

ОЦЕНКА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АМБУЛАТОРНЫХ МЕТОДОВ ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Платонова Е.В., Горбунов В.М., Быстрова М.М.

Научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре смертности женщин. Наступление менопаузы сопровождается повышением артериального давления (АД) и увеличением частоты случаев артериальной гипертензии (АГ) [1], атерогенными изменениями липидного спектра крови, снижением чувствительности тканей к инсулину, увеличением массы тела [2]. В связи с этим, в лечении АГ в этой возрастной группе женщин на первое место выходят метаболически нейтральные препараты, в частности – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Данная группа препаратов, в отличие, например, от β -адреноблокаторов и диуретиков, не оказывают отрицательного влияния на обмен электролитов, липидный и углеводный профиль. Это имеет большое клиническое значение для длительного лечения АГ и профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин в менопаузе.

Антигипертензивная эффективность ИАПФ оценивалась как по результатам офисных измерений, так и в некоторых крупных исследованиях с помощью суточного амбулаторного мониторинга (СМАД), в том числе у женщин в постменопаузе [3]. Однако контролируемая оценка антигипертензивной эффективности ИАПФ, в частности эналаприла, в плане непрерывного длительного наблюдения динамики антигипертензивного эффекта не проводилась. Использование в этих целях домашнего самоконтроля АД (СКАД) совместно со СМАД представляется актуальным в связи с возможностью получения дополнительной информации об эффекте антигипертензивной терапии, которую невозможно получить при использовании других методов измерения АД. Учитывая, что у женщин высока частота тревожных реакций на измерение АД врачом в клинике, необходимость использования других методик для объективизации уровня АД на фоне терапии не вызывает сомнения. В отличие от суточного мониторинга АД (СМАД), самостоятельное измерение с использованием электронных валидизированных тонометров в домашних условиях является относительно недорогим методом. Использование СКАД для диагностики АГ рекомендуется Европейским обществом по изучению АГ [4]. Однако остается недостаточно изученной роль метода в оценке эффективности антигипертензивных препаратов.

Целью исследования было оценить антигипертензивный эффект ингибитора АПФ эналаприла (бер-

липрила, Berlin Chemie, (Э) в сравнении с недигидропиридиновым антагонистом кальция дилтиаземом пролонгированного действия – алтиаземом РР (Д) с использованием трех методов измерения АД: традиционного измерения (ТАД), СМАД и СКАД.

Материал и методы

В исследование были включены женщины в возрасте 45-59 лет, со стабильной АГ I-II ст., у которых, по данным СМАД, исходная средняя величина систолического артериального давления (САД) в дневной период была более 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 85 мм рт.ст. Включенные в исследование пациентки были в периоде менопаузы. Каждая из них подписала информированное согласие на участие в программе. В исследование не включались пациентки с серьезными нарушениями ритма и заболеваниями, требующими регулярного приема медикаментов, ожирением III ст, симптоматической АГ, с АГ III ст, обуславливающей низкую вероятность эффективности монотерапии, а также с противопоказаниями для приема Э и Д.

Исследование было открытое, рандомизированное, перекрестное. Перед включением в программу у больных в течение двух недель была отменена предшествующая антигипертензивная терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препарата) и двух периодов активной терапии длительностью 4 недели (для каждого препарата). По завершении первого контрольного периода каждая из пациенток в случайном порядке получала Д в дозе 180-360 мг один раз в сутки или Э в дозе 5-20 мг один раз в сутки. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Увеличение дозы препаратов проводилось при уровне АД по данным ТАД > 140/90 мм рт. ст. после одной недели лечения.

На протяжении всего исследования пациентки выполняли самоконтроль АД (СКАД) с помощью валидизированного автоматического электронного тонометра UA-767PC (A&D, Япония) с функцией памяти. АД измерялось в положении сидя, после 10 мин отдыха, на одной и той же руке. Измерения проводились утром (до приема изучаемых препаратов) и перед сном (по 3 измерения с минутной паузой между измерениями). Данные из электронного тонометра переносились в персональный компьютер с использованием специального программного

Таблица 1

Признак	Значение (M±SD),n
Средний возраст(лет)	55,4 ±4,1
Ср. вес(кг)/ср. рост(м)	81,9 ±15,4 / 161,8 ±3,9
Длительность АГ (лет))	10,0±4,2
Длительность менопаузы (лет)	4,4±3,8
Курение (число больных)	2
Сахарный диабет II типа (число больных)	2
Инфаркт миокарда в анамнезе (число больных)	1

обеспечения. Результаты СКАД в первый день каждого периода исследования при анализе не учитывались.

СМАД выполнялось аппаратами Spacelabs Medical, США (модели 90207 и 90217). АД в дневное время (7.00-23.00) измерялось с интервалом 15 мин, в ночное время (23.00-7.00) – с интервалом 30 мин. У каждой пациентки было проведено 4 СМАД: в начале обоих контрольных периодов и в конце периодов активного лечения Э и Д.

ТАД выполнялось врачом в дни проведения СМАД, а также после недели лечения каждым из препаратов для контроля эффективности терапии и уточнения дозы.

Специфическими критериями исключения из исследования были: тревожная реакция на измерение АД, склонность к самостоятельному изменению лечения [4]; регистрации чрезмерно высоких значений АД (более 200/115 мм рт. ст.) любым из трех методов измерения АД.

При анализе данных применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений (SD), достоверность различий определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для анализа результатов СМАД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты АВРМ-FIT и CV-SORT[5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций.

Результаты

В табл. 1 представлены исходные клинико-демографические данные 15 женщин, закончивших исследование. Средняя доза Э составила 15,0±5,7 мг/сут, Д – 308,6±84,4 мг/сут.

Целевых уровней, по данным ТАД, достигли 9 больных (60%) на фоне лечения Э и 8 (55,5 %) – при приеме Д. Анализ динамики уровня АД по результатам ТАД, СМАД и СКАД выявил достоверный антигипертензивный эффект Э и Д (табл. 2). Антигипертензивный эффект Э был зарегистрирован всеми тремя методами измерения АД, эффект Д проявился в отношении результатов ТАД и СМАД.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ результатов двух амбулаторных методов измерений АД (СМАД и СКАД) в «дневное» время. Динамика среднедневных значений СМАД и средних утренних показателей СКАД на фоне лечения Э и Д представлена в табл. 3. Интересно, что исходные величины АД по данным этих двух методик были практически

Таблица 2

Динамика АД на фоне терапии Э и Д по данным трех методов измерения

Препарат метод	Эналаприл			Дилтиазем –ретард		
	ТАД	СМАД (24 часа) #	СКАД	ТАД	СМАД (24 часа)#	СКАД
САД (мм рт.ст., m ± SD)						
Исходно	153,6±10,3	147,5±8,8	161±13,4	154,7±14,8	150,1±12,9	155,9±13,4
Через 4 недели	140,3±11,9 **	136,6±8,7 **	148,3 ±12,1 **	140,3±13,6 **	136,5±11,9 **	153,1±13,3
ДАД (мм рт.ст., m ± SD)						
Исходно	95,1±12,6	89,0±7,0	96,9±10,0	95,5±11,2	91,1±8,1	95,9±9,1
Через 4 недели	86,9±10,3*	84,3±7,0*	92,6±7,6*	85,8±8,6*	82,9±9,3*	93,4±8,0

Примечание: *p<0,05, ** p<0,01, # -средневзвешенные значения [5].

Таблица 3

Динамика АД отдельно в «дневной» период

Препарат метод	Эналаприл		Дилтиазем-ретард	
	СМАД#	СКАД	СМАД#	СКАД
САД				
Исходно	154,4±8,8	158,1±15,8	157,3±13,7	156,5±16,9
Через 4 недели	142,2±10,0*	151,2±13,6*	141,6±13,0**	153,2±15,0
ДАД				
Исходно	95,7±8,1	97,7±8,5	97,6±9,0	97,3±8,8
Через 4 недели	90,2±8,5*	95,5±7,5	88,0±9,7**	95,2±8,1

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, # - средневзвешенные значения [5].

одинаковыми. В отношении антигипертензивного эффекта препаратов СМАД оказалось более «чувствительным» методом. Оба препарата значительно снижали дневное амбулаторное АД; в отношении утреннего АД эффект был заметно менее выражен.

У 3 больных, получавших Э, был отмечен кашель. На фоне лечения Д наблюдалась головная боль у 2 больных и отечность в области голеностопных суставов у 3 больных. У всех пациенток выраженность этих побочных эффектов была умеренной и не потребовала отмены препарата.

Обсуждение

При сравнении динамики СМАД и СКАД можно сделать вывод, что методика СМАД была в целом более «чувствительна» к антигипертензивному эффекту, чем методика СКАД. Возможно, эта закономерность зависит от соотношения исходных уровней АД по данным разных методов измерения. Распространена точка зрения, что при СКАД возможна недооценка истинных уровней АД [6], и средние показатели АД при СКАД должны быть меньше средних величин амбулаторного АД или хотя бы соответствовать усредненному 24-часовому уровню АД. Однако некоторыми авторами были получены принципиально иные результаты. В частности, в исследовании G. Mancia и соавт. [7] 24-часовые величины СМАД оказались меньше средних утренних величин СКАД, что согласуется с полученным нами данными. Такие результаты могут быть частично объяснены сохраняющейся при СКАД тревожной реакцией, несмотря на то, что измерения происходят в амбулаторных условиях. Другим объяснением может быть высокий уровень АД в утренние часы, регистрируемый при СКАД (но не ТАД), и не столь ярко проявляющийся при усреднении результатов СМАД [8].

Эффективность ИАПФ и АК для медикаментозной профилактики АГ представляется вполне очевидной. В целом ряде исследований [MADAM [3], NORDIL

[9], INVEST [10], ELSA [11], ALLHAT [12], STOP-II [13] показано, что препараты этих групп, по меньшей мере, не уступают в антигипертензивном эффекте другим классам препаратов. В то же время, прямое сравнение ИАПФ с АК проводилось лишь в немногих крупных исследованиях (ALLHAT, STOP-II).

Необходимо, однако, иметь в виду, что в подобных крупных исследованиях, как правило, нет возможности использовать более информативный метод СМАД. В то же время, для женщин в менопаузе (по сравнению с периодом пременопаузы) характерно повышение именно амбулаторного АД, особенно САД [14]. У наших пациенток исходные 24-часовые величины АД (в среднем, около 150/90 мм рт.ст.) значительно превосходили условные нормативы, которые, согласно последним рекомендациям [15], составляют 130/80 мм рт. ст. Поэтому антигипертензивный эффект Э, составивший, в среднем, за 24 часа 10,9/4,7 мм рт.ст., представляется вполне удовлетворительным, поскольку препарат применялся в виде монотерапии у больных с исходно значительно повышенным уровнем амбулаторного АД.

Таким образом, в проведенном нами исследовании препарат берлиприл продемонстрировал высокую эффективность при лечении АГ у женщин в менопаузе и может рассматриваться как один из основных вариантов терапии у данной особой категории больных. По ряду параметров (влияние на «утреннее» АД, безопасность) берлиприл превосходил препарат сравнения.

Выводы

1. Согласно результатам трех методов измерения АД, берлиприл является высокоэффективным препаратом для лечения АГ у женщин в менопаузе.
2. Показатели СМАД в оценке эффективности лечения в нашем исследовании превосходили по информативности данные СКАД.

Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R. et. al. Arterial hypertension impact on mortality in Russia. // Eup. Heart J. -1998. Vol.19.-p. -106.
2. Matthews K.A., Meilahn E., Kuller L.H. et. al. Menopause and risk factors for coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 1989;321:641-646.
3. Prusse D.I., Stimpel M. Blood pressure response and safety profile of moexipril and nitredipine in postmenopausal women. // Hypertens. 1997; 29: 844.
4. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // Hypertens 2003;21:1011-1059.
5. Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring // Blood Press Monit. 1996;1:347-354.
6. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. // J. Hypertens. 2000; 18:493-508.
7. Mancia G. et. al. An ambulatory blood pressure monitoring of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. // Blood Press Monit 2002, 7:135-142.
8. Kario K. Early morning risk management in hypertension. // CMG 2005;68 pp.
9. Hansson L. et. al., for the NORDIL Study Group: Randomized trial of effects of calcium antagonist compared with diuretics and beta-blockers on cardio-vascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem study. // Lancet 2000; 356-365.
10. Pepine C.J., Handberg E.M. et. al. for the INVEST investigators: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil - Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. // JAMA 2003;290:2805-2819.
11. Zanchetti A., Safar M., Rizzoni D. et al. on behalf of the ELSA investigators: Calcium antagonist lacipidine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal result of European Lacipidine Study on Atherosclerosis. (ELSA), a randomized., double-blind, long-term trial. // Circulation 2002; 106:r47-r52.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for The ALLHAT

- Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA 2002;288:2981-2997.
13. Hansson L. et. al. for the STOP-Hypertension-2 study group: Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedish Trial in Old Patients with Hypertension –2 study// Lancet 1999; 354: 1751-1756.
 14. Staessen J., Ginocchio G., Thijs L. et. al. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study//J. Hum. Hypertens. 1997;11:507-514.
 15. Pickering T.G., Hall J.E., Appel L.J., et. al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research//Circulation. 2005; 111:697-716.

Поступила 8/09-2005