

УДК 616.12-008.331.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОНИТОРИРОВАНИЯ СУТОЧНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Осипова О.А., ¹Суязова С.Б., ²Власенко М.А., ²Годлевская О.М.

¹«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²«Харьковская медицинская академия последипломного образования»,
Харьков, e-mail: ogodlevska@mail.ru

Проведена сравнительная оценка эффективности гипотензивного действия периндоприла и лозартана калия у больных гипертонической болезнью II–III стадии на фоне хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса по данным суточного мониторирования артериального давления (АД). Влияние лечения периндоприлом на суточный ритм АД приводило к снижению диастолического АД преимущественно в ночное время и в меньшей степени систолического АД, что приводило к увеличению количества больных с реакцией АД типа dipper. В группе лечения лозартаном калия отмечено достоверное изменение вариабельности АД и снижение количества больных с суточным профилем АД систолического типа non-dipper, увеличение количества больных с реакцией типа dipper как для систолического АД, так и диастолического АД. При сравнении групп, получающих терапию периндоприлом и лозартаном калия, отмечена тенденция к увеличению числа лиц с нормальным профилем АД у пациентов, леченных периндоприлом, а также тенденция к увеличению количества пациентов с чрезмерным снижением АД ночью (over-dipper), что, возможно, способствует ночному уменьшению перфузии жизненно важных органов и ухудшению их функционального состояния.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, периндоприл, лозартан калия

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS 24-HOUR BLOOD PRESSURE AMBULATORY MONITORING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

¹Osipova O.A., ¹Suyazova S.B., ²Vlasenko M.A., ²Godlevskaya O.M.

¹«Belgorod State National Research University», Belgorod, e-mail: osipova_75@inbox.ru;

²«Kharkov medical academy of postdegree education», Kharkov, e-mail: ogodlevska@mail.ru

We carried out a comparative appraisal of pharmacological efficiency of hypotensive treatment. Studied action perindopril and losartan a potassium at patients with an idiopathic hypertension of the II-III stage and a chronic heart failure of the II-III functional class by results indicators 24-hour blood pressure ambulatory monitoring (ABPM). In group of patients accepting perindopril changes were observed: the daily rhythm of a blood pressure (BP) decreased at the expense of a diastolic BP mainly at night and to a lesser extent a systolic BP. It led to augmentation of number of patients with dipper hypertension. In group of treatment losartan a potassium authentic change of variability AP and depression of number of patients with a daily profile of the systolic non-dipper hypertension type is noted. Augmentation of number of patients with dipper reaction (systolic BP and diastolic BP). At comparison of groups receiving therapy perindopril and losartan a potassium it is noted: augmentation of patients with the AP normal profile treated perindopril, however there is a tendency to augmentation of number of patients with excessive depression of a AP at night (over-dipper), that is possible, promotes night decrease of perfusion of vitals and deterioration of their functional condition.

Key words: hypertensive disease, ambulatory blood pressure monitoring, perindopril, losartan

В последние годы крупномасштабные исследования показали, что антигипертензивная терапия позволяет существенно снизить риск сосудистых осложнений АГ (острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), гипертензивной нефропатии), улучшить состояние органов-мишеней и даже способствовать их обратному развитию [5].

Использование суточного мониторирования артериального давления (СМАД) позволяет выделить и индивидуализировать изменения суточного профиля АД (СПАД): обнаружение высоких абсолютных значений, степени ночного снижения (СНС) артериаль-

ного давления (АД) и нагрузки давлением [2]. Это диктует необходимость коррекции указанных нарушений СПАД, которые ассоциируются с поражением органов-мишеней, и изучение возможности восстановления нарушенного СПАД при применении отдельных антигипертензивных средств даже в пределах, казалось бы, однозначного фармакодинамического действия [4].

Цель исследования. Сравнительная оценка эффективности гипотензивного действия периндоприла и лозартана калия у больных гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадии на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–III функционального класса (ФК) по данным СМАД.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 59 больных ГБ II–III стадии в возрасте 50–60 лет (табл. 1). Давность заболевания колебалась 5,0; 16,0 лет. ХСН II ФК была установлена у 37 пациентов и III ФК у 22 больных. Диагноз ГБ был установлен на основании критериев Комитета экспертов ВОЗ и верифицирован в условиях стационара с применением дополнительных методов исследования, которые позволяли исключить симптоматические АГ [4]. Проведение исследования одобрено этическим комитетом, пациенты подписывали информированное согласие. Критерии невключения в исследование: нарушения ритма в виде частых желудочковых и наджелудочковых экстрасистол (более 6 мин), постоянная фибрилляция предсердий; сопутствующие тяжелые заболевания печени, почек и органов дыхания с наличием дыхательной недостаточности, онкологические заболевания. Всем пациентам проводилось рутинное клинико-лабораторно-инструментальное обследование, включавшее физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиографию, СМАД.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных больных АГ

Характеристика больных N	Леченые периндоприлом	Леченые лозартаном калия
	37	22
Возраст, лет	54 (50; 59)	58 (54; 60)
Мужчины	22 (59,4%)	13 (59,1%)
Женщины	15 (40,5%)	9 (40,9%)
Длительность лет АГ	8,0 (3,0; 12,0)	12,0 (5,0; 12,0)
<i>Стадия АГ:</i>		
2 стадия	25 (67,6%)	11 (50,0%)
3 стадия	12 (32,4%)	11 (50,0%)
<i>Степень АГ:</i>		
2 степень	28 (75,7%)	16 (72,7%)
3 степень	9 (24,3%)	6 (27,3%)
ИБС	30 (81,1%)	12 (54,5%)
Перенесенный ИМ	7 (18,9%)	4 (18,2%)
Перенесенный инсульт	6 (16,2%)	4 (18,2%)
<i>ХСН</i>		
II ФК	29 (78,4%)	8 (36,4%)
III ФК	8 (21,6%)	14 (63,6%)

Применялся регистратор АВРМ-04 («Meditech», Венгрия). Регистрация АД днем (6–24 ч) проводилась через 15 мин, ночью (24–6 ч) – через 30 мин. Средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали за 24 часа, периоды бодрствования (с 6 до 24 часов) и сна (с 24 до 6 часов). Частота повышения АД при мониторинговании («нагрузка давлением») оценивалась по индексу времени, определяемому как процент измерений АД, во время которых величина АД превышала пороговые значения: 140/90 мм рт. ст. для периода бодрствования и 120/80 мм рт. ст. для ночного времени. В качестве показателя вариабельности АД (ВАД) рассчитывали стандартное отклонение САД и ДАД за 24 ч и отдельно для дневного и ночного времени. СПАД оценивали по перепаду АД «день-ночь» и СНС АД, которая определяется как отношение разницы между средними величинами АД в период бодрствования и сна к средним дневным значениям АД, выраженное в процентах. За нормальную СНС АД принимали значения более 10 и менее 20%.

Систематическую антигипертензивную терапию больные на момент взятия в исследование не получали. Для проведения плановой гипотензивной терапии после проведения СМАД пациенты были рандомизированы методом случайной выборки в группы приема периндоприла (Перинева, КРКА) или лозартана калия (Лозап, Зентива). Периндоприл назначался в дозе 5 мг с повышением до 10 мг в сутки в течение 7 дней. Начальная доза лозартана калия составила 25 мг с последующим увеличением на 7 день до 50 мг 2 раза в сутки. Повторная оценка СМАД проводилась через 28 недель после начала лечения.

Статистические расчеты проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Данные приведены в виде медианы 25 и 75% квартилей (Me [Me(n)–Me(v)]). Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий, с непараметрическим распределением – критерий Манна-Уитни. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену, для выявления различий по конкретным параметрам в отдельных группах использовали метод линейных контрастов Шеффе, при сравнении частоты неблагоприятных изменений СС системы – точный критерий Фишера [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ показателей СМАД у больных, леченных периндоприлом и лозартаном калия, показал следующее (табл. 2). Лечение периндоприлом сопровождалось уменьшением САД суточного и дневного АД на 17,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходным, ночного АД на 22,5% ($p < 0,0001$). В такой же мере отмечено снижение ДАД суточного и дневного АД на 18,3 и 17,6% ($p < 0,0001$) соответственно, в то же время как ночной уровень ДАД снижился на 27,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходным. При этом ВАД как систолического (ВСАД), так и диастолического (ВДАД) и пульсового (ПАД) давления была более значительна в ночное время, ее уменьшение в ночное время для систолического составило 26,7% ($p = 0,004$) и диастолического 20,0% ($p = 0,045$). Эти изменения сопровождалось уменьшением количества больных с суточным типом САД non-dipper на 24,3% увеличением больных с профилем dipper на 27,0%, уменьшением night-peaker на 5,4% и увеличением over-dipper на 2,7%; СПАД диастолического давления также увеличился за счет группы больных с dipper на 18,9% ($p < 0,01$) и уменьшился за счет non-dipper на 13,5%, night-peaker – 2,7% и over-dipper 2,7%. Таким образом, влияние лечения периндоприла на суточный ритм АД приводило в первую очередь к снижению ДАД и ПАД преимущественно в ночное время и в меньшей степени САД, что приводило к увеличению количества больных с реакцией АД типа dipper. Эти изменения свидетельствуют об улучшении функционирования вазодилататорных механизмов регуляции сосудистого тонуса.

Таблица 2

Показатели СМАД (мм рт. ст.) при лечении периндоприлом и лозартаном калия

Показатели СМАД (мм рт. ст.)	Периндоприл (n = 37)	Лозартан калия (n = 22)
АД сут:		
Исходный уровень	148,0 (139,0; 159,0)	161,5 (144,0; 168,0)
После лечения	122,5 (118,0; 125,0)	120,0 (120,0; 127,0)
Изменения (%)	-17,2% < 0,0001	-25,7% < 0,0001
САД дневное:		
Исходный уровень	152,0 (143,0; 166,0)	165,0 (150,0; 179,0)
После лечения	126,0 (122,0; 132,0)	126,0 (115,0; 131,0)
Изменения (%)	-17,1% < 0,0001	-23,6% < 0,0001
САД ночное:		
Исходный уровень	142,5 (132,0; 148,0)	149,0 (134,0; 150,0)
После лечения	110,5 (107,0; 116,0)	111,0 (108,0; 123,0)
Изменения (%)	-22,5% < 0,0001	-25,5% < 0,0001
ДАД суточное:		
Исходный уровень	90,0 (83,0; 93,0)	95,0 (87,0; 96,0)
После лечения	73,5 (65,0; 76,0)	69,0 (62,0; 74,0)
Изменения (%)	-18,3% < 0,0001	-27,4% < 0,0001
ДАД дневное:		
Исходный уровень	94,0 (85,0; 99,0)	99,0 (92,0; 106,0)
После лечения	77,5 (72,0; 83,0)	73,0 (70,0; 78,0)
Изменения (%)	-17,6% < 0,0001	-26,3% < 0,0001
ДАД ночное:		
Исходный уровень	81,0 (73,0; 84,0)	81,0 (77,0; 89,0)
После лечения	59,0 (57,0; 67,0)	66,0 (52,0; 71,0)
Изменения (%)	-27,2% < 0,0001	-18,5% < 0,0001
ПАД суточное:		
Исходный уровень	63,5 (58,5; 68,5)	69,0 (64,0; 71,0)
После лечения	48,0 (45,0; 53,0)	52,0 (48,5; 56,0)
Изменения (%)	-24,4% < 0,0001	-24,6% < 0,0001
ПАД дневное:		
Исходный уровень	61,0 (56,0; 65,0)	68,0 (64,0; 73,0)
После лечения	48,0 (45,0; 52,0)	52,5 (47,5; 54,0)
Изменения (%)	-21,3% < 0,0001	-22,8% < 0,0001
ПАД ночное:		
Исходный уровень	64,0 (57,0; 71,0)	67,0 (62,0; 68,0)
После лечения	49,0 (44,0; 53,0)	51,5 (46,0; 57,5)
Изменения (%)	-23,4% < 0,0001	-23,1% < 0,0001
ВСАД суточное:		
Исходный уровень	16,0 (14,0; 19,0)	19,0 (16,0; 25,0)
После лечения	14,0 (12,0; 16,0)	13,0 (12,5; 16,0)
Изменения (%)	-12,5% 0,037	-31,6% < 0,0001
		$P_{1-2} = 0,040$
ВСАД дневное:		
Исходный уровень	15,0 (13,0; 20,0)	16,5 (15,0; 24,0)
После лечения	12,0 (11,0; 14,0)	13,0 (11,5; 13,5)
Изменения (%)	-20,0% 0,008	-18,8% 0,003
ВСАД ночное:		
Исходный уровень	15,0 (13,0; 18,0)	13,5 (12,0; 16,0)
После лечения	11,0 (9,0; 14,0)	12,0 (10,5; 16,0)
Изменения (%)	-26,7% 0,004	-11,1%
ВДАД суточное:		
Исходный уровень	14,0 (12,0; 16,0)	13,5 (10,0; 18,0)
После лечения	13,0 (11,0; 14,0)	12,5 (11,5; 13,0)
Изменения (%)	-7,1%	-7,4%
ВДАД дневное:		
Исходный уровень	13,0 (10,0; 15,0)	12,5 (10,0; 15,0)
После лечения	11,0 (10,0; 13,0)	10,5 (9,0; 11,5)
Изменения (%)	-15,4%	-16,0% 0,043
ДАД ночное:		
Исходный уровень	10,0 (8,0; 14,0)	9,0 (8,0; 11,0)
После лечения	8,0 (7,0; 11,0)	10,0 (9,0; 11,0)
Изменения (%)	-20,0% 0,045	+11,1%
		$P_{1-2} = 0,0003$

Сравнительная оценка влияния лозартана калия на показатели СМАД показала, что САД суточное уменьшалось по сравнению с исходным на 25,7% ($p < 0,0001$), из которого дневное на 23,6% ($p < 0,0001$), ночное на 25,5% ($p < 0,0001$), ДАД суточное на 27,4%, ДАД дневное на 26,3%. ДАД ночное на 18,5% ($p = 0,003$) и пульсовое АД: суточное на 24,6% ($p = 0,0006$), дневное на 22,8% ($p = 0,0004$), ночное на 23,1% ($p = 0,003$). Положительная динамика влияния лозартана калия на уровень АД в течение суток свидетельствовала также о приросте показателя суточного ВСАД и дневного ВДАД до 31,6% и на 16,0% соответственно. Эти изменения сопровождались достоверными изменениями ВАД в сравнении с группой больных, леченных периндоприлом и снижением количества больных со СПАД систолического типа non-dipper до 45,5% ($p = 0,027$) между группой больных леченных периндоприлом, и лозартаном при увеличении количества больных с реакцией типа dipper до 62,2 и 56%, как для САД так и ДАД.

Таким образом, сравнительная оценка гипотензивного эффекта периндоприла и лозартана калия позволяет утверждать, что сниженный СПАД более благоприятен при лечении периндоприлом и сопровождается уменьшением ВАД в течение суток. Гипотензивный эффект лозартана калия более значительный в дневное и ночное время, но сопровождается более высокой суточной ВАД, а так же перестройка СПАД с увеличением количества больных типа dipper достоверно меньше по сравнению с периндоприлом.

В лечении ГБ особое внимание уделяется профилактике и предотвращению прогрессирования поражения органов-мишеней: миокарда, мозга и почек, что лежит в основе снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Рекомендации по использованию медикаментозных средств для лечения АГ предусматривают снижение АД до целевых уровней и использование гибкого режима медикаментозной терапии, которая зависит от исходной величины АД и сопутствующих заболеваний. Предпочтение отдается использованию минимального количества медикаментозных средств и оптимальных терапевтических доз. При лечении АГ достижение целевых значений АД возможно и при использовании монотерапии.

В целом по современным взглядам существуют два подхода к медикаментозному лечению: монотерапия и использование низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или доз лекарственных препаратов при

необходимости. Основываясь на современных концепциях, предъявляемых стратегии лечения АГ, в нашем исследовании использована монотерапия, как начальный этап медикаментозного лечения. Использование комбинированного лечения при наличии ГБ II и III степени или переход на комбинированную терапию при отсутствии или недостаточном эффекте, но эти больные не вошли в исследование. Вместе с тем точкой приложения гипотензивной терапии должны быть как абсолютный уровень АД, так и его нестабильность в течение суток. Последствие в виде фатальных и нефатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы обусловлены прогрессирующими структурно-функциональными изменениями сердца и сосудов [1]. Ремоделирование миокарда и сосудистой стенки артерий уменьшают их способность к изменению артериального давления тонического воздействия на них. Последнее вместе с увеличением соотношения толщины стенок сосудов к просвету артерий, повышением их жесткости и уменьшением их количества создают условия для возникновения острых расстройств местной гемодинамики [6]. Изменения артерий при АГ связаны с суточной ВАД. Изменения циркадного ритма АД могут приводить к патологическим гипертензивным реакциям, которые заканчиваются фатальными событиями [5]. В связи с чем направление медикаментозной коррекции АГ с целью снижения уровня артериального давления и увеличения частоты лиц с суточной реакцией типа dipper представляются весьма перспективными для уменьшения сосудистых фатальных и нефатальных событий [4]. Это касается в первую очередь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, таких как периндоприл. Таким образом, у больных АГ развиваются изменения СПАД, определяющие повышенную нагрузку на органы-мишени с выраженными повреждениями последних. Причины нарушения суточного ритма АД до конца не выяснены. Нельзя исключить роль индивидуальных особенностей патогенетических механизмов АГ, в том числе нарушения нейрогуморальной регуляции – искажения суточного ритма АД под влиянием активации ренин-ангиотензиновой и симпатoadrenalовой систем, дисфункции вазорегулирующей функции эндотелия, генетических факторов [2].

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией II–III стадии отмечено достоверное повышение средних суточных, дневных и ночных величин АД, индекса времени ги-

пертензии, нагрузки давлением, уменьшение степени снижения ночного АД.

2. Обнаружена высокая лабильность СПАД с наличием высокой вариабельности и высоким утренним подъемом АД, что может быть предиктором возникновения острых сердечно-сосудистых и мозговых катастроф.

3. При сравнении групп больных АГ, получающих терапию периндоприлом и лозартаном калия, отмечена тенденция к увеличению числа лиц с нормальным профилем АД у пациентов, леченных периндоприлом: и тенденция к увеличению количества пациентов с чрезмерным снижением АД ночью (*over-dipper*), что, возможно, способствует ночному уменьшению перфузии жизненно важных органов и ухудшению их функционального состояния.

4. Гипотензивный эффект лозартана калия более значительный в дневное и ночное время, но сопровождается более высокой суточной вариабельностью АД, а также перестройка суточного профиля АД с увеличением количества больных типа *dipper* достоверно меньше по сравнению с периндоприлом.

Список литературы

1. Гиляревский С.Р. Доказательные основания для применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензина II с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце. – 2009. – Т. 8, № 6 (50). – С. 309–315.

2. Кобалава, Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов. – М.: РЕАФАРМ, 2004. – 384 с.

3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.

4. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / Кардиоваскул. Терапия и профил. – 2008. – Т. 7, № 6. – Приложение 2.

5. Серов В.А. Суточное мониторирование артериального давления у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердеч. недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 4 (66). – С. 196–200.

6. 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) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

References

1. Gilyarevskiy S.R. Serdtse, 2009, v. 8, № 6 (50), pp. 309–315.

2. Kabalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Khirmanov V.N. Arterialnoe davlenie v issledovatel'skoy i klinicheskoy praktike [Blood pressure in research and clinical practice]. Moscow.: REAFARM, 2004. 384 p.

3. Lapach S.N., Chybenko A.V., Babich P.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medico biological researches with Excel use] Kiev, MARION, 2001. 408 p.

4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., J. Hypertens, 2007, Vol. 25, pp. 1105–1187.

5. Serov V.A., Shutov A.M., Troshenkina O.V., Makeeva E.R., Serova D.V., Kuznetsova Y.S. serdech. Nedostatochnost, 2011, v. 12, no. 4 (66). pp. 196–200.

6. Natsionalnye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu arterialnoy gipertonii [National references on diagnostics and treatment of an arterial hypertonia]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika, 2008, v. 7, no. 6.

Рецензены:

Прибылова Н.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней ФПО ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск;

Шелест А.Н., д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины, г. Харьков.

Работа поступила в редакцию 18.05.2012.