

## Оценка эффективности, безопасности, влияния на когнитивные функции и эмоциональную сферу антигипертензивной терапии амлодипином у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Т.С. Полятыкина, И.Е. Мишина, Г.И. Булычев, В.Л. Геллер, Г.И. Севастьянова, Л.В. Китаева, О.Е. Колобова

Ивановская государственная медицинская академия Росздрава. Иваново, Россия

### Effectiveness, safety, cognitive and emotional effects of amlodipine antihypertensive therapy in women with mild to moderate arterial hypertension

T.S. Polyatykina, I.E. Mishina, G.I. Bulychev, V.L. Geller, G.I. Sevastyanova, L.V. Kitaeva, O.E. Kolobova

Ivanovo State Medical Academy, State Federal Agency for Health and Social Development. Ivanovo, Russia

---

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность, а также влияние на когнитивные функции и эмоциональную сферу лечения амлодипином в монотерапии и в комбинации с тиазидовым диуретиком у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включены 30 женщин в возрасте 35-50 лет с АГ I-II степеней, которые получали монотерапию амлодипином – 2,5-5 мг/сут. с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут. и добавлением при необходимости гипотиазида 25 мг/сут. Для исследования когнитивной функции и эмоциональной сферы были использованы корректурная проба, метод «Расстановки чисел», госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), методика измерения уровня тревожности Тейлора.

**Результаты.** У 96,4% больных лечение амлодипином позволило достичь «целевого» уровня артериального давления (АД), при этом монотерапия была эффективна в 67,8% случаев. У 28,6% больных потребовалась комбинация амлодипина с гипотиазидом. В ходе лечения отмечалось значительное улучшение показателей концентрации внимания пациентов, достоверное снижение чувства тревоги и выраженное уменьшение депрессии. Отмечена высокая приверженность пациентов лечению и низкая частота выявления побочных эффектов.

**Заключение.** Амлодипин является эффективным препаратом, позволяющим контролировать АД; дополнительно он положительно влияет на психоэмоциональную сферу и функцию внимания, обеспечивая высокую приверженность пациентов лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, лечение, когнитивная функция, тревожность.

**Aim.** To assess effectiveness, safety, cognitive and emotional effects of amlodipine as monotherapy and in combination with thiazide diuretic in middle-aged women with mild to moderate arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** The study included 30 women aged 35-50 years with Stage I-II AH, receiving amlodipine monotherapy (2,5-5 mg/d, with dose titration to 10 mg/d), and in combination, if needed, with hydrochlorothiazide (25 mg/d). Cognitive function and emotional status were assessed by correcting test, number sorting test, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Taylor anxiety scale.

**Results.** In 96,4% of the patients, amlodipine therapy resulted in reaching target blood pressure (BP) levels, and monotherapy was effective in 67,8% of the cases. Amlodipine and hydrochlorothiazide combination was necessary for 28,6% of the patients. Treatment was associated with significant improvement in attention concentration parameters, decreased levels of anxiety and depression, as well as high treatment compliance and low adverse event rates.

**Conclusion.** Amlodipine is effective for BP control, being also characterized by beneficial influence on psycho-emotional status and by high treatment compliance.

**Key words:** Arterial hypertension, treatment, cognitive function, anxiety.

---

© Коллектив авторов, 2006  
Тел.: (4932) 23-72-87; 29-20-18  
e-mail: mishina@il.ru

### Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ), являясь самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), вносит основной вклад в показатели заболеваемости и смертности. При этом ежегодный показатель смертности у женщин выше, чем у мужчин [1]. Недооценка риска ССЗ у женщин сменилась в последние десятилетия ростом интереса к проблемам женского здоровья [2,3].

Протективные свойства антигипертензивных препаратов в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ. В последние годы к числу так называемых конечных точек в лечении АГ присоединилась чрезвычайно важная смежная с неврологией и психиатрией проблема когнитивной дисфункции [4]. АГ служит основным фактором риска (ФР) развития и прогрессирования сосудистой деменции, которая сопровождается нарушением высших психических функций, резким ухудшением качества жизни и социальной адаптации больных, существенно повышает затраты на лечение [5]. Другими ФР развития деменции являются в порядке значимости сахарный диабет (СД), дислипидемия (ДЛП), курение и отягощенная наследственность.

В настоящее время можно считать доказанной необходимость стойкого снижения артериального давления (АД) до целевых значений для успешной профилактики сосудистой деменции. В ходе клинических исследований накапливаются данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, что позволяет рекомендовать их назначение в первую очередь пациентам с высоким риском когнитивных нарушений.

Если состояние когнитивных функций у пожилых больных АГ изучено достаточно хорошо [6], то состояние высших психических функций у пациентов с АГ в более молодом возрасте практически не исследовалось, хотя социальная значимость проблемы очевидна. Больные АГ среднего возраста — это трудоспособный контингент, и нарушения памяти, мышления и/или внимания имеют для них самые серьезные последствия. В единичных работах отмечалось, что у этого контингента больных широко распространены нарушения внимания и негрубые расстройства памяти, что отличает их от здоровых лиц [5]. Профилактика и лечение сосудистой

деменции и когнитивных нарушений, прежде всего, должны включать адекватную коррекцию АД препаратами 24-часового действия, обеспечивающими надежный контроль АД в течение суток и отсутствие его высокой вариабельности, что особенно важно в плане влияния антигипертензивной терапии на головной мозг.

Препаратами первого ряда в лечении больных АГ с цереброваскулярными заболеваниями являются дигидропиридины III поколения, в т.ч. амлодипин. Эти препараты улучшают мозговую кровоток за счет дилатации артериол и положительного влияния на эндотелиальную функцию. В крупном исследовании ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis) показано, что дигидропиридины III поколения способны тормозить прогрессирование ранних стадий атеросклеротического процесса в магистральных артериях головы у больных АГ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности, а также влияния на состояние когнитивных функций и эмоциональную сферу лечения амлодипином (Кардилопин®, Эгис АО, Венгрия) в монотерапии и в комбинации с тиазидовым диуретиком у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной АГ.

### Материал и методы

В исследование были отобраны 30 женщин в возрасте 35-50 лет (средний возраст —  $44,3 \pm 1,15$ ) с установленным диагнозом гипертонической болезни (ГБ) — АГ I-II степеней в соответствии с Российскими рекомендациями 2004 (ВНОК, второй пересмотр): АД систолическое (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или АД диастолическое (ДАД) 90-109 мм рт.ст. Степень АГ определялась при повторных офисных измерениях АД с интервалом > 4 часов у пациентов, не получавших антигипертензивную терапию.

Длительность заболевания АГ составила 1-12 лет, в среднем  $7,07 \pm 0,98$ . С I стадией ГБ — 8 человек (26,7%), со II — 22 (73,3%). До исследования I степень АГ выявлена у 12 (40%), а II степень у 18 (60%) пациенток. Низкий риск осложнений определялся у 1 пациентки (3,3%), средний — у 7 (23,3%), высокий — у 17 (56,7%), очень высокий — у 5 (16,7%).

В исследование не были включены больные со стойким повышением САД  $\geq 180$  мм рт.ст., ДАД  $\geq 110$  мм рт.ст.; с вторичной АГ; с тяжелой печеночной, почечной или сердечной недостаточностью; с атриовентрикулярной блокадой II-III степеней; с невозможностью временной отмены антигипертензивных препаратов; применяющие ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), нейролептики, симпатомиметики, опиоиды, антидепрессанты.

У пациенток оценивались следующие ФР: ожирение, отягощенная наследственность, ДЛП, курение, низкая физическая активность (НФА), особенности питания. Увеличение массы тела (МТ) отмечено у большинства женщин — 73,3% (n=22), из них: избыточная МТ выявлена у 11 женщин (36,7%), ожирение 1 степени — у 9 (30%), 2 степени — у 1

(3,3%), 3 степени – у 1 (3,3%); средний индекс МТ (ИМТ) был  $29,5 \pm 1,09$  кг/м<sup>2</sup>. Окружность талии в среднем составляла  $90,36 \pm 2,25$  см, что свидетельствовало о преобладании абдоминального ожирения и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Отягощенная наследственность по АГ имела место у 24 женщин (80%), ДЛП – у 9 (30%), курили – 6 пациенток (20%). Особенности питания – склонность к соленой, сладкой, богатой животными жирами пище, питание преимущественно в вечернее время отмечали 7 женщин (23,3%). НФА была у 17 больных (56,7%).

Нарушение углеводного обмена диагностировано у 3 из 30 обследуемых (10%), из них СД 2 типа (СД-2) страдали 2 пациентки (6,7%), нарушенная толерантность к глюкозе выявлена у 1 (3,3%).

Большинство больных наблюдались в поликлинике нерегулярно – 27 (90%), регулярно – только 2 пациентки (6,7%), совсем не наблюдалась 1 женщина (3,3%).

Всем больным, при необходимости, после «отмывочного» периода в 2 недели назначали Кардилопин® – 2,5-5 мг/сут. с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут. Части из них, не достигших «целевого» АД (140/90 мм рт.ст.), потребовалось назначение комбинированной терапии: добавление гипотиазида 25 мг/сут.

В соответствии с протоколом исследования пациентки нанесли 5 визитов в течение 14 недель.

Визит 1 (нед-2) – скрининг, информированное согласие, отмена антигипертензивных средств, психологическое тестирование.

Визит 2 (Д0) – включение, оценка изучаемых параметров; назначение Кардилопина® в дозе 2,5-5 мг/сут.

Визит 3 (М1) – оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению; удвоение дозы Кардилопина® при необходимости.

Визит 4 (М2) – оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению; у больных, не достигших целевого АД (140/90 мм рт.ст.), добавление 25 мг/сут. гипотиазида.

Визит 5 (М3) – завершение, оценка эффективности, переносимости, приверженности лечению и проведение психологического тестирования.

В качестве методов исследования когнитивной функции (функции внимания) и эмоциональной сферы (уровень тревоги и депрессии) были использованы стандартизированные психологические методы и шкалы [7-9]:

- корректурная проба (буквенный вариант) – для оценки объема и концентрации внимания;
- метод «Расстановки чисел» – для оценки произвольного внимания;
- госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), предназначенная для скринингового выявления тре-

воги и депрессии у пациентов соматического стационара;

- метод измерения уровня тревожности Тейлора в адаптации Норакидзе.

Полностью курс лечения Кардилопином® завершили 28 женщин; 1 пациентка отказалась от участия в исследовании в связи с плановой госпитализацией в стационар, другая – из-за возникшего отека голени и стоп на фоне терапии Кардилопином® в дозе 5 мг/сут.

В группу сравнения (контрольную) были включены пациенты, которые наблюдались участковыми врачами поликлиник г. Иванова и получали в качестве антигипертензивных препаратов эналаприл различных фирм-производителей в дозе 5-10 мг/сут. или комбинацию эналаприла с гипотиазидом (25 мг/сут.). Группы были сравнимы по полу, возрасту и тяжести АГ. Больным группы сравнения проводили психологическое тестирование в начале исследования и через 3 месяца лечения эналаприлом или комбинацией эналаприла с гипотиазидом.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась на базе пакета Программ «Биостат». При оценке достоверности различий использовался t-критерий Стьюдента и показатель соответствия  $\chi^2$ .

## Результаты

Наиболее частыми жалобами до начала исследования были: головная боль – у 20 больных (66,7%), головокружение – у 10 (33,3%), боль в груди – у 12 (40%), одышка – у 12 (40%). Отсутствовали жалобы у 5 пациенток (16,7%).

До начала лечения средние по группе значения САД составляли  $161,63 \pm 2,69$  мм рт.ст., ДАД –  $99,63 \pm 1,84$  мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) –  $74,27 \pm 1,61$  уд/мин.

В ходе исследования, начиная с 8 недели лечения, отмечалось достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение САД и ДАД по сравнению с исходными показателями (до лечения). На фоне проводимой терапии ЧСС значительно не изменялась (таблица 1).

Динамика САД, ДАД и ЧСС на протяжении лечения представлена на рисунке 1.

Целевого АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.) при приеме 2,5 мг Кардилопина® в сутки достигли 2 пациентки (7,1%); 5 мг/сут. – 11 женщин (39,3%);

Таблица 1

Показатели САД, ДАД и ЧСС на протяжении исследования (М±m)

	2 неделя	5 неделя	8 неделя	11 неделя	14 неделя
	1	2	3	4	5
САД, мм рт.ст.	$161,63 \pm 2,69$	$158,6 \pm 2,31$	$147,9 \pm 2,04^*$	$140,3 \pm 1,60^*$	$135,5 \pm 1,41^*$
ДАД, мм рт.ст.	$99,63 \pm 1,84$	$95,8 \pm 3,32$	$91,67 \pm 1,06^*$	$86,93 \pm 0,96^*$	$83 \pm 1,14^*$
ЧСС, уд/мин.	$74,27 \pm 1,61$	$73,23 \pm 1,44$	$74,4 \pm 0,98$	$74,33 \pm 1,01$	$73,79 \pm 1,17$

Примечание: \* – достоверные различия показателей по сравнению с исходными значениями (2 неделя исследования) ( $p < 0,0001$ ).

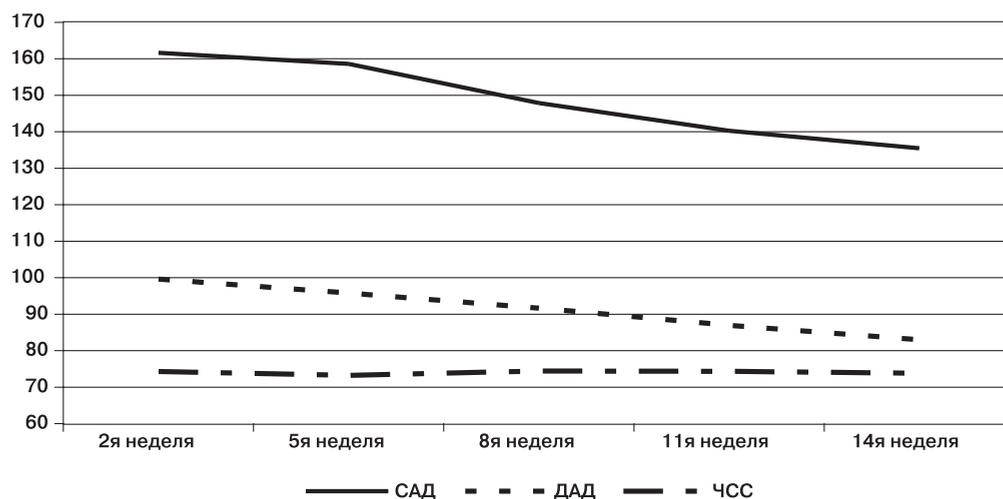


Рис. 1 Динамика САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения Кардилопином®.

10 мг/сут. — 7 больных (25%); 8 пациенткам (28,6%) потребовалось назначение комбинированной терапии: 10 мг/сут. Кардилопина® и 25 мг/сут. гипотиазидом (рисунок 2). Не нормализовалось АД у 1 больной (3,6%), отказавшейся от приема гипотиазидом из-за опасения за возможные побочные эффекты этого диуретика.

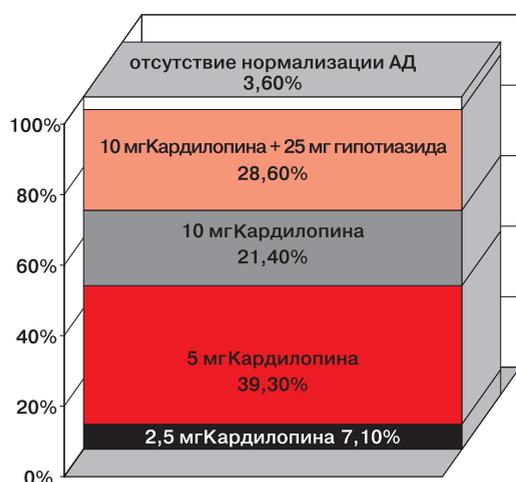


Рис. 2 Количество пациенток с нормализацией и отсутствием нормализации АД при приеме Кардилопина® и в комбинации с гипотиазидом.

На фоне терапии количество жалоб у включенных в исследование женщин значительно уменьшилось: одышка продолжала беспокоить только 2 пациенток (7,1%), ощущение «прилива» отмечала 1 больная (3,6%), жалобы отсутствовали у 25 (89,3%).

Переносимость терапии как хорошую оценили 27 больных (96,4%) из 28 участвовавших в исследовании до его окончания. Одна пациентка оценила переносимость терапии как

удовлетворительную из-за побочного эффекта в начале лечения в виде головной боли.

Согласно «Корректирующей пробе» достоверных различий объема активного внимания до и после лечения не удалось выявить ни в основной, ни в контрольной группах. Вероятно, это связано с недостаточной продолжительностью лечения. Однако у 19 пациентов основной группы (67,9%), получавших Кардилопин®, отмечено улучшение концентрации внимания; в контрольной группе улучшение имело место только у 14 пациенток (46,7%).

По методике «Расстановки чисел» улучшение внимания у больных, получавших Кардилопин®, наблюдалось у 17 женщин (60,7%), тогда как в группе сравнения положительные изменения произошли только у 13 (43,3%).

По данным шкалы HADS до лечения у 11 больных основной группы выявлены умеренно выраженная («субклиническая»), у 2 — выраженная («клинический уровень») тревога, у 7 пациенток — умеренная депрессия. Больных с выраженной депрессией в этой группе не было. Среди лечившихся эналаприлом, у 12 была диагностирована умеренно выраженная («субклиническая»), у 3 — выраженная («клинический уровень») тревога. У 6 пациенток наблюдалась умеренная («субклиническая») и у 1 — выраженная («клинический уровень») депрессия. После лечения Кардилопином® ни у одной пациентки не обнаружены депрессивные расстройства, уровень тревоги уменьшился более чем в 2,5 раза (таблица 2).

Достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение тревожности в основной группе было отмечено при

Таблица 2

Динамика показателей тревоги и депрессии (по данным Шкалы HADS) в ходе лечения Кардилопином® и эналаприлом (M±m)

Уровень тревоги и депрессии	Кардилопин® (n=28)		Эналаприл (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Умеренная тревога	11 (39,3%)	4 (14,3%)	12 (40%)	5 (16,7%)
Выраженная тревога	2 (7,1%)	1 (2,57%)	3 (10%)	1 (3,3%)
Умеренная депрессия	7 (25%)	-	6 (20%)	4 (13,3%)
Выраженная депрессия	-	-	1 (3,3%)	1 (3,3%)

тестировании по Шкале Тейлора: суммарный средний уровень тревожности у больных, принимавших Кардилопин®, до лечения составил  $29,5 \pm 3,02$  балла (высокий уровень тревожности), после лечения –  $22,3 \pm 1,89$  балла (средний уровень тревожности).

В группе сравнения различия в уровнях тревожности до ( $29,5 \pm 3,36$  балла) и после лечения ( $25,4 \pm 3,67$  балла) не имели статистической достоверности ( $p=0,413$ ).

Таким образом, Кардилопин® является эффективным препаратом, позволяющим контролировать АД у 67,8% женщин с мягкой и умеренной АГ при монотерапии и у 28,6% пациенток при использовании комбинации с 25 мг/сут. гипотиозида. Дополнительными свойствами препарата можно считать положительное влияние на психоэмоциональную сферу и функцию внимания. При применении Кардилопина® наблюдается высокая приверженность пациентов лечению и низкая частота побочных эффектов.

### Выводы

- У большинства больных (96,4%) лечение Кардилопином® позволило достичь це-

левого уровня АД, при этом монотерапия была эффективна в 67,8% случаев, а в 28,6% потребовалось сочетание Кардиолопина® с гипотиазидом в дозе 25 мг/сут.

- У одной больной не был достигнут целевой уровень АД, что можно объяснить отказом пациентки от комбинированной терапии, включающей диуретик.
- В ходе 12-недельного лечения побочные эффекты наблюдались редко: у 1 пациентки была отмечена головная боль и у 1 – претибиальные отеки.
- При лечении Кардилопином® в течение 3 месяцев отмечено значительное улучшение показателей концентрации внимания, достоверное снижение признаков тревоги и выраженное уменьшение степени депрессии по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл различных производителей.
- Требуется дальнейшего изучения в условиях большего числа обследуемых и более продолжительных сроков лечения вопрос о селективной направленности Кардилопина® на депрессивный спектр расстройств у женщин среднего возраста с мягкой и умеренной АГ.

### Литература

1. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. *Cons med* 2004; 6(18): 284-9.
2. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Халицкая Ю.В. Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого ритма от менархе до менопаузы. *Cons med* 2004; 6(18): 276-9.
3. Пляревский С.Р. Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. *Сердце* 2004; 3(6): 280-3.
4. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств. *Артер гипертензия* 2005; 11(3): 160-6.
5. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертензии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. *Cons med* 2005; 7(2): 14-8.
6. О.Д.Остроумова, Н.К.Корсакова, Ю.А.Баграмова, Н.А.Варако. Артериальная гипертензия и сосудистая деменция: влияние гипотензивной терапии на когнитивные функции у пожилых больных (клинические и фармакоэкономические аспекты). *Cons med* 2003; 5(5): 261-4.
7. Психологические тесты. Под ред. А.А.Карелина. Москва «Владос» 2002; 376-99.
8. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Самара «Байра» 1999.
9. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва «МИА» 2003; 328-36.

Поступила 26/05-2006