

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦИРКАДНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

### ARTERIAL STIFFNESS AND THE CIRCADIAN RHYTHM OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND ISCHEMIC STROKE IN HISTORY AND THEIR DYNAMICS IN THE BACKGROUND OF DIFFERENT VARIANTS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

E.U. Turna, O.N. Kryuchkova

#### SUMMARY

The paper presents the data of its own study, which examined features of the circadian rhythm of blood pressure in patients with hypertension, stroke or as well as the analysis of the dynamics of the ABP on the background of different options combined antihypertensive therapy.

### ВПЛИВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦИРКАДНИЙ РИТМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ

Є.Ю. Турна, О.М. Крючкова

#### РЕЗЮМЕ

У статті наведені дані власного дослідження, у якому вивчалися особливості циркадного ритму АТ в пацієнтів з АГ, перенесших ІІ, а також аналіз динаміки показників СМАТ на тлі різних варіантів комбінованої антигіпертензивної терапії.

**Ключевые слова:** инсульт, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, лечения.

Артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска инсульта и транзиторной ишемической атаки, риск которых возрастает с увеличением систолического артериального давления (АД) [5, 6, 9]. Доказано, что сердечно-сосудистый риск можно минимизировать стойкой коррекцией артериального давления [7, 11]. Известно также, что антигипертензивная терапия уменьшает частоту повторных нарушений мозгового кровообращения вне зависимости от исходного артериального давления [14].

В настоящее время недостаточно изучены проблемы особенностей течения АГ у больных, перенесших ИИ, и связи показателей суточного мониторирования АД (СМАД) с риском развития повторного инсульта [8, 10].

По данным ряда авторов, АД у больных с АГ у данного контингента больных сопровождается значительной вариабельностью АД, отсутствием «отдыха от высокого АД» в ночное время [2,3,12], которые более тесно связаны с изменениями в органах-мишенях исходно и с наблюдаемой их динамикой в процессе лечения, что дает возможность более точно оценивать антигипертензивный эффект терапии [1].

В серии исследований было показано, что уве-

личенная вариабельность АД – это важный и независимый фактор поражения органов-мишеней [4,13]. Известно, что вариабельность АД во многом зависит от степени снижения АД в ночные часы и величины и скорости утреннего подъема АД. Также, по данным современных исследований, важным фактором сердечно-сосудистого риска, особенно у пожилых и больных с изолированной систолической артериальной гипертензией является пульсовое артериальное давление (PsAD).

Однако, у пациентов с АГ, перенесших ИИ, несмотря на актуальность этой проблемы, недостаточно исследований по изучению особенностей циркадного ритма АД, влиянию на данные показатели различных антигипертензивных классов и их комбинаций, не разработаны методы дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии с учетом выявленных маркеров дополнительного сердечно-сосудистого риска.

Целью нашей работы было изучение влияния различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на циркадный ритм АД при СМАД у пациентов с АГ, перенесших ИИ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 145 пациентов. В основную

группу вошли 75 пациентов с АГ 1 и 2 степени, перенесших ИИ и/или ТИА > 3 месяцев назад на момент включения в исследование, которые были рандомизированы на две группы: в группе А – 37 пациентов (средний возраст - 60,76±1,32 лет, мужчин - 21, женщин – 16), в группе В – 38 пациентов (средний возраст – 60,76±1,39 лет, мужчин – 22, женщин – 16). Пациентам в группе А с целью контроля АГ назначалась комбинация олдесартан 10-20 мг в сутки и гидрохлортиазид 12,5-25 мг в сутки (олм+гхт), пациентам группы В назначалась комбинация олдесартан 10-20 мг в сутки и амлодипин 5-10 мг в сутки (олм+амл).

Критериями исключения были: АГ 3 степени, сердечная недостаточность с ФВ ЛЖ ≤35%, постоянная форма фибрилляции предсердий, инвалидизирующие последствия перенесенного ИИ, геморрагический инсульт в анамнезе, злокачественные новообразования.

В группе сравнения – 30 пациентов с АГ 1 и 2 степени без клинических поражений органов-мишеней, средний возраст – 59,32±1,32 (p<0,05), мужчин – 18, женщин – 12. В группе контроля – 30 человек, без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска, сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД аппаратом холтеровского мониторирования АД и ЭКГ типа АВРМ – 04 (Labtech,

Венгрия). Измерения АД при суточном мониторировании проводились каждые 30 мин в период дневной активности и каждые 40 мин во время ночного сна. Проводили анализ средних значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показатели «нагрузки давлением» (НД САД и НД ДАД), вариабельность систолического АД (ВАР САД), диастолического АД (ВАР ДАД), PsАД за сутки, в дневное и ночное время, а также рассчитывались скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (СУП САД и СУП ДАД).

Показатели периферического кровообращения и СМАД в основной группе оценивались до начала лечения и через год на фоне антигипертензивной терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вариационной статистики с применением пакета «Statistica 10». Использовались методы описательной статистики, определялось соответствие вида распределения признака закону нормального распределения. Сравнение групп по показателям проводилось с помощью непараметрического анализа на основе критериев Манна-Уитни и Вилкоксона.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До назначения антигипертензивной терапии нами проанализированы показатели СМАД в основной группе, группе сравнения и в группе контроля (табл. 1).

Таблица 1

Показатели СМАД в основной группе, группе сравнения и группе контроля до лечения.

Показатели мм рт. ст.	СМАД,	Основная группа, n=75	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=30
САД		137,55±1,59 #	135±1,89 #	108,6±1,33
САДд		138,5±2,01 #	138±2,36 #	111,2±1,52
САДн		130,46±2,01 #	128,07±1,65 #	102,3±1,34
ДАД		83,17±1,46 #	86,1±1,3 #	68,74±0,92
ДАДд		86,17±1,43 #	88,77±1,52 #	71,32±1,07
ДАДн		76,12±1,7 #	80,23±1,36 #	62,47±0,71
СрАД		101,05±1,39 #	102,2±1,22 #	81,58±0,88
СрАДд		104,28±1,39 #	105,13±1,49 #	84,32±1,02
СрАДн		93,98±1,65 #	98±1,69 #	76±0,91
НД САД		0,49±0,03 #	0,47±0,06 #	0±0,004
НД САДд		0,44±0,03 #	0,42±0,07 #	0±0,003
НД САДн		0,63±0,05 #	0,66±0,09 #	0±0,01
НД ДАД		0,23±0,04 #	0,33±0,05 #	0±0,005
НД ДАДд		0,21±0,05 #	0,25±0,08 #	0±0,007
НД ДАДн		0,21±0,05 #	0,34±0,06 #	0±0,007
ВАР САД		17,5±0,59 #	16±1,64 #	9±0,8
ВАР САДд		16,5±0,65 #	16±1,82 #	9±0,8
ВАР САДн		13,22±0,83 #	12,3±1,45 #	7,74±0,59
ВАР ДАД		13,34±0,54 #	12±1,3 #	7,84±0,43
ВАР ДАДд		12,84±0,61 #	11±1,22 #	7±0,7
ВАР ДАДн		9,6±0,59 #	9±1,69 #	6,21±0,47
СИ САД		0,07±0,01	0,09±0,02	0,07±0,01
СИ ДАД		0,11±0,01	0,13±0,02	0,11±0,01

Примечание: # - p<0,05 по отношению к группе сравнения.

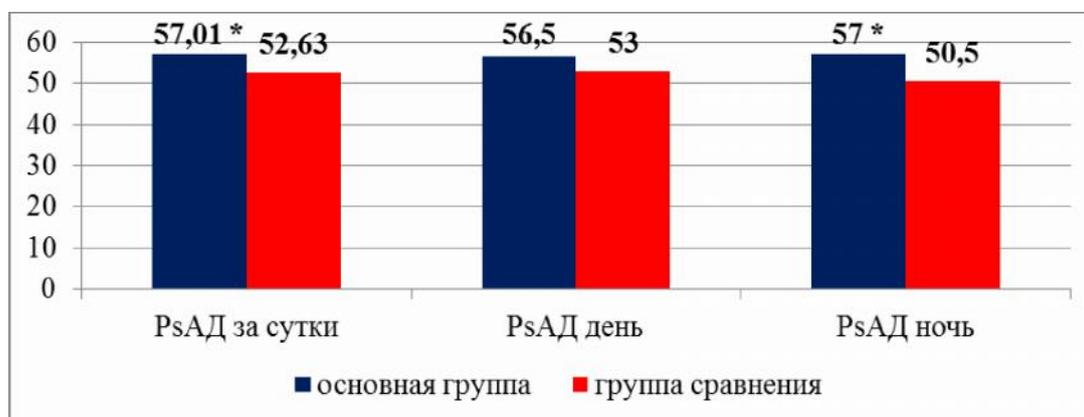
При анализе СМАД, нами выявлено статистически значимое увеличение среднесуточных показателей САД, ДАД и СрАД в группах пациентов с АГ, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Нами были также выявлены высокая вариабельность показателей АД за сутки и достоверное повышение скорости утреннего подъема АД у больных с АГ, что расценивается как фактор риска развития кардиоваскулярных катастроф и повреждения органов-мишеней.

Так, у пациентов основной группы ВАР САД за сутки составила  $17,5 \pm 0,59$  ед., в группе контроля -  $9 \pm 0,8$  ед. ( $p < 0,01$ ), а СУПСАД у пациентов с АГ, перенесших ИИ превышала более, чем в 3 раза СУПСАД в группе контроля ( $25,15 \pm 3,1$  мм рт. ст./ч в основной группе и  $8,42 \pm 0,9$  мм рт. ст./ч в группе контроля,  $p < 0,01$ ), СУП ДАД в основной группе исследования составил -  $18 \pm 2,91$  мм рт. ст./ч, в группе

контроля -  $7,92 \pm 0,74$  мм рт. ст./ч ( $p < 0,01$ ). Также нами выявлено статистически значимое увеличение Ps АД за сутки у пациентов с АГ: у пациентов в основной группе среднесуточное Ps АД составило  $57,01 \pm 1,07$  мм рт. ст., в группе контроля -  $39,32 \pm 1,29$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

Сравнительный анализ показателей суточного мониторирования АД в основной группе и группе сравнения позволил выявить особенности суточной динамики АД у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Как видно из таблицы 1, различия среднесуточных показателей САД, ДАД и СрАД, а также показателей нагрузки давлением и вариабельности САД и ДАД в группе пациентов с АГ, перенесших ИИ и в группе сравнения были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

При этом нами было выявлено достоверное повышение суточных показателей PsАД (рис.1).



Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения.

Рис. 1. PsАД за сутки, в дневное и ночное время в основной группе и группе сравнения.

Средний показатель PsАД за сутки в основной группе исследования составил  $57,01 \pm 1,07$  мм рт. ст., что достоверно выше, чем в группе сравнения  $52,63 \pm 1,1$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ . Так же было выявлено достоверное превышение PsАД ночью у пациентов, перенесших ИИ, в сравнении с больными АГ без мозговых катастроф: в основной группе -  $57 \pm 1,6$  мм рт. ст., в группе сравнения -  $50,5 \pm 1,28$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ . Показатель PsАД в дневное время в основной группе также был выше  $56,5 \pm 1,35$  мм рт. ст., но достоверно не отличался от группы сравнения  $53 \pm 1,541$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$ .

Особенностью суточной динамики АД у пациентов, перенесших ИИ, явились также достоверно более высокие скоростные показатели утреннего подъема АД. СУП САД в основной группе составила  $25,2 \pm 3,1$  мм рт. ст./ч, что в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения  $16,5 \pm 2,0$  мм рт. ст./ч.,  $p < 0,05$ . Аналогично и СУП ДАД в группе пациентов, перенесших ИИ, превышала данный показатель в группе сравнения:  $18 \pm 2,9$  мм рт. ст./ч и  $13 \pm 2,3$  мм рт. ст./ч. соответственно,  $p < 0,05$ .

Нормальная СНС АД (10-20%) отмечалась только у 15 (25%) пациентов основной группы, тогда как в группе сравнения достаточное ночное снижение АД отмечалось у 12 (37,5%) пациентов,  $p < 0,05$ . В обеих группах преобладали лица с недостаточной СНС АД (non-dipper). В основной группе выявлено 28 (46,7%) пациентов и в группе сравнения - 14 (43,8%) пациентов с недостаточной СНС АД,  $p > 0,05$ . Пациенты с ночным повышением АД (night-peacker) преобладали в основной группе (10 (16,7%) пациентов в группе с ИИ в анамнезе и 2 (6,3%) пациента в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Количество пациентов с чрезмерным ночным снижением АД (hiper-dipper) достоверно не отличалось в двух группах ( в основной группе пациенты с «hiper-dipper» - 7 (11,7%) человек, в группе сравнения - 4 (12,5%) пациентов,  $p > 0,05$ ).

Нами также была проанализирована частота эпизодов гипотонии у пациентов с АГ. Так, в основной группе пациентов гипотонические состояния зарегистрированы у 10 (16,7%) пациентов, в том числе в активный период суток - у 7 (11,7%) паци-

ентов, в ночное время – у 6 (10%) пациентов. Длительность гипотонических состояний у пациентов с АГ, перенесших ИИ, составляла до 2х часов (4-5 измерений при СМАД). В группе пациентов с АГ без клинического поражения органов-мишеней, эпизоды гипотонии выявлены у 2 (6,7%) пациентов, у

которых регистрировались кратковременные эпизоды гипотонии и в дневное и в ночное время (до 30 мин, 1 измерение при СМАД).

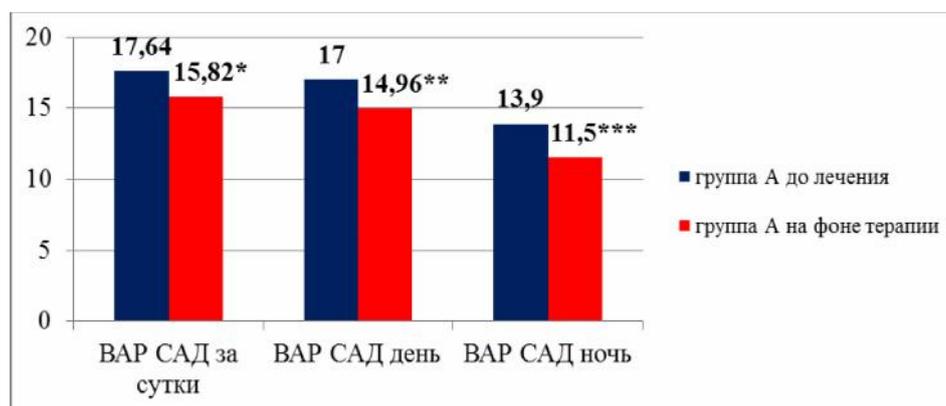
Через год на фоне терапии нами были оценены антигипертензивные эффекты исследуемых комбинаций препаратов.

Таблица 2

**Показатели СМАД в группах А и В до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.**

Показатели СМАД	Группа А		Группа В	
	До лечения	На фоне терапии	До лечения	На фоне терапии
САД	137,44±2,2	118,84±1,23*	137,22±1,9	121,21±1,28*
САДд	137,5±2,888	122,79±1,58*	140,14±1,84	125,25±1,38*
САДн	129,12±2,78	110,57±2,05*	131±2,4	115,94±1,87*
ДАД	82,53±1,67	74,95±0,94*	83,51±2,07	72,16±1,2*
ДАДд	85,62±1,68	78,75±1,25*	86,43±1,97	75,25±1,38*
ДАДн	74,27±1,85	67,61±1,26*	77,38±2,48	66,34±1,59*
СрАД	100,18±1,7	89,57±1,23*	101,05±1,87	88,56±1,18*
СрАДд	103,64±1,73	93±1,28*	104,24±1,79	91,59±1,21*
СрАДн	91,66±1,95	81,54±1,44*	95,08±2,27	82,44±1,43*
НД САД	0,48±0,04	0,13±0,03*	0,51±0,04	0,15±0,04*
НД САДд	0,44±0,05	0,09±0,03*	0,43±0,05	0,13±0,03*
НД САДн	0,58±0,06	0,25±0,05*	0,67±0,05	0,38±0,04*
НД ДАД	0,3±0,05	0,08±0,03*	0,33±0,05	0,05±0,04*
НД ДАДд	0,19±0,06	0,1±0,04*	0,21±0,06	0,04±0,04*
НД ДАДн	0,28±0,06	0,09±0,04*	0,38±0,06	0,08±0,06*
ВАР САД	17,64±0,98	15,82±0,75	17,38±0,72	12,41±0,53*
ВАР САДд	17±1,082	14,96±0,82	16±1,219	11,34±0,57*
ВАР САДн	13,9±1,44	11,5±1,141	12,65±0,93	10,97±0,85
ВАР ДАД	13,21±0,67	11,5±0,7275	13,46±0,83	9,88±0,52
ВАР ДАДд	12,33±0,73	11,25±0,74	13,3±0,97	8,88±0,66
ВАР ДАДн	9,94±0,98	9,36±0,77	9,32±0,72	7,81±0,58

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по отношению к показателям до лечения.



Примечание: \* -  $p = 0,1137$ ; \*\* -  $p = 0,349$ ; \*\*\* -  $p = 0,831$ .

**Рис. 2. ВАР САД в группе А до лечения и на фоне антигипертензивной терапии.**

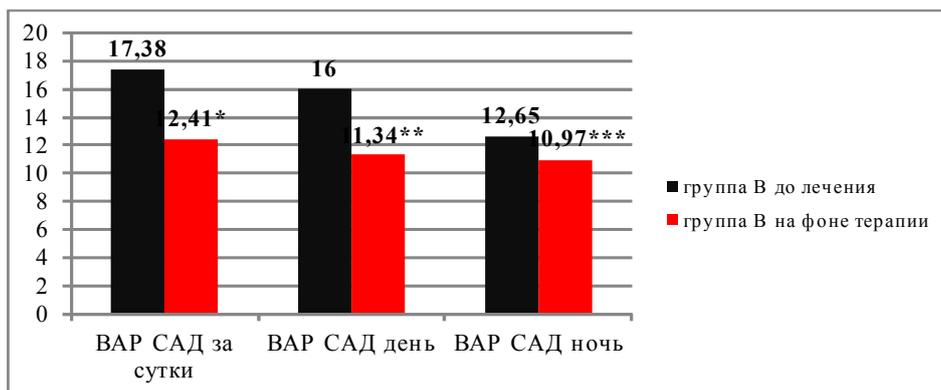
При анализе данных СМАД через год на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии нами выявлено сопоставимое

снижение среднесуточных САД и ДАД, СрАД и показателей нагрузки давлением в группе олм+гхт и олм+амл, что отражает их одинаковую антигипер-

тензивную эффективность. Также, изучаемые комбинации одинаково эффективно снижали СУП САД и ДАД. Так, в группе А СУП САД до лечения составила  $27 \pm 4,25$  мм рт. ст./ч, на фоне терапии –  $14,8 \pm 3,02$  мм рт. ст./ч.; аналогично СУП ДАД снизилась с  $23,7 \pm 2,48$  мм рт. ст./ч до  $10 \pm 1,64$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). На фоне терапии в группе В отмечалось замедление скорости утреннего подъема: САД- с  $24,5 \pm 4,46$  мм рт. ст./ч до  $12,76 \pm 1,08$  мм рт. ст./ч; ДАД – с  $23,3 \pm 3,74$  мм рт. ст./ч до  $8 \pm 2,89$  мм рт. ст./ч.

( $p < 0,01$ ).

При анализе параметров циркадного ритма АД в двух группах до лечения и через год на фоне терапии нами получены данные о различном влиянии комбинации олт+гхт и олт+амл на ВАР САД и PsАД. Комбинация олт+амл вызывала статистически значимое снижение ВАР САД за сутки и в дневное время, лечение комбинацией олт+гхт не вызывало статистически значимых изменений этого показателя (рис.2,3).



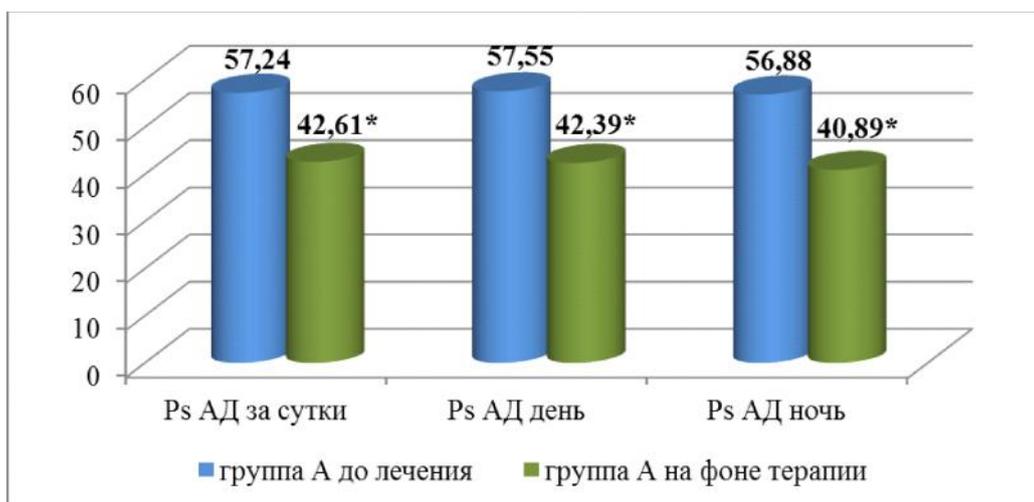
Примечание: \* -  $p = 0,0001$ ; \*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\* -  $p = 0,1665$ .

Рис. 3. ВАР САД в группе В до лечения и на фоне антигипертензивной терапии.

Комбинация олт+амл снижала ВАР САД за сутки на 5 единиц (до лечения составила  $17,38 \pm 0,72$ , на фоне терапии –  $12,41 \pm 0,53$ ,  $p < 0,0005$ ), на фоне терапии олт+гхт наблюдалось статистически незначимое снижение ВАР САД (до лечения в группе А –  $17,64 \pm 0,98$ , на фоне терапии –  $15,82 \pm 0,75$ ,

$p > 0,05$ ).

Важными представляются полученные нами данные о различном влиянии комбинаций олт+гхт и олт+амл на динамику PsАД как независимого фактора сердечно-сосудистых осложнений и маркера сосудистой жесткости (рис. 4,5).

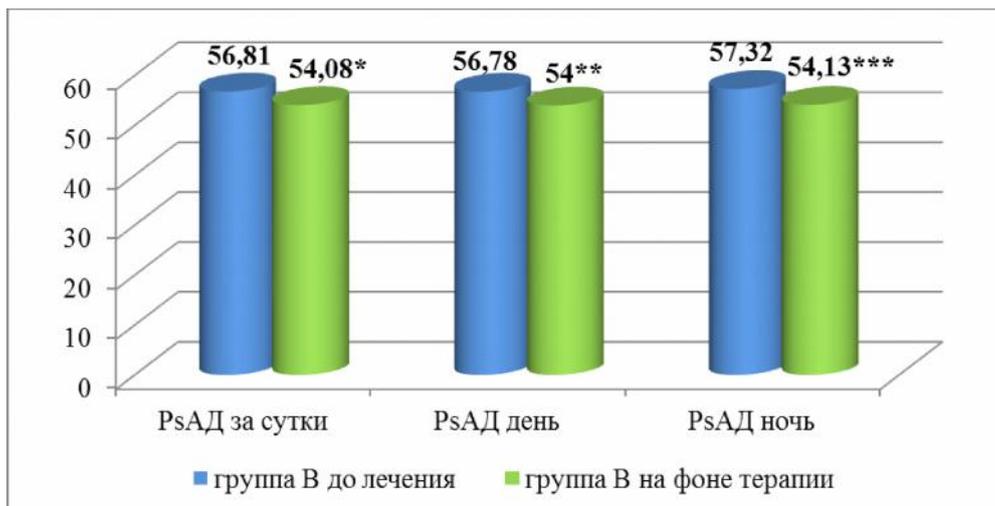


Примечание: \* -  $p < 0,0001$ .

Рис. 4. Ps АД у пациентов в группе А до лечения и на фоне терапии.

При сравнительной оценке эффективности назначенной комбинированной антигипертензивной терапии в группах А и В (рис. 4,5) отмечалось более выраженное (статистически значимое) снижение

PsАД за сутки, в дневное и ночное время в группе А на фоне терапии олт+гхт (PsАД за сутки в группе А до лечения составило  $57,24 \pm 1,87$  мм рт. ст., на фоне терапии –  $42,61 \pm 1,13$  мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ).



Примечание: \* -  $p=0,0548$ ; \*\* -  $p=0,05$ ; \*\*\* -  $p=0,0735$ .

**Рис. 5. Ps АД у пациентов в группе В до лечения и на фоне терапии.**

В группе В не выявлено статистически значимого влияния комбинации олт+амл на динамику PsAD (до лечения Ps АД за сутки в группе В составило  $56,81 \pm 1,17$  мм рт. ст., на фоне терапии –  $54,08 \pm 0,76$ ,  $p=0,0548$ ).

#### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт, при суточном мониторинговании артериального давления выявлены статистически значимые повышение пульсового артериального давления и скорости утреннего подъема артериального давления.

2. Комбинированная антигипертензивная терапия олмесартан и гидрохлортиазид и олинсартан и амлодипин у пациентов с АГ, перенесших ИИ, обладали сопоставимой эффективностью по достижению «целевого уровня АД», снижению нагрузки давлением и скорости утреннего подъема АД.

3. Комбинация олмесартан и амлодипин способствовала статистически значимому снижению вариабельности систолического артериального давления за сутки.

4. Применение комбинации олмесартан и гидрохлортиазид сопровождалось более выраженным снижением пульсового артериального давления за сутки, днем и в ночное время, что отражает более выраженное влияние данной комбинации на жесткость крупных артерий эластического типа.

#### Литература

1. Всероссийское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

2. Симоненко В.Б., Е.А.Широков, Овчинников

Ю.В. Клинические особенности течения артериальной гипертонии, осложненной перенесенным ишемическим инсультом // Клиническая медицина – 2007. - №9 – С.45-49.

3. Шацкая Е.Г., Карпенко М.А., Солнцев В.Н. Особенности гемодинамики и метаболического статуса у больных с артериальной гипертензией, осложненной инсультом // Артериальная гипертензия. – Т.15. – 2009. - №3 – С. 342-345.

4. Kikuya M, Hozava A, Ohokubo T et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. Hypertension 2000; 36: 901–6.

5. Law MR, Morris JK, Wald NJ, Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. // BMJ - 2009;338:b1665.

6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903.

7. Messerli FH, Bangalore S. Blood pressure and stroke: findings from recent trials. // J Am Coll Cardiol. - 2011; 57:114.

8. O'Brien E. ABPM blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. // J Hypertension. - 2003;21:S11-S18.

9. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. // JAMA - 2011; 306:2137.

10. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. // N Engl J Med. - 2006;354:2368-2374.

11. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other

vascular events: a systematic review. // Stroke - 2003; 34:2741.

12. Rothwell P., Howard S., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // Lancet. – 2010. – 375. – P. 895-905.

13. Sega R, Corrao G, Bombelli M et al. Blood

pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA Study. Hypertension 2002; 39, 710–4.

14. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. // JAMA - 2011; 305:913.