

# Долгосрочная вариабельность артериального давления и факторы риска у мужчин со стресс-индуцированной артериальной гипертензией

И.В. Осипова<sup>1</sup>, А.И. Мирошниченко<sup>1,2</sup>, Н.В. Пырикова<sup>1,2</sup>, О.Н. Антропова<sup>1</sup>,  
В.П. Куликов<sup>1</sup>, А.В. Алексенцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

<sup>2</sup> Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» Открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Барнаул, Россия

Осипова И.В. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсами военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (АГМУ); Мирошниченко А.И. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсами военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии АГМУ, врач-терапевт НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД»; Пырикова Н.В. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсами военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии АГМУ, врач-терапевт НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД»; Антропова О.Н. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии АГМУ; Куликов В.П. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики АГМУ; Алексенцева А.В. — студентка 4-го курса лечебного факультета, член молодежного научного кружка АГМУ.

**Контактная информация:** ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр. Ленина, д. 40, Барнаул, Алтайский край, Россия, 656038. Тел./факс: + 7 (3852) 20–12–79. E-mail: i.v.osipova@gmail.com (Осипова Ирина Владимировна).

## Резюме

На сегодняшний день все более актуальным становится измерение артериального давления (АД) вне лечебного учреждения, раннее выявление маскированной артериальной гипертензии (АГ), одним из клинических вариантов которой является стресс-индуцированная АГ. Наряду с поведенческими и психосоциальными факторами риска (ФР) данного вида АГ, представляет интерес долгосрочная вариабельность АД, которая является независимым предиктором сосудистых событий. **Цель исследования** — оценить особенности ФР и долгосрочной вариабельности АД в течение года у мужчин со стресс-индуцированной АГ. **Материалы и методы.** Для диагностики стресс-индуцированной АГ применяли стресс-тест «Математический счет», определение ФР проводилось в соответствии со Всероссийскими рекомендациями, долгосрочная вариабельность гемодинамики рассчитывалась на основании традиционных клинических измерений АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение года. **Результаты.** У мужчин со стресс-индуцированной АГ выявляется большая частота таких ФР, как курение, абдоминальное ожирение, дислипидемия, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, повышенный порог чувствительности, высокий уровень стресса, типа личности D, субклинических и клинических форм тревоги и депрессии. Выявлена большая вариабельность гемодинамики как для систолического АД, так и для диастолического АД и ЧСС. **Выводы.** Стресс-индуцированная АГ имеет большую частоту ФР и вариабельность гемодинамики, что должно являться точкой приложения для профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** стресс-индуцированная гипертензия, маскированная гипертензия, долгосрочная вариабельность артериального давления.

## Long-term variability of blood pressure and risk factors in men with stress-induced hypertension

I.V. Osipova<sup>1</sup>, A.I. Miroshnichenko<sup>1,2</sup>, N.V. Pyrikova<sup>1,2</sup>, O.N. Antropova<sup>1</sup>,  
V.P. Kulikov<sup>1</sup>, A.V. Aleksentseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup>Departmental Hospital Station Barnaul, Barnaul, Russia

**Corresponding author:** Altai State Medical University, 40 Lenin av., Barnaul, Russia, 656038. Phone/fax: + 7 (3852) 20–12–79. E-mail: i.v.osipova@gmail.com (Irina Osipova, MD, Professor, the Head of Faculty Therapy courses with military-field therapy, immunology and allergy at Altai State Medical University).

### Abstract

**Background.** Stress-induced hypertension is one of the clinical variants of masked hypertension. Along with behavioral and psychosocial risk factors (RF) of this type of hypertension, long-term variability of blood pressure (BP), being an independent predictor of cardiovascular events, is of high interest. **Objective.** To evaluate the features of the RF and long BP variability in men with stress-induced hypertension in a one-year follow-up study. **Design and methods.** We used «Mathematical account» to verify stress-induced hypertension, RF were assessed according to the recommendations, long-term hemodynamic variability was calculated based on traditional clinical measurement of BP and heart rate during the year. **Results.** Men with stress-induced hypertension show a higher incidence of such RF as smoking, abdominal obesity, impaired lipid profile, family history of cardiovascular diseases, increased tolerance to salt, high levels of stress, personality type D, subclinical and clinical forms of anxiety and depression. We also found higher BP variability (both for systolic and diastolic BP) and for heart rate. **Conclusions.** Stress-induced hypertension is associated with the higher prevalence of RF and hemodynamic variability that should be considered when prevention procedures are planned.

**Key words:** stress-induced hypertension, masked hypertension, long-term blood pressure variability.

*Статья поступила в редакцию: 01.02.14. и принята к печати: 28.02.14.*

### Введение

Последние метаанализы исследований, проведенных в общей популяции и у больных артериальной гипертензией (АГ), свидетельствуют, что амбулаторное артериальное давление (АД) лучше позволяет прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем АД, измеренное на приеме у врача [1]. К более высоким значениям амбулаторного АД может приводить ряд факторов: молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, вызванная физическими нагрузками; тревога, стресс на работе, ожирение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и отягощенный по АГ семейный анамнез [2]. Состояние, при котором на приеме у врача определяются нормальные показатели АД, а вне лечебного учреждения регистрируются повышенные уровни АД, называется «маскированной» или «изолированной амбулаторной гипертензией» [3]. В популяционных исследованиях распространенность «маскированной» АГ достигает 13 %, она ассоциирована с другими факторами риска (ФР) и бессимптомным поражением органов-мишеней, а сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) при маскированной АГ примерно в два раза выше, чем

при истинной нормотензии, что сопоставимо с показателями при стойкой АГ [4].

Существуют доказательства причинно-следственной связи между солечувствительностью и повышением АД, увеличением вероятности развития АГ, инсультов, ишемической болезни сердца [5].

Многими научными исследованиями установлена связь психосоциальных факторов, в том числе стресса, связанного с работой, с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [5]. Подтверждением роли профессионального стресса в развитии АГ является выделение особой формы «маскированной» гипертензии — «стресс-индуцированной АГ» [6]. Профессия работников локомотивных бригад относится к стрессовой, так как сочетает высокие психологические требования, производственную нагрузку и приводит к изменению поведенческих ФР [7].

В последнее время в научной литературе особое внимание уделяется оценке долгосрочной variability АД (ВАД) «от визита к визиту» как предиктора сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании ASCOT у лиц с АГ была доказана прогностическая значимость высокой variability систолического АД (САД). Исследование, про-

веденное в США, показало, что у лиц с АГ или без нее вариабельность САД, составляющая более чем 4,8 мм рт. ст., связана с увеличением риска смерти от всех причин в два раза по сравнению с лицами, у которых показатели ВАД ниже [8].

На сегодняшний день остаются неизученными особенности и прогностическое значение ВАД у лиц, чья деятельность связана с профессиональным стрессом, поэтому **цель исследования** — оценить особенности основных психосоциальных ФР и долгосрочной ВАД в течение года у мужчин со стресс-индуцированной АГ (СИАГ).

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул» ОАО «РЖД». В исследование включали машинистов и их помощников ( $n = 99$ ) в возрасте 20–55 лет. Критерии исключения: наличие АГ, ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета, нарушений ритма, хронических заболеваний с функциональной недостаточностью органов и систем, отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СИАГ применялся стресс-тест «Математический счет», представляющий собой устное вычитание однозначного числа (7) из трехзначного (624) с переключением внимания в условиях дефицита времени, с использованием помех и критики работы исследуемого на протяжении 3 минут. В ходе проведения теста регистрировались АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) исходно, в конце 1-й, 2-й и 3-й минуты счета. Затем проводился расчет прироста показателей по формуле: (максимальное значение — исходное значение)/исходное значение  $\times 100$  %. Если у обследуемого исходное САД более 130 мм рт. ст., а в ответ на стресс-тест возникает прирост САД более 7 %, и/или прирост ЧСС более 10 %, то это свидетельствует о наличии СИАГ. Чувствительность метода — 100 %, специфичность — 75 %, эффективность — 87 % [9].

Оценка ФР ССЗ проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике (2011) [5].

Психосоциальные ФР изучались с использованием стандартизованных опросников: шкала самооценки уровня психосоциального стресса Ридера (в баллах: 1,0–2 — высокий; 2,01–3 — средний; 3,01–4 — низкий) [10]; шкала HADS тревоги и депрессии ( $< 8$  баллов — норма, 8–10 баллов — субклиническая тревога и депрессия,  $\geq 11$  баллов — клинически значимая тревога, депрессия) [5]; шкала уровня психологического дистресса — опросник DS-14 (подшкалы NA — «негативная возбудимость»

и SI — «социальное подавление»), при определении 10 баллов и выше по каждой из подшкал диагностируется тип личности D) [11].

Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) проводилось по модифицированной методике R.J. Henkin. Для тестирования применяли набор тест-полосок на основе 12 разведений хлорида натрия в дистиллированной воде в концентрациях от 0,0025 до 5,12 % (с каждой последующей тест-полоской концентрацию увеличивали в 2 раза). За ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал вкус указанного раствора [12].

Анализ долгосрочной ВАД и вариабельности ЧСС проводился на основании данных автоматизированной системы предрейсовых осмотров (АСПО) работников в дневные и ночные часы в течение года (среднее количество измерений на человека составило  $152 \pm 4,5$ ). Проводился расчет показателей — стандартного отклонения (SD) измерений и коэффициента вариации (CV), равного отношению SD к среднему значению для АД и ЧСС. За показатель низкой ВАД принимали значения SD САД менее 4,8 мм рт. ст., умеренной — 4,8–8,34 мм рт. ст., высокой — выше 8,35 мм рт. ст. [8].

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Проверка распределения на нормальность проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, данные представлены в виде среднего значения признака (M) и среднего квадратичного отклонения (s). Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ . Сравнение независимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применялся коэффициент Спирмена (r). Для выявления связи между ФР и развитием СИАГ применялся логит-регрессионный анализ.

### Результаты

По результатам стресс-теста «Математический счет» мужчины были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены работники с СИАГ — 40,4 % ( $n = 40$ ), во 2-ю группу — лица с нормальными показателями гемодинамики — 59,6 % ( $n = 59$ ). Группы были сопоставимы по возрасту ( $39,8 \pm 9,8$  и  $37,5 \pm 10,4$  года соответственно для 1-й и 2-й групп). Исходные показатели САД и ЧСС не имели различий, а диастолическое АД (ДАД) было выше в 1-й группе на 6,5 мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ). При проведении

Таблица 1

## ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СТРЕСС-ТЕСТА «МАТЕМАТИЧЕСКИЙ СЧЕТ» У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД

Показатель	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 59)	p
Исходное САД, мм рт. ст.	132,1 ± 2,8	132,8 ± 2,2	0,04
Исходное ДАД, мм рт. ст.	74,2 ± 5,6	67,7 ± 2,9	0,001
Исходная ЧСС, уд/мин	75,8 ± 8,3	73,4 ± 6,0	0,1
Δ САД, мм рт. ст.	14,2 ± 7,2	6,5 ± 1,4	< 0,001
Δ ДАД, мм рт. ст.	10,3 ± 5,2	7,6 ± 3,2	< 0,05
Δ ЧСС, уд/мин	12,3 ± 8,9	5,5 ± 1,8	< 0,001

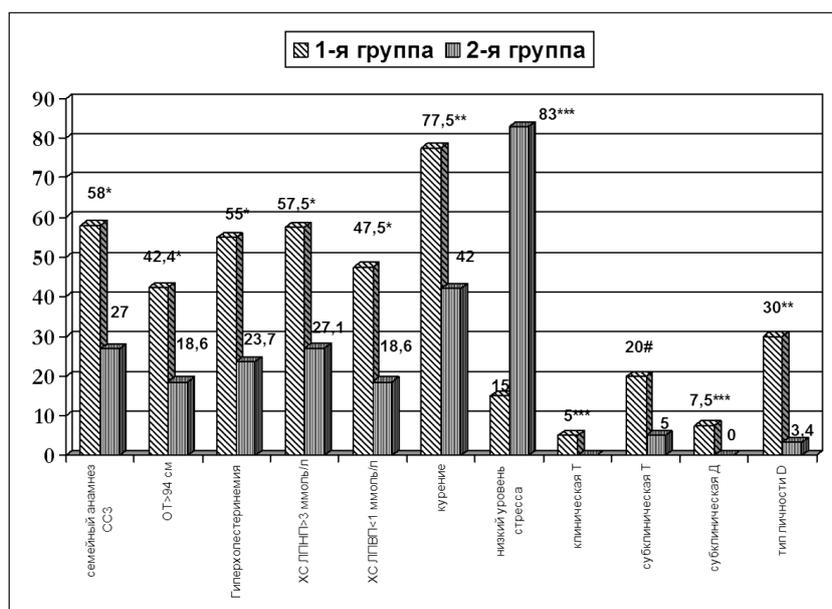
**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Δ — прирост показателя по сравнению с исходным значением; p — значимость различий между группами.

стресс-теста в 1-й группе, по сравнению со 2-й, прирост САД был выше на 54,2 % ( $p < 0,001$ ), прирост ДАД — на 26,2 % ( $p < 0,05$ ) и прирост ЧСС — на 55,3 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

У мужчин 1-й группы, по сравнению со 2-й, чаще встречались: семейный анамнез ССЗ в 2,2 раза ( $\chi^2 = 9,22$ ,  $p < 0,002$ ), курение — в 1,8 раза ( $\chi^2 = 11,9$ ,  $p < 0,0005$ ), абдоминальное ожирение (АО) — в 2,3 раза ( $\chi^2 = 6,69$ ,  $p < 0,001$ ), гиперхолестеринемия — в 2,3 раза ( $\chi^2 = 10,07$ ,  $p < 0,001$ ), повышение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $> 3,0$  ммоль/л — в 2,1 раза ( $\chi^2 = 9,22$ ,  $p = 0,002$ ), понижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л — в 2,5 раза ( $\chi^2 = 9,4$ ,  $p = 0,002$ ) (рис. 1).

При изучении самооценки уровня психосоциального стресса по шкале Ридера в 1-й группе низкий уровень стресса выявлялся в 5,5 раза реже ( $\chi^2 = 44,7$ ,  $p < 0,0001$ ) — 15 и 83 % соответственно, средний уровень определялся только у мужчин 1-й группы в 57,5 % ( $\chi^2 = 35,5$ ,  $p < 0,0001$ ), а частота высокого уровня была сопоставима — 27,5 и 17 % соответственно. По шкале тревоги HADS нормальные показатели выявлены у 75 и 95 % мужчин, депрессия отсутствовала у 92,5 и 100 % лиц соответственно в 1-й и 2-й группах. Субклиническая тревога выявлена у мужчин 1-й группы в 20 % случаев, что в 4 раза чаще ( $\chi^2 = 5,37$ ,  $p = 0,02$ ), чем во 2-й группе. При этом субклиническая депрессия и клиническая тревога были только у лиц 1-й группы — у 7,5 и 5 %

Рисунок 1. Частота основных и психосоциальных факторов риска у работников локомотивных бригад



**Примечание:** ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОТ — окружность талии; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; значимость различий между группами: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; \*\*\* —  $p < 0,0001$ ; # —  $p < 0,05$ .

соответственно ( $p < 0,0001$ ). При анализе опросника DS-14 «дистрессорный» тип личности D определялся у 30 % мужчин 1-й и у 3,4 % лиц 2-й группы ( $\chi^2 = 13,9$ ,  $p = 0,0002$ ) (рис. 1).

По результатам регрессионного анализа определена значимая связь между СИАГ и семейным анамнезом ССЗ ( $p = 0,02$ ), дислипидемией и увеличением общего холестерина и ХС ЛПНП и снижением ХС ЛПВП ( $p = 0,01$ ), АО ( $p = 0,03$ ). Более сильная взаимосвязь СИАГ прослеживается с курением ( $p = 0,001$ ) (табл. 2).

ПВЧПС в 1-й группе, по сравнению со второй, был в 2 раза выше и составлял  $0,04 \pm 0,015$  и  $0,02 \pm 0,005$  % соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом в обеих группах у мужчин в возрасте 20–39 лет порог оказался примерно одинаковым, а в возрастной группе старше 40 лет имел тенденцию к росту. Так, ПВЧПС у лиц 1-й группы 20–39 лет составил  $0,02 \pm 0,015$  %; у лиц старше 40 лет —  $0,08 \pm 0,05$  % (увеличение в 4 раза,  $p < 0,008$ ); у лиц 2-й группы 20–39 лет —  $0,01 \pm 0,005$  %; старше 40 лет —  $0,03 \pm 0,01$  % (рост порога в 3 раза,  $p < 0,01$ ).

По данным АСПО средние значения гемодинамических показателей в течение года были выше в 1-й группе, по сравнению со второй: САД на 5,7 мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ), ДАД на 3,9 мм рт. ст. ( $p = 0,008$ ), ЧСС на 4,8 уд/мин ( $p = 0,003$ ). Максимальные показатели АД и ЧСС у мужчин 1-й группы были выше по САД на 6,7 мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ), ДАД на 3,8 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), ЧСС на 7,6 уд/мин ( $p = 0,005$ ) (табл. 3).

При анализе долгосрочной ВАД было выявлено, что у мужчин 1-й группы среди показателей SD САД только среднесуточные и дневные показатели были выше на 0,4 и на 0,5 мм рт. ст. соответственно ( $p = 0,02$ ); а среди параметров SD ДАД — среднесуточные, дневные и ночные показатели — выше на 0,8 мм рт. ст. ( $p < 0,005$ ); 0,7 мм рт. ст. ( $p = 0,002$ ) и 1 мм рт. ст. ( $p = 0,004$ ). При оценке долгосрочной вариабельности ЧСС выявлено, что среднесуточное SD ЧСС в 1-й группе было выше на 3,9 уд/мин ( $p = 0,002$ ), при этом показатели сохранялись в течение суток (рис. 2). CV САД в течение суток между группами не отличался (0,06 и 0,05 соответственно в

Таблица 2

**ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА**

Факторы риска	Градации фактора	ОР	95 % ДИ	p
Семейный анамнез ССЗ	Да/Нет	2,85	0,84–7,58	0,02
Курение	Да/Нет	8,23	1,8–41,7	0,001
Общий холестерин	> 5,0 ммоль/л	2,87	1,12–7,1	0,01
ХС ЛПНП	> 3,0 ммоль/л	3,1	1,1–8,3	0,01
ХС ЛПВП	< 1,0 ммоль/л	3,45	1,14–7,82	0,01
АО	ОТ > 94 см	2,88	0,92–6,59	0,03

**Примечание:** ОР — относительный риск; 95 % ДИ — доверительный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АО — абдоминальное ожирение; ОТ — окружность талии; p — значимость различий между группами.

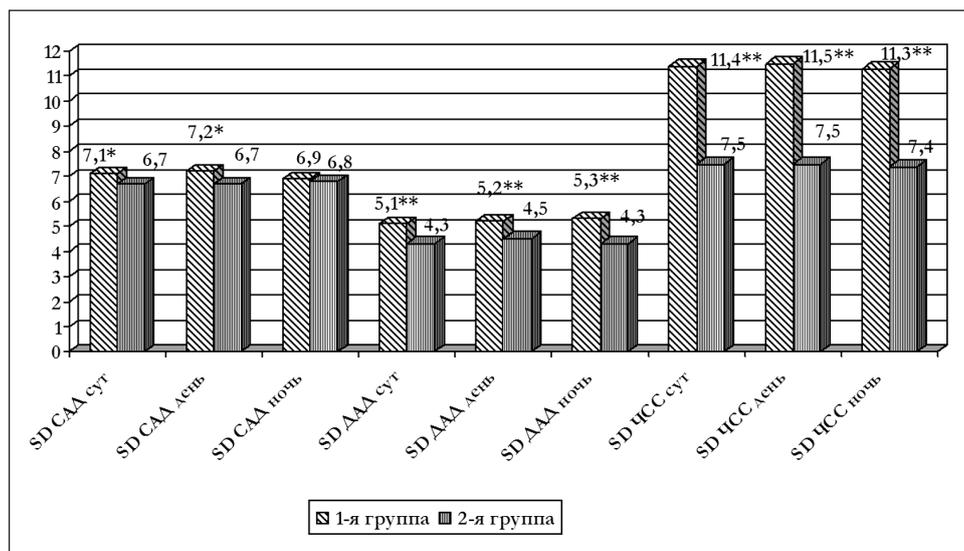
Таблица 3

**ДОЛГОСРОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕМОДИНАМИКИ У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД**

Показатель	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 59)	p
М max САД, мм рт. ст.	136,3 ± 2,5	129,6 ± 2,9	0,01
М САД, мм рт. ст.	125,9 ± 3,3	120,2 ± 3,8	0,002
М max ДАД, мм рт. ст.	84,6 ± 3,9	80,8 ± 7,1	< 0,001
М ДАД, мм рт. ст.	74,4 ± 4,6	70,5 ± 4,6	0,008
М max ЧСС, уд/мин	86,7 ± 1,9	79,1 ± 1,2	0,005
М ЧСС, уд/мин	76,3 ± 4,5	71,5 ± 3,8	0,003

**Примечание:** М max — максимальное среднее значение; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; p — значимость различий между группами.

**Рисунок 2. Вариабельность артериального давления и частоты сердечных сокращений от визита к визиту в течение года у работников локомотивных бригад**



**Примечание:** SD — стандартное отклонение; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; значимость различий между группами: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,005$ .

1-й и 2-й группах), CV ДАД в 1-й группе был больше на 0,02 ( $p = 0,01$ ), чем во второй (соответственно 0,07 и 0,05) как в ночное, так и в дневное время. CV ЧСС в 1-й группе составил 0,08 и был больше на 0,03 ( $p = 0,005$ ), при этом значения не изменялись в течение суток. При анализе в зависимости от показателя SD долгосрочной вариабельности САД в 1-й группе низкая ВАД не выявлена, высокая ВАД встречалась в 4,5 раза чаще ( $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,04$ ), умеренная — в 1,5 раза чаще ( $\chi^2 = 9,21$ ,  $p = 0,002$ ). Во 2-й группе низкая ВАД встречалась у 40,7 % мужчин ( $\chi^2 = 21,5$ ,  $p < 0,0001$ ) (рис. 3).

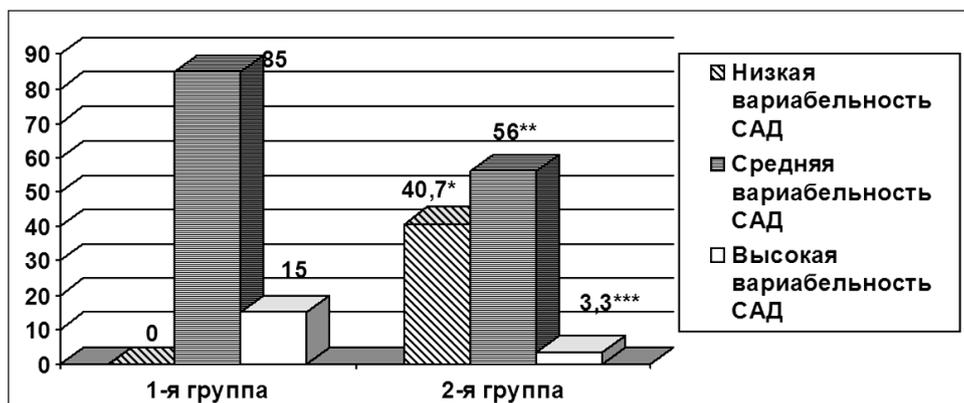
Корреляционный анализ показал наличие значимой взаимосвязи между приростом САД при проведении стресс-теста «Математический счет» и долгосрочной вариабельностью САД ( $r = 0,7$ ,

$p < 0,001$ ), а также между приростом ЧСС при стресс-тесте и долгосрочной вариабельностью ЧСС ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,01$ ).

### Обсуждение

В ходе научных исследований накоплено достаточное количество данных, согласно которым чрезмерная неадекватная реакция АД в ответ на психоэмоциональный стресс является предиктором развития эссенциальной АГ [6, 13]. Среди психоментальных нагрузочных тестов для диагностики СИАГ наиболее информативным является стресс-тест «Математический счет» [6, 9]. По результатам этого теста в нашем исследовании частота СИАГ у машинистов и их помощников составила 40,4 %, что выше, чем по данным в популяции [4]. Вероятнее

**Рисунок 3. Вариабельность систолического артериального давления в течение года у работников локомотивных бригад**



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; значимость различий между группами: \* —  $p < 0,0001$ ; \*\* —  $p = 0,002$ ; \*\*\* —  $p = 0,04$ .

# АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

ORIGINAL ARTICLE Том 20, № 2 / 2014



**24-ЧАСОВОЙ  
КОНТРОЛЬ АД<sup>1,2</sup>**



**КАРДИОПРОТЕКЦИЯ<sup>5,7</sup>**



**ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА<sup>5,6</sup>**



**УМЕНЬШЕНИЕ  
МИКРОАЛЬБУМИУРИИ<sup>8</sup>**



**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ  
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ<sup>3</sup>**



**БЕЗОПАСЕН  
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ<sup>9</sup>**



**УСИЛИВАЕТ  
ЛЮБУЮ  
АГ-ТЕРАПИЮ<sup>4</sup>**

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон® Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. Показания к применению<sup>1</sup>: Артериальная гипертензия. Способ применения и дозы: Взять одну таблетку в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. Противопоказания: Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонamide или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипоталазмия. Особые указания<sup>2</sup>: Нарушение функции печени: При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземии, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. Водно-электролитный баланс: Содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Содержание ионов калия в плазме крови: Необходимо избегать риска развития гипоталазмии у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. Содержание калия в плазме крови: Следует отметить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. Мочевая кислота: У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Сахарный диабет: Следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. Спортсмены: Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. Взаимодействие с другими лекарственными средствами<sup>3</sup>: Нежелательное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. Сочетание препаратов, требующее особого внимания: Препараты, способные вызвать зрительную опухоль: антиадреналиновые препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилит, буметидит), некоторые нейротропные: фениталин (хлорпромазин, циталемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензидины (амисульприд, сульприд, сульторапид, тианеприд), бутирофены (доперол, галоперидол), другие: бетридин, цисларид, дифемидин, эрготриптин (в/в), галоперидол (в/в), галоперидол, пентамин, сардолонгид, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салicyлатов (3г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипоталазмия: амфотериин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактил, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, бальзамы, сердечные гликозиды. Сочетание препаратов, требующее осторожности: калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), мифепристон, водоразведение контрастных веществ, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактил (при системном назначении). Беременность<sup>4</sup>: В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. Период кормления грудью<sup>5</sup>: Не рекомендуется назначать кормящим матерям. Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций<sup>6</sup>: у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. Побочные эффекты<sup>7</sup>: Частое: мажоритарная слабость. Частота: рвота, геморагическая асцитоз. Редко: астения, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, пикеритис, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсической эпидермальной некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия. Нечастотная частота: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT-интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипоталазмия, гипонатриемия, опухоль паращитовидных желез, дегидратация и ортостатическая гипотензия. Передозировка<sup>8</sup>: Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. Симптомы: Индапамид относится к производным сульфонamide с mildным коллоидом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. Форма выпуска<sup>9</sup>: Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистерам в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

1. Jallou P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19(Suppl 2):S234-2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertens. 2006; 19(11):1211-3. Ambrosioni E, Safar M, DeGuzec J-P et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Pract. 2007; 23(9):2929-2935. 5. Symonides B, Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11(2):279-297. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan D, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18(14):1465-1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22(16):13-1622. EDPISO 11 FL1013 VA - This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Негорода С.В., Серцаце, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П N015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервь» (Франция).  
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,  
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01,  
www.servier.ru

На правах рекламы

всего, это связано с высоким психоэмоциональным напряжением у данной категории лиц, которое определено ведением локомотива (поезда), ответственностью за пассажиров и перевозимые грузы, ограничением возможности принятия решения, необходимостью экстренного реагирования, что находит отражение в изменении психоэмоционального статуса [7].

В настоящее время основные ФР развития АГ хорошо известны, однако у лиц с профессиональным стрессом могут быть некоторые особенности. По результатам нашего исследования курение, дислипидемия, АО у мужчин 1-й группы встречались в среднем вдвое чаще, чем во второй группе. Известно, что риск развития ишемической болезни сердца повышается в 1,5–1,7 раза при развитии ССЗ у родственников первой степени родства и при наличии данного заболевания у обоих родителей [5]. В нашем исследовании семейный анамнез ССЗ у мужчин 1-й группы встречался чаще в 2,2 раза, что, возможно, связано с генетически обусловленными реакциями на стресс [6].

При изучении психосоциальных факторов выявлено, у мужчин 1-й группы встречается реже в 5,5 раза низкий уровень стресса по шкале Ридера, чаще в 8,8 раза тип личности D, чаще в 4 раза субклиническая тревога. Субклиническая депрессия и клиническая тревога были выявлены только в 1-й группе у 7,5 и 5 % соответственно. Формирование клинической и субклинической тревоги, возможно, обусловлено психоэмоциональным истощением, связанным с частыми острыми стрессовыми ситуациями, недостаточным сном, нарушением биоритмов [14]. В исследованиях показано, что у лиц с типом личности D отмечается более высокий уровень депрессии и тревожности и низкие показатели качества жизни, что является наиболее мощным предиктором по сравнению с клиническими показателями [11].

Научные данные последних лет позволяют рассматривать солечувствительность как независимый фактор развития и неблагоприятного течения АГ, ассоциированный с инсулинорезистентностью, высокой активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы и риском развития сердечно-сосудистых осложнений [15]. В 1-й группе ПВЧПС был в 2 раза выше, при этом порог в обеих группах у мужчин в возрасте 20–39 лет оказался примерно одинаковым, а в возрастной группе старше 40 лет имел тенденцию к увеличению.

В последние годы представляет интерес вариабельность клинического АД, особенно САД, которая в исследовании ASCOT-BPLA явилась предиктором развития как инсульта, так и инфаркта

миокарда независимо от среднего уровня САД за все время наблюдения (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов [16]. Предполагаемыми механизмами увеличения ВАД являются психологические и поведенческие факторы, изменение регуляции со стороны центральной и периферической нервной системы [17, 18]. Стресс, безусловно, запускает механизм активации симпатической нервной системы, что в сочетании с ФР, по-видимому, реализуется в повышение АД и поражение органов-мишеней. На сегодняшний день остаются неизученными особенности вариабельности гемодинамики у лиц с СИАГ, что может представлять интерес в отношении предупреждения развития стойкой АГ у лиц социально значимой профессии. Наблюдение в течение 8 лет за машинистами и их помощниками с повышением АД показало, что среди лиц с редкими эпизодами повышения АД до уровня 140/90–159/94 мм рт. ст., которые были отнесены к гиперреакторам, 20 % в дальнейшем оказались стойкими нормотониками, у 25 % развилась стойкая АГ, остальные оставались гиперреакторами. По нашим данным, у мужчин с СИАГ в 4,5 раза чаще регистрировалась высокая вариабельность САД, в 1,5 раза чаще — умеренная, и не было выявлено ни одного мужчины с низкой вариабельностью САД.

В проводимых отечественных и зарубежных исследованиях по долгосрочной ВАД представлены данные относительно САД, в то время как вариабельность ДАД имела меньшее прогностическое значение, чем САД [16]. Нет критериев градации вариабельности ДАД и ЧСС. Однако, на наш взгляд, представляет интерес изучение долгосрочной вариабельности данных параметров гемодинамики у лиц стрессовой профессии, имеющих посменный график работы. У мужчин 1-й группы существенно выше оказались SD и CV ДАД и ЧСС, что можно связать с наличием длительной активации симпато-адреналовой системы, отражающейся на параметрах ЧСС, и дисбалансом нейрогуморальных систем, приводящих к вазоконстрикции, которая проявляется в виде повышенной вариабельности ДАД [7, 14].

Таким образом, стресс-индуцированная АГ у мужчин ассоциирована с высокой вариабельностью АД и ЧСС, кардиометаболическими и психосоциальными ФР, повышением порога солечувствительности, что требует дальнейшего изучения, наблюдения и коррекции для предупреждения развития стойкой АГ и сердечно-сосудистых осложнений.

### Выводы

1. У мужчин со стресс-индуцированной АГ вдвое чаще встречаются семейный анамнез ССЗ,

курение, АО, дислипидемия, повышенный порог чувствительности к поваренной соли; в 5,5 раза реже низкий уровень психосоциального стресса; в 8,8 раза чаще тип личности D; в 4 раза — субклиническая тревога; субклиническая депрессия и клиническая тревога встречаются только в этой группе.

2. Среди мужчин со стресс-индуцированной АГ низкая вариабельность САД не встречается, при этом в 4,5 раза чаще определяется высокая вариабельность САД (более 8,35 мм рт. ст.), повышенная долгосрочная вариабельность ДАД на 0,8 мм рт. ст. и вариабельность ЧСС на 3,9 уд/мин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Литература

1. Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 449–456.
2. Bobrie G., Clerson P., Menard J. et al. Masked hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* — 2008. — Т. 26, № 9. — P. 1715–1725.
3. ESH and ESC recommendations for the treatment of hypertension // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 1281–1357.
4. Ogedegbe G., Agyemang C., Ravenell J.E. Masked hypertension: evidence of the need to treat // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2010. — № 12. — P. 349–355.
5. Национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по кардиоваскулярной профилактике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение № 2.* — 2011. — Т. 10, № 6. — 64 с. / National recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiology on cardiovascular prevention // *Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika]. Appendix № 2.* — 2011. — Vol. 10, № 6. — 64 p. [Russian].
6. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Стресс-индуцированная гипертония. — М.: Реафарм. — 2004. — 140 с. / Shevchenko O.P., Praskurnichy E.A. Stress-induced hypertension. — Moscow: Reafarm. — 2004. — 140 p. [Russian].
7. Цфасман А.З. Профессия и гипертония: монография. — М.: Эксмо, 2012. — 191 с. / Tsfasman A.Z. Profession and hypertension: a monograph. — Moscow: Exmo, 2012. — 191 p. [Russian].
8. Muntner P., Shimbo D., Tonelli M., Reynolds K., Arnett D.K., Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 160–166.
9. Осипова И.В., Антропова О.Н., Воробьева Е.Н. и др. Способ прогнозирования артериальной гипертензии на рабочем месте у лиц операторских профессий // Патент России № 2371083. 2009. / Osipova I.V., Antropova O.N., Vorobyova E.N. et al. A method of predicting hypertension in the workplace in those professions operator // Russian Patent number 2371083. 2009 [Russian].
10. Копина О.С., Сулова Е.А., Заикин Е.В. Показатели психосоциального стресса при стенокардии и артериальной

гипертонии // Материалы Всесоюзного Симпозиума «Многофакторная профилактика ИБС». Томск. — 1989. — 76 с. / Korina O.S., Suslov E.A. Zaikin E.V. Indicators of psychosocial stress in angina and hypertension // Proceedings of the All-Union Symposium «Multifactor prevention of CHD». Tomsk. — 1989. — 76 p. [Russian].

11. Denollet J.A., Schiffer A.A., Spek V. General propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. — 2010. — Vol. 3, № 5. — P. 546–557.

12. Henkin R.J., Gill L.P., Bartter F.C.J. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration // *Clin. Invest.* — 1963. — № 42. — P. 727–735.

13. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе ВОЗ «MONICA—PSYCHOSOCIAL») // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 27–31. / Gafarov V.V., Gromov E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Study of the influence of stress on the risk of hypertension in an open population of men aged 25–64 years (epidemiological study based on WHO «MONICA — PSYCHOSOCIAL») // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 27–31 [Russian].

14. Осипова И.В., Антропова О.Н., Пырикова Н.В. и др. Психосоциальные факторы и профессиональный стресс у мужчин трудоспособного возраста // *Сиб. мед. журн. (Томск)*. — 2011. — № 4–1. — С. 162–166. / Osipova I.V., Antropova O.N., Pyrikova N.V. et al. Psychosocial factors and professional stress among men of working age // *Siberian Medical Journal [Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal]* (Tomsk). — 2011. — № 4–1. — P. 162–166 [Russian].

15. Бабкин А.П., Гладких В.В., Першуков И.В. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. — 2010. — Т. 50, № 9. — С. 57–62. / Babkin A.P., Gladkih V.V., Pershukov I.V. Sensitivity to salt hypertensive patients // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2010. — Vol. 50, № 9. — P. 57–62 [Russian].

16. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9718. — P. 895–905.

17. Zhang Y., Agnoletti D., Blacher J., Safar M.E. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability // *J. Hypertension*. — 2011. — Vol. 58, № 2. — P. 155–160.

18. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления // *Артериальная гипертензия*. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 6–17. / Troitskaya E.A., Kotovskaya Y.V., Kobalava J.D. Evolution of ideas about the importance of blood pressure variability // *Arterial hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2013. — Vol. 19, № 1. — P. 6–17 [Russian].