

© ЗАПЕСОЧНАЯ И.Л., АВТАНДИЛОВ А.Г., 2015  
УДК 616.12-008.331.1-085.225.2]-07

## ДИНАМИКА СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ И ВАЛСАРТАНОМ У ЖИТЕЛЕЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Запесочная И.Л.<sup>1</sup>, Автандилов А.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Поликлиника № 2 БУ «Нижевартовская городская поликлиника» Ханты-Мансийского автономного округа — Югры, г. Нижневартовск; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, 125993, г. Москва

Для корреспонденции: Запесочная Ирина Леонидовна — канд. мед. наук, врач-терапевт, зав. поликлиникой; e-mail: zapesochnaya.irina@bk.ru

Целью работы была оценка динамики показателей суточного профиля артериального давления (АД) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии со старта антагонистом кальция и антагонистом ангиотензина II (амлодипин/валсартан) у больных артериальной гипертензией (АГ) при разном графике работы в условиях Крайнего Севера. Исследовано 137 больных АГ I—III степени, которые были разделены на 2 группы в зависимости от трудового графика работы: 1-я группа — 70 пациентов, работающих в дневную смену; 2-я группа — 67 пациентов, работающих в ночную смену. Закончили терапию 129 пациентов. Конечные средние суточные дозы амлодипина/валсартана в 1-й группе составили  $8,2 \pm 1,1/144,8 \pm 1,8$  мг, во 2-й —  $9,4 \pm 1,6/197,8 \pm 3,5$  мг. Показатели суточного мониторирования АД исследовались исходно, через 4 нед и через 6 мес терапии.

При применении 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии со старта (амлодипин/валсартан) 97,2% больных АГ 1-й группы и 97,6% — 2-й группы достигли целевого уровня АД. Отмечена нормализация исходно измененного суточного профиля АД у большинства пациентов. Вариабельность в течение суток, за исключением вариабельности АД-ночь, у пациентов 2-й группы достигла нормативных значений. Констатировано значимое улучшение утренней динамики АД в обеих группах больных АГ. Отмечена высокая приверженность пациентов АГ к лечению, обусловленная высокой эффективностью и хорошей переносимостью терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; амлодипин; валсартан; комбинированная антигипертензивная терапия; суточный профиль артериального давления; сменный характер работы; Крайний Север.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (5): 43—49.

### DYNAMICS OF THE CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PROFILE DURING COMBINED AMLODIPINE-VALSARTAN THERAPY IN FAR NORTH RESIDENTS

Zapsochnaya I.L.<sup>1</sup>, Avtandilov A.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhnevartovsk City Polyclinic No 2, Khanty-Mansi (Yugra) Autonomous Okrug; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

Correspondence to: Irina L. Zapsochnaya — MD, PhD; e-mail: zapsochnaya.irina@bk.ru

The aim of the work was to study dynamics of daily arterial pressure profile during combined antihypertensive therapy starting from calcium and angiotensin II antagonists (amlodipine-valsartan) in Far North employees suffering arterial hypertension engaged on different working schedules. A total of 137 patients with grade I—III AH were divided into 2 groups. Those in group 1 worked day shifts ( $n=70$ ) and the remaining ones worked night shifts (group 2). 129 patients completed the course of therapy. The final mean daily doses of amlodipine-valsartan were  $8.2 \pm 1.1/144.8 \pm 1.8$  and  $9.4 \pm 1.6/197.8 \pm 3.5$  mg in groups 1 and 2 respectively. AP monitoring was performed before, 4 weeks and 6 months after therapy. Six months after the onset of amlodipine-valsartan therapy 97.2 and 97.6% of the patients in groups 1 and 2 respectively showed the target AP level and normalization of daily AP profile. Daily variability of AP in group 2 (excepting night-time variability) was also normal. Morning AP dynamics markedly improved in both groups. Most patients demonstrated excellent compliance with therapy due to its high efficacy and good tolerability.

Key words: arterial hypertension; amlodipine; valsartan; combined antihypertensive therapy; daily arterial pressure profile; shift work; Far North.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (5): 43—49.

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым распространенным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в России [1, 2]. Повышенное артериальное давление (АД) является одним из основных независимых факторов риска

развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности [3—5]. Учитывая высокую распространенность АГ (до 30%) и сопряженный с ней риск развития ССО, жесткий контроль АД и удержание его в

пределах целевых значений имеют первостепенное значение для органопротекции, обратной динамики развития поражения органов-мишеней [6, 7]. Принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5% больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3%, а контролируют АД на целевом уровне — 23,2% [8].

Яркими представителями блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), широко применяемые для лечения больных АГ. БРА сочетают высокую антигипертензивную эффективность с мощным органопротективным действием и хорошей переносимостью [9]. Вместе с этим антигипертензивный эффект монотерапии БРА не всегда достаточен для нормализации АД. В одном из последних исследований ГЕМЕРА получены данные, свидетельствующие о том, что лишь в 37% случаев удается достичь целевого уровня АД после 4 нед монотерапии БРА [10].

Амлодипин относится к числу наиболее изученных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и продемонстрировал большой протективный потенциал и способствовал снижению риска развития ССО и улучшению прогноза при АГ [11]. Применение амлодипина в качестве монотерапии при АГ позволяет достичь целевых значений АД у 75—87% пациентов [12].

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) с применением амлодипина не только эффективно снижает АД, но и улучшает прогноз у пациентов с АГ [13]. В рекомендациях Американского общества АГ (ASH) по комбинированной АГТ приоритет отдается комбинации препаратов, блокирующих активность РААС (БРА), и антагонистов кальция. В настоящее время достаточно убедительно показано наличие антигипертензивной эффективности, хорошей переносимости, высокой приверженности к лечению комбинацией амлодипин/валсартан [14—17]. Проведенные исследования показали, что 2 взаимодополняющих механизма действия — блокада кальциевых каналов и рецепторов ангиотензина II — помогали большинству пациентов достичь рекомендуемых уровней АД при хорошей переносимости.

**Целью** работы была оценка динамики показателей суточного профиля АД на фоне комбинированной АГТ со старта антагонистом кальция и антагонистом ангиотензина II (амлодипином/валсартаном) у больных АГ, работающих в условиях Крайнего Севера с разными видами трудового графика.

## Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования. У всех участников было получено письменное информированное согласие. Пациентам была предоставлена полная информация о том, какие аспекты лечения относятся к исследованию, по завершении которого они были проинформированы о полученных результатах.

В группу больных АГ, получавших комбинированную АГТ (амлодипин/валсартан) со старта, было включено 137 больных АГ II—III степени (по классификации ВНОК, 2010 г.) с преобладанием II степени. Пациенты с АГ, проживающие в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югра), были разделены на 2 группы в зависимости от характера их работы: 1-я группа — 70 пациентов, работающих только в дневную смену (далее — работающие в дневную смену); 2-я группа — 67 пациентов, работающих посменно, т. е. в дневную и ночную смены (далее — работающие в ночную смену). Средний возраст больных АГ составил  $46,89 \pm 2,21$  года (у мужчин —  $47,01 \pm 4,81$  года, у женщин —  $47,45 \pm 3,45$  года), длительность АГ —  $9,24 \pm 2,16$  года. После рандомизации пациенты с АГ со старта получали комбинацию АГП (амлодипин/валсартан).

Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществлялось в течение 4—6 нед. Конечные средние суточные дозы препаратов в 1-й группе составили для амлодипина  $8,2 \pm 1,1$  мг, для валсартана  $144,8 \pm 1,8$  мг; во 2-й группе — для амлодипина  $9,4 \pm 1,6$  мг, для валсартана  $197,8 \pm 3,5$  мг. У больных АГ, не получавших АГТ до включения в исследование, длительность наблюдения составила 24 нед, у ранее получавших АГТ (с учетом 2-недельного периода отмыкания) — 26 нед. После завершения исследования у больных АГ отмечена приверженность к проводимой терапии.

Показатели суточного профиля АД исследовали методом суточного мониторирования АД (СМАД) исходно, через 4 нед и через 6 мес терапии. СМАД позволяет более точно оценить антигипертензивный эффект, избегать избыточного назначения АГП. СМАД проводили с помощью портативного монитора TONOPORT фирмы Marguette Hellige GmbH (США). Рассчитывали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекса времени (ИВ) повышенного АД, вариабельности АД (ВАД) — за три периода мониторинга — сутки, день, ночь; оценивали показатели суточного индекса (СИ) АД и утреннего подъема (УП) АД. В соответствии с показателями степени ночного снижения АД больные АГ были отнесены к одной из четырех категорий: dipper ( $10\% < СИ < 22\%$ ), non-dipper ( $СИ < 10\%$ ), over-dipper ( $СИ > 22\%$ ) и night-peaker (СИ имел отрицательное значение).

Критериями исключения служили симптоматическая АГ вследствие эндокринных заболеваний; реноваскулярная АГ; гемодинамически значимый стеноз аорты; гиперчувствительность к любому из АГП, используемых в исследовании; ангионевротический отек в анамнезе; злокачественная АГ; стенокардия; почечная недостаточность; сахарный диабет; беременность.

За критерий эффективности АГТ принимали снижение на 10% или на 10 и 15 мм рт. ст. и более соответственно клинических показателей ДАД и САД, по сравнению с исходным уровнем. Целевой уровень АД составлял: САД  $< 140$  мм рт. ст., ДАД  $< 90$  мм рт. ст.

(согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ, 2013 г.) [18].

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием пакета статистических программ SPSS 11,5 for Windows и Statistica 6.0. Данные описательной статистики переменных представлены как  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95 вероятности безошибочного суждения.

### Результаты и обсуждение

При анализе исходных показателей СМАД в группах больных АГ выявлено повышение всех показателей, отражающих нагрузку давлением за сутки, день и ночь; отмечен высокий уровень ВАД и нагрузки давлением, более выражено в группе пациентов с АГ, работающих в ночную смену.

В 1-й группе больных АГ побочные эффекты на фоне комбинированной АГТ (амлодипин/валсартан), возникшие у 2 пациентов в виде головокружения и слабости, не потребовали отмены препаратов — они прошли самостоятельно. Из исследования исключено 3 человека из-за отсутствия приверженности к лечению. Закончили терапию 67 пациентов. Назначение АГТ, как и увеличение дозы препаратов в течение исследования, не привело к появлению отека лодыжек. Отмечен положительный клинический эффект: уменьшились жалобы на головную боль, головокружение, боль в области сердца, снижение трудоспособности, одышку.

Исходный уровень офисного САД у больных с АГ колебался от 140 до 172 мм рт. ст. (в среднем  $151,11 \pm 5,89$  мм рт. ст.), ДАД — от 90 до 110 мм рт. ст. (в среднем  $100,98 \pm 3,67$  мм рт. ст.). Антигипертензивный эффект продолжал развиваться постепенно в течение 4—6 нед и, достигнув целевых значений, сохранялся до конца лечения у 97,2% больных с АГ (у 97,4% достигнут целевой уровень САД, у 97,1% — целевой уровень ДАД). Значимое снижение показателей САД и ДАД отмечалось уже через 4 нед терапии: среднесуточных — на 10,63% ( $p < 0,05$ ) и 12,63% ( $p < 0,01$ ) соответственно, дневных — на 11,63% ( $p < 0,05$ ) и 14,15% ( $p < 0,01$ ) соответственно, ночных — на 10,60 и 7,31% соответственно ( $p < 0,05$ ). К концу лечения отмечено усиление антигипертензивного эффекта. Исходный уровень среднесуточного АД в течение 6 мес терапии достоверно снизился на 22,44/20,93 мм рт. ст. ( $14,89/20,73\%$ ;  $p < 0,01$ ), среднедневного — на 24,89/21,35 мм рт. ст. ( $15,94/20,76\%$ ;  $p < 0,01$ ), средненочного — на 20,11/16,33 мм рт. ст. ( $13,80/17,07\%$ ;  $p < 0,01$ ). Высокодостоверная динамика отмечена в показателях среднесуточной и среднедневной ВАД уже через 4 нед терапии с последующим значимым снижением на протяжении суток (преимущественно в дневное время;  $p < 0,01$ ). Были достигнуты нормативные значения ВАД во все временные отрезки суток, что может свидетельствовать о снижении риска поражения органов-мишеней и развития острых ССО. Отмечена тенденция к статистически значимому уменьшению нагрузки давлением в течение суток

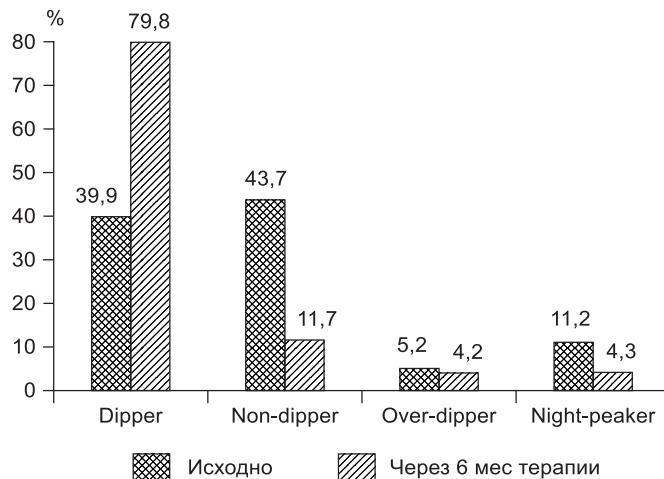


Рис. 1. Динамика суточных профилей АД у больных АГ, работающих в дневную смену, при комбинированной терапии (амлодипин/валсартан).

(в том числе в дневной и ночной периоды) через 4 нед терапии с дальнейшим уменьшением, но без достижения нормативных значений ( $p < 0,01$ ). Значимое уменьшение величины и скорости УП АД констатировано уже на 4-й неделе терапии с последующим улучшением утренней динамики для САД и ДАД через 6 мес: уменьшением величины УП на 30,57 и 23,81% соответственно ( $p < 0,01$ ) и снижением скорости УП на 40,47 и 38,89% соответственно ( $p < 0,01$ ; табл. 1 и 3).

При анализе динамики соотношения типов суточного профиля АД на фоне 6-месячной терапии отмечено увеличение количества dipper до 79,8% (39,9% исходно). Количество non-dipper уменьшилось с 43,7% исходно до 11,7% через 6 мес терапии, over-dipper — с 5,2 до 4,2% соответственно, night-peaker — с 11,2 до 4,3% соответственно (рис. 1).

Во 2-й группе больных АГ, работающих в ночную смену, завершили исследование 63 пациента (2 пациента исключены из-за несоблюдения протокола и 2 — из-за возникшего отека лодыжек).

По данным СМАД, через 4 нед лечения отмечено достоверное снижение АД в течение суток. Выявлено достоверное уменьшение ВАД во все временные отрезки. Через 6 мес терапии исходный уровень среднесуточного АД ( $164,91 \pm 5,21/106,34 \pm 4,39$  мм рт. ст.) достоверно снизился на 31,46/26,06 мм рт. ст. ( $19,08/24,51\%$ ;  $p < 0,01$ ), дневного АД ( $163,32 \pm 5,43/104,23 \pm 4,2$  мм рт. ст.) — на 29,14/23,34 мм рт. ст. ( $17,85/22,4\%$ ;  $p < 0,01$ ), ночного АД ( $167,22 \pm 8,12/106,01 \pm 5,34$  мм рт. ст.) — на 34,77/25,56 мм рт. ст. ( $20,80/24,12\%$ ;  $p < 0,01$ ). Показатели ВСАД-день, ВСАД-ночь, ВДАД-день достигли нормативных значений. Как следствие снижения АД достоверно уменьшился временной гипертонический индекс в течение суток через 4 нед терапии с дальнейшим снижением при 6-месячной терапии ( $p < 0,01$ ). Среднесуточные ИВ САД и ИВ ДАД снизились в ходе терапии на 45,17 и 54,84% соответственно ( $p < 0,01$ ), среднедневные — на 41,76 и 47,83% соответственно ( $p < 0,01$ ), средненочные — на 51,80 и 60,0% соответственно ( $p < 0,01$ ). Показатели нагрузки давлением не

**Таблица 1. Влияние комбинированной терапии (амлодипин/валсартан) на показатели СМАД у больных АГ, работающих в дневную смену (M ± m)**

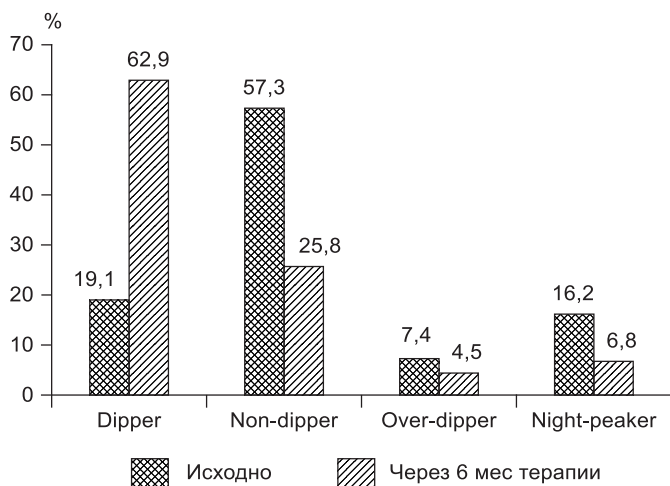
Показатель	Исходно (n = 70)	Через 4 нед (n = 68)	Через 6 мес (n = 67)	Δ, %	
				через 4 нед	через 6 мес
<b>Сутки</b>					
САД, мм рт. ст.	151,11 ± 5,89	135,05 ± 6,56*	128,67 ± 7,87**	-10,63	-14,89
ДАД, мм рт. ст.	100,98 ± 3,67	88,23 ± 4,21**	80,05 ± 5,21**	-12,63	-20,73
ЧСС, в минуту	76,87 ± 3,68	76,67 ± 2,31	75,73 ± 3,45	-0,26	-1,49
ВСАД, мм рт. ст.	18,58 ± 1,54	14,56 ± 2,09*	13,45 ± 1,78*	-21,64	-27,62
ВДАД, мм рт. ст.	17,28 ± 1,50	13,10 ± 1,24**	11,73 ± 1,84**	-24,19	-32,12
ИВ САД, %	58,63 ± 4,33	40,72 ± 3,21**	33,24 ± 5,45**	-30,55	-45,02
ИВ ДАД, %	64,49 ± 4,15	38,66 ± 3,43**	30,45 ± 5,15**	-40,06	-47,21
<b>День</b>					
САД, мм рт. ст.	156,21 ± 5,43	138,05 ± 4,34*	131,32 ± 4,32**	-11,63	-15,94
ДАД, мм рт. ст.	104,32 ± 3,67	89,56 ± 2,78**	82,67 ± 3,21**	-14,15	-20,76
ЧСС, в минуту	82,98 ± 2,89	82,78 ± 3,09	80,78 ± 5,34	-0,01	-2,66
ВСАД, мм рт. ст.	20,34 ± 1,13	15,11 ± 1,56**	14,07 ± 2,78**	-25,72	-30,83
ВДАД, мм рт. ст.	18,89 ± 1,23	13,67 ± 1,13**	12,05 ± 2,02**	-27,64	-36,11
ИВ САД, %	63,45 ± 3,69	40,78 ± 3,45**	35,78 ± 4,32**	-35,73	-43,61
ИВ ДАД, %	71,78 ± 4,55	39,67 ± 3,23**	30,67 ± 5,45**	-44,74	-57,28
<b>Ночь</b>					
САД, мм рт. ст.	145,78 ± 4,98	130,34 ± 4,32*	125,67 ± 7,56**	-10,60	-13,80
ДАД, мм рт. ст.	95,67 ± 4,11	88,67 ± 3,78*	79,34 ± 6,54**	-7,31	-17,07
ЧСС, в минуту	67,56 ± 3,67	68,56 ± 4,78	67,34 ± 6,06	+1,45	-0,32
ВСАД, мм рт. ст.	16,78 ± 1,95	14,07 ± 1,45	12,34 ± 1,56**	-15,17	-32,42
ВДАД, мм рт. ст.	15,67 ± 1,78	12,87 ± 1,67	11,01 ± 2,09*	-17,87	-29,74
ИВ САД, %	52,76 ± 3,89	39,89 ± 4,46**	32,34 ± 5,45**	-24,40	-38,71
ИВ ДАД, %	56,18 ± 4,98	37,56 ± 5,34**	29,67 ± 6,43**	-33,15	-47,19
СИ САД, %	12,10 ± 1,99	13,67 ± 1,24	15,21 ± 2,45	+11,49	+20,45
СИ ДАД, %	11,34 ± 1,67	12,67 ± 1,25	13,56 ± 2,05	+10,50	+16,38

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  относительно исходного уровня; Δ, % — изменение показателя относительно исходного значения.

достигли нормативных значений. Выявлено улучшение утренней динамики АД через 4 нед терапии в виде уменьшения величины и скорости УП АД. Через 6 мес констатировано дальнейшее существенное улучшение утренней динамики САД и ДАД: уменьшение величины УП (на 27,99 и 22,17% соответственно;  $p < 0,01$ ), увеличение времени УП (на 33,46 и 34,64% соответственно;  $p < 0,05$ ) и как следствие уменьшение скорости УП (на 52,15 и 49,69% соответственно;  $p < 0,01$ ; табл. 2 и 3). Целевого уровня АД к концу проводимой терапии достигли 97,6% больных АГ (у 97,8% достигнут целевой уровень САД, у 97,4% — целевой уровень ДАД).

Исходно (в зависимости от суточного профиля АД) больные АГ были отнесены к следующим группам: dipper — 19,1% человек, non-dipper — 57,3%, over-dipper — 7,4%, night-peaker — 16,2%. На фоне проведенной 6-месячной терапии количество dipper увеличилось до 62,9%; количество non-dipper уменьшилось до 25,8%, over-dipper — до 4,5%, night-peaker — до 6,8% (рис. 2).

Решение проблемы эффективного лечения больных АГ в настоящее время связано не с поиском новых классов препаратов, а с изменением тактики фармако-терапии, в частности с применением комбинированной АГТ [19]. АГП разных классов действуют на разные звенья патогенеза АГ, и происходит потенцирование действия назначаемых препаратов. Одним из достоинств комбинированной АГТ является снижение частоты побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Добавление БРА к антагонистам кальция является рациональной комбинацией. В исследованиях JKEI и KYOTO HEART назначение валсартана (часто с антагонистами кальция) больным АГ привело к значительному улучшению результата [20]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании EX-FAST изучали эффективность двух режимов лечения (амлодипин/валсартан 5/160 мг и амлодипин/валсартан 10/160 мг), и через 16 нед лечения целевого уровня АД достигли 72,7 и 74,8% пациентов соответственно [21].



**Рис. 2.** Динамика суточных профилей АД у больных АГ, работающих в ночную смену, при комбинированной терапии (амлодипин/валсартан).

В проведенном нами исследовании антигипертензивное действие комбинированной терапии (амлодипин/валсартаном) со старта проявилось в статистически значимом снижении всех анализируемых показателей суточного профиля АД в обеих группах пациентов

с АГ. Для достижения целевого уровня АД конечные суточные дозы амлодипина/валсартана в 1-й группе составили  $8,2 \pm 1,1/144,8 \pm 1,8$  мг, во 2-й —  $9,4 \pm 1,6/197,8 \pm 3,5$  мг. Переход на более высокие дозы амлодипина / валсартана сопровождался достоверным увеличением числа пациентов с АГ, которые достигли целевого уровня АД. Снижение уровня АД у пациентов с АГ, работающих в дневную смену, было меньше, чем у пациентов с АГ, работающих в ночную смену. Достигнутые целевые уровни АД, статистически значимое уменьшение времени нагрузки давлением за все исследуемые промежутки времени соответствовали критериям хорошего контроля. В целом в исследовании в течение 6 мес лечения исходный уровень АД в 1-й группе снизился на  $22,44/20,93$  мм рт. ст., во 2-й — на  $31,46/26,06$  мм рт. ст. Целевого уровня АД достигли 97,2% больных АГ, работающих в дневную смену, и 97,6% пациентов с АГ, работающих в ночную смену. Снижение АД было наименьшим у пациентов с АГ I степени и наибольшим — у пациентов с АГ III степени. ЧСС на фоне терапии уменьшилась несущественно. Констатировано антигипертензивное действие указанной комбинации АГП в течение 24 ч, что позволило контролировать АД в ран-

**Таблица 2.** Влияние комбинированной терапии (амлодипин/ валсартан) на показатели СМАД у больных АГ, работающих в ночную смену ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходно (n = 67)	Через 4 нед (n = 64)	Через 6 мес (n = 63)	Δ, %	
				через 4 нед	через 6 мес
<b>Сутки</b>					
САД, мм рт. ст.	164,91 ± 5,21	140,55 ± 4,34*	133,45 ± 4,67**	-14,78	-19,08
ДАД, мм рт. ст.	106,34 ± 4,39	88,50 ± 3,21**	80,28 ± 5,11**	-16,78	-24,51
ЧСС, уд./мин	81,03 ± 2,45	80,56 ± 2,11	79,45 ± 1,99	-0,59	-1,95
ВСАД, мм рт. ст.	24,04 ± 1,87	18,56 ± 1,23*	14,96 ± 1,45**	-22,80	-37,78
ВДАД, мм рт. ст.	17,89 ± 1,95	14,67 ± 1,12*	12,45 ± 1,67**	-18,00	-30,41
ИВ САД, %	65,45 ± 3,23	43,21 ± 4,32**	35,89 ± 3,46**	-34,00	-45,17
ИВ ДАД, %	75,45 ± 4,01	45,63 ± 3,09**	34,08 ± 4,09**	-39,53	-54,84
<b>День</b>					
САД, мм рт. ст.	163,32 ± 5,43	140,78 ± 4,32**	134,18 ± 4,77**	-13,81	-17,85
ДАД, мм рт. ст.	104,23 ± 4,20	90,67 ± 2,13*	80,89 ± 3,20**	-13,01	-22,40
ЧСС, уд./мин	81,65 ± 2,67	80,78 ± 2,11	79,12 ± 2,38	-2,45	-3,09
ВСАД, мм рт. ст.	22,45 ± 1,99	17,89 ± 1,33*	14,34 ± 2,13**	-20,32	-36,12
ВДАД, мм рт. ст.	15,14 ± 1,34	13,01 ± 1,31*	12,14 ± 2,01*	-14,07	-19,82
ИВ САД, %	62,12 ± 3,11	40,15 ± 2,46**	36,18 ± 2,75**	-35,37	-41,76
ИВ ДАД, %	67,56 ± 3,78	42,12 ± 2,76**	35,25 ± 3,71**	-37,66	-47,83
<b>Ночь</b>					
САД, мм рт. ст.	167,22 ± 8,12	140,89 ± 7,67**	132,45 ± 6,34**	-15,75	-20,80
ДАД, мм рт. ст.	106,01 ± 5,34	87,56 ± 4,32**	80,45 ± 3,67**	-17,41	-24,12
ЧСС, уд./мин	81,56 ± 2,89	79,56 ± 2,24	79,44 ± 1,93	-2,45	-2,59
ВСАД, мм рт. ст.	25,45 ± 2,02	18,45 ± 1,89*	14,45 ± 1,87**	-27,51	-43,23
ВДАД, мм рт. ст.	21,31 ± 1,58	17,78 ± 1,52*	13,67 ± 1,67**	-16,57	-35,86
ИВ САД, %	71,78 ± 3,23	46,28 ± 2,45**	35,32 ± 2,78**	-35,53	-51,80
ИВ ДАД, %	83,06 ± 3,67	49,15 ± 3,09**	33,23 ± 2,89**	-40,83	-60,00
СИ САД, %	8,03 ± 1,78	11,15 ± 1,67*	13,25 ± 1,74**	+27,99	+39,40
СИ ДАД, %	8,98 ± 1,91	13,39 ± 2,01*	14,15 ± 1,77**	+32,94	+36,54

**Таблица 3. Утренняя динамика АД у больных АГ на фоне лечения амлодипином и валсартаном (M ± m)**

Показатель	Исходно (n = 70)	Через 4 нед (n=68)	Через 6 мес (n = 67)	Δ,%	
				через 4 нед	через 6 мес
<b>1-я группа</b>					
Величина УП САД, мм рт. ст.	53,03 ± 3,23	42,67 ± 4,23**	36,75 ± 3,45**	-19,54	-30,57
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	47,43 ± 1,98	38,98 ± 2,67**	35,87 ± 3,09**	-17,74	-23,81
Время УП САД, ч	2,34 ± 0,39	2,58 ± 0,56*	2,78 ± 0,54**	+9,31	+15,83
Время УП ДАД, ч	2,00 ± 0,35	2,36 ± 0,45	2,56 ± 0,98	+15,26	+21,88
Скорость УП САД, мм рт. ст./ч	22,56 ± 1,80	16,55 ± 1,67**	13,25 ± 2,11**	-26,65	-40,47
Скорость УП ДАД, мм рт. ст./ч	22,89 ± 1,56	16,52 ± 2,09**	14,00 ± 2,54**	-27,83	-38,89
<b>2-я группа</b>					
Величина УП САД, мм рт. ст.	44,67 ± 1,45	36,15 ± 1,78**	32,20 ± 1,56**	-19,08	-27,99
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	37,49 ± 1,91	32,15 ± 1,67*	29,18 ± 1,88**	-14,25	-22,17
Время УП САД, ч	1,81 ± 0,67	2,35 ± 0,79	2,72 ± 0,57*	+22,98	+33,46
Время УП ДАД, ч	1,68 ± 0,34	2,28 ± 0,45	2,57 ± 0,51*	+26,32	+34,64
Скорость УП САД, мм рт. ст./ч	24,72 ± 2,28	15,38 ± 2,23**	11,83 ± 1,89**	-37,79	-52,15
Скорость УП ДАД, мм рт. ст./ч	22,56 ± 2,01	14,57 ± 1,98*	11,35 ± 1,67**	-35,42	-49,69

ние утренние часы, сохранить естественный суточный ритм АД и улучшить его профиль при недостаточном ночном снижении.

Повышенные показатели ВАД у пациентов с АГ являются не только особенностью суточного профиля АД, но и фактором риска раннего и прогрессирующего поражения органов-мишеней, а также неблагоприятного прогноза течения болезни. Нормализация показателей ВАД является одним из критериев успешности индивидуально подобранной антигипертензивной терапии. Представляется рациональным использование препаратов, сочетающих ингибирующее действие в отношении симпатoadреналовой системы и РААС, активность которых влияет на ВАД. Механизмом воздействия АГП на ВАД является также изменение артериальной жесткости [22, 23]. В проведенном исследовании на фоне приема комбинированной АГТ (амлодипин/валсартан) отмечалась нормализация показателей ВАД, за исключением ВДАД-ночь в группе больных АГ, работающих в ночную смену.

Проблема АГ особенно актуальна для северных регионов России. Заболеваемость АГ на территории ХМАО — Югры в 2013 г. составила 3,9 на 1000 населения. Сердечно-сосудистые заболевания в этом регионе, как и во всем мире, остаются основной причиной смертности (в 2013 г. — 283,7 на 100 000 населения). Если сравнивать показатели болезней системы кровообращения жителей ХМАО — Югры и всей России, то исследуемый регион выглядит более благополучным. Но это особенный регион: здесь сосредоточен основной энергетический запас страны, а средний возраст населения составляет 32,8 года. Отсюда социальная и государственная значимость проблемы. Нормализация АД у больных АГ, работающих на Крайнем Севере, должна проводиться с учетом нарушения суточного ритма АД с отсутствием адекватного снижения или повышением АД в ночные часы, что необходимо учитывать при вы-

боре АГТ и режима дозирования назначаемых препаратов с целью оптимальной медикаментозной коррекции и рациональной хронотерапии выявленных изменений. При назначении АГТ необходимо учитывать график работы пациентов с АГ.

### Заключение

При применении 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии (амлодипин/валсартан) со старта практически все больные с артериальной гипертензией (97,2% пациентов 1-й группы и 97,6% пациентов 2-й группы) достигли целевого уровня артериального давления. Отмечена нормализация исходно измененного суточного профиля артериального давления у большинства пациентов. Показатели вариабельности артериального давления в течение суток, за исключением вариабельности диастолического артериального давления ночью у пациентов со сменным графиком работы достигли нормативных значений. Констатировано значимое улучшение утренней динамики артериального давления в обеих группах, что снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Комбинированная терапия (амлодипин /валсартан) со старта обеспечила хорошую переносимость лечения с длительной приверженностью и потенциалом значимого улучшения сердечно-сосудистого прогноза и может быть рекомендована больным артериальной гипертензией, проживающим в условиях Тюменского Севера, при назначении более высоких доз препаратов пациентам, работающим с ночными сменами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2010. М.: Росстат; 2010.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 1: 5—10.
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18—e209.

4. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *Hlth Place*. 2011; 17 (2): 691—5.
5. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension*. 2012; 59 (1): 44—53.
6. Косарев В.В., Бабанов С.А. *Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях*. Самара: Феникс; 2010.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5—26.
8. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф.  $\beta$ -блокаторы для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в российских рекомендациях. *Кардиология*. 2011; 5: 12—5.
9. Карпов Ю.А. Позиция сартанов в лечении АГ на основе доказательств по результатам клинических исследований. *Русский медицинский журнал*. 2011; 26: 46—53.
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Первые результаты международного клинического исследования ГЕМЕРА: два терапевтических режима для эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией 1—2-й степени. *Системные гипертензии*. 2012; 3: 5—13.
11. Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L. et al. On behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417—28.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. При всем богатстве выбора другой альтернативы нет. Исследование ЭТНА Плюс (ЭТНА в жизни врача поликлиники). *Системные гипертензии*. 2008; 2: 35—9.
13. Philipp T., Glazer R.D., Zhao Y. et al. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (1): 187—93.
14. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 14—20.
15. Ильина М.В. Применение препарата эксфорж в лечении артериальной гипертензии. *Терапевтический вестник*. 2011; 3: 126—7.
16. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию. *Системные гипертензии*. 2011; 3: 40—9.
17. Chazova I.E., Dongre N., Vighdorichik A. Real-life safety and effectiveness of amlodipine/valsartan combination in the treatment of hypertension. *Adv. Ther.* 2011; 28 (2): 134—49.
18. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, Esh) и европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, EsC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 1 (105): 7—94.
19. Житникова Л.М. Артериальная гипертензия: курс на эффективное комбинированное лечение. *Русский медицинский журнал*. 2011; 26: 25—8.
20. Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. For the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 1: 8.
21. Alleman Y., Fraile B., Lamperi M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008; 10 (3): 185—94.
22. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012; 59: 1091—3.
23. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59: 1132—8.
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 1: 5—10. (in Russian)
3. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (4): e18—e209.
4. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. *Hlth Place*. 2011; 17 (2): 691—5.
5. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension*. 2012; 59 (1): 44—53.
6. Kosarev V.V., Babanov S.A. *Clinical Pharmacology of Drugs Used in Cardiovascular Diseases*. Samara: Feniks; 2010. (in Russian)
7. Diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology (4-th revision). *Sestemnye gipertenzii*. 2010; 3: 5—26. (in Russian)
8. Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F.  $\beta$ -blockers for treatment of hypertension and coronary heart disease in the Russian recommendations. *Kardiologiya*. 2011; 5: 12—5. (in Russian)
9. Karpov Yu.A. Sartans position in the treatment of hypertension based on the evidence on the results of clinical trials. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26: 46—53. (in Russian)
10. Chazova I.E., Martynyuk T.V. First results of an international clinical trial HEMERA: two therapeutic regime for the effective treatment of patients with hypertension 1—2-nd degree. *Sistemnye gipertenzii*. 2012; 3: 5—13. (in Russian)
11. Jamerson K.A., Weber M.A., Bakris G.L. et al. On behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417—28.
12. Chazova I.E., Ratova L.G. With all the wealth of choice, there is no alternative. *Study Etna Plus (ETNA life physician clinics)*. *Sistemnye gipertenzii*. 2008; 2: 35—9. (in Russian)
13. Philipp T., Glazer R.D., Zhao Y. et al. Long-term tolerability and efficacy of the combination of amlodipine/valsartan in hypertensive patients: a 54-week, open-label extension study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (1): 187—93.
14. Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vighdorichik A.V. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in a real clinical practice: observational study results Russian EXTRA-2. *Sistemnye gipertenzii*. 2010; 4: 14—20. (in Russian)
15. P'ina M.V. Use of the drug Exforge in the treatment of hypertension. *Tерапевтический вестник*. 2011; 3: 126—7. (in Russian)
16. Nebieridze D.V. Topical issues of the treatment of hypertension: focus on combination therapy. *Sistemnye gipertenzii*. 2011; 3: 40—9. (in Russian)
17. Chazova I.E., Dongre N., Vighdorichik A. Real-life safety and effectiveness of amlodipine/valsartan combination in the treatment of hypertension. *Adv. Ther.* 2011; 28 (2): 134—49.
18. Working group on treatment of an arterial hypertension of the European Society of the Hypertension (European society of hypertension, Esh) and European Society of cardiologists (European society of Cardiology, EsC). Recommendations about treatment of an arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014; 1 (105): 7—94. (in Russian)
19. Zhitnikova L.M. Hypertension: a course on effective combination therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 26: 25—8. (in Russian)
20. Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. For the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 1: 8.
21. Alleman Y., Fraile B., Lamperi M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients uncontrolled with monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-FAST) Study. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008; 10 (3): 185—94.
22. Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012; 59: 1091—3.
23. Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension*. 2012; 59: 1132—8.

## REFERENCES

1. *The Demographic Yearbook of Russia*. 2010. Moscow: Rosstat; 2010. (in Russian)

Поступила (received) 18.05.14