

## **ВЛИЯНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА ЦИРКАДИАННЫЙ И УЛЬТРАДИАННЫЙ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА**

**А.В.Манукян, Н.Б.Сидоренкова, А.В.Лаврентьев**

ГОУ ВПО «Алтайский Государственный Медицинский Университет» Росздрава, г. Барнаул

Манукян Алла Викторовна - к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии Алтайского государственного медицинского университета.

Известно, что деятельность сердечно-сосудистой системы имеет определенную ритмичность, обнаруживая колебания в широком диапазоне частот [1,2]. Согласно классификации F. Halberg выделяют несколько видов биологических ритмов: ультрадианные – с периодом меньше 20 часов; циркадианные (суточные) - с периодом  $24 \pm 4$  часов; инфрадианные - с периодом более 28 часов [3]. Уровень артериального давления на протяжении суток характеризуется закономерными колебаниями с двухфазной периодикой “день-ночь” и отчетливым снижением артериального давления во время сна [3,4,5,6]. Показано, что циркадианные колебания, в норме имеющие двухфазный характер с повышением артериального давления днем и снижением в ночное время, существенно изменяются при сердечно-сосудистой патологии, в частности, при артериальной гипертонии [7,8]. Особенно выражены изменения циркадианного ритма при сочетании артериальной гипертонии с метаболическими нарушениями, а также различными изменениями органов-мишеней [9,10]. В группе пациентов с нарушенным циркадианном ритмом артериального давления выявлена высокая частота встречаемости факторов риска и поражения органов-мишеней: дислиппротеидемия, нарушения углеводного обмена, гипертрофия левого желудочка, дисциркуляторная энцефалопатия [7].

Одной из причин изменения циркадианной активности артериального давления может быть появление ультрадианных ритмов. Возможное объяснение такой взаимосвязи состоит в том, что ультрадианные ритмы являются математической составляющей, необходимой для моделирования истинной формы циркадианного ритма артериального давления, приближающегося к волне синусоиды [6]. С другой стороны, показано, что происхождение и регуляция ультрадианных ритмов могут быть независимы от 24-часовой периодичности [11,12]. В связи с этим, влияние на циркадианный и ультрадианный ритмы является важной характеристикой современных антигипертензивных средств при обеспечении адекватного контроля артериального давления.

Среди существующих антигипертензивных лекарственных средств вызывают интерес пролонгированные антагонисты кальция, относящиеся к базовым средствам для лечения артериальной гипертонии. Несмотря на общий механизм действия, антагонисты кальция имеют различную химическую структуру, что определяет особенности фармакодинамики препаратов. В проведенных ранее исследованиях было показано, что антагонисты кальция короткого действия способны оказывать неблагоприятное влияние на циркадианный ритм артериального давления [13,14]. На фоне применения короткодействующих антагонистов кальция зарегистрировано также укорочение периодичности ультрадианных ритмов

артериального давления [15]. В то же время, изменение циркадианной и ультрадианной периодичности артериального давления под влиянием пролонгированных антагонистов кальция дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда у пациентов с артериальной гипертонией изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния пролонгированных антагонистов кальция амлодипина и верапамила SR на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска.

### Материалы и методы

В открытое проспективное рандомизированное параллельное исследование включено 120 пациентов с артериальной гипертонией 1-2 степени и высоким сердечно-сосудистым риском (ВОЗ, 2003). Среди обследуемых было 64 мужчины и 56 женщин в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст  $48,6 \pm 4,3$  лет). Средняя длительность артериальной гипертонии составила  $7,2 \pm 3,1$  лет. Артериальную гипертонию 1 степени диагностировали у 43% пациентов, 2 степени - у 57%. Согласно стратификации риска у всех пациентов имелся высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. За 7 дней до начала исследования отменяли всю лекарственную терапию, после чего случайным способом больные были разделены на группы, в одной из которых был назначен амлодипин (норваск, Pfizer) в дозе 5-10 мг, в другой – верапамил SR (изоптин SR, Knoll AG) в дозе 120-240 мг однократно утром в 08.00. Исходно и в конце 12-недельного периода наблюдения проводили суточное мониторирование артериального давления с помощью аппарата TM 2124 (A&D Company, Япония) в течение 24-26 часов каждые 15 минут днем и каждые 30 минут – ночью. Анализировали следующие среднесуточные значения систолического и диастолического артериального давления; нагрузку давлением по индексу времени; вариабельность артериального давления по стандартному отклонению показателей от среднего. Для анализа выраженности суточного ритма артериального давления использовали оценку суточного индекса (СИ), который характеризуется процентным соотношением разности средних значений дневного и ночного к дневному артериальному давлению [9,16]. Выделяли пациентов с «нормальным» суточным профилем артериального давления (*dippers* – СИ 10-20%), с недостаточным снижением артериального давления ночью (*non-dippers* – СИ < 10%), с чрезмерным снижением артериального давления в ночное время (*over-dippers* – СИ > 20%), а также больных с устойчивым повышением ночного артериального давления (*night-peakers* – СИ < 0). Пропорциональность суточного ритма оценивали по степени снижения пульсового давления в ночное время [17].

Ультрадианные составляющие гемодинамических показателей оценивали с помощью спектрального анализа по методу Фурье [18] с использованием компьютерной программы “*Matlab 6.5*”. Выделяли ультрадианные гармоники со следующими периодами: 1; 1,3; 2; 2,4; 3; 3,4; 4; 4,8; 6; 8 и 12 часов. Мощность периодов вычисляли методом накопления сумм [19]. Анализ результатов проведен с использованием программного пакета “*STATISTICA 6*”. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Качественные переменные описаны относительными (%) значениями. Форма распределения параметров оценивалась с помощью W-критерия Шапиро-Вилка. В случае нормального распределения для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах применялся t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ .

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты исследования

На фоне лечения амлодипином отмечено статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления в дневные часы, а также систолического артериального давления в ночное время (таблица 1). Выявлено уменьшение показателей нагрузки давлением по индексу времени как систолического, так и диастолического артериального давления в течение суток, в дневные часы, а также индекса времени систолического артериального давления ночью. При лечении верапамилом SR отмечено достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления, а также индекса времени во все временные периоды.

**Таблица 1. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска на фоне лечения амлодипином и верапамилом SR**

Показатели	До лечения амлодипином (n=60)	Через 12 недель приема амлодипина (n=60)	До лечения верапамилом SR (n=60)	Через 12 недель приема верапамила SR (n=60)
САД 24 часа, мм рт.ст.	145,6±1,1	131,3±2,1***	145,8±2,2	129,5±2,5**
ДАД 24 часа, мм рт.ст.	89,1±0,9	81,4±0,7***	87,8±2,9	79,3±2,9*
ИВ САД 24 часа, %	62,1±7,1	32,8±9,8*	65,5±1,5	39,4±4,1***
ИВ ДАД 24 часа, %	65,3±5,2	30,3±4,2**	61,2±1,0	39,0±2,1***
ВСАД 24 часа, мм рт.ст.	15,3±0,5	14,2±1,9	14,3±1,2	13,2±0,9
ВДАД 24 часа, мм рт.ст.	10,9±0,3	10,2±0,9	12,3±1,0	12,5±0,8
САД день, мм рт.ст.	152,3±1,6	135,4±4,4**	149,9±2,8	132,2±2,5**
ДАД день, мм рт.ст.	94,2±1,3	84,4±1,8**	93,6±2,0	81,6±2,0**
ИВ САД день, %	60,4±2,5	31,5±2,4***	66,7±5,1	39,1±4,0**
ИВ ДАД день, %	61,2±2,2	20,8±2,8***	60,2±4,2	39,0±3,1**
ВСАД день, мм рт. ст.	13,2±0,5	12,7±1,7	15,3±1,4	13,3±1,0
ВДАД день, мм рт. ст.	9,5±0,7	9,2±0,7	12,2±1,1	13,0±0,9
САД ночь, мм рт.ст.	129,3±2,3	118,2±1,3**	135,9±2,6	124,1±2,5*
ДАД ночь, мм рт.ст.	78,4±3,1	74,1±2,8	85,0±2,9	77,0±3,8*
ИВ САД ночь, %	59,6±3,2	37,5±3,9**	66,0±4,8	38,2±3,0**
ИВ ДАД ночь, %	82,5±7,5	65,2±8,2	53,0±3,6	40,1±2,3*
ВСАД ночь, мм рт. ст.	11,6±1,7	10,7±2,1	12,0±1,2	13,2±0,7
ВДАД ночь, мм рт. ст.	9,1±0,4	6,3±1,1*	10,6±1,4	11,0±0,7

**Примечание:** САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИВ - индекс времени, ВСАД – вариабельность систолического артериального давления, ВДАД - вариабельность диастолического артериального давления. Статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

В обеих группах больных до начала лечения имела место повышенная вариабельность систолического и диастолического артериального давления. Под влиянием амлодипина не

отмечено статистически значимого изменения variability систолического артериального давления, при этом зарегистрировано снижение variability диастолического артериального давления в ночное время. На фоне лечения верапамилом SR отмечено незначительное снижение исходно повышенной variability систолического артериального давления днем.

В исходном состоянии у пациентов 1 группы нормальный двухфазный ритм систолического артериального давления имелся у 50% больных, у 38% пациентов отмечено недостаточное снижение систолического артериального давления в ночные часы. Чрезмерное снижение, а также парадоксально высокие значения систолического артериального давления в ночные часы наблюдались у 7 и у 5% больных соответственно (рисунок 1). Исходно у 13 (22%) пациентов 1 группы имелся диспропорциональный суточный ритм артериального давления. На фоне применения амлодипина доля пациентов с нормальным суточным ритмом систолического артериального давления возросла до 67% ( $p < 0,05$ ), а количество больных с диспропорциональным суточным ритмом уменьшилось на 45% ( $p < 0,01$ ). У пациентов 2 группы нарушенный суточный ритм систолического артериального давления по типу “non-dippers” встречался в 43%, “over-dippers” – 8%, “night-peakers” – 4%, а диспропорциональный суточный ритм встречался у 15 (25%) больных. К 12 неделе лечения верапамилом SR нормальный двухфазный ритм систолического артериального давления регистрировался в 70% ( $p < 0,05$ ), доля пациентов с диспропорциональным суточным ритмом уменьшилась на 62% ( $p < 0,01$ ).

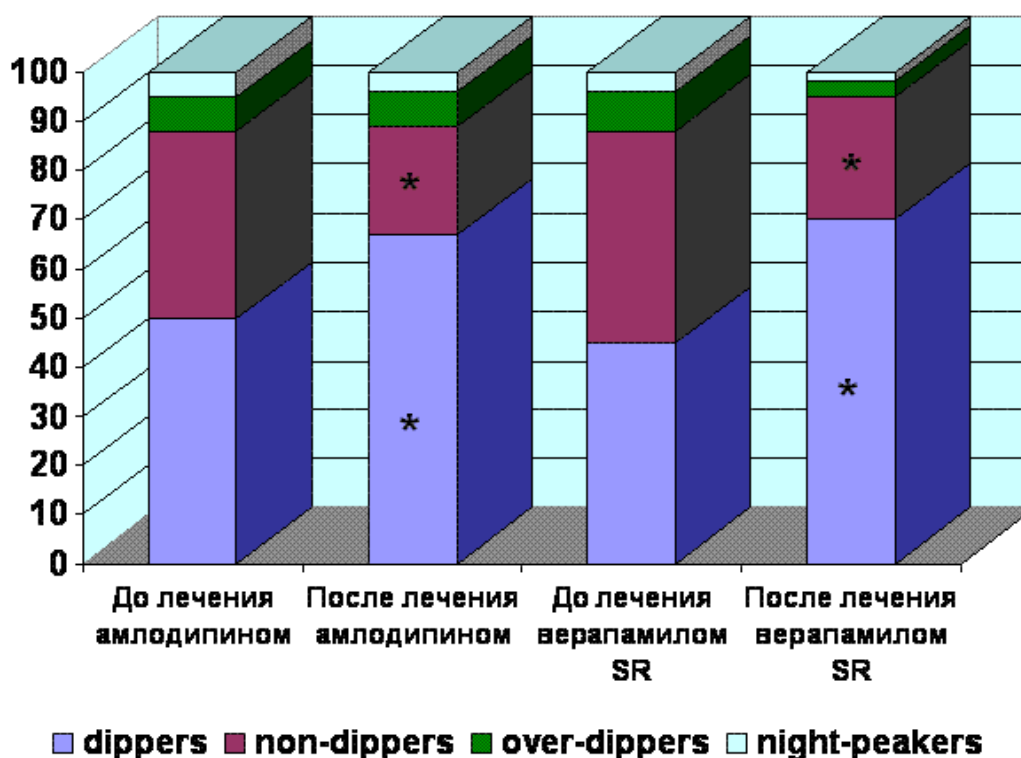


Рисунок 1. Динамика суточного ритма систолического артериального давления у больных артериальной гипертензией высокого риска на фоне лечения амлодипином и верапамилом SR.

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем: \* -  $p < 0,05$ .

У пациентов с артериальной гипертонией высокого риска выявлен различный процентный вклад составляющих ультрадианного диапазона в хроноструктуру циркадианного ритма, с наибольшей мощностью периодов систолического артериального давления с частотой 4,8; 6 и 12 часов ( $p < 0,05$ ), диастолического артериального давления – с частотой 4,8; 8 и 12 часов ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2,3). При применении амлодипина отмечается статистически значимое уменьшение мощности высокочастотных гармоник, а также 12-часового периода систолического артериального давления. Верапамил SR значительно уменьшает мощность высокочастотных гармоник при повышении вклада 12-часового периода в структуру суточного ритма систолического артериального давления (рисунок 2). Оба изученных пролонгированных антагониста кальция достоверно увеличивают мощность 12-часового периода диастолического артериального давления (рисунок 3).

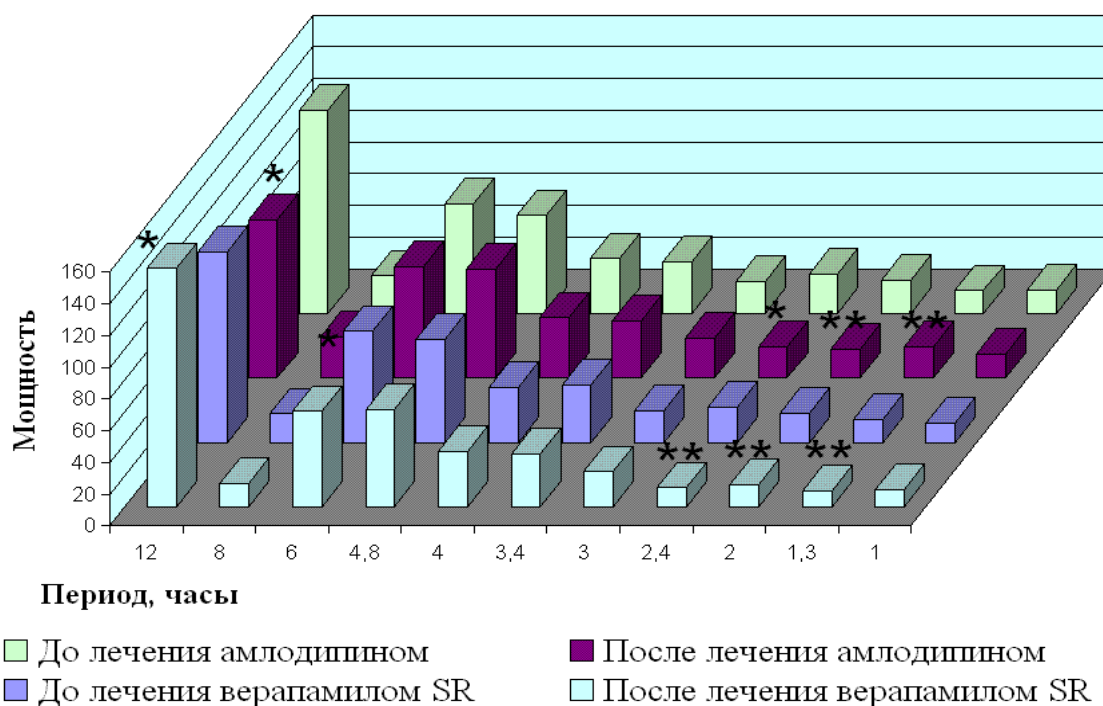


Рисунок 2. Динамика ультрадианного ритма систолического артериального давления у больных артериальной гипертонией высокого риска на фоне лечения амлодипином и верапамиллом SR.

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

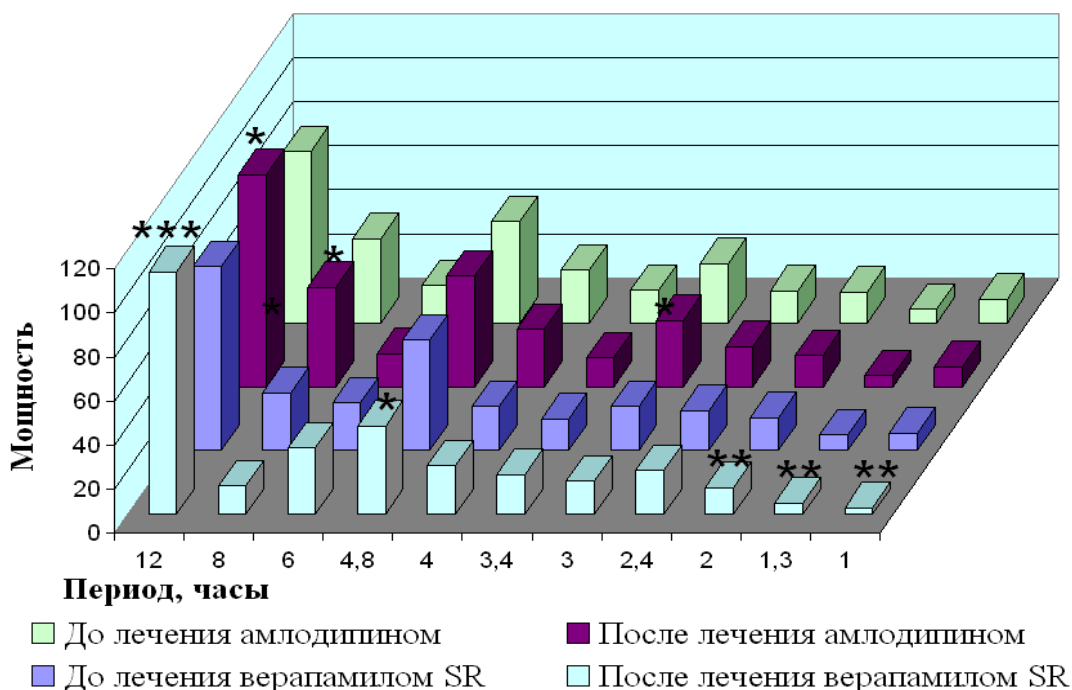


Рисунок 3. Динамика ультрадианного ритма диастолического артериального давления у больных артериальной гипертонией высокого риска на фоне лечения амлодипином и верапамиллом SR.

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

### Обсуждение результатов

Представленное исследование было посвящено изучению влияния пролонгированных антагонистов кальция на циркадианный и ультрадианный ритмы артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимом гипотензивном эффекте дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина и недигидропиридинового – верапамила SR. При этом амлодипин достоверно снижает среднесуточные и среднедневные показатели систолического и диастолического артериального давления, тогда как верапамил SR статистически значимо снижает показатели артериального давления во все временные периоды. Изученные антагонисты кальция не увеличивают показатели вариабельности артериального давления, а амлодипин даже снижает вариабельность диастолического артериального давления в ночное время.

Нами получено, что для пациентов с артериальной гипертонией высокого риска характерны нарушения двухфазного ритма артериального давления с недостаточным снижением в ночные часы. Это согласуется с данными других исследований, которые свидетельствуют о том, что выраженность нарушений циркадианного ритма нарастает по мере увеличения тяжести артериальной гипертонии или появления поражения органов-мишеней [20,21,22]. Особенно важными являются изменения суточного ритма систолического артериального давления, которые сопровождаются высокой частотой развития осложнений артериальной гипертонии [17]. Пролонгированные антагонисты кальция амлодипин и верапамил SR

способствуют восстановлению нормального двухфазного ритма систолического артериального давления у пациентов “*non-dippers*”.

Кроме того, нами отмечена высокая встречаемость диспропорциональности двухфазного ритма артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска. В проведенных ранее исследованиях показано, что пациенты с диспропорциональным суточным ритмом артериального давления характеризуются более тяжелыми поражениями органов-мишеней, чем пациенты с пропорциональным ритмом [17]. Проведение 12-недельной монотерапии изученными пролонгированными антагонистами кальция способствует уменьшению среднесуточных значений пульсового артериального давления и устранению диспропорциональности суточного ритма.

Наряду с нарушениями циркадианного ритма у пациентов с артериальной гипертонией высокого риска выявлены изменения ультрадианного ритма систолического и диастолического артериального давления с увеличением высокочастотных составляющих ритмогенеза, что может быть причиной нарушения фазовой стабильности циркадианного ритма и десинхронизации. Этот факт согласуется с данными других исследований, свидетельствующими о наличии более частых вариаций показателей гемодинамики при артериальной гипертонии [11,22]. Применение амлодипина приводит к статистически значимому уменьшению мощности 12-часового периода систолического артериального давления и увеличению мощности околополусуточного периода диастолического артериального давления, что свидетельствует о сохранении признаков хронобиологической дезадаптации. Под влиянием верапамила SR происходит увеличение мощности 12-часового периода систолического и диастолического артериального давления, что может служить признаком его благоприятного влияния на структуру ультрадианного ритма артериального давления.

Таким образом, пролонгированные антагонисты кальция амлодипин и верапамил SR обладают сопоставимой гипотензивной активностью, уменьшают диспропорциональность двухфазного ритма артериального давления и нормализуют нарушенный циркадианный ритм артериального давления. Кроме того, верапамил SR увеличивает вклад 12-часового периода в суточный ритм артериального давления, стабилизирует ультрадианный ритм и уменьшает степень хронобиологической дезадаптации.

#### **Литература**

1. Заславская Р.М. Хронофармакология и хроноterapia. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. М.: «Триада – X»; 2000.С. 197-211.
2. Куджини П., Кавасаки Т., Ди Палма Л. и соавт. Циркадный ритм артериального давления: хронобиологические критерии нормотонии и гипертонии. Физиология человека 1991. №17. С.73-79.
3. Halberg F., Cornelissen G., Halberg J., et al. The sphygmochron for blood pressure and heart rate assessment: a chronobiologic approach. New York: Raven Press 1990, P.85-97.
4. Leary A., Murphy M., Shiels P. et al. Daytime activity level is a determinant of nocturnal blood pressure fall. J Hypertens. 1998; 16(Suppl.2):272.
5. Mallion J., Gaudemaris R. Day and night blood pressure values in normotensive and essential hypertensive subjects assessed by 24-hour ambulatory monitoring. J Hypertens. 1990;8:49-55.
6. Millar-Craig M., Bishop C., Raftery E. Circadian variation of blood pressure. Lancet. 1978;1(8068):795-797.
7. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В. Артериальная гипертония и антагонисты кальция. М.:МАКС Пресс; 2005. .

8. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В., Шабович М.В. Хронофармакологическая эффективность исрадипина при артериальной гипертензии. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием: Проблемы и перспективы клинической фармакологии. Под ред. проф. Н.Б. Сидоренковой. Барнаул. 2004; С.52-56.
9. Кобалава Ж.Д., Терешенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: Медицина. 1997:31с.
10. Зелвян П.А., Буниатян М.С., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Арутюнян Г.Х. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность Кардиология. 2002. №10:С.55-61.
11. Di Iorio A., Marini E., Lupinetti M. et al. Blood pressure rhythm and prevalence of vascular events in hypertensive subjects. *Age Ageing*. 1999;28:23-28.
12. Kawamura H., Ozawa Y., Jumabay M., Mitsubayashi H. et al. Time-series analysis of systolic blood pressure variation in thirty-three Uyghur centenarians in China. *Hypertens Res*. 2003;26:597-601.
13. Sidorenkova N., Manukian A. The influence of short- time nifedipine on 24-hour blood pressure profile in patients with arterial hypertension. Abstracts Book of the International Conference "Adverse Drugs Reactions". Sweden, 2001. S.84.
14. Sidorenkova N.B., Katzevman E.A., Perevoschikov P.N., Focht E.G. Circadian rhythms in pharmacodynamics of nifedipine in essential hypertension. In *clinical chronopharmacology*. Ed. Lemmer B., Huller H. San Francisco. 1989. P.72-74.
15. Kawamura H., Mitsubayashi H., Saito T., Kanmatsuse K., Saito N. Calcium channel blockers shorten the periodicity of ultradian variation in blood pressure in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 1998;Sep,21(3):179-86.
16. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. *Сердце*. 2002;5:С.240-242.
17. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Как характеризовать суточный профиль пульсового артериального давления? *Артериальная гипертензия*. 2006.Том12.№1.С.59-65.
18. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Amery A. Fourier analysis of blood pressure profiles. *Am J Hypertens*.1993;6:184-187.
19. Stanton A., Cox J., Atkins N. et al. Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. *Hypertension*. 1992;19:93-101.
20. Willich S.N., Lowell H., Lewis M. et al. Association of wake time and onset of myocardial infarction: triggers and mechanisms of myocardial infarction (TRIMM) pilot study. *Circulation*. 1991;84:162-167.
21. Yeo-Shin H., Hsueh-Wei Y., Clung C. Incidence of «non-dippers» increase with severity of hypertension. *Eur Heart J*. 1995;16:3531-3536.
22. Zakopoulos N.A., Tsivgoulis G., Barlas G. et al. Time Rate of Blood Pressure Variation Is Associated With Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005;45:505.