

Оценка влияния антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных изолированной систолической артериальной гипертензией

В.А.Айдарова, З.Т.Астахова, Ф.У.Канукова, М.М.Бесаева

ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ

Резюме. В ходе исследования изучались эффективность медикаментозной коррекции высоких цифр артериального давления (АД) современными группами гипотензивных препаратов, влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на показатели суточного мониторирования АД, а также приверженность больных проводимой антигипертензивной терапии, для чего методом открытой простой рандомизации были сформированы 3 группы: 1-ю составили 21 пациент с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и 22 больных систолидиастолической артериальной гипертензией (СДАГ) – все они получали монотерапию антагонистами кальция (амлодипин по 10 мг/сут); 2-я группа – 16 больных ИСАГ и 24 больных СДАГ – получала монотерапию периндоприлом (2 мг/сут) и 3-я группа – 17 пациентов с ИСАГ и 14 больных СДАГ – получала комбинированную терапию с использованием препарата нолипрел (Servier) с фиксированной комбинацией периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Эффективность терапии оценивалась прежде всего по снижению абсолютных цифр АД, причем принималось во внимание снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД), неконтролируемое падение которого, согласно данным литературы, у пожилых больных может иметь фатальные последствия.

Кроме того, оценка производилась на основании временных и скоростных данных суточного мониторирования АД (вариабельности САД и ДАД, скорости утреннего повышения, степени ночного снижения) до начала и через 12 нед терапии. В результате исследования установлено, что суточное мониторирование АД обеспечило объективную оценку и контроль качества медикаментозной коррекции АД. При лечении нолипрелом удалось достоверно снизить как средние цифры значений САД, так и его временные и скоростные индексы. Причем отмечалась выраженная динамика показателей САД без существенного снижения ДАД, что приобретает особое значение у больных, страдающих ИСАГ.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, суточное мониторирование артериального давления.

Assessing the impact of antihypertensive therapy on ambulatory blood pressure monitoring in patients with isolated systolic hypertension

V.A.Aydarova, Z.T.Astakhova, F.U.Kanukova, M.M.Besaeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

Summary. The study examined the effectiveness of drug correction of high numbers of blood pressure (BP) by means of modern groups of antihypertensive drugs, the effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on circadian BP monitoring, and a commitment to patients of antihypertensive therapy, based on the opened simple randomization three groups were formed: 1st comprised of 21 patients with isolated systolic hypertension (ISAH) and 22 patients with systolic-diastolic hypertension (SDAH) – they all received monotherapy with calcium antagonists (amlodipine 10 mg/day); group 2 – of 16 ISAH patients and 24 SDAH patients – who received monotherapy with perindopril (2 mg/day) and the third group – of 17 patients with ISAH and 14 patients with SDAH – who received combination therapy with the drug nolicrel (Servier) with a fixed combination of perindopril (2 mg) and indapamide of 0,625 mg. Treatment efficacy was assessed primarily to reduce the absolute numbers of BP, and taken into account as a reduction in systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP), uncontrolled drop of which, according to the literature, in elderly patients can have fatal consequences.

Key words: isolated systolic hypertension, antihypertensive therapy, BP monitoring.

Сведения об авторах

Айдарова Виктория Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

Астахова Замира Татарбековна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

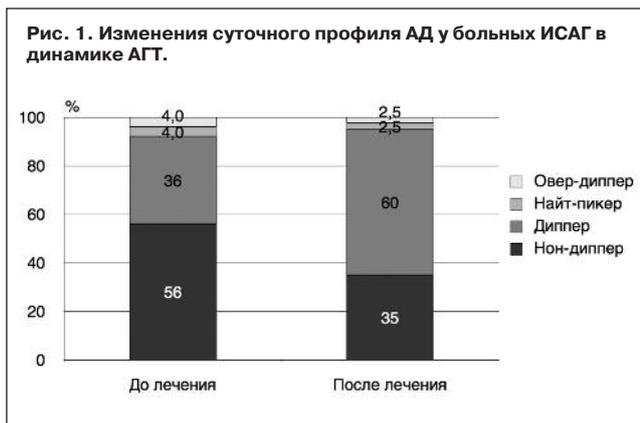
Канукова Фариза Умарбековна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА.

E-mail: fariza.kanukova@yandex.ru

Бесаева Мадина Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

Артериальная гипертензия (АГ), в том числе у пациентов пожилого возраста, остается наиболее актуальной и основополагающей проблемой кардиологии. Распространенность ее среди населения старших возрастных групп достигает 86% [1–3], до 2/3 пожилого населения страдают изолированным повышением систолического артериального

давления – АД (САД) [4, 5]. Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), согласно последним исследованиям (HYVET Study Group, 2008), тесно коррелирует с высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (инсульты, инфаркты), приводящих к инвалидизации и высокой смертности больных. До сих пор врачи в силу



клинической инерции не уделяют должного внимания этой когорте пациентов, в том числе не проводят антигипертензивную терапию (АГТ) согласно современным протоколам лечения гипертонической болезни [6].

Мониторинг суточного профиля АД, согласно данным литературы [7, 8], позволил выявить особенности циркадного ритма АД при гипертонической болезни с оптимизацией гипотензивной терапии. Несомненно, актуальны подобные исследования и при ИСАГ, так как до сих пор недостаточно данных о наиболее оптимально действующих антигипертензивных препаратах, способных избирательно снижать САД и не вызывающих при этом падения диастолического АД (ДАД). Исследования подобного рода представляют тем больший интерес, что именно ишемические сердечно-сосудистые осложнения (инсульты, инфаркты), развивающиеся при неконтролируемом снижении ДАД, и приводят к высокой степени инвалидизации и смертности среди населения пожилого и старческого возраста.

Целью исследования явилось изучение эффективности медикаментозной коррекции высоких цифр АД современными группами гипотензивных препаратов, в том числе с фиксированной комбинацией, и приверженности больных ИСАГ проводимой АГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 114 больных пожилого возраста, страдающих АГ на протяжении 5–13 лет. Методом открытой простой рандомизации были сформированы 3 группы: 1-ю составили 21 пациент с ИСАГ и 22 больных систолической артериальной гипертензией (СДАГ) – все они получали монотерапию антагонистами кальция (амлодипин по 10 мг/сут); 2-я группа – 16 больных ИСАГ и 24 больных СДАГ – получала монотерапию периндоприлом (2 мг/сут) и 3-я группа – 17 пациентов с ИСАГ и 14 больных СДАГ получали комбинированную терапию с использованием препарата нолипрел (Servier) с фиксированной комбинацией периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Больные ИСАГ и СДАГ были сопоставимы по полу и возрасту.

Обязательным условием включения было добровольное согласие пациента. Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК), постоянной формой мерцательной аритмии, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до включения в ис-

следование, с пороками сердца, сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в анамнезе.

Курс лечения продолжался в течение 12 нед, суточную дозу препаратов назначали после титрования под контролем системного АД и пульса. В течение всего периода исследования пациенты вели дневник оценки самочувствия, самоконтроля АД и пульса. До лечения, в ходе его и в конце 12-й недели лечения нолипрелом больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Эффективность терапии оценивалась прежде всего по снижению абсолютных цифр АД, причем принималось во внимание снижение как САД, так и ДАД, неконтролируемое падение которого у пожилых больных может иметь фатальные последствия, согласно данным литературы. Кроме того, оценка производилась на основании временных и скоростных данных СМАД (вариабельности САД и ДАД – ВСАД, ВДАД, скорости утреннего повышения – СУП, степени ночного снижения – СНС) до начала и через 12 нед терапии.

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде M±m. Разница показателей между группами оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей и головокружения, одышки и сердцебиения при физических нагрузках, повышение физической активности уже в конце 1-го месяца (через 4 нед) лечения. Результаты СМАД, демонстрирующие динамику АД в целом по группе пожилых больных АГ через 12 нед гипотензивной терапии, представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, у больных ИСАГ и СДАГ на фоне гипотензивной терапии произошло улучшение показателей мониторирования АД; уже через 4 нед лечения наметились тенденции к увеличению показателей ВСАД и ВДАД и их нормализация – через 12 нед медикаментозной коррекции АГ; через 4 нед лечения выявлено увеличение показателя СНС АД, что свидетельствовало об увеличении числа больных-«дипперов» (с 33 до 51% больных), а через 12 нед произошли нормализация показателя СНС САД ($p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения) и увеличение показателя СНС ДАД ($p > 0,05$).

Анализ данных СМАД у больных ИСАГ показал достоверное уменьшение как среднего дневного АД – АД_{ср} ($\Delta = -14,8 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), так и ночного АД_{ср} ($\Delta = -11,2 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), и значительное улучшение суточного профиля АД (рис. 1), т.е. из 55,6% «нон-дипперов» до лечения после лечения осталось 35,0%, снизилось число «найт-пикеров» и «овер-пикеров», за счет чего увеличилось число больных с нормальным профилем АД, т.е. группа «дипперов» ($p < 0,01$).

При сравнительном анализе эффективности гипотензивной терапии амлодипином (1-я группа) и периндоприлом (2-я группа) у больных СДАГ и ИСАГ было установлено, что у пациентов с ИСАГ периндоприл вызывал высокодостоверное снижение днев-

Таблица 1. Изменения показателей СМАД у пожилых больных АГ в динамике АГТ (M±m)

Показатели СМАД	До лечения (n=114)	Через 4 нед (n=104)	Через 12 нед (n=89)
ВСАД (день), мм рт. ст.	11,0±1,2	13,1±0,8	14,5±2,2
ВДАД (день), мм рт. ст.	8,7±0,7	9,1±3,2	12,7±1,4
ВСАД (ночь), мм рт. ст.	10,8±2,3	12,1±1,1	13,9±0,9
ВДАД (ночь), мм рт. ст.	7,7±3,8	10,0±2,7	11,9±1,8
СУП САД, мм рт. ст./ч	12,1±3,4	11,8±2,7	7,9±1,9
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	13,6±1,7	12,0±3,1	8,7±2,1
СНС САД, %	6,9±2,1	9,2±2,9	13,4±1,7*
СНС ДАД, %	7,1±3,2	8,7±4,3	9,4±1,2
ЧСС (день), уд/мин	79,6±9,1	74,5±6,4	71,2±2,6
ЧСС (ночь), уд/мин	71,1±5,5	68,8±2,3	63,1±3,3

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений. * $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Таблица 2. Динамика АД на фоне антигипертензивной монотерапии у больных ИСАГ (M±m)

Показатели		Дневное САДср, мм рт. ст.	Дневное ДАДср, мм рт. ст.	Ночное САДср, мм рт. ст.	Ночное ДАДср, мм рт. ст.
1-я группа (n=21)	До лечения	161,2±4,8	81,3±4,4	145,8±5,7	72,2±3,9
	После лечения	140,9±3,3**	69,6±5,1	126,4±3,5**	61,1±4,0*
	Δ, %	12,6±2,7	14,4±3,8	13,8±2,7	15,2±2,2
2-я группа (n=16)	До лечения	152,8±3,4	78,6±2,2	135,3±2,7	70,1±3,6
	После лечения	134,1±2,3***	70,5±2,1*	126,4±3,5	65,2±4,0
	Δ, %	12,6±1,9	10,1±1,3	7,1±1,8	7,4±2,2

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с показателем до лечения.

Таблица 3. Динамика САД и ДАД в разные периоды суток на фоне терапии нолипрелом у больных ИСАГ

Показатели	Среднесуточное САД, мм рт. ст.	Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	Дневное САДср, мм рт. ст.	Дневное ДАДср, мм рт. ст.	Ночное САДср, мм рт. ст.	Ночное ДАДср, мм рт. ст.
До лечения	148,7±3,1	78,8±1,6	151,6±2,9	83,3±4,7	139,1±3,6	75,8±2,1
Через 12 нед лечения	124,7±3,0	73,1±2,7	130,9±2,3	76,4±2,1	117,9±4,3	69,9±3,2
Δ, %	-16,2	-7,4	-13,9	-8,4	-15,8	-7,8
Достоверность различий, <i>p</i>	<0,001	н/д	<0,001	н/д	<0,001	н/д

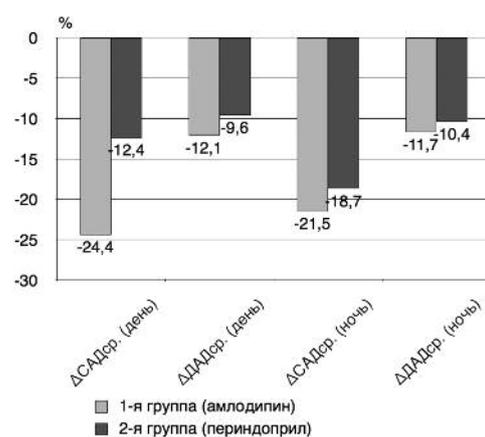
ных значений САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,05$), но практически не влиял на ночные значения САД и ДАД, что следует расценивать как благоприятный эффект лечения, так как значительное ночное снижение ДАД у пожилых больных, по данным литературы [6–8], ухудшает их прогноз (табл. 2). Амлодипин вызывал достоверное снижение как дневных, так и ночных значений АД.

При сравнительном анализе динамики АД у больных СДАГ, получавших амлодипин и периндоприл, было установлено достоверное снижение дневных и ночных показателей САД и ДАД (рис. 2).

Следует отметить, что не было выявлено достоверных отличий в СНС САД и ДАД между 1 и 2-й группой больных СДАГ, получавших, соответственно, амлодипин и периндоприл, но степень снижения САД в дневное время была значимо выше при приеме амлодипина (в 2 раза). Таким образом, как наглядно представлено на рис. 2, АГТ амлодипином у больных СДАГ была более эффективна в сравнении с периндоприлом. Однако в выборе препарата для медикаментозной терапии больных ИСАГ, согласно полученным данным (см. табл. 2), следует, по-видимому, отдавать предпочтение периндоприлу, так как он в меньшей степени в сравнении с амлодипином снижал ДАД, особенно в ночное время.

Нормализация АД по результатам СМАД через 12 нед медикаментозной терапии была достигнута у 62,4% больных ИСАГ и 67,9% пациентов со СДАГ. Следует отметить, что окончательную (максимальную)

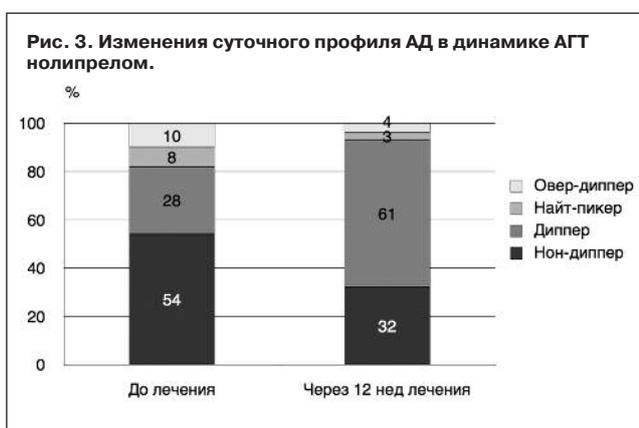
Рис. 2. Динамика показателей АД у больных СДАГ через 12 нед лечения.



дозу принимали 70,3% больных ИСАГ и 80,4% больных СДАГ, остальные пациенты снижали принимаемую дозу препарата до удовлетворительно переносимой и эффективной в результате появления побочных эффектов лекарственной терапии (кашель, отеки, эпизоды постуральной гипотензии и т.д.). Только 5 пациентов (6% всех больных 1 и 2-й групп) вынуждены были прекратить прием препаратов из-за некупирующегося кашля, выраженной гипотензии и тахикардии.

Таблица 4. Динамика некоторых показателей СМАД у больных ИСАГ на фоне терапии нолипрелом (M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность различий, p
ВСАД (день), мм рт. ст.	20,8±0,6	16,4±1,3	<0,05
ВДАД (день), мм рт. ст.	9,3±1,7	12,9±1,4	н/д
Нагрузка САД (день), %	70,0±4,6	46,9±6,0	<0,01
Нагрузка ДАД (день), %	28,4±6,2	20,1±6,2	н/д
ВСАД (ночь), мм рт. ст.	18,3±2,4	15,7±1,8	н/д
ВДАД (ночь), мм рт. ст.	8,7±0,5	11,6±0,8	н/д
Нагрузка САД (ночь), %	81,8±9,2	45,9±5,5	<0,01
Нагрузка ДАД (ночь), %	16,1±3,6	9,4±2,8	н/д
Величина УП САД, мм рт. ст.	29,3±4,4	14,3±5,3	<0,05
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	14,8±3,7	17,1±4,2	н/д
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,4±1,6	7,9±2,5	<0,01
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	11,6±1,4	6,0±1,6	<0,05
СИ (СНС САД), %	6,5±2,3	15,7±2,0	<0,01
СИ (СНС ДАД), %	7,0±1,8	15,8±2,6	<0,05



Учитывая, что не у всех больных удалось достичь нормализации суточного профиля АД в результате монотерапии и более мягкого действия на показатели ДАД периндоприла, было проведено сравнительное изучение влияния комбинированной терапии препаратом с фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид. По результатам СМАД было установлено достоверное улучшение суточного профиля АД – по показателю СНС АД в динамике лечения выявлено следующее перераспределение больных с разными нарушениями циркадного ритма до лечения (рис. 3).

Если исходно преобладали больные с недостаточным снижением АД в ночные часы, то на фоне лечения число таких больных снизилось, а число пациентов, имеющих нормальный суточный ритм, увеличилось более чем в 2 раза. Кроме того, практически вдвое уменьшилось число больных с парадоксальным подъемом АД и чрезмерным падением АД в ночные часы.

Согласно данным исследования (табл. 3), у больных ИСАГ произошло достоверное снижение САД: на 16,2% – среднесуточного, на 13,9% – среднедневного и на 15,8% – ночного САД. Изменения ДАД были менее выраженными и недостоверными (н/д), что свидетельствует о возможности использования нолипрела в лечении больных ИСАГ для медикаментозной коррекции высоких цифр САД без существенно влияния на цифры ДАД.

При более детальном изучении изменений циркадного ритма АД на фоне лечения нолипрелом у больных ИСАГ через 12 нед комбинированной терапии

выявлены нормализация ВСАД (в норме ВСАД днем и ночью в пределах 15 мм рт. ст.) и тенденция к нормализации ВДАД (в норме ВДАД днем в пределах 14, ночью – 12 мм рт. ст.). Установлено достоверное снижение систолической нагрузки давлением в дневные и ночные часы, причем в ночное время уменьшение показателя было более выраженным – на 43,9±3,7%, в период бодрствования нагрузка САД снизилась на 32,9±1,4%. В то же время снижение индекса времени ДАД, как и абсолютных значений ДАД, было менее выраженным (табл. 4). На фоне терапии нолипрелом не было зарегистрировано существенной динамики показателей величины утреннего подъема (УП) САД и ДАД, однако в клинической практике большее значение имеет показатель, характеризующий СУП АД (в норме менее 10 мм рт. ст./ч). В динамике лечения была установлена нормализация СУП САД и ДАД – снижение до 7,9±2,5 и 6,0±1,6 мм рт. ст. соответственно (p<0,01), что, несомненно, свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

Суточный профиль АД после 12 нед лечения нормализовался у 72,5% больных ИСАГ – суточный индекс (СИ) САД достоверно увеличился с 6,5±2,3 до 13,7±2,0 мм рт. ст. (p<0,01), а ДАД – с 7,0±1,8 до 12,8±2,6 мм рт. ст. (p<0,05).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что даже в течение 4 нед лечение периндоприлом 2 мг в комбинации с индапамидом в дозе 0,625 мг больных ИСАГ приводит к положительной динамике показателей АД, что подтвердилось при СМАД. При лечении нолипрелом удалось достоверно снизить как средние цифры значений САД, так и временной индекс САД. Существенно уменьшилась СУП САД. Кроме того, у значительной части пациентов зафиксированы достоверные изменения СИ АД, свидетельствующие о нормализации суточного ритма. Такие свойства изучаемого препарата расширяют возможности лечения с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ пожилого и старческого возраста. Причем отмечалась выраженная динамика показателей САД без существенного снижения ДАД, что приобретает особое значение у больных, страдающих ИСАГ.

СМАД обеспечило объективную оценку и контроль качества медикаментозной коррекции АД, в том числе с использованием в лечении препаратов пролонгированного действия как в виде монотерапии, так и в комбинации, что позволяет рекомендовать его для

более широкого использования в практическом здравоохранении для решения вопросов экспертизы и прогноза заболевания.

Литература

1. Кобалава ЖД, Котовская Ю.В. Особенности артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Sovs. Med.* 2006; 6 (12): 565–70.
2. Остроумова ОД, Мамаев ВИ, Абакумов Ю.Е. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. *Sovs. Med.* 2003; 5 (5): 2–5.
3. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии. *Сердце.* 2008; 3: 5–11.
4. Шальнова СА. Эпидемиология артериальной гипертензии в России: портрет больного. *Артериальная гипертензия.* 2008; 2: 5–7.
5. Gradman AH. Role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension in patients aged or 65 years. *Drugs Aging* 2009; 26 (9): 751–67.
6. Кисляк ОА. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное дело.* 2007; 2: 1–7.
7. Thijs L, Den Hond E, Nawrot T et al. Prevalence, pathophysiology and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 761–95.
8. Uzunian TG, Boroian RG, Zelvian PA. Antihypertensive treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension. *Kardiologija* 2008; 48 (12): 59–64.