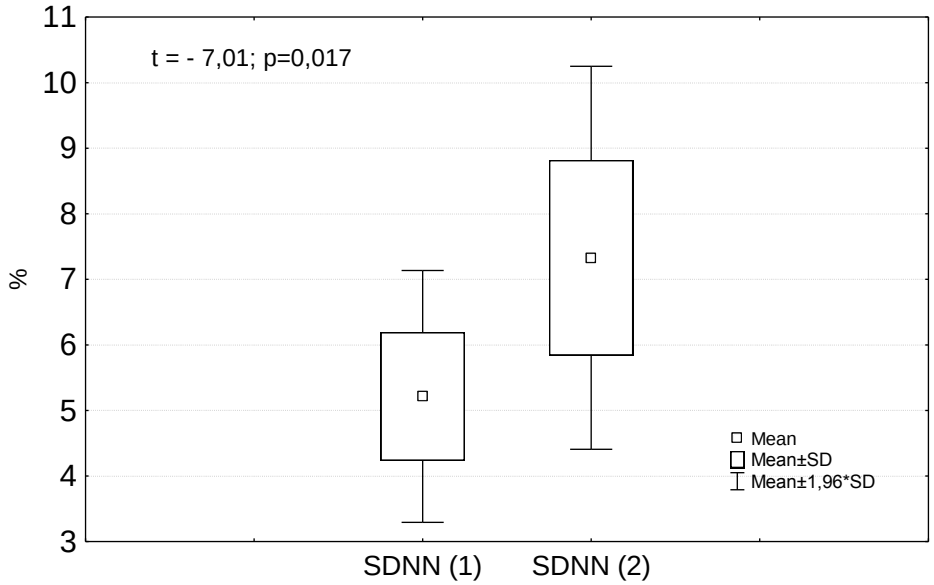

Рис. 19. Сравнение динамики показателя SDNN при терапии рацемическим амлодипином у больных с ремоделированием сердца и артерий (2) и без него (1).

Следует отметить, что о возможном влиянии S-амлодипина на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы свидетельствует наличие обратной корреляции показателя SDNN и эффективных суточных доз препарата: t = − 0,27 (p=0,011). Это означает, что при низких значениях SDNN используемые дозы S-амлодипина, обеспечивающие адекватное снижение АД и оптимальные органопротективные эффекты, оказались относительно высокими (рис. 20).

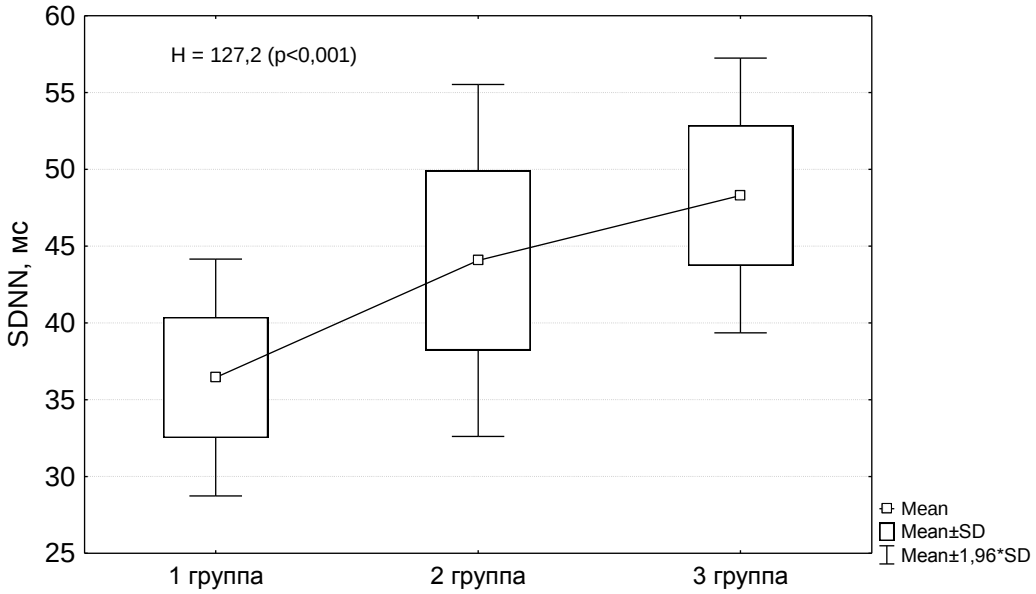

Рис. 20. Сравнение показателей SDNN на фоне терапии различными дозами S-амлодипина: 1 группа – 2,5 мг/сут; 2 группа – 5 мг/сут; 3 группа – 10 мг/сут.

Сравнение исходных показателей СМАД и гемодинамики, а также выраженности их динамики на фоне терапии S-амлодипином в зависимости от исходного состояния вариабельности ритма сердца выявило некоторые закономерности (табл. 26). Так, показано, что в группе больных с исходной величиной SDNN менее 40 мс, характеризующейся снижением ВРС и гиперактивностью симпатической нервной системы, показатели ВУП САД и ВУП ДАД, ИВ САД и ВарСАД были достоверно выше (p<0,05), а показатели СНС САД и СНС ДАД, наоборот, ниже, чем в группе больных с величиной SDNN более 40 мс. Из гемодинамических показателей только

ОПСС у больных с низкой ВРС оказалось достоверно выше: в среднем на 9,7% (p=0,015). Среднедневные и средненочные показатели ЧСС как в исходном состоянии, так и на фоне терапии в группах различались недостоверно (p>0,05).

Таблица 26.

Сравнение показателей суточного профиля АД и гемодинамики на фоне терапии S-амлодипином в зависимости от исходного состояния вегетативного баланса (M±SD)

Показатель	SDNN > 40 мс (n=48)		SDNN < 40 мс (n=34)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
САД, мм рт. ст.	153,0±8,2	138,5±9,1**	156,7±8,6	141,0±10,3**
ДАД, мм рт. ст.	97,4±6,5	89,3±5,7**	98,6±7,0	90,5±6,4**
ВарСАД, мм рт.ст.	13,9±1,2	13,4±0,9	14,8±1,1†	13,7±1,1*
ВарДАД, мм рт.ст.	13,2±0,8	12,8±1,2	13,7±0,7	13,0±1,0*
$ВУП_{САД}$, мм рт. ст.	31,5±3,2	32,7±3,5	36,4±3,3†	33,4±4,1*
$ВУП_{ДАД}$, мм рт. ст.	19,0±1,4	18,8±1,5	20,7±2,0†	19,7±1,8*
ИВ САД, %	69,3±4,7	39,4±4,6***	74,8±3,7†	42,6±3,2***
ИВ ДАД, %	55,8±3,9	35,5±3,4***	57,6±4,2	36,1±3,2***
Индекс t/p, %	–	60,3±4,7	–	55,4±4,1#
$СНС_{САД}$, %	13,5±1,0	14,6±1,3*	12,8±0,8†	13,7±1,2*#
$СНС_{ДАД}$, %	12,3±1,2	13,3±1,4*	11,5±0,6†	12,4±1,2*#
ЧСС день, уд/мин	71,2±3,4	72,7±3,6	70,9±3,1	72,6±3,5
ЧСС ночь, уд/мин	50,3±2,9	51,4±3,1	53,2±3,7	52,0±3,5
ФВ, %	63,4±4,7	62,3±3,6	61,8±3,4	62,2±3,8
СИ, л/мин/м^2	3,48±0,24	3,43±0,35	3,27±0,38	3,40±0,29
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1542,6±89,8	1325,0±95,4**	1691,3±98,2†	1393,5±97,4**

Примечание. * − различие до и после лечения (* − p<0,05; ** − p<0,01; *** − p<0,001); † − различие исходных показателей в группах († − p<0,05); # − различие показателей после лечения в группах (# − p<0,05).

Кроме того, при терапии S-амлодипином в группе больных, имевших патологически низкую ВРС (SDNN<40 мс), динамика показателей суточного профиля АД и гемодинамики наиболее выражена, чем у больных с SDNN менее 40 мс. Однако величины изучаемых показателей, достигнутые на фоне терапии, в группе больных с SDNN>40 мс были оптимальными относительно их референтных значений, чем в группе больных с SDNN<40 мс. В частности, в группе больных с SDNN<40 мс показатели СНС САД (в среднем на 8,0%; p=0,023) и СНС ДАД (в среднем на 7,3%; p=0,034) на фоне лечения оставались достоверно ниже по сравнению с группой больных с SDNN>40 мс. Также следует отметить, что показатель пролонгированного антигипертензивного эффекта терапии – индекс t/p был достоверно выше в группе больных с SDNN>40 мс: в среднем на 8,8% (p=0,017).

Как указано выше, влияние S-амлодипина на вегетативный баланс может проявляться не только изменениями ЧСС, но и преимущественно периферической нейрогуморальной блокадой, что приводит к уменьшению ОПСС и АД. Это нами подтверждено наличием обратной корреляции показателей ОПСС и SDNN на фоне терапии S-амлодипином (рис. 21).

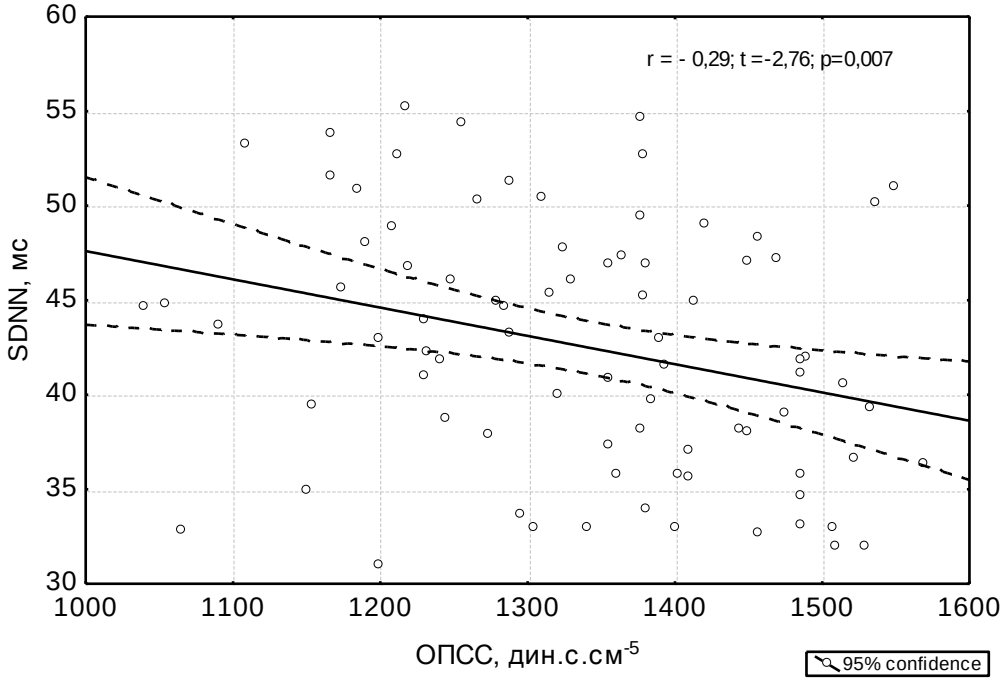

Рис. 21. Корреляция показателей SDNN и ОПСС у больных АГ 1-2 степени и на фоне терапии S-амлодипином.

Таким образом, терапия S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином вызывает существенную модуляцию вегетативного дисбаланса, проявляющегося реципрокной симпатикотонией, и оказывает более выраженное влияние на динамику показателей суточного профиля АД и структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудов.

Глава 5. ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫМИ ИЗОМЕРАМИ АМЛОДИПИНА, СРАВНЕНИЕ ИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ И ПЕРЕНОСИМОСТИ

Одним из важным аспектов клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов является выяснение их возрастных и гендерных особенностей [9, 33, 80]. По предварительным данным единичных клинических исследований, антагонисты кальция оказывают более выраженный терапевтический эффект у женщин, что объясняют аналогичностью фармакологических эффектов антагонистов кальция и эстрогенов в отношении медленных кальциевых каналов [10, 15, 21]. Вопрос о метаболической нейтральности вновь создаваемых антагонистов кальция, включая S-амлодипина, требует анализа метаболических последствий такой терапии у больных АГ. Необходимо отметить, что метаболические эффекты препаратов амлодипина в большей степени зависят от их влияния на нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы [4, 20, 38, 53, 85], которое нередко носит индивидуальный характер. Особенно актуальным представляется оценка переносимости S-амлодипина и определение потенциальных причин развития нежелательных побочных эффектов на фоне терапии.

5.1. Гендерные различия антигипертензивной терапии рацемическим и S-амлодипином

Как известно, манифестация АГ, ее патогенетические механизмы и темпы прогрессирования, а также выбор класса антигипертензивных препаратов наряду с общеизвестными факторами определяются гендерно-возрастными аспектами популяции гипертоников [10, 80]. Учитывая ведущую роль кальций-зависимых механизмов АГ у женщин в климактерическом возрасте, приобретает актуальность изучение антигипертензивного эффекта разных изомеров амлодипина.

Нами выявлено (табл. 27), что, если в возрастной группе 50-59 лет преобладали мужчины (58,8%), то в возрастной группе 60-70 лет, наоборот, большинство больных составили женщины (39,1%). Различие в указанных возрастных группах достоверно (p<0,05). Кроме того, частота 1 и 2 степеней АГ между мужчинами и женщинами различается недостоверно. Однако выявлено различных типов суточного профиля АД в зависимости от гендерного признака. Так, среди у женщин преобладали патологические типы суточного профиля АД: 58,8% против 76,8% (p=0,029). Особенно важно отметить относительно высокую частоту типов найт-пикер и овер-диппер у женщин: 5,8 и 14,5% соответственно.

Таблица 27.

Гендерно-возрастные особенности больных АГ 1-2 степени, получавших лечение рацемическим и S-амлодипином (n/%)

Параметры	Мужчины (n=85)	Женщины (n=69)	χ^2 (p)
Возраст, годы			
40 – 49 (n=30)	17 /20,0	13 / 18,8	p>0,05
50 – 59 (n=79)	50 / 58,8	29 / 42,0	3,65 (p=0,05)
60 – 70 (n=45)	18 / 21,2	27 / 39,1	5,10 (p=0,024)
АГ I степени (n=73)	46 / 54,1	27 / 30,1	p>0,05
АГ II степени (n=81)	39 / 45,9	42 / 60,9	p>0,05
Типы суточного ритма АД			
Диппер (n=51)	35 / 38,8	16 / 23,2	4,78 (p=0,029)
Нон-диппер (n=82)	43 / 41,2	39 / 56,5	p>0,05
Найт-пикер (n=7)	3 / 3,5	4 / 5,8	p>0,05
Овер-диппер (n=14)	4 / 4,7	10 / 14,5	p>0,05

Сравнительная оценка антигипертензивного эффекта и влияния на показатели СМАД терапии рацемическим и S-амлодипином выявила некоторые различия в зависимости от гендерного признака (табл. 28). Так, показано, что на фоне терапии рацемическим амлодипином как у женщин, так и у мужчин с АГ 1-2 степени достоверно снижаются показатели САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД за сутки, день и ночь.

Таблица 28.

Динамика показателей СМАД в зависимости от гендерного признака и на фоне терапии рацемическим амлодипином у больных АГ 1-2 степени (M±SD)

Показатели	Мужчины (n=39)		Женщины (n=31)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	154,3±9,6	145,6±8,1*	153,0±10,3	139,5±8,7**†
ДАД, мм рт. ст.	97,6±6,5	91,2±7,3*	97,9±6,1	86,6±7,7**†
ИВСАД, %	78,0±5,8	43,5±4,2**	87,5±5,4	37,2±3,8***††
ИВДАД, %	68,5±4,6	40,7±3,8*	70,9±5,1	36,4±2,8**†
Индекс t/p, %	–	55,2±3,7	–	59,4±4,1
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	162,3±9,1	147,2±8,4*	163,5±9,7	141,6±10,2**†
ДАД, мм рт. ст.	104,8±7,6	93,2±6,9*	103,7±8,1	88,5±9,0**†
ИВСАД, %	80,1±6,6	42,7±3,8*	79,2±5,3	37,7±3,4**††
ИВДАД, %	52,3±4,8	34,3±3,5*	51,0±4,6	32,5±3,1**†
ВарСАД, мм рт.ст.	14,7±1,2	14,0±1,0	14,6±0,9	13,5±1,1*
ВарДАД, мм рт.ст.	13,8±0,8	13,1±1,1	13,6±0,9	12,8±1,1*
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	139,3±8,9	132,4±9,1*	140,3±9,5	130,5±8,1*
ДАД, мм рт. ст.	90,4±5,8	87,0±5,2	91,2±6,3	82,0±5,4*†
ИВСАД, мм рт. ст.	42,6±3,0	35,3±2,7*	41,5±3,4	31,6±3,7**†
ИВДАД, мм рт. ст.	37,9±3,5	32,4±3,1*	38,2±2,9	27,6±3,0**†
$СНС_{САД}$, %	12,3±0,9	13,0±1,2*	12,4±0,8	14,0±1,2**†
$СНС_{ДАД}$, %	11,2±1,2	11,8±1,0	11,3±0,9	12,6±1,1*†
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	74,0±3,5	72,0±3,8	73,6±3,2	73,0±3,7
Ночь	51,2±3,2	50,5±3,7	50,7±3,8	51,3±3,6
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
$ВУП_{САД}$	33,6±3,2	32,0±3,5	33,2±2,9	28,6±3,8*†
$ВУП_{ДАД}$	21,4±1,6	19,8±1,2	20,8±1,7	19,8±1,4

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$. † – различие между группами после лечения: †– $p<0,05$ и ††– $p<0,01$.

У женщин в отличие от мужчин также достоверно уменьшаются показатели СНС САД и СНС ДАД, ВарСАД и ВарДАД, ВУП САД и ВУП ДАД. Кроме того, среднесуточные показатели САД и ДАД, ИВ САД и ИВ ДАД на фоне терапии у женщин оказались достоверно ниже, чем у мужчин. Увеличение показателей СНС САД и СНС ДАД у женщин было достоверным по сравнению с мужчинами: в среднем на 7,5 и 6,7% ($p<0,05$).

Выявлено, что при терапии S-амлодипином изменения показателей суточного профиля АД у женщин более выражены, чем у мужчин (табл. 29). Кроме того, у женщин при терапии S-амлодипином достоверным оказалось уменьшение показателей ВУП САД и ВУП ДАД (в среднем на 10,5 и 8,5% соответственно; $p<0,05$). Также достоверно различие среднедневных показателей САД, ДАД, ИВ САД, ВарСАД с учетом гендерного фактора.

Сравнение динамики показателей СМАД с учетом гендерного фактора выявило, что уменьшение вариабельности САД и ДАД на фоне терапии S-амлодипином у женщин наиболее выражено, чем у мужчин (рис. 22). Как известно, высокая суточная вариабельность АД является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

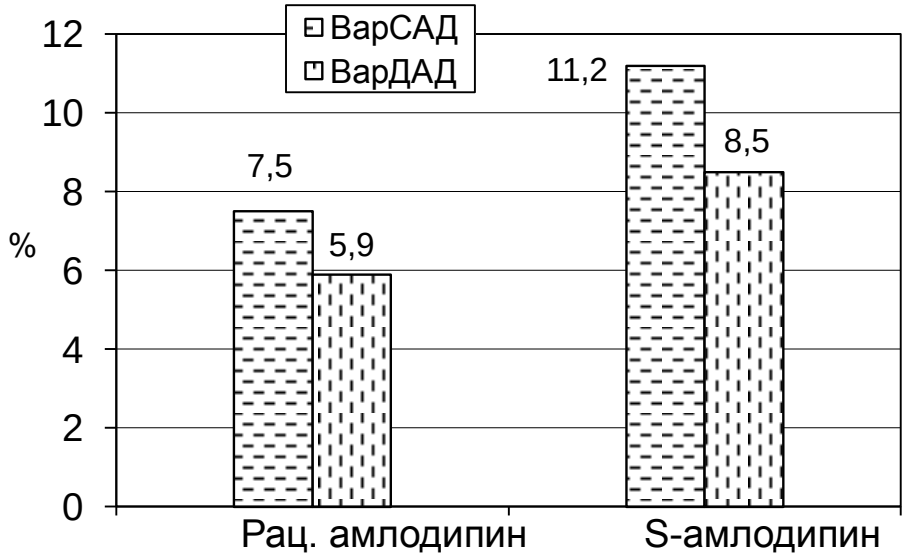

Рис. 22. Сравнение динамики (Δ%) показателей ВарСАД и ВарДАД при терапии рацемическим и S-амлодипином у женщин.

Таблица 29.

Динамика показателей СМАД в зависимости от гендерного признака и на фоне терапии S-амлодипином у больных АГ 1-2 степени (M±SD)

Показатели	Мужчины (n=46)		Женщины (n=38)	
	Исход	Лечение	Исход	Лечение
Среднесуточные величины:				
САД, мм рт. ст.	155,3±8,6	143,2±9,0*	154,1±9,5	142,3±8,5*
ДАД, мм рт. ст.	102,5±7,4	93,2±6,8*	103,6±8,1	92,0±5,9*
ИВСАД, %	80,4±5,6	40,8±3,9***	78,5±5,3	34,0±2,6***†
ИВДАД, %	53,1±3,4	34,2±2,9**	54,0±3,6	32,0±3,3**
Индекс t/p, %	–	58,5±3,4	–	61,4±5,1
Среднедневные величины:				
САД, мм рт. ст.	163,0±9,3	146,4±8,8**	162,2±9,1	139,4±8,2***†
ДАД, мм рт. ст.	103,2±7,7	92,5±6,9**	105,3±8,0	87,6±5,8***†
ИВСАД, %	85,4±6,0	41,4±3,7**	87,1±6,5	36,7±2,6**†
ИВДАД, %	52,5±3,9	33,0±2,5**	53,4±3,7	31,1±2,3**
ВарСАД, мм рт.ст.	14,4±0,8	13,6±1,1*	14,3±1,0	12,7±1,2*†
ВарДАД, мм рт.ст.	12,8±1,0	12,0±0,8*	13,0±0,9	11,9±1,1*
Средненочные величины:				
САД, мм рт. ст.	139,3±7,5	131,4±8,6*	141,0±8,1	127,1±8,0*†
ДАД, мм рт. ст.	91,4±6,2	85,6±5,5*	92,7±6,8	83,1±5,2*
ИВСАД, мм рт. ст.	47,1±3,5	33,3±2,7**	48,8±3,2	28,4±2,5***†
ИВДАД, мм рт. ст.	39,0±2,8	32,6±3,1*	40,6±3,0	30,5±2,5**
$СНС_{САД}$, %	12,8±0,8	13,7±1,0*	12,9±0,7	14,8±1,2**†
$СНС_{ДАД}$, %	11,4±0,6	12,3±1,1*	11,5±0,8	13,1±1,1**†
Средние величины ЧСС, уд/мин:				
День	71,9±3,5	72,4±3,6	72,8±3,4	72,1±3,2
Ночь	51,3±3,6	50,6±3,0	52,5±3,3	51,6±3,4
Величины утреннего подъема АД, мм рт. ст.:				
$ВУП_{САД}$	34,0±2,6	32,8±3,5	33,4±2,8	29,9±2,5*
$ВУП_{ДАД}$	20,9±1,5	20,3±1,2	21,1±1,4	19,3±1,3*

Примечание. * – различие до и после лечения: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$. † – различие между группами после лечения: †– $p<0,05$ и ††– $p<0,01$.

Также выявлено, что показатели СНС САД и СНС ДАД у женщин и при терапии S-амлодипином снизились значительно, чем при терапии рацемическим амлодипином (рис. 23).

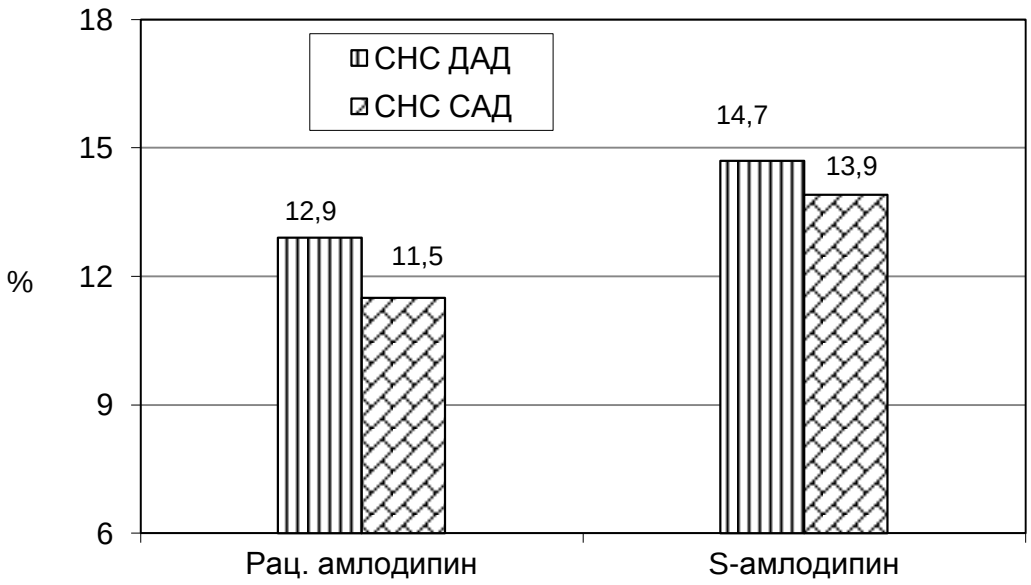

Рис. 23. Сравнение динамики (Δ%) показателей СНС САД и СНС ДАД при терапии рацемическим и S-амлодипином у женщин.

Следует отметить, что выраженные изменения показателей СМАД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у женщин, возможно, определяется преобладанием патологических типов циркадного ритма АД и более высокой суточной вариабельностью АД.

Сравнительная оценка влияния терапии рацемическим и S-амлодипином на структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ в зависимости от гендерного фактора выявила однотипные изменения показателей кардиогемодинамики, не отличающиеся достоверно, как в зависимости от препарата, так и с учетом пола. Хотя, динамика изучаемых показателей на фоне терапии рацемическим амлодипином и у женщин выражена, чем на фоне терапии S-амлодипином и у мужчин. Возможно, это объясняется выраженностью изменений показателей кардиогемодинамики у женщин до начала терапии (табл. 30). Так, в группе женщин с АГ 1-2 степени патологические структурно-геометрические типы ЛЖ были выявлены в 53,6% случаев и в группе мужчин – в 47,1% случаев ($p>0,05$).

Таблица 30.

Сравнение структурно-геометрических типов ЛЖ в зависимости от гендерного фактора (n/%)

Структурно-геометрические типы ЛЖ	Мужчины (n=85)	Женщины (n=69)
Нормальный тип (n=77)	45 / 52,9	32 / 46,4
Концентрическое ремоделирование ЛЖ (n=25)	15 / 17,6	10 / 14,5
Концентрическая ГЛЖ (n=37)	17 / 20,0	20 / 29,0
Эксцентрическая ГЛЖ (n=15)	8 / 9,4	7 / 11,1

Необходимо отметить, что в группе больных с АГ 1-2 степени и ремоделированием ЛЖ на фоне 6-месячной терапии обоими препаратами и независимо от пола больных отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ, за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ (табл. 31).

Таблица 31.

Динамика показателей кардиогемодинамики на фоне 6-месячной терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с ремоделированием ЛЖ (Δ%)

Показатели	Рацемический амлодипин		S-амлодипин	
	мужчины (n=20)	женщины (n=17)	мужчины (n=21)	женщины (n=19)
КДО ЛЖ, мл	− 1,8	− 2,1	− 1,6	− 1,9
КСО ЛЖ, мл	− 2,3	− 2,9	− 2,0	− 2,4
ИММЛЖ, г/м^2	− 8,7	− 9,7	− 8,3	− 9,2
ФВ, %	− 1,6	2,4	− 1,2	1,8
СИ, л/мин/м^2	6,4	7,3	6,1	7,0
иОЛП, мл/м^2	− 6,3	− 7,6	− 6,4	− 7,3
Ve, см/с	11,2	13,5	10,4	12,7
Va, см/с	− 10,5	− 12,4	− 10,1	− 11,6
Ve/Va	14,1	16,5	13,3	15,0
IVRT, мс	− 12,0	− 13,9	− 10,8	− 12,3
DT, мс	− 8,5	− 9,2	− 7,9	− 8,6
КДД ЛЖ, мм рт.ст.	− 8,6	− 9,8	− 8,0	− 8,7

Примечание. – уменьшение и (+) – увеличение величины показателя.

Также достоверными были изменения скоростных (Ve, Va, Ve/Va) и интервальных показателей трансмитрального диастолического потока у мужчин и женщин. Показатели фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у женщин в отличие от мужчин имели тенденцию к увеличению (p>0,05). Кроме того, изменения показателей кардиогемодинамики на фоне терапии рацемическим амлодипином более выражены, чем при терапии S-амлодипином.

Нами также анализировались гендерные особенности влияния рацемического и S-амлодипина на показатели структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов у больных с АГ 1-2 степени. Выявлено, что в исходном состоянии у женщин ремоделирование артерий более выражено, чем у мужчин (табл. 32) и это соответствует типу концентрической гипертрофии интимы-медиа стенки сосуда. В частности, у женщин толщина КИМ и Vmax по сравнению с мужчинами достоверно больше в среднем на 11,3% (p=0,008) и 7,4% (p=0,019) соответственно, показатель ЭЗВД, наоборот, меньше (в среднем на 6,7%; p=0,023).

На фоне терапии рацемическим амлодипином отмечено значительное улучшение структурных показателей сосудистой стенки и вазомоторной функции как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, изменения большинства показателей у женщин наиболее выражены, что подтверждается наличием автокорреляции с исходными их значениями. В частности, увеличение показателя ЭЗВД под влиянием рацемического амлодипина у женщин по сравнению с мужчинами оказалось достоверным: в среднем на 41,7 и 50,6% соответственно (p=0,012). При терапии рацемическим амлодипином уменьшение толщины КИМ менее 0,9 мм отмечено у мужчин в 50,0% случаев, а у женщин – в 41,2% случаев (p>0,05). При этом нормализация функции эндотелия (ЭЗВД более 10% во время пробы с реактивной гиперемией) в группе мужчин составила 65,0% и в группе женщин – 52,9% (p>0,05). При этом выраженное снижение показателя ОПСС в обеих группах служит причиной эффективного снижения показателей АД.

Таблица 32.

Динамика структурно-функциональных показателей ОСА и вазомоторной функции на фоне 6-месячной терапии рацемическим амлодипином у больных с ремоделированием сосудов в зависимости от гендерного фактора (M±SD)

Показатели	Мужчины, (n=20)		Женщины, (n=17)	
	исход	лечение	исход	лечение
Диаметр ОСА, мм	5,42±0,42	5,50±0,39*	5,25±0,36	5,49±0,37*
Толщина КИМ, мм	1,06±0,05	0,95±0,08*	1,18±0,07†	1,02±0,09***
Индекс стенка/просвет	0,20±0,03	0,17±0,04**	0,22±0,04	0,18±0,04***
Vmax, см/с	59,7±5,4	54,5±4,3**	64,1±4,6†	56,3±4,8***
ЭЗВД, %	6,67±0,59	9,45±0,86***	6,22±0,65†	9,37±0,97***
ЭНЗВД, %	17,4±1,3	19,6±0,9***	17,4±1,1	19,2±1,2***
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1546,8±77,0	1243,5±82,1**	1621,3±94,6	1368,0±75,4**

Примечание. * − достоверность различия до и после лечения в группах: * − $p<0,05$; ** − $p<0,01$ и *** − $p<0,001$. † − достоверность различия до лечения в группах: † − $p<0,05$.

Сравнение вазопротективных эффектов S-амлодипина в зависимости от гендерного фактора у больных с АГ 1-2 степени также выявило более выраженную динамику структурно-функциональных показателей ОСА и ПА у женщин (табл. 33). Следует отметить, что 6-месячная терапия S-амлодипином независимо от гендерного фактора вызывает обратную динамику сосудистого ремоделирования и нормализацию вазомоторной функции артерий. Так, уменьшение толщины КИМ менее 0,9 мм у мужчин отмечалось в 42,9% случаев и у женщин – в 36,8% случаев. Однако нормализация эндотелийзависимой вазодилатации ПА в группе мужчин выявлена в 53,0% случаев и в группе женщин – в 42,1% случаев.

Таблица 33.

Динамика структурно-функциональных показателей ОСА и вазомоторной функции на фоне 6-месячной терапии S-амлодипином у больных с ремоделированием сосудов и в зависимости от гендерного фактора (M±SD)

Показатели	Мужчины, (n=21)		Женщины, (n=19)	
	исход	лечение	исход	лечение
Диаметр ОСА, мм	5,45±0,43	5,56±0,41*	5,28±0,37	5,50±0,39*
Толщина КИМ, мм	1,07±0,06	0,97±0,07*	1,17±0,08†	1,03±0,11***
Индекс стенка/просвет	0,19±0,02	0,17±0,04**	0,22±0,03	0,19±0,04***
Vmax, см/с	59,2±5,0	55,3±4,1**	63,7±4,9†	57,4±3,8***
ЭЗВД, %	6,67±0,53	9,08±0,78***	6,24±0,59†	9,04±1,02***
ЭНЗВД, %	17,8±1,0	19,4±1,2**	17,3±1,1	19,2±1,4***
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1522,0±83,5	1316,7±90,1**	1589,2±80,2	1352,0±88,6**

Примечание. * − достоверность различия до и после лечения в группах: * − $p<0,05$; ** − $p<0,01$ и *** − $p<0,001$. † − достоверность различия до лечения в группах: † − $p<0,05$.

Сравнение вазомоторных эффектов рацемического и S-амлодипина у больных с АГ 1-2 степени и ремоделированием артерий выявило некоторые гендерные различия. Показано, что в отличие от структурных показателей сосудов показатель ЭЗВД при терапии рацемическим амлодипином улучшается значительно, чем при терапии S-амлодипином как у мужчин, так и у женщин. Так, уменьшение толщины КИМ и увеличение ЭЗВД у мужчин на фоне терапии рацемическим амлодипином составило в среднем на 10,4% и 41,7% соответственно и при терапии S-амлодипином – 9,3 и 36,1% соответственно ($p>0,05$) (рис. 24). У женщин изменения этих показателей на фоне терапии рацемическим амлодипином составило в среднем на 12,8 и 50,6% соответственно и на фоне терапии S-амлодипином – 11,2 и 44,9% соответственно (рис. 25). Различия недостоверны ($p>0,05$).

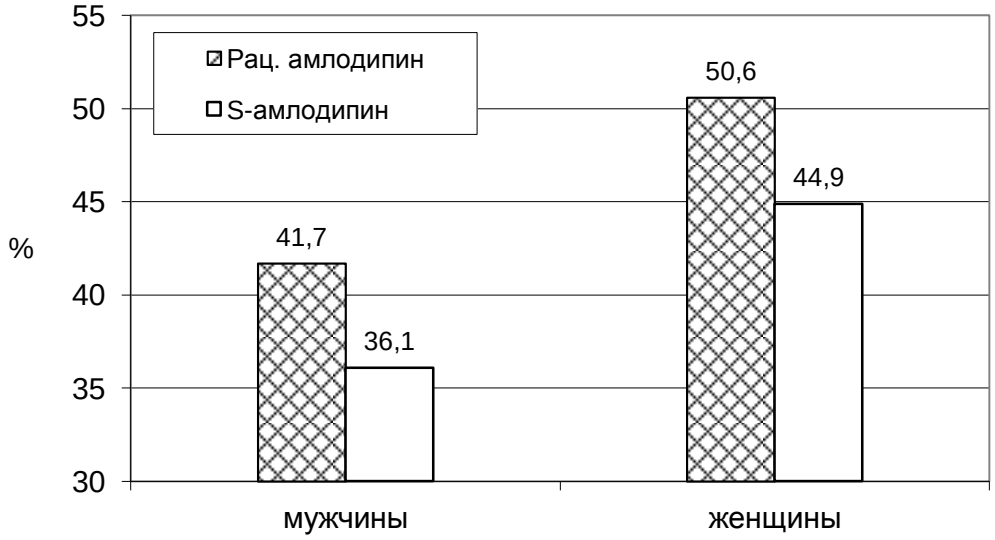

Рис. 24. Сравнение динамики показателей ЭЗВД на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином в зависимости от гендерного фактора.

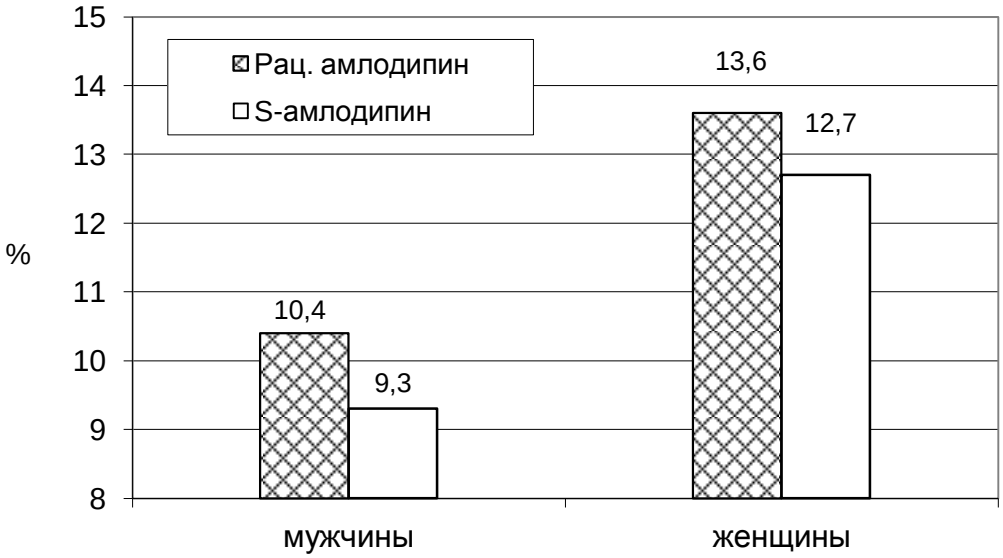

Рис. 25. Сравнение динамики (Δ%) толщины КИМ на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином в зависимости от гендерного фактора.

В заключение следует отметить, что у женщин вазопротективный эффект рацемического и S-амлодипина превосходит таковой у мужчин, что обусловлено более выраженным структурно-функциональным ремоделированием сосудов у женщин. Кроме того, увеличение ЭЗВД независимо от пола наиболее выражено на фоне терапии рацемическим амлодипином.

5.2. Сравнение метаболических эффектов терапии рацемическим и S-амлодипином

Как известно, АГ нередко встречается как один из компонентов метаболического синдрома, наличие которого повышает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17, 26, 38, 96]. В связи с этим одним из важных требований к выбору класса антигипертензивных препаратов является метаболическая нейтральность препаратов [46, 73, 74, 102]. Учитывая, что различные энантиомеры амлодипина отличаются по молекулярной структуре, биоэквивалентным дозам, фармакодинамическим и фармакокинетическим свойствам, представляется важным сравнение метаболических эффектов рацемического и S-амлодипина [31, 168].

Изучение динамики метаболических показателей на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином показало отсутствие статистически значимых их колебаний (табл. 34). Содержание натрия, мочевой кислоты и креатинина в крови имели лишь тенденцию к уменьшению ($p>0,05$). В целом в группах показатели липидного спектра также имели тенденции к некоторой их нормализации. Кроме того, на фоне терапии изменения метаболических показателей в группах отличались недостоверно.

Нами также сравнивался липидкорргирующий эффект рацемического амлодипина и S-амлодипина у больных, имеющих умеренную гиперлипидемию, при 24-недельной терапии. Известно, что антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, в частности, амлодипин способствует замедлению прогрессирования атеросклеротических поражений коронарных, церебральных и периферических артерий, а также установлено синергическое антиатеросклеротическое действие амлодипина и статинов [138, 157].

Таблица 34.

Сравнение динамики метаболических показателей на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином у больных с АГ 1-2 степени (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин (n=70)		S-амлодипин (n=84)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
Общий ХС, ммоль/л	5,85±0,37	5,63±0,29	5,78±0,34	5,67±0,31
ТГ, ммоль/л	1,72±0,21	1,64±0,19	1,75±0,27	1,68±0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,83±0,32	4,71±0,37	4,79±0,35	4,73±0,28
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,09	1,42±0,12	1,25±0,11	1,38±0,09
КА	3,02±0,25	2,85±0,17	2,96±0,19	2,81±0,20
Индекс атерогенности	3,27±0,22	3,18±0,26	3,24±0,19	2,94±0,21
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,07±0,36	4,95±0,27	4,96±0,35	4,97±0,42
Калий, ммоль/л	4,48±0,29	4,35±0,33	4,61±0,35	4,50±0,26
Натрий, ммоль/л	139,4±10,3	132,6±11,8	141,2±9,6	136,4±12,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	314,1±29,2	303,5±25,0	319,5±32,4	312,5±24,2
Креатинин, ммоль/л	94,0±8,3	90,8±9,4	91,2±7,5	89,4±9,1

Примечание. КА − коэффициент атерогенности.

Нами выявлено, что изменения большинства показателей липидного обмена в течение 24-недельной лечения в обеих группах носят достоверный характер (табл. 35). Динамика показателей липидного обмена особенно выражена на фоне терапии рацемическим амлодипином, Однако различия между группами были недостоверны. В группе больных, получавших терапию рацемическим амлодипином, липидный профиль крови нормализовался у 48,0% больных, а в группе S-амлодипина – у 34,5% больных ($\chi^2 = 1,72$; $p>0,05$).

Таблица 35.

Динамика показателей липидного спектра у больных с дислипидемией после 24-недельной терапии (M±SD)

Показатели	Рацемический амлодипин, (n=25)		S-амлодипин, (n=29)	
	до лечения	на фоне лечения	до лечения	на фоне лечения
Общий ХС, ммоль/л	7,44±0,51	6,39±0,47**	7,39±0,56	6,46±0,36**
ТГ, ммоль/л	2,23±0,16	1,72±0,11**	2,28±0,14	1,85±0,19**
ХС ЛПНП, ммоль/л	5,36±0,32	4,71±0,42*	5,31±0,35	4,93±0,32*
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,90±0,07	1,24±0,12*	0,92±0,08	1,19±0,14*
КА	6,12±0,45	4,08±0,34***	6,07±0,39	4,17±0,42***
Индекс атерогенности	5,89±0,32	3,54±0,21***	5,95±0,35	3,86±0,30***

Примечание. КА – коэффициент атерогенности. * – различие показателей до и после лечения в группах: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

При индивидуальном анализе динамики показателей липидного обмена в общей группе выявлено (рис. 26), что содержание триглицеридов нормализовалось из 35 больных у 14 (40,0%) и общего холестерина – из 54 больных у 29 (53,7%).

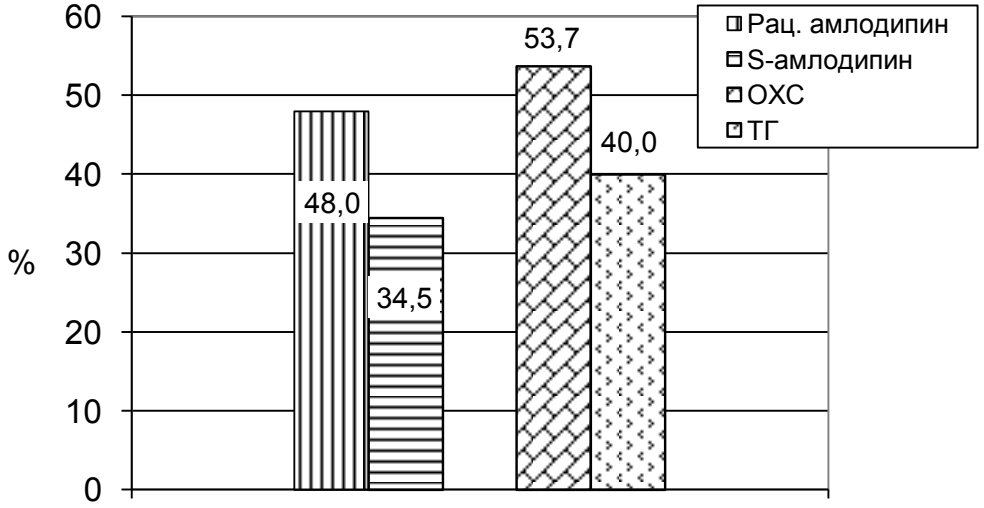

Рис. 26. Частота нормализации липидного профиля крови на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином.

С целью изучения возможных механизмов коррекции дислипидемий и антиатеросклеротического эффекта терапии S-амлодипином оценивали корреляции показателей липидного обмена с вариабельностью ритма сердца и динамикой структурно-функционального ремоделирования артерий у больных с АГ 1-2 степени. При этом больных разделили на 2 группы в зависимости от эффективности терапии S-амлодипином: 1-я группа – 10 больных с нормализацией липидного профиля крови и 2-я группа – 19 больных без существенной динамики показателей липидного профиля.

Показано, что в обеих группах на фоне терапии достоверно уменьшился индекс стенка/просвет, показатели Vmax, см/с и ОПСС и, наоборот, достоверно увеличились показатели вазомоторной функции плечевой артерии – ЭЗВД и ЭНЗВД (табл. 36). Однако выраженные сдвиги показателей отмечены в 1-й группе.

Таблица 36.

Динамика структурно-функциональных показателей артерий при 24-недельной терапии S-амлодипином в зависимости от нормализации липидного профиля крови (M±SD)

Показатели	1-я группа, (n=10)		2-я группа, (n=19)	
	исход	после лечения	исход	после лечения
Диаметр ОСА, мм	5,46±0,38	5,50±0,41	5,43±0,34	5,45±0,43
Толщина КИМ, мм	1,09±0,07	0,97±0,08*	1,10±0,06	1,05±0,09†
Индекс стенка/просвет	0,21±0,02	0,17±0,03**	0,21±0,03	0,19±0,04*†
Vmax, см/с	60,6±4,9	54,2±4,5**	61,4±5,0	56,6±5,3**
ЭЗВД, %	6,53±0,45	9,76±0,79***	6,47±0,51	9,12±0,74***†
ЭНЗВД, %	17,7±1,8	19,8±2,4***	17,5±2,0	19,3±1,6***
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1565,2±86,4	1287,0±79,5**	1590,6±84,7	1382,5±91,6**†

Примечание. * – достоверность различия показателей до и после лечения в группах: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ и *** – $p<0,001$. † – различие показателей на фоне лечения: (†<0,05).

Важно отметить, уменьшение толщины КИМ в 1-й группе в отличие от 2-й группы достоверно: в среднем на 11,0% (p=0,017). Кроме того, средние показатели толщины КИМ, индекса стенка/просвет и ОПСС после лечения в 1-й группе были достоверно ниже, а показатель ЭЗВД, наоборот, выше, чем во 2-й группе. Следует отметить, что нормализация липидного профиля крови сопровождалась восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации в 70,0% случаев (из 10 больных у 7) в отличие от группы больных без нормализации липидного профиля: в 42,1% (у 8 из 19 больных).

Таким образом, выявлено, что нормализация липидного профиля крови на фоне терапии S-амлодипином ассоциируется с выраженным регрессом ремоделирования артерий и увеличением эндотелийзависимой вазодилатации и, следовательно, значительным снижением сопротивления резистивных артерий (рис. 27).

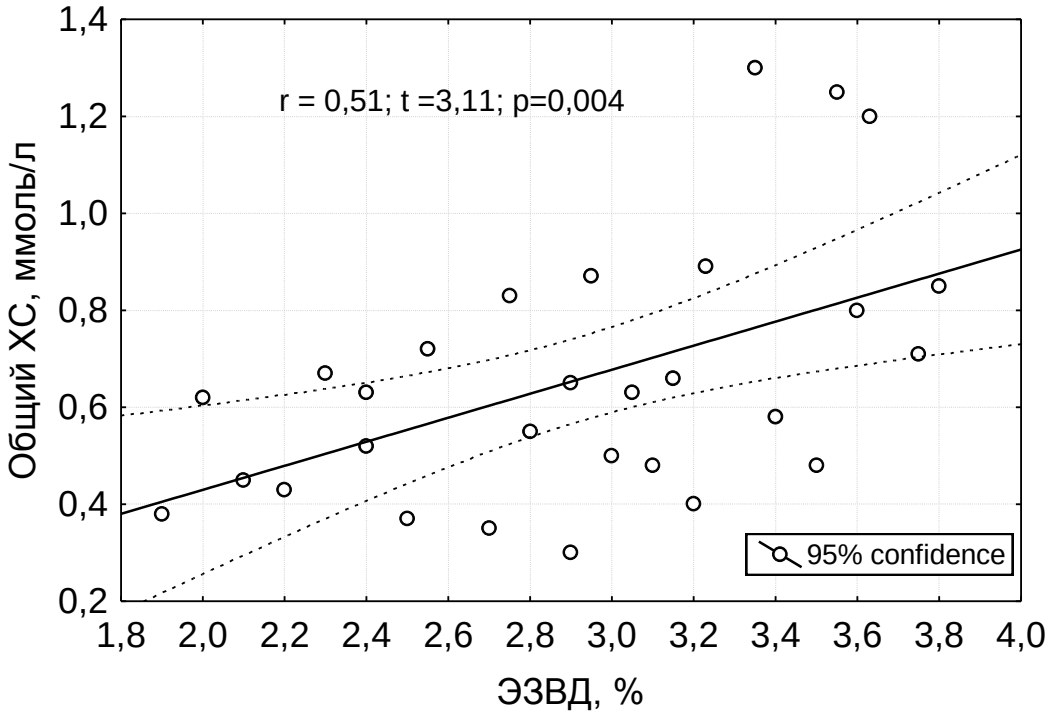

Рис. 27. Корреляция между динамикой (Δ%) уровня общего ХС и величины ЭЗВД при терапии S-амлодипином.

Анализ динамики показателей ВРС на фоне терапии S-амлодипином выявил более выраженные их изменения в группе больных, у которых произошла нормализация липидного профиля (табл. 37). При этом в обеих

группах больных изменения показателей ВРС были достоверны. В группе больных с нормальным липидным профилем крови по сравнению с группой больных без нормализации липидного профиля показатели SDNN, RMSSD и VLF на фоне терапии были достоверно выше (в среднем на 11,4; 8,9 и 7,8% соответственно; $p<0,05$). Показатели LF и LF/HF, наоборот, оказались достоверно ниже: в среднем на 7,6 и 8,2% соответственно ($p<0,05$). Важно отметить, что в группе больных с нормальным липидным профилем нормализация показателей ВРС отмечалась из 10 больных у 8 (80,0%), а в группе больных без нормализации липидного профиля – из 19 больных у 6 (31,6%). Различие достоверно: $\chi^2= 4,37$ ($p=0,037$).

Таблица 37.

Динамика показателей ВРС на фоне терапии 24-недельной S-амлодипином в зависимости от нормализации липидного профиля крови (M±SD)

Показатели	1-я группа, (n=10)		2-я группа, (n=19)	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
R-R, мс	832,6±49,4	848,1±55,0	841,5±53,6	852,7±58,6
SDNN, мс	40,5±3,8	45,6±4,3**	39,2±3,4	41,9±4,6*†
RMSSD, мс	33,2±2.4	38,4±2,7**	32,6±2,3	35,0±2,5*†
pNN50, %	12,4±0,9	15,2±1,2**	11,9±0,8	13,7±1,1*
HF, мс^2	38,3±2,5	42,5±2,8**	38,6±3,0	41,8±3,2*
LF, мс^2	51,6±4,1	46,1±3,6**	52,5±4,5	49,6±4,0*†
LF/HF, усл.ед.	1,34±0,09	1,10±0,12***	1,36±0,10	1,19±0,08**†
VLF, мс^2	42,0±3,1	46,4±3,6*	41,5±2,9	42,8±3,4*†
HFn, %	32,8±2,9	36,3±3,2*	33,4±3,1	35,7±3,5
LFn, %	66,5±5,6	62,1±6,0*	65,9±5,5	64,2±5,8*

Примечание. * – достоверность различия показателей до и после лечения в группах: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ и *** – $p<0,001$. † – различие показателей на фоне лечения: (†$<0,05$).

Таким образом, показано, что S-амлодипин обладает нейтральностью в отношении показателей углеводного, пуринового, липидного и электролитного обмена у больных АГ 1-2 степени. Кроме того, у больных с исходной дислипидемией 24-недельная терапия S-амлодипином вызывает липидкорригирующий эффект, который незначительно уступает рацемическому амлодипину, и это ассоциируется с улучшением функции сосудистого эндотелия и модуляцией симпатической гиперактивности.

5.3. Сравнение нежелательных побочных эффектов терапии рацемическим и S-амлодипином

Наряду с терапевтической эффективностью лекарственных препаратов важной является их хорошая переносимость, что обуславливает широкое применение в лечении больных. Как известно, механизмы возникновения побочных действий большинства лекарства связаны с их фармакодинамическими эффектами [4, 9, 10, 54]. Необходимо отметить, что достаточно изучены механизмы развития и частота возникновения отечного синдрома у больных с АГ при использовании рацемического и S-амлодипина [68, 135]. Доказано, что R-изомер амлодипина, действуя через кинин-зависимые механизмы, стимулирует синтез оксида азота клетками эндотелия и вызывает отечный синдром [176].

Учитывая, что частота развития отечного синдрома при использовании производных дигидропиридина варьирует в широком диапазоне – от 5 до 26%, представляет практический интерес изучение пусковых факторов отечного синдрома у разных категорий гипертоников, что будет способствовать оптимизации терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в кардиологической практике.

Необходимо отметить, что при оценке переносимости исследуемых препаратов нами использовалась «Шкала Наранжо», позволяющая определить причинно-следственные связи побочных эффектов и приема лекарств. Исходя из суммарного уровня балла по данной шкале, определяли

вероятность того, что наблюдаемые негативные явления связаны с приемом конкретного лекарственного препарата.

Переносимость применяемых лекарств нередко определяет возможность продолжения лечения в адекватных дозах или требует замены их. Как известно, большинство побочных эффектов дигидропиридиновых антагонистов кальция связано с избыточной афферентной вазодилатацией: головная боль, головокружение, высыпание кожи, сердцебиение, отечность лодыжек/стопы, гиперемия кожи лица и т.д. (рис. 28).

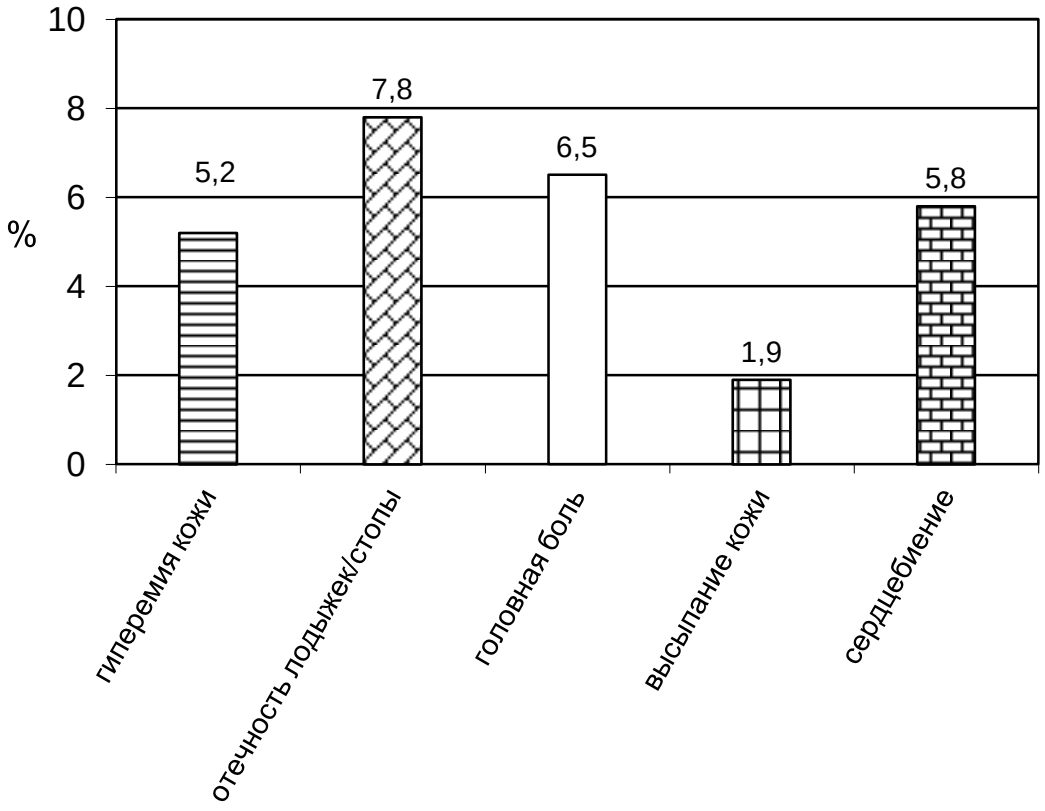

Рис. 28. Частота выявления нежелательных побочных эффектов терапии в общей группе (независимо от препарата).

Сравнение выявляемости побочных действий S-амлодипина в зависимости от пола показал, что у женщин практические все побочные действия, связанные с избыточной афферентной вазодилатацией, при сопоставимых дозах препарата встречались в 2-3 раза чаще, чем у мужчин.

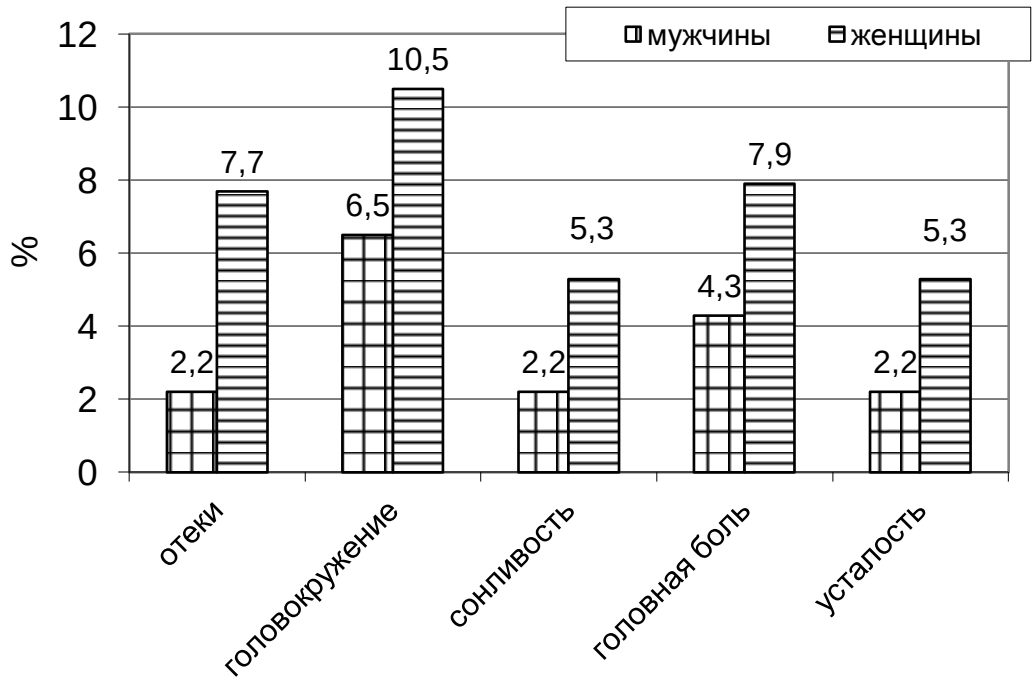

Рис. 29. Сравнение частоты и характера побочных эффектов терапии S-амлодипином у мужчин и женщин.

В нашем исследовании нежелательные побочные действия рацемического и S-амлодипина выявлялись у 15,7 и 6,0% больных соответственно (p=0,016), из них отечный синдром был у 9 и 3 больных соответственно. Следует отметить, что нередко у одного и того же больного отмечались несколько нежелательных побочных эффектов лекарств. Факторный анализ возможных причин развития отечного синдрома на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином, позволил выявить некоторые корреляты данного осложнения (табл. 38).

Следует отметить, что среди больных с отечным синдромом (1-я группа) по сравнению с группой больных без отечного синдрома (2-я группа) преобладали женщины (p=0,003), особенно в климактерическом возрасте, что не исключает минералокортикоидного механизма АГ. Также показано, что частота отечного синдрома коррелирует с суточными дозами рацемического и S-амлодипина, то есть носит дозозависимый характер, и суточные дозы препарата достоверно отличаются в группах с отечным синдромом и без него (p=0,007). Такие коморбидные состояния, как анемия, варикозная болезнь вен

нижних конечностей и ожирение часто ассоциируются с отечным синдромом. Выраженная отечность – отечность голеней, часто сочеталась варикозным расширением вен нижних конечностей. Однако различия этих коморбидных состояний в группах были недостоверными, вероятно, из-за малочисленности выборки.

Таблица 38.

Факторный анализ причин развития отечного синдрома при терапии рацемическим и S-амлодипином (n=70) у больных с АГ 1-2 степени (n/%)

Показатели	1-я группа, (n=12)	2-я группа, (n=142)	χ^2 (p)
Клинико-демографические данные:			
Женщины, (n=31)	8 / 66,7	25 / 17,6	p=0,003
Возраст, годы	54,2±4,3	51,6±3,8	p>0,05
Доза препарата, мг/сут	8,5±1,5	6,9±1,2	p=0,007
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, (n=7)	2 / 22,2	5 / 8,2	p>0,05
Ожирение, (n=28)	5/ 55,6	23 / 37,7	p>0,05
Анемия, (n=5)	2 / 20,0	3 / 4,9	p>0,05
Гемодинамические корреляты:			
САДсут., мм рт. ст	132,5±8,6	136,4±11,5	p>0,05
ДАДсут., мм рт. ст.	88,3±6,5	91,6±7,8	p>0,05
ОПСС, дин•с•см$^{-5}$	1176,4±82,1	1345,2±101,6	p=0,005
ЭЗВД, %	9,7±1,2	8,6±0,7	p=0,013
ФВ, %	61,5±5,8	63,1±6,4	p>0,05
SDNN, мс	40,5±3,7	44,8±4,2	p=0,028

Также отмечены некоторые характерные гемодинамические корреляты развития отечного синдрома. Так, показано, что в 1-й группе показатели ОПСС были достоверно ниже, чем во 2-й группе: в среднем на 14,3% (p=0,005) соответственно. Наоборот, величины ЭЗВД в 1-й группе были

достоверно выше, чем во 2-й группе: в среднем на 11,3% (p=0,013). Также выявлено достоверное различие показателей SDNN между группами (в среднем на 10,6%; p=0,028), свидетельствующее о том, что отечный синдром чаще ассоциируется со сниженной вариабельностью ритма сердца и, следовательно, гиперактивацией симпатической нервной системы.

Для выяснения причин развития побочных эффектов рацемического и S-амлодипина сравнивали не только абсолютные значения индивидуальных инструментальных показателей, но особенно важно учитывали выраженность из сдвигов (Δ%) на фоне терапии (рис. 29). Выявлено, что вероятность развития побочных эффектов, вызванных избыточной афферентной вазодилатацией, в большей степени, определяется выраженностью динамики таких показателей как ОПСС, ЭЗВД, САД и SDNN на фоне терапии рацемическим и S-амлодипином, чем их абсолютных исходных значений.

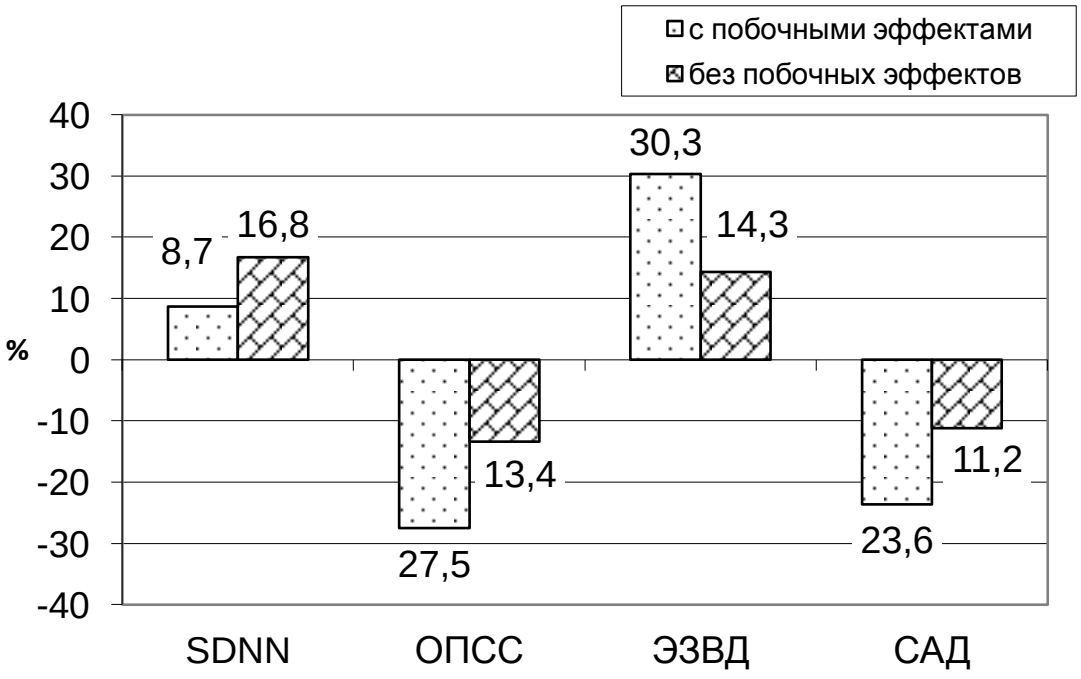

Рис. 29. Сравнение динамики (Δ%) показателей, ассоциированных развитием побочных эффектов при лечении рацемическим и S-амлодипином.

Необходимо отметить, что при переводе на лечение S-амлодипином больных с развившейся отечностью нижних конечностей на фоне лечения рацемическим амлодипином отечность исчезла у 7 больных (77,8%) из 9.

Таким образом, терапия S-амлодипином у больных с АГ 1-2 степени по сравнению с рацемическим амлодипином отличается меньшим количеством нежелательных побочных эффектов, особенно, вызванной избыточной афферентной вазодилатацией, и обусловленной отсутствием R-энантиомера амлодипина, а также использованием меньших терапевтически эквивалентных суточных доз S-амлодипина. Выявлена провокационная роль коморбидных состояний – ожирения, анемии и варикозной болезни вен нижних конечностей в развитии отечного синдрома под влиянием как рацемического, так и S-амлодипина. Также установлены гемодинамические корреляты побочных эффектов изучаемых препаратов как степень прироста ЭЗВД и SDNN, выраженность снижения ОПСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения в последние два десятилетия в выявлении, профилактике и лечении АГ, проблема эффективной борьбы с осложнениями АГ и связанными ими высокой сердечно-сосудистой смертностью диктует необходимость проведения дальнейших клинических исследований на принципах «доказательной медицины» [48, 92]. Если учесть пандемический характер распространения АГ во всем мире, достаточно длительный период развития и прогрессирования заболевания, а также растущее старение населения планеты, то становятся очевидными огромные гуманитарные и экономические потери, сопряженные АГ [72].

Таким образом, ассоциированные с АГ кардиальные, ренальные и цереброваскулярные клинические состояния, имеющие важное прогностическое значения, позволяет рассматривать проблему АГ как главной междисциплинарной проблемой медицины [19, 49].

В последние годы интенсивно ведутся международные многоцентровые клинические исследования по оценке эффективности и безопасной медикаментозной терапии АГ, а также разрабатываются интервенционные методы лечения неконтролируемой АГ [82, 104]. В настоящее время приоритет в терапии АГ отдается комбинированной терапии, в том числе на основе антагонистов кальция, особенно с использованием комбинированных препаратов [56, 90]. Однако применение монотерапии остается актуальным в связи с увеличением популяции гипертоников, находящихся на начальной стадии АГ и при отсутствии осложнений болезни [54].

Как известно, антагонисты кальция, особенно производные дигидропиридина являются одним из ведущих классов кардиотропных препаратов, используемых в лечении широкого круга кардиальной патологии [1, 71, 51, 94]. Создание стереоизомеров лекарств, то есть оптически чистых молекул веществ (хиральных молекул) или энантиомеров, является перспективным направлением клинической фармакологии и способствует повышению эффективности и безопасности терапии [31, 36, 52, 112].

Настоящее диссертационное исследование посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности рацемического амлодипина (биоэквивалентная смесь S- и R-изомера) и левовращающего изомера (S-изомера) амлодипина у больных с АГ 1-2 степени. Для максимальной объективизации результатов сравнения нами использовались различные изомеры амлодипина, выпускающиеся одной фармацевтической фирмой - «Актавис» (Исландия) в виде Корди Кора (рацемический амлодипин) и Эс Корди Кора (S-амлодипин).

Необходимо отметить, что, соблюдая этические нормы, регламентирующие проведения клинических исследований, и исходя из необходимости использования монотерапии, нами из исследования были исключены больных с АГ, имеющие ассоциированные клинические состояния. Возможно, это является объективным ограничением данного исследования, не позволяющего оценить влияния S-амлодипина на прогностически важные «конечные точки», то есть на частоту сердечно-сосудистых событий и кардиальной смертности. Тем не менее, в рамках настоящего исследования нами изучалась клиническая эффективность терапии S-амлодипином с позиций влияния препарата на обратимость структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов, а также на нейрогуморальный статус и метаболические показатели, имеющие прогностическое значение у больных с АГ.

Достаточно изученным аспектом эффективности S-амлодипина является оценка антигипертензивного действия препарата, особенно в сравнении с рацемическим амлодипином. Важно отметить, что основными недостатками проведенных клинических исследований являются малочисленность выборки и непродолжительный период наблюдения [16, 31, 152].

Для объективной оценки сравнительной антигипертензивной эффективности рацемического и S-амлодипина нами проводились исследования в зависимости от степени АГ. Для проверки гипотезы о двукратном преимуществе антигипертензивного эффекта S-амлодипина над

рацемическим амлодипином была использована двойная тактика терапии изучаемыми препаратами в виде сравнительного перекрестного исследования, то есть у одних и тех же больных сравнивали равные суточные дозы рацемического и S-амлодипина (в соотношении 1:1), а также терапевтически эквивалентные их дозы, составляющие 1:2.

Выявлено, что при терапевтически эквивалентных суточных доз рацемического и S-амлодипина в соотношении 2:1 изменения показателей суточного мониторирования АД (СМАД) различались недостоверно, а при применении равных доз препаратов динамика показателей СМАД в группе S-амлодипина была выражена. В результате, нормализация циркадного ритма АД (тип диппер), при терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут у больных с АГ 1 степени отмечена в 65,0% случаев и при терапии S-амлодипином в дозе 10 мг/сут и у больных с АГ 2 степени – в 71,9% случаев, а на фоне терапии рацемическим амлодипином в дозах 5 и 10 мг/сут – в 28,6 и 50,0% случаев соответственно. Это означает, что в равных дозах и независимо от степени АГ терапия S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином в 1,5-2 раза чаще нормализует нарушенный циркадный ритма АД.

При этом важно отметить, что на фоне терапии S-амлодипином основные показатели СМАД, характеризующие антигипертензивный эффект – среднесуточные значения САД и ДАД, степени ночного снижения САД и ДАД, индексы времени нагрузки АД и величины раннего утреннего повышения АД в равных дозах с рацемическим амлодипином изменились достоверно.

Необходимо отметить, что в отличие от нашего исследования в других работах у больных с АГ 1-2 степени использовали препараты рацемического и S-амлодипина в только в так называемых терапевтически эквивалентных дозах в соотношении 1:2 [84, 129, 151]. Однако учитывая хорошую переносимость S-амлодипина и для достижения целевых значений АД целесообразным является назначение адекватных доз препарата, равных или превосходящих доз рацемического амлодипина.

По результатам контроля «офисного» АД, суммарный гипотензивный эффект или ответ на лечение с S-амлодипином у больных с АГ 1 степени составил 100%, а целевые значения АД были достигнуты в 66,7% случаев и у больных со 2 степенью – в 83,3 и 33,3% случаев соответственно. Эти результаты значительно превосходили антигипертензивный эффект терапии рацемическим амлодипином. Также следует отметить, что при терапии S-амлодипином стабильный антигипертензивный эффект, как правила, наступал раньше (через 1-2 недель), чем при терапии рацемическим амлодипином (через 2-4 недели).

Важным аспектом эффективности антигипертензивной терапии является обратная динамика ремоделирования органов-мишеней и восстановление их функции [39, 77]. Сравнительная оценка кардио- и вазопротективного эффектов рацемического и S-амлодипина показала их достаточную эффективность, которая прямо коррелировала с используемыми дозами каждого препарата. Необходимо отметить, что выраженность органопротективных эффектов изучаемых препаратов зависела не только от применяемых их доз, но особенно важно подчеркнуть от молекулярного состава рацемического и S-амлодипина.

Наши данные подтверждают результаты исследований, проведенных В. А. Бобров и соавт. [7] и В. К. Серкова и соавт. [64] об улучшении структурно-функционального состояния сердца на фоне терапии S-амлодипином у больных с АГ, проявляющемся регрессом гипертрофии ЛЖ и диастолической функции ЛЖ. Нами также выявлена корреляция между показателями САД и ОПСС, выраженная у больных с ремоделированием ЛЖ и на фоне терапии рацемическим амлодипином ($r=0,50$; $p=0,002$). Кроме того, при сохранной систолической функции сердца изменения показателей СИ и ФВ, а также ЧСС были незначительными ($p>0,05$).

В связи с этим представляет интерес сравнительная оценка рацемического и S-амлодипина на показатели трансмитрального диастолического потока. Выявлено, что особенно при наличии ГЛЖ

наиболее выражена динамика интервальных (IVRT, DT) и скоростных показателей трансмитрального диастолического потока при терапии S-амлодипином. Аналогичные данные получены М. А. Максимовой и соавт. [68]. При этом выявлена обратная корреляция конечно-диастолического давления в ЛЖ с максимальной скоростью быстрого кровенаполнения (r= – 0,42; p=0,008) и времени изоволюмического расслабления с объемным индексом левого предсердия (r = – 0,38; p=0,016).

Одним из спорных позиций, связанных с фармакодинамическими эффектами S-амлодипина, является вопрос о том обладает ли препарат эндотелий-зависимыми эффектами? Так, Y. He et al. [116] у 24 больных АГ при сравнительном исследовании влияние рацемического и S-амлодипина на эндотелиальную дисфункцию сосудов выявлено, что терапия рацемическим и S-амлодипином вызывают достоверное увеличение уровня оксида азота (NO), эндотелиальной NO-синтазы и эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии. Показано, что динамика этих показателей при терапии рацемическим амлодипином по сравнению с S-амлодипином выражена, хотя различие недостоверно.

Наше исследование выявило достоверное уменьшение толщины КИМ, наоборот, увеличение показателя ЭЗВД при терапии S-амлодипином у больных ремоделированием сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункцией. При терапии рацемическим и S-амлодипином динамика структурно-функциональных показателей артерий достоверно не отличалось. от таковой при терапии было выраженной. Однако величина прироста и средние значения ЭЗВД в группе рацемического амлодипина была достоверно выше, чем при терапии S-амлодипином (9,50±0,91 и 8,60±1,25% соответственно; p=0,018).

В сравниваемых группах и на фоне терапии достоверно увеличилась независимая от эндотелия вазодилатация, хотя степень прироста отличалась недостоверно (p>0,05). Также следует отметить, что как при терапии рацемическим амлодипином, так и при терапии S-амлодипином показатель

ЭЗВД обратно коррелировал с толщиной КИМ (r = − 0,35; p=0,013), что свидетельствует о связей структурного и функционального ремоделирования артерий при АГ. В результате, в группе S-амлодипина у 48,0% больных нормализовалась величина ЭЗВД (>10%), а в группе рацемического амлодипина – у 58,2% больных (p>0,05). Все это является серьезным аргументом в пользу S-амлодипина о том, что препарат не лишен влияния на сосудистый эндотелий.

S. Batova et al. [83] показали, что амлодипин обладает дозозависимым стимулирующим эффектом синтеза NO-синтазы эндотелиальными клетками, а также потенцирует влияние на эндотелий агонистов брадикинина и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и этот эффект не зависит от плейотропных эффектов ингибиторов АПФ.

Как известно, одним из важных патогенетических механизмов развития АГ и поражений органов-мишеней является реципрокная гиперактивность симпатической нервной системы [50, 53, 73]. Это требует модуляции симпатической активности с помощью антигипертензивных препаратов. Поскольку антагонисты кальция являются неоднородным классом препаратов, отличающихся не только по химической структуре, но и по механизмам антигипертензивного и терапевтических эффектов, влияния разных производных антагонистов кальция на вегетативный дисбаланс у больных с АГ представляется актуальным [53, 57, 62, 73].

В этом плане нами проводилась сравнительная оценка влияния рацемического и S-амлодипина на временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) в зависимости от наличия структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов. Выявлено, что как рацемический амлодипин, так и S-амлодипин особенно у больных с ремоделированием сердечно-сосудистой системы вызывает достоверные изменения показателей ВРС, характеризующиеся снижением симпатических влияний на кардиоваскулярную систему. Важно отметить, что при этом

выявлено также достоверное различие показателей RMSSD, pNN50 и LF в пользу S-амлодипина.

Возможно, это объясняется тем, что терапия рацемическим амлодипином особенно в случае избыточной афферентной вазодилатации способствует недостаточной блокаде симпатоадреналовой системы или ее активации. Нами также выявлена обратная корреляция динамики SDNN с применяемыми дозами S-амлодипина: $t = -0{,}27$ ($p=0{,}011$). Прогностическое значение снижения ВРС при терапии S-амлодипином подтверждается тем, что в группе больных с исходно низкой ВРС динамика структурно-функциональных показателей ремоделирования сердца и сосудов наиболее выражена, чем в группе больных без признаков ремоделирования.

В литературе имеется достаточное количество работ, посвященных изучению влияния пролонгированных антагонистов кальция на симпатическую активность у больных с АГ [15, 20, 85, 107]. Показано, что эффект зависит от липофильности препарата, его продолжительности действия и длительности приема. Так, производные дигидропиридина 3-го поколения при однократном приеме могут вызвать активацию симпатической нервной системы, дополнительный выброс катехоламинов в плазму, учащение ЧСС и ускорение мышечно-нервного проведения. Однако при длительной терапии пролонгированными антагонистами кальция – амлодипином и лерканидипином отмечалось отсутствие значимых исходных показателей симпатической активности.

В современных клинических исследованиях эффективности и безопасности лекарственной терапии большое внимание уделяют изучению влияния гендерного фактора [10, 41]. В данном исследовании нами проводилась сравнительная оценка влияния гендерного фактора на антигипертензивный, кардио- и вазопротективные эффекты S-амлодипина, а также на частоту побочных действий. Так, выявлено, что у женщин по сравнению с мужчинами терапия S-амлодипином вызывает более выраженный антигипертензивный эффект и динамику показателей суточного

профиля АД. Кроме того, динамика изменений показателей СНС САД и СНС ДАД превосходит таковые при терапии рацемическим амлодипином: 14,7% против 12,9% (p=0,028) и 13,9% против 11,5% (p=0,036) соответственно. Следует отметить, что аналогичные данные получены А. Е. Брагиной и соавт. [10] и F. Abad-Santos et al. [80] у больных с АГ при использовании рацемического амлодипина.

Также следует отметить, что динамика структурно-функциональных показателей артерий у больных с ремоделированием их при терапии S-амлодипином не зависела от гендерного фактора. Однако исходные показатели ЭЗВД у женщин были достоверно ниже (в среднем на 7,3%), а толщина КИМ, наоборот, выше (на 11,3%), чем у мужчин.

Одним из требований к выбору класса антигипертензивных препаратов является их метаболическая нейтральность, так как АГ нередко выступает в сочетании с различными метаболическими нарушениями, которые считаются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [26, 38, 46, 55, 96]. При этом изучали влияние терапии S-амлодипином на показатели липидного обмена, содержание глюкозы в крови натощак, мочевой кислоты и электролитов в плазме крови – калия, натрия, кальция в отдельных группах больных с метаболическими нарушениями и без них. Выявлено, что при 6-месячной терапии S-амлодипином у больных с АГ 1-2 степени изменения метаболических показателей были незначительными (p>0,05) и неоднозначными, то есть не выходили за пределами их референтных значений. Также не выявлено межгрупповых различий изучаемых показателей при терапии рацемическим и S-амлодипином.

В отдельной группе больных с дислипидемией изучали влияние терапии S-амлодипином на показатели липидного профиля крови. На фоне терапии достоверно снизилось содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, коэффициент атерогенности и индекс атерогенности, наоборот, достоверно увеличился уровень липопротеидов высокой плотности достоверно. При этом изменения этих показателей при

терапии рацемическим амлодипином были выраженными, чем при терапии S-амлодипином, хотя различие недостоверно. В результате, в группе рацемического амлодипина нормальный липидный профиль крови отмечена в 48,0% случаев и в группе S-амлодипина – в 34,5% случаев ($p>0,05$).

Для понимания возможной роли S-амлодипина в улучшении функции сосудистого эндотелия и, тем самым, для обоснования плейотропного эффекта препарата, нами оценивалась динамика показателей структурно-функционального ремоделирования общей сонной и плечевой артерий в зависимости от нормализации липидного профиля крови. Так, в группе больных, у которых была достигнута нормализация липидного профиля на фоне терапии S-амлодипином, степень увеличения ЭЗВД и уменьшения толщины КИМ по сравнению с группой больных, не достигших нормализации липидного профиля крови, оказалась высоко достоверной 21,9 и 58,3% соответственно ($p<0,001$).

Как известно, метаболические нарушения у больных с АГ, такие как дислипидемия и гипергликемия, нередко ассоциированы с гиперактивностью симпатической нервной системы, косвенным признаком которой является снижение ВРС [26, 38, 50]. Однако в доступной литературе клинических исследований, посвященных к изучению влияния S-амлодипина, отсутствует. Поэтому нами изучались корреляции показателей ВРС и липидного профиля крови на фоне терапии S-амлодипином. Выявлено, что в группе больных, у которых достигалась нормализация липидного профиля, динамика временных и спектральных ВРС была выраженной по сравнению с группой больных, не имевших нормального липидного профиля крови. При этом показатели SDNN, RMSSD, LF и VLF на фоне терапии между группами различались достоверно.

Для определения терапевтического спектра применения S-амлодипина важным требованием является переносимость препарата, то есть частота развития и выраженность побочных нежелательных эффектов [45, 59, 87]. Известно, что одними из часто встречающихся побочных эффектов

производных дигидропиридина, является развитие отечности ног, нередко ограничивающей назначение и/или применение адекватных доз [6, 10, 55, 103, 149].

Нами выявлено, что частота побочных эффектов зависимыми от дозы амлодипина, то есть побочные эффекты, связанные с избыточной афферентной вазодилатацией – отечность ног, гиперемия лица, головная боль, головокружение, сердцебиение и т.д., при терапии S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином в терапевтически эквивалентных дозах диагностировались значительно реже. Возможно, это обусловлено не только отсутствием в составе препарата R-изомера амлодипина, но и применением доз S-амлодипина, уступающих дозам рацемического амлодипина почти в 1,5-2 раза. Хотя в равных доза частота побочных эффектов рацемического и S-амлодипина отличалась недостоверно.

Учитывая то обстоятельство, что отечность ног возникает не только из-за R-изомера в составе рацемического амлодипина, но и при терапии S-амлодипином, хотя в меньшей степени, мы проводили однофакторный анализ причин развития отечности ног при использовании обоих препаратов амлодипина. Выявлено, что основными риск-факторами развития отечности ног являются женщины, суточная доза препарата, а также выраженность увеличение показателей ЭЗВД и SDNN, степень снижения ОПСС на фоне терапии. Кроме того, некоторая зависимость отечного синдрома от наличия ожирения и варикозной болезни вен нижних конечностей.

Таким образом, результаты проведенного диссертационного исследования у больных с АГ 1-2 степени позволяют утверждать о наличии у S-амлодипина эндотелийзависимых сосудистых и плейотропных эффектов, положительное и превосходящее по сравнению с рацемическим амлодипином влияние на вегетативный дисбаланс, нейтральное действие на метаболические показатели, а также умеренно выраженный антиатерогенный эффект при дислипидемии. Неоспоримым преимуществом S-амлодипина является лучшая переносимость препарата, позволяющая широко и

эффективно использовать препараты амлодипина, созданные на основе чистых хиральных молекул вещества, что повысит конкурентоспособность антагонистов кальция среди кардиотропных препаратов, применяемых в лечении кардиологических больных.

В Ы В О Д Ы

1. При 1 степени АГ и терапии S-амлодипином в дозе 5 мг/сут суммарный антигипертензивный эффект достигается в 100% случаев и целевые значения АД − в 66,7% случаев, при 2 степени АГ и терапии в дозе препарата 10 мг/сут – в 83,3 и 33,3% случаев соответственно. При 1 степени АГ терапия рацемическим и S-амлодипином в дозе 5 мг/сут вызывает нормализацию циркадного ритма АД в 60,0 и 78,6% случаев соответственно (p=0,032) и при 2 степени АГ и приеме препаратов в дозе 10 мг/сут – в 51,3 и 76,2% случаев соответственно (p=0,013). Терапевтически эквивалентная доза рацемического амлодипина достоверно выше, чем S-амлодипина: 11,3±3,4 и 7,1±2,2 мг/сут (p=0,004).

2. Динамика структурно-функциональных показателей ремоделирования сердца при использовании терапевтически эквивалентных доз рацемического и S-амлодипина и на фоне сопоставимого антигипертензивного эффекта отличается недостоверно (p>0,05). Независимо от степени АГ и при использовании равных доз препаратов антигипертензивный и кардиопротективный эффекты S-амлодипина достоверно выше, чем рацемического амлодипина.

3. Терапия S-амлодипином вызывает достоверное увеличение величины эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) во время пробы с реактивной гиперемией, особенно у больных с ремоделированием артерий. Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа и эндотелийнезависимой вазодилатации при терапии рацемическим и S-амлодипином в равных дозах отличается недостоверно (p>0,05), а в терапевтически эквивалентных дозах эффективность рацемического амлодипина выше. Терапия рацемическим амлодипином вызывает восстановление вазомоторной функции (ЭЗВД > 10%) в 58,2% случаев и S-амлодипин – в 48,0% (p>0,05).

4. Динамика временных и спектральных показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) на фоне терапии S-амлодипином по сравнению с рацемическим амлодипином у больных АГ 1-2 степени наиболее выражена и

имеется достоверное различие показателей стандартного отклонения нормальных интервалов R-R (p=0,017), низкочастотного компонента спектра мощности (p=0,017), pNN50 (p=0,023) и RMSSD (p=0,007). Изменения показателей ВРС при терапии S-амлодипином коррелирует с обратной динамикой структурно-функционального ремоделирования сердца и артерий.

5. Терапия S-амлодипином у женщин АГ 1-2 степени вызывает выраженные изменения показателей структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, чем у мужчин, и по сравнению с рацемическим амлодипином различие недостоверно. При отсутствии метаболических нарушений влияние терапии S-амлодипином на показатели углеводного, пуринового, липидного и электролитного обмена недостоверно. Динамика показателей липидного профиля крови у больных с умеренной дислипидемией на фоне терапии S-амлодипином более выражена, чем при терапии рацемическим амлодипином.

6. При терапии S-амлодипином нежелательные побочные эффекты, обусловленные избыточной афферентной вазодилатацией, в том числе отечность ног выявляются достоверно реже, чем при терапии рацемическим амлодипином (15,7 и 6,0% соответственно; p=0,016). Основными предикторами развития отечного синдрома при терапии препаратами амлодипина являются: женщины (p=0,003), доза препарата (p=0,007), прирост ЭЗВД (p=0,013) и SDNN (p=0,028), степень снижения общего периферического сосудистого сопротивления (p=0,005).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, СОСТАВЛЕННЫЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДИССЕРТАЦИИ

При выборе адекватных доз препаратов S-амлодипина у больных АГ 1-2 степени следует учитывать, что терапевтически эквивалентные дозы S-амлодипина в 1,5-2 раза меньше, чем рацемического амлодипина. При использовании равных доз рацемического и S-амлодипина антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты и переносимость терапии S-амлодипином выше, чем у рацемического амлодипин.

В случае развития нежелательных побочных эффектов рацемического амлодипина альтернативой продолжения эффективной и безопасной терапии является назначение препаратов S-амлодипина.

При определении показаний к терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция необходимо провести риск-стратификацию развития побочных эффектов, включая периферических отеков. Риск-факторами побочных эффектов терапии амлодипином, вызванных избыточной афферентной вазодилатацией, являются принадлежность к женскому полу, ожирение, варикозная болезнь вен ног, а также степень роста показателей ЭЗВД и SDNN, величина снижения ОПСС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов, Д. М. Антагонисты кальция в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Фокус на амлодипин / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов // РМЖ. − 2007. − № 4. − С. 275−281.
2. Арсеньева, К. Е. S-амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертонии / К. Е. Арсеньев // РМЖ. – 2008. – № 16 (21). – С. 1466−1496.
3. Артериальная гипертония: распространённость, осведомлённость, приём антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, Ю. А. Баланова, В. В. Константинов и [др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45−50.
4. Ахадов, Ш. В. Систематизация больных артериальной гипертензией по патогенетическим механизмам − путь к оптимизации антигипертензивной терапии / Ш. В. Ахадов, Г. Р. Рузбанова, А. Ш. Ахадова // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 191−201.
5. Бабушкина, А. В. Оптически чистые соединения – ключ к будущему. S-амлодипин / А. В. Бабушкина // Украинский медицинский журнал. – 2009. – 73(5). – С. 34−37.
6. Барышникова, Г. А. Возможности изомера амлодипина в лечении артериальной гипертензии / Г. А. Барышникова // РМЖ. – 2009. – № 7. – С. 431−435.
7. Бобров, В. А. Применение S-амлодипина в лечении больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В. А. Бобров, И. В. Давыдова, О. И. Медведенко и [др.] // Здоров’я Украины. − 2007. − № 12/1. – С. 14-19.
8. Бойцов, С. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с позиций профилактики сердечно-сосудистых осложнений и патогенеза / С. А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2004. – Приложение, выпуск 2. – С. 23–26.

9. Боровков, Н. Н. Эффективность и безопасность антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии у больных пожилого возраста: фокус на кардиолипин / Н. Н. Боровков, В. П. Носов, Л. Ю. Королева // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 1. – С. 59–64.

10. Брагина, А. Е. Эффективность и переносимость антагонистов кальция у мужчин и женщин с артериальной гипертонией / А. Е. Брагина, И. Г. Фомина, В. В. Матвеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – 5(4). – С. 46-51.

11. Васюк, Ю. А. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация / Ю. А. Васюк. – М. : Практическая медицина, 2012. – 164с.

12. Власов, В. В. Эпидемиология / В. В. Власов. – М. : Гэотар-Мед., 2004. – 464с.

13. Возможности амлодипина в терапии артериальной гипертонии / В. М. Царева, Н. Ю. Хозяинова, М. С. Безалтынных и [др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008. - №5. – С. 53-56.

14. Воронков, Л. Г. Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине / Л. Г. Воронков // Здоровья Украины. - 2007. - № 21/1. – С. 31-32.

15. Галанова, А. С. Патофизиологические аспекты блокаторов кальциевых каналов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. С. Галанова, А. О. Осия, А. М. Шилов // РМЖ. – 2007. - № 20. – С. 1494-1497.

16. Гиляревский, С. Р. Применение S-амлодипина в клинической практике: возможные преимущества и ограничения / С. Р. Гиляревский // Справочник поликлинического врача. – 2009. - № 2. – С. 29-32.

17. Гиляревский, С. Р. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция при лечении больных с артериальной гипертонией и ожирением в соответствии с современными клиническими рекомендациями / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 113-119.

18. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459с.
19. Гогин, Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения / Е. Е. Гогин // Consilium Medicum. – 2004. – № 5. – С. 324-330.
20. Голованова, Е. Д. Влияние амлодипина и нифедипина-ретард на вегетативную регуляцию сердечного ритма у пожилых больных артериальной гипертонией / Е. Д. Голованова, Т. В. Осипова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008. - № 5. – С. 57-62.
21. Добровольский, А. В. Место производных дигидропиридина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (современное состояние проблемы) / А. В. Добровольский // РМЖ. – 2008. – 16(11). – С.1599-1608
22. Драпкина, О. М. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур, Я. И. Ашихмин // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 2. – С. 156–163.
23. Дядык, А. И. Применение S-амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, Е. В. Щукина и [др.] // Здоровья Украины. – 2008. – № 23-24. – С. 54-55.
24. Искендеров, Б. Г. Сравнительная эффективность комбинаций индапамида с различными производными антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией / Б. Г. Искендеров, Е. В. Гриднева, О. Н. Сисина и [др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 1. – С. 54-58.
25. Карпов, Ю. А. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертонии / Ю. А. Карпов // РМЖ. – 2005. – 13(19). – С.1258-1261.
26. Кобалава, Ж. Д. Метаболический синдром: принципы лечения / Ж. Д. Кобалава, В. Р. Толкачева // РМЖ. – 2005. – № 7. – С. 451-458.

27. Коваленко, В. Н. Оптическая изомерия: новое слово в кардиологии / В. Н. Коваленко, Л. Г. Воронков, М. И. Лутай // Здоров'я Украины. – 2008. - № 5. – С. 8–15.

28. Кулешова, Э. В. Место антагонистов кальция в терапии артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца / Э. В. Кулешова // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 3. – С. 275–280.

29. Кушаковский, М. С. Эссенциальная гипертония (гипертоническая болезнь): Причины, механизмы, клиника, лечение / М. С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2002. – 416с.

30. Леонова, М. В. Антагонисты кальция и атеросклероз: фокус на амлодипин / М. В. Леонова // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 55–60.

31. Леонова, М. В. Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина / М. В. Леонова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – 7(2). – С. 227–230.

32. Лупанов, В. П. Амлодипин и его дженерики в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. П. Лупанов // РМЖ. – 2010. – 18(22). – С. 1322–1327.

33. Люсов, В. А. Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии / В. А. Люсов, Е. М. Евсиков, А. А. Ошнокова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 1. – С. 25–36.

34. Маколкин, В. И. Существует ли возможность повышения эффективности антагонистов кальция? / В.И. Маколкин // Consilium medicum. – 2004. - № 4. – С. 11-14.

35. Маколкин, В. И. Антагонисты кальция – препараты выбора при лечении артериальной гипертонии / В. И. Маколкин // РМЖ. – 2007. – 15(22). – С. 1599-1601.

36. Максименко, А. В. Хиральность кардиологических препаратов: миф или реальность / А. В. Максименко // Кардиологический вестник. – 2010. – № 2. – С. 83-86.

37. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 340с.

38. Мамедов, М. Н. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной терапии / М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2004. - № 4. – С. 95-100.

39. Мартынов, А. И. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью // А. И. Мартынов, Н. Г. Аветян, Е. В. Акатова и [др.] // Кардиология. – 2005. - № 10. – С. 101-104.

40. Марцевич, С. Ю. Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертонии / С. Ю. Марцевич // Артериальная гипертензия. - 2004. - № 4. – С. 193–198.

41. Марцевич, С. Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию / С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 1. – С. 55–59.

42. Моисеев, В. С. Антагонисты кальция при артериальной гипертонии: практические аспекты / В. С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2006. – 15(3). – С. 32-37.

43. Морозова, Т. Е. Место амлодипина в кардиологической практике / Т.Е. Морозова, В. Л. Захарова // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 14-17.

44. Мусина, М. К. Азомекс – препарат выбора в лечении артериальной гипертонии / М. К. Мусина // Терапевтический вестник. – 2011. – № 3. – С. 69-75.

45. Небиеридзе, Д. В. Антагонисты кальция в практике кардиолога – один класс, разные свойства / Д.В. Небиеридзе // Consilium medicum. – 2004. - №4. – С. 3-6.

46. Небиеридзе, Д. В. Антагонисты кальция в клинической практике: фокус на метаболические и сосудистые эффекты / Д.В. Небиеридзе // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 67-71.

47. Недогода, С. В. Применение антагонистов кальция для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при операциях на сердце / С. В. Недогода // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. - № 3. – С. 56-64.

48. Оганов, Р. Г. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, Г.В. Погосова // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 4–9.

49. Оганов, Р. Г. Артериальная гипертония – проблема поликлиническая / Р. Г. Оганов, В. А. Галкин, В. Я. Масленникова // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С. 6-9.

50. Ольбинская, Л. И. Симпатическая гиперактивность в развитии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / Л. И. Ольбинская, Ю. В. Боченков, Е. А. Железных // Врач. – 2004. – №7. – С. 4–8.

51. Остроумова, О. Д. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / О. Д. Остроумова, Т. Ф. Гусева // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 20-23.

52. Пахомов, В. П. Исследование оптически активных лекарственных субстанций / В. П. Пахомов // Фармацевтическая промышленность. – 2008. – №5. – С. 84-86.

53. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы / А. Р. Киселев, В. И. Гриднев, А. С. Караваев и [др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. - № 4. – С. 354-360.

54. Перспективы лечения артериальной гипертонии / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде и [др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. - № 4. – С. 280-289.

55. Подзолков, В. И. Значение антагонистов кальция в клинической медицине / В. И. Подзолков, В. А. Булатов // РМЖ. – 2005. – № 10. – С. 644-647.

56. Подзолков, В.И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 31–38.

57. Потешкина, Н. Г. Временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией / Н. Г. Потешкина, А. В. Туев, Н. Е. Григориади // Вестник аритмологии. – 2002. – № 30. – С. 54-57.

58. Преображенский, Д. В. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция / Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, А. В. Скорик и [др.] // Consilium Medicum. – 2007. – № 9. – С. 38–45.

59. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 7 (6), приложение 2.

60. Рунихина, Н. К. Амлодипин: возможности снижения риска осложнений артериальной гипертензии / Н. К. Рунихина, О. Н. Ткачева // Системные гипертензии. – 2009. – №4. – С. 15-19.

61. Рябыкина, М. К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рябыкина, В. В. Митьков, М. Н. Алехин. – М. : Видар-М, 2-е изд., 2008. – 544с.

62. Рябыкина, Г. В. Динамика вариабельности ритма сердца при лечении артериальной гипертонии / Г. В. Рябыкина, И. Е. Чазова, В. Б. Мычка и [др.] // Кардиология. – 2008. - № 7. – С. 18-24.

63. Свищенко, Е. П. Азомекс Н в лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Е. П. Свищенко, Е. А. Матова, О. В. Гулкевич // Здоров'я Украины. – 2010. – № 6. – С. 54-55.

64. Серкова, В. К. Влияние амлодипина на процессы ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью / В. К. Серкова, Н. В. Кузьминова, Я. С. Х. Алшантти и [др.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – Vol. 10. – P. 214- 217.

65. Серкова, В. К. Сравнительная оценка эффективности и безопасности рацемического амлодипина и его S-энантиомера у больных гипертонической болезнью / В. К. Серкова, Н. В. Кузьминова, Я. С. Х. Алшантти // Врачебное дело. – 2009. – № 3-4. – С. 39-44.

66. Сидоренко, Б. А. Лечение артериальной гипертонии (лекарственная терапия). Руководство по артериальной гипертонии / Б. А. Сидоренко, Л. О. Минушкина**. –** М**. :** Media Medica, 2005. – С. 581-595.

67. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей / А. Н. Рогоза, Е. В. Ощепкова, Е. В. Цагареишвили и [др.]. – М. : Медика, 2007. – 72с.

68. Сравнительное изучение эффективности и безопасности нового препарата амлодипина – S-амлодипина у больных артериальной гипертонией I-II степени / М. А. Максимова, Ю. В. Лукина, С. Н. Толпыгина и [др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 2. – С. 34-37.

69. Сыркин, А. Л. Блокаторы кальциевых каналов и их место в лечении артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца / А. Л.

Сыркин, А. В. Добровольский // Consilium medicum. – 2004. – 6(5). – С. 272– 276.

70. Ушкалова, Е. А. Фармакологические свойства амлодипина – антагониста кальция последнего поколения / Е. А. Ушкалова // Кардиология. – 2004. – № 14. – С. 91-94.

71. Чазова, И. Е. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии (исследование ЭТНА) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова // Consilium medicum. – 2005. – №3 (приложение). – С. 25-27.

72. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - № 8. – С. 5-10.

73. Шевченко, О. П. Влияние амлодипина на уровень артериального давления: результаты кардиоваскулярного тестирования и вариабельность сердечного ритма у пациентов с метаболическим синдромом / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, С. А. Савельева // Терапевтический архив. - 2008. - № 11. - С. 57-61.

74. Шилов, А. М. Плейотропные эффекты блокаторов кальциевых каналов третьего поколения при лечении сердечно-сосудистых патологий, ассоциированных с метаболическим синдромом / А. М. Шилов // Фарматека. – 2013. - № 10. - С. 35-42.

75. Шилов, А. М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертонии / А. М. Шилов // Системные гипертензии. – 2013. – № 3. – С. 38–43.

76. Шляхто, Е. В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 2. – С.45-49.

77. Шляхто, Е. В. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Сердце. – 2002. – № 5. – С. 232-234.

78. Щербак, И. Б. Фиксированная комбинация S(-)амлодипин/аторвастатин в лечении пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией /

И. Б. Щербак // Украинский медицинский журнал. – 2012. - № 3. – С. 12-17.

79. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов и [др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 1. - С. 9-13.
80. Abad-Santos, F. Assessment of sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in a bioequivalence study / F. Abad-Santos, J. Novalbos, M. A. Galvez-Mugica // Pharmacol Res. – 2005. – Vol. 151. – P. 445–452.
81. Baguet, J.P. A meta–analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J. P. Baguet, S. Robitail, L. Boyer [et al.] // Am J Cardiovasc Drugs. – 2005. – Vol. 5(2). – P. 131–40.
82. Bakris, G. L. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial / G. L. Bakris, M. K. Nadim, H. Haller // Hypertens. – 2012. – Vol. 6. – P. 152–158.
83. Batova, S. The calcium channel blocker amlodipine promotes the unclamping of eNOS from caveolin in endothelial cells / S. Batova, J. DeWever, T. Godfraind // Cardiovasc. Res. - 2006. - Vol. 71. - P. 478-185.
84. Basu, D. Comparative study to evaluate the effect of S-Amlodipine versus Amlodipine on office and ambulatory blood pressure in mild to moderate hypertensives / D. Basu // Indian Medical Gazette. – 2007. – Vol. 141 (12). – P. 493-497.
85. Binggeli, C. Effects of chronic calcium channel blockade on sympathetic nerve activity in hypertension / C. Binggeli, R. Corti, I. Sudano [et al.] // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 892-896.
86. Bisognano, J. D. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind,

randomized, placebo-controlled Rheos pivotal trial / J. D. Bisognano, G. Bakris, M. K. Nadim // JACC. – 2011. – Vol. 58. – P. 765–773.

87. Black, H. R. Calcium channel blockers in the treatment of hypertension and prevention of cardiovascular disease: results from major clinical trials // Clin Cornerstone. – 2004. – Vol. 6 (4). – P. 53-66.

88. Brener, S. J. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials / S. J. Brener, T. B. Ivanc, R. Poliszczuk // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 152(6). – P. 1059-63.

89. Brown, M. J. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial / M. J. Brown, G. T. McInnes, C. C. Papst // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 312–320.

90. Byrd, J.B. Combination therapy as initial treatment of newly diagnosed hypertension / J. B. Byrd, C. Zeng, H. M. Tavel [et al.] // Am Heart J. – 2011. – Vol. 162 (2). – P. 340–346.

91. Burges, R. A. Calcium channel blocking properties of amlodipine / R. A. Burges // J Cardiovasc Pharmacol. – 2007. – Vol. 9(1). – P. 130-139.

92. Chobanian, A. V. Shattuck Lecture. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy / A. V. Chobanian // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 878–887.

93. Conen, D. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / D. Conen, F. Bamberg // Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1290–1299.

94. Costanzo, P. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients / P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Petretta // Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1136-1151.

95. Costanzo, P. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials / P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, E. Vassallo // JACC. – 2010. – Vol. 56. – P. 2006-2020.

96. Cuspidi, C. Metabolic syndrome and target organ damage: role of blood pressure / C. Cuspidi, C. Sala, A. Zanchetti // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2008. – Vol. 6 (5). – P. 731–743.

97. Curran, M. P. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease / M. P. Curran // Drugs. – 2010. – Vol. 70(2). – P. 191-213.

98. Dahlof, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial / B. Dahlof, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // Lancet. - 2005. – Vol. 366. – P. 895-906.

99. De la Sierra, **A.** Amlodipine in the prevention and treatment of cardiovascular disease / A. De la Sierra // Eur. Cardiol. Review. – 2007. – Vol. 3(1). – P. 66-68.

100. Deanfield, J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // Circulation. – 2007. – Vol. 115(10). – P. 1285–1295.

101. Doggrell, S.A. Is amlodipine the best initial monotherapy for hypertension? / S. A. Doggrell // Expert Opin Pharmacother. – 2006. Vol. 7 (6). – P. 829-32.

102. Elliott, W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W. J. Elliott, P. M. Meyer // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 201-207.

103. Eisenberg, M. J. Calcium channel blockers / M. J. Eisenberg, A. Brox, A. N. Bestawros // Am J Med. – 2004. – Vol. 116. - P. 35–43.

104. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

105. Fagard, R. H. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension / R. H. Fagard, L. Thijs, J. A. Staessen // J Hum Hypertens. – 2009. – Vol. 23. – P. 645–653.

106. Ge, C. J. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin on blood pressure, left ventricular remodeling and C-reactive protein in hypertensive patients with primary hypercholesterolemia / C. J. Ge, S. Z. Lu, Y. D. Chen // Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23(2). – P. 91-95.

107. Grassi, G. Short- vs Long-Term Effects of Different Dihydropyridines on Sympathetic and Baroreflex Function in Hypertension / G. Grassi, G. Seravalle, C. Turri [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 558-562.

108. Grossman, E. Calcium antagonists / E. Grossman, F. H. Messerli // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2004. – Vol. 47(1). – P. 34-57.

109. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin [et al.] // JACC. – 2002. – Vol. 39(2). – P. 257-65.

110. Gulati, V. Review of safety and efficacy of S-amlodipine in the management of angina / V. Gulati // Indian Medical Gazette. – 2007. – Vol. 141 (1). – P. 11-16.

111. Gupta, A. K. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis / A. K. Gupta, S. Arshad, N. R. Poulter // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 399–407.

112. Gurjar, M. The future lies in chiral purity: A perspective / M. Gurjar // J Indian Med Assoc. – 2007. – Vol. 105(4). – P. 177-178.

113. Hadjibabaie, M. Comparison of efficacy and tolerability of different brands of amlodipine in patients with mild to moderate hypertension / M. Hadjibabaie, S. H. Khoee, E. Nematipoor et al. // J Pharmaceutical Care. – 2013. – Vol. 1(2). – P. 41-44.

114. Hansen, T. W. Predictive role of the night-time blood pressure / T. W. Hansen, Y. Li, J. Boggia [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 3–10.

115. Haller, H. Effective management of hypertension with dihydropyridine calcium channel blocker–based combination therapy in patients at high cardiovascular risk / H. Haller // Int. J. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62(5). – P. 781–790.

116. He, Y. The effects of amlodipine and S(-)-amlodipine on vascular endothelial function in patients with hypertension / Y. He, D. Si, C. Yang // Hypertens. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 27-31.

117. Hernaґndez, R. H. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension / R. H. Hernaґndez, M. J. Armas-Hernaґndez, H. I. Zafar // Am. J. Ther. – 2003. – Vo. 10(6). – P. 409-414.

118. Hirooka, Y. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension / Y. Hirooka, Y. Kimura, K. Ito et al. // Clin Exp Hypertens. – 2008. – Vol. 30(3). – P. 267-276.

119. Hiremath, J. S. The SESA-Angina Study. Safety and efficacy of S-amlodipine in angina / J. S. Hiremath // Indian Medical Gazette. – 2005. – Vol. 139 (9). – P. 403-408.

120. Hogg, K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis / K. Hogg, K. Swedberg, J. McMurray // JACC. – 2004. – Vol. 43. – P. 317–327.

121. Israili, Z. H. The use of calcium antagonists in the therapy of hypertension in the elderly / Z. H. Israili // Am. J. Therapeutics. – 2003. – Vol. 10(6). – P. 383-395.

126. Ker, J. Combination treatment for hypertension / J. Ker // SA Fam. Pract. – 2010. – Vol. 52 (5). – P. 417-421.

127. Kerkar, P. G. Clinical trial S-Amlodipine 2,5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension / P. G. Kerkar // Indian J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 13. – P. 49-53.

128. Kim, S. A. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients / S. A. Kim, M. Ohmory, M. Arakawa // Am. J. Ther. – 2003. – Vol. 10(1). – P. 29-31.

129. Kim, S. A. Efficacy and safety profiles of a new S-amlodipine nicotinate formulation versus racemic amlodipine besylate in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, phase III, noninferiority clinical trial / S. A. Kim, S. Park, N. Chung // Clin Ther. – 2008. – Vol. 30(5). – P. 845-57.

130. Koh, K. K. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension / K. K. Koh, S. H. Han, J. Y. Ahn // Int J Cardiol. – 2009. – Vol. 133 (1). – P. 23-31.

131. Kulig, K. Influence of the absolute configuration on pharmacological activity of antihypertensive and antiarrhythmic drugs / K. Kulig, P. Nowicki, B. Malawska // Pol. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56. – P. 499-508.

132. Laurent, S. New drugs procedures and devices for hypertension / S. Laurent, M. Schlaich, M. Esler // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 591–600.

133. Liu, Y. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers / Y. Liu, J. Jia, G. Liu // Clin Ther. – 2009. – Vol. 31(4). – P. 777-783.

134. Lucsa, J. Pharmacokinetic behaviour of R- and S-amlodipine after single enantiomer administration / J. Lucsa, D. Josic, M. Kremser // J Chromatogr Biomed Appl. – 2003. – Vol. 70(3). – P. 185-193.

135. Lund-Johansen, P. Ouantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or Amlodipine / P. Lund-Johansen, E. Stranden, S. Helberg // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1003-1010.

136. Mancia, G. New onset diabetes and antihypertensive drugs / G. Mancia, G. Grassi, A. Zanchetti // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 3-10.

137. Mason, R. P. Novel vascular biology of third- generation L-type calcium channel antagonists / R. P. Mason, P. Marche, T. H. Hintze // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 2155-2163.

138. Mason, R. P. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction / R. P. Mason, R. Kubant, G. Heeba // Pharm. Res. – 2009. - Vol. 25(8). – P. 1798-1806.

139. Menon, S. Pharmacokinetics of S-Amlodipine and S-metoprolol on oral administration of Asomet-XL Tablet / S. Menon // Indian Medical Gazette. – 2007. – Vol. 141(8). – P. 331-336.

140. Miyamoto, M. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients / M. Miyamoto, K. Kotani, S. Ishibashi et al. // Int J Vasc Med. – 2012. – Vol. 2012. – P. 3-14.

141. Mitchell, G. F. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G. F. Mitchell,, S.J. Hwang, R.S. Vasan // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 505–511.

142. Muiesan, M. L. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients / M. L. Muiesan, M. Salvetti, A. Paini et al. // J Hypertension. – 2008. – Vol. 26 (8). – P. 1612–1618.

143. Naranjo, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C. A. Naranjo, U. Busto, E. M. Sellers et al. // Clin Pharmacol Ther – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.

144. Nathan, S. Calcium antagonists effects on cardio-renal risk in hypertensive patients / S. Nathan, C. J. Pepine, G. L. Bakris // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 637-643.

145. Nissen, S. E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (18). – P. 2217-2225.

146. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // Lancet – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.

147. Nusar, A. M. Efficacy and safety of a fixed dose combination of S-Amlodipine and Losartan / A. M. Nusar // Indian Medical Gazette. – 2006. – Vol. 140 (9). – P. 406-408.

148. Okin, P. M. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients / P. M. Okin, D. A. Hille, S. E, Kjeldsen // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 802–810.

149. Opie, L. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension / L. Opie, R. Schall // JACC. – 2002. – Vol. 39. – P. 315-22.

150. Paudel, R. Peripheral oedema due to S- amlodipine – a report of three cases / R. Paudel, S. Palaian, P. V. Kishore // J Clin Diagn Res. – 2007. – Vol. 6. – P. 533-516.

151. Pathak, A. L. Chiral molecules in hypertension: Focus on S-amlodipine / A. L. Pathak // J. Assoc Physicians India. - 2004. – Vol. 52. – P. 187–188.

152. Pathak, L. Multicentric, clinical trial of S-amlodipine 2.5 mg versus amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension: a Randomized, Double-blind Clinical trial / L. Pathak, M. S. Hiremath, P. G. Kerkar // JAPI. – 2004. – Vol. 52. – P. 197-202.

153. Perna, G. P. Efficacy and tolerability of amlodipine in patients with stable angina pectoris. Results of multicenter study / G. P. Perna, G. De Luca, M. Stamslao // Clin. Drug. Invest. - 2007. - Vol. 13. – P. 149-155.

154. Pereira, M. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo // J Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 963–975.

155. Philips, J. E. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions / J. E. Philips, R. P. Mason // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168(2). – P. 239-244.

156. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gilleber [et al.] // Eur J Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

157. Sangle, S. Results of S-Amlodipine and Atorvastatin in Patients of Hypercholesterolemia and Hypertension Evaluation (SAPHE) Study-1 / S. Sangle // Indian Medical Gazette. – 2006. – Vol. 140 (12). – P. 539 - 544.

158. Segura, J. Calcium channel blockers and renal protection: insights from the latest clinical trials / J. Segura, J. A. Garcia-Donaire, L. M. Ruilope // J Am Soc Nephrol. – 2005. – Vol. 16 (suppl. 1). – P. 64-66.

159. SESA Study group. Safety and efficacy of S-amlodipine // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 87- 92.

160. SESA-I Study group. Safety and efficacy of S (-) Amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension; SESA study group India // Indian Medical Gazette. – 2005. – Vol. 139 (6). – P. 243-250.

161. SESA-II Study group. Safety and efficacy of S-amlodipine in the treatment of hypertension // Indian Med. Gazette. – 2005. – Vol. 139 (6). – P. 353-358.

162. SESA-III Study Group. Multicentre clinical evaluation of a fixed-dose combination of S-Amlodipine and Atenolol in the treatment of mild to moderate hypertension // Indian Medical Gazette. – 2006. – Vol. 140 (10). – P. 464-466.

163. SESA-IV study group. Results of a Multicentric post-marketing surveillance study on safety and efficacy of S-amlodipine in the treatment of hypertension // Cardiology Today. – 2007. – Vol. 11(5). – P. 384-387.

164. Simplicity HTN-1 Investigators Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 911–917.

165. Staessen, J. A. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials / J. A. Staessen, Y. Li, L. Thijs // Hypertens Res. – 2005. – Vol. 28(5). – P. 385-407.

166. Tang, S. D. Levamlodipine therapy for hypertension after kidney transplantation / S. D. Tang, J. Qi, Z. W. Han // Am J Hypertension. – 2003. – Vol. 16 (5, part 2). – P. 257.

167. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93(5). – P. 1043-1065.

168. Thacker, H. P. S-amlodipine. The 2007 Clinical Review / H. P. Thacker // J Indian Med. Assoc. – 2007. – Vol. 105 (4). – P. 180-190.

169. The ALLHAT Officers and Coordinations. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker is diuretic (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981-97.

170. Toba, H. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine / H. Toba, Y. Nakagawa, S. Miki // Hypertens Res. – 2005. – Vol. 28(8). – P. 689-700.

171. Ved, D. Pharmacokinetics of S-Amlodipine and Hydrochlorothiazide on oral administration of Asomex-D5 tablet / D. Ved, S. Rane // Indian Medical Gazette. – 2007. – Vol. 141 (9). – P. 378-383.

172. Weber, M. A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial / M. A.

Weber, S. Julius, S. E. Kjeldsen // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 2049-2051.

173. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults / E. O'Brien, N. Atkins, G. Stergiou [et al.] // Blood Press Monit. – 2010. – Vol. 15. – P. 23-38.
174. Zanchetti, A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve / A. Zanchetti // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2837–2840.
175. Zhang, X. P. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canin coronary microvessels / X. P. Zhang, X. Xu, A. Nasjiletti // J. Cardiovasc Pharmacol. – 2000. – Vol. 35. – P. 195-202.
176. Zhang, X. P. Paradoxical release of nitric oxide by an L–type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine / X. P. Zhang, K. E. Loke, S. Mital // J Cardiovasc Pharmacol. – 2002. – Vol. 39. – P. 208-214.