

# Показатели симпатической активности при длительном применении амлодипина у больных с артериальной гипертензией высокого кардиоваскулярного риска

В.А. ВИЗИР, д. мед. н., профессор; И.Н. ВОЛОШИНА, к. мед. н.

/Запорожский государственный  
медицинский университет/

## Резюме

**Показники симпатичної активності при тривалому застосуванні амлодипіну у хворих з артеріальною гіпертензією високого кардіоваскулярного ризику**  
В.А. Візір, І.М. Волошина

В роботі представлені нові дані щодо впливу антагоніста кальцію амлодипіну на показники активності симпатичної нервової системи при тривалому антигіпертензивному лікуванні хворих із високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень. Показано, що застосування амлодипіну протягом 1 року у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III стадії, що перенесли ішемічний інсульт, є високоефективним для лікування гіпертензії та не змінює показники симпатичної активації – плазмовий рівень норадреналіну, нейропептиду Y, а також симпато-вагусне співвідношення (LF/HF), і таким чином свідчить про безпеку тривалого застосування цього препарату у хворих із високим кардіоваскулярним ризиком.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, симпатична нервова система, амлодипін

## Summary

**Markers of Sympathetic Activity During Long-Term use of Amlodipine in High-Risk Hypertensive Patients**  
V.A. Vizir, I.M. Voloshyna

This paper presents new data on the influence of calcium antagonist amlodipine on markers of sympathetic nervous system activity of in long-term antihypertensive treatment of a high-risk hypertensive patients. It is shown that the use of amlodipine for 1 year in patients with essential hypertension stage II and III (post-stroke) is highly effective for hypertension treatment and does not change the sympathetic activation: plasma noradrenaline and neuropeptide Y levels as well as sympato-vagal ratio LF / HF, thus evidence of safety long-term use of this drug in high-risk hypertensive.

**Key words:** hypertension, sympathetic nervous system, amlodipine

Симпатическая нервная система (СНС) является важнейшим регулятором кардиоваскулярного гомеостаза. Базальный уровень СНС детерминирован генетическими факторами, физической активностью, применением различных медикаментов и т.п. Ментальный стресс, холодовые и болевые раздражители, физические усилия и ряд патологических состояний являются стимуляторами активности СНС. В частности, инициация эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и ее прогрессирование тесно ассоциировано с симпатической активацией [10]. Гиперсимпатикотония является независимым предиктором развития гипертрофии левого желудочка при АГ. У пациентов высокого кардиоваскулярного риска гиперактивация СНС ассоциирована с повышением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий [3, 9, 12]. Основываясь на регуляторной и прогностической значимости СНС при АГ и других заболеваниях, в патогенезе которых гиперсимпатикотония играет первоочередную роль, их фармакотерапия должна быть направлена на нормализацию или снижение активности СНС. К примеру, благоприятные прогностические эффекты бета-адреноблокаторов при их применении после инфаркта миокарда или при сердечной недостаточности связывают именно с симпатолитическим эффектом препаратов.

Влияние антагонистов кальция на состояние СНС при лечении АГ остается малоизученным аспектом клинической фармакологи-

гии. В основе действия антагонистов кальция лежит блокада медленных кальциевых каналов L-типа в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки с последующим ослаблением гладких мышц и снижением периферического сосудистого сопротивления. Известны наблюдения, в которых применение нифедипина как короткого, так и длительного действия приводило к активации симпатического звена автономной нервной системы, что ассоциировалось с повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, как было показано в ряде проведенных клинических исследований [8]. Другой представитель антагонистов кальция – верапамил урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и может снижать степень активности периферического отдела СНС [7, 14].

Наблюдений, касающихся изучения влияния антагонистов кальция на состояние СНС при длительной фармакотерапии АГ, накоплено недостаточно. Актуальным представляется изучение функции СНС на фоне применения амлодипина, относящегося к дигидропиридиновым антагонистам кальция III поколения, кардиопротективные эффекты которого подтверждены в ряде крупномасштабных рандомизированных исследований [11].

**Цель данной работы:** изучить динамику показателей активности симпатической нервной системы при длительном применении антагониста кальция амлодипина у больных с артериальной гипертензией высокого кардиоваскулярного риска.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 60 больных (34 мужчины, 26 женщин) с диагнозом гипертоническая болезнь (ГБ) II и III стадии высокого кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (в случае перенесенного ишемического инсульта давностью более 12 месяцев). Средний возраст пациентов составил 62±4 года. Критерии включения больных в исследование: установленный диагноз ГБ II или III стадии, наличие синусового ритма сердца, согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие симптоматической артериальной гипертензии, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, острый коронарный синдром в анамнезе давностью менее 6 месяцев, фракция выброса левого желудочка <45%, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, аутоиммунные заболевания, наличие любых воспалительных процессов на момент включения, органическая неврологическая патология кроме перенесенного ишемического инсульта.

Контрольную группу составили 30 клинически здоровых лиц (16 мужчин, 14 женщин) в возрасте 54±3,7 года, не имеющих в анамнезе АГ и цереброваскулярных заболеваний. Всем пациентам и волонтерам было проведено общеклиническое обследование, определение уровня АД, ЧСС, индекса массы тела (ИМТ), уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1.

Уровни медиаторов СНС (норадреналина и нейропептида Y) в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов IBL (Германия) – для норадреналина и Peninsula (Великобритания) – для определения нейропептида Y (NPY) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ЗГМУ [2]. Образцы крови для ИФА брали из локтевой вены, контрлатеральной той руке, на которой проводилось измерение АД, утром натощак до приема медикаментов в состоянии покоя.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатели	Контрольная группа (n=30) М [95% ДИ]	Группа ГБ II ст. (n=32) М [95% ДИ]	Группа ГБ III ст. (n=28) М [95% ДИ]
Возраст, лет	54 [49–58]	57 [53–66]	64 [56–68]*
Пол (%) женщины	14 (47)	15 (47)	11 (39)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,3 [23–26]	27,1 [25–29]	26,8 [24–30]
АД			
САД, мм рт.ст.	126 [123–132]	156 [152–164]*	158 [151–166]*
ДАД, мм рт.ст.	76 [73–79]	94 [92–98]*	95 [91–99]*
ЧСС, уд./мин	77 [72–84]	76 [66–85]	74 [63–88]
ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0–2,5]	3,6 [3,3–4,0]*	3,8 [3,4–4,2]*
Длительность ГБ, лет	NA	10 [7–15]	15 [9–18]
Тяжесть АГ, I/II/III (%)	NA	38/34/28	36/36/28
Сопутствующая ИБС (%)	NA	4 (12,5)	3 (11)
Сопутствующая СН (I–II ФК NYHA), %	NA	4 (12,5)	3 (11)

Примечания: Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; ДИ – доверительный интервал; NA – неприменимо, СН – сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела; \* P<0,05 в сравнении с показателем в контрольной группе.

На момент проведения исследования все обследованные лица либо не получали постоянной антигипертензивной терапии, либо она была отменена за 48 часов до включения больных в исследование. Отделение плазмы крови проводили методом центрифугирования незамедлительно и до момента проведения анализа замораживали при температуре –70° С. Уровень NPY определяли после его экстракции из плазмы с помощью картриджей SEP-COLUMN, содержащих 200 мг сорбента C18 (Peninsula).

Состояние симпато-вагусного равновесия оценивали по соотношению низкочастотной (LF) и высокочастотной (HF) составляющих спектра вариабельности сердечного ритма, которую анализировали на основании проведенного суточного мониторинга ЭКГ на аппарате «DiaCard-II».

Все клинические и инструментально-лабораторные исследования были проведены до начала лечения и через 1 год лечения. Амлодипин назначался в дозировке 5–10 мг в сутки. Контрольные визиты пациентов проводились с частотой 1 раз в 3 месяца для оценки эффективности антигипертензивной терапии и контроля безопасности. С учетом существующих рекомендаций в качестве сопутствующей терапии пациенты получали ацетилсалициловую кислоту и статины [1]. В случае недостаточной эффективности амлодипина допускалось дополнительное назначение комбинации диуретика и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Полученные результаты были представлены в виде средней (М) и стандартной ошибки среднего (m), или 95% доверительного интервала (ДИ). Внутри- и межгрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного Т-теста или  $\chi^2$ -теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Для оценки связи между переменными использовали корреляционный анализ Пирсона. Статистически достоверными считали различия между показателями при отклонении нулевой гипотезы и уровне значимости p<0,05.

## Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что изучаемые клинико-лабораторные характеристики активности СНС у пациентов с АГ до лечения значительно отличались от таковых в контрольной группе (табл.2). Для пациентов как со второй, так и с третьей стадией ГБ было характерно доминирование симпатической активности, достоверное повышение уровня норадреналина, NPY и увеличение соотношения LF/HF в сравнении с показателями у нормотензивных лиц. Исходно у всех пациентов с гипертонией АД не контролировалось должным образом.

На фоне применения амлодипина в течение 3-х месяцев целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. во время визита в клинику

Таблица 2. Показатели активности симпатической нервной системы у обследуемых лиц до лечения

Показатели	Контрольная группа (n=30) М [95% ДИ]	Группа ГБ II ст. (n=32) М [95% ДИ]	Группа ГБ III ст. (n=28) М [95% ДИ]
Норадреналин, пг/мл	166 [153–172]	203 [175–227]*	225 [189–238]*
NPY, пг/мл	9,7 [7,8–13]	33 [12–47]*	57 [25–89]*^
LF/HF	1,5 [0,9–1,9]	2,4 [1,8–2,9]*	2,7 [1,9–3,3]*
ЧСС, уд./мин	77 [72–84]	76 [66–85]	74 [63–88]

Примечания: Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; ДИ – доверительный интервал; \* P<0,05 в сравнении с показателем в контрольной группе; ^ P<0,05 в сравнении с показателем в группе ГБ II ст.

**Таблица 3.** Динамика клинико-лабораторных показателей у обследуемых лиц на фоне лечения амлодипином

Показатели	Группа ГБ II ст. М [95% ДИ]		Группа ГБ III ст. М [95% ДИ]	
	До лечения (n=32)	Через 1 год терапии (n=30)	До лечения (n=28)	Через 1 год терапии (n=24)
САД мм рт.ст.	156 [152–164]	132 [152–164]*	158 [151–166]	133 [128–136]*
ДАД мм рт.ст.	94 [92–98]*	84 [80–86]*	95 [91–99]	83 [78–85]*
ЧСС, уд./мин	76 [66–85]	78 [74–88]	74 [63–88]	79 [76–90]
Норадреналин, пг/мл	203 [175–227]	223 [195–247]	225 [189–238]	239 [199–258]
НPY, пг/мл	33 [12–47]	47 [36–68]	57 [25–89]	69 [45–88]
LF/HF	2,4 [1,8–2,9]	2,6 [2,3–3,1]	2,7 [1,9–3,3]	2,8 [2,4–3,5]

Примечания: Данные представлены в виде средней (М) либо в долях; ДИ – доверительный интервал; \*P<0,05 в сравнении с показателем до лечения.

был зарегистрирован у 23 (72%) пациентов с ГБ II стадии и у 18 (64%) больных, перенесших мозговой инсульт в анамнезе. Пациентам, у которых не было достигнуто целевого уровня АД, была дополнительно назначена низкодозовая комбинация иАПФ и диуретика. Через 6 месяцев проводимой терапии уровень АД < 140/90 мм рт.ст. был достигнут у 30 (94%) пациентов с ГБ II стадии и у 24 (86%) – ГБ III стадии. Шесть пациентов, у которых не удалось достичь рекомендуемых значений АД, выбыли из исследования с целью дальнейшего подбора антигипертензивной терапии, согласно существующим рекомендациям [1]. Профиль безопасности амлодипина соответствовал результатам проведенных ранее исследований, частота выявленных побочных эффектов (периферические отеки) не превышала 10% [14].

В табл. 3 приведена динамика показателей АД, ЧСС и активности СНС у пациентов с АГ на фоне лечения амлодипином, из которой следует, что на фоне антигипертензивной терапии достоверно снизился уровень САД и ДАД при неизменных плазменных концентрациях симпатических медиаторов и устойчивой тенденции к повышению ЧСС.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что длительное применение амлодипина у больных с АГ высокого кардиоваскулярного риска достоверно не изменяет степень симпатической активации, являясь при этом препаратом с высокой антигипертензивной эффективностью. Амлодипин, относящийся к антагонистам кальция, можно назвать «эталонным» антигипертензивным препаратом, так как зачастую его высокая эффективность сравнивается с новыми препаратами. Эффективность амлодипина в профилактике инсультов и его антиатеросклеротическое действие убедительно доказано в международных рандомизированных исследованиях, таких как VALUE, CAMELOT, ALLHAT, PREVENT и т.д. [4–6, 11, 13, 15]. Блокируя вход ионов Ca<sup>2+</sup> в гладкомышечную клетку, амлодипин оказывает вазодилатирующее действие, снижая периферическое сосудистое сопротивление и уровень АД. Вероятно, отсутствие четкого симптоактивирующего влияния у амлодипина можно объяснить его длительным периодом полувыведения, что выгодно отличает данный препарат от других представителей класса антагонистов кальция. Вместе с тем, существуют результаты другого исследования, в котором у больных с хронической почечной недостаточностью амлодипин повышал активность периферической СНС, что не было, однако, подтверждено повышением уровня норадреналина в плазме крови. Безусловно, нельзя оставлять без внимания состояние исходной гиперсимпатикотонии у ряда пациентов с АГ, при котором,

по нашему мнению, целесообразнее было бы назначение симпатолитических препаратов, тем не менее, дизайн исследования не противоречит этическим нормам и существующим рекомендациям по лечению АГ, и полученные результаты могут применяться в повседневной клинической практике. Отсутствие влияния на СНС у амлодипина является дополнительным доказательством безопасности его применения в течение длительного периода у больных с АГ высокого кардиоваскулярного риска.

## Выводы

1. У больных с АГ высокого кардиоваскулярного риска, в том числе перенесших ишемический инсульт, амлодипин выявляет высокую антигипертензивную эффективность.
2. Длительное применение амлодипина у пациентов с ГБ II и III стадии не повышает степень активации симпатической нервной системы, исходя из показателей плазменного уровня норадреналина, нейропептида Y и симпто-вагусного соотношения, что является важным аспектом безопасности применения препарата у больных с высоким кардиоваскулярным риском.

## Литература

1. Рекомендації Асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
2. Хаитов Р. М. Иммунология // Р. М. Хаитов. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
3. Cardiac and plasma catecholamine responses to exercise in patients with type 2 diabetes: prognostic implications for cardiac-cerebrovascular events / A.Endo, T.Kinugawa, K.Ogino et al. // Am. J. Med. Sci. – 2000. – Vol.320. – P.24–30.
4. Effect of amlodipin on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events / B.Pitt, R.P.Byington, C.D.Furberg et al. // Circulation. – 2000. – Vol.102. – P. 1503–1510.
5. 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. Libbi et al. // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (18). – P.2217–2225.
6. Effects of amlodipin and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) / W.F.Terpstra, J.F.May, A.J.Smit et al. // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22 (7). – P.1309–1316.
7. 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.892–901.
8. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer J.V. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C.D.Furberg, B.M.Psaty, J.V.Meyer // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P.1326–1331.
9. Grassi G. Sympathetic overdrive as an independent predictor of left ventricular hypertrophy: prospective evidence / G. Grassi // J. Hypertens. – 2006. – Vol.24. – P.815–817
10. Joyner M.J., Charkoudian N., Wallin B.G. A sympathetic view of the sympathetic nervous system and human blood pressure regulation / M.J.Joyner, N.Charkoudian, B.G.Wallin // Exp. Physiol. – 2008. – Vol. 93. – P.715–724.
11. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview / J.G.Wang, Li Y., S.S.Franklin, M.Safar // Hypertension. – 2007. – V. 50, № 1. – P. 181–188.
12. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke / D. Sander, K.Winbeck, J.Klingelhofer et al. // Neurology. – 2001. – Vol. 57. – P.833–838.
13. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES) / Jorgensen B., Simonsen S, Endresen K et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol.35 (3). – P.592–599.
14. Sica D.A. Pharmacotherapy review: calcium channel blockers / D.A. Sica // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2006. – V. 8, № 1. – P. 53–56.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – V. 288. – P. 2981–2997.