

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ю.В.КОТОВСКАЯ, Ж.Д.КОБАЛАВА, В.С.МОИСЕЕВ

Кафедра факультетской терапии РУДН.117297, г.Москва, ул. Вавилова, 61, Городская
клиническая больница № 64

Использование метода СМАД позволяет оценить длительность антигипертензивного эффекта, его стабильность на протяжении суток, контроль АД в ранние утренние часы – критический период для развития сердечно-сосудистых катастроф. С помощью СМАД можно выявить и оценить эпизоды гипотонии, а при бифункциональном мониторинговании АД и ЭКГ – оценить безопасность снижения АД у больных с ИБС и/или гипертрофией левого желудочка в отношении развития болевой и безболевой ишемии миокарда

Очевидные преимущества суточного мониторингования артериального давления (СМАД) перед традиционными разовыми измерениями делают перспективным его использование для контроля качества антигипертензивной терапии [1].

На сегодняшний день нет общепринятых подходов к анализу данных, полученных при проведении СМАД в клинических исследованиях с использованием антигипертензивной терапии. Основными требованиями, предъявляемыми к параметрам, используемым для анализа, являются простота расчета, доказанное клиническое значение и взаимосвязь с прогнозом АГ. Этим требованиям в разной степени удовлетворяет целый ряд показателей. Например, среднесуточные значения АД являются важными показателями для оценки эффективности антигипертензивной терапии в виду из важного предсказывающего значения в отношении поражения органов-мишеней, они легко вычисляются и обладают высокой кратко- и долгосрочной воспроизводимостью [2,3]. Оценка динамики «нагрузки давлением» по индексу времени гипертензии также легко вычисляется и хорошо отражает антигипертензивный эффект препарата, кроме того, показатель тесно коррелирует с поражением органов-мишеней. Однако динамика показателя утрачивает свою чувствительность и значения у больных с высокой степенью АГ, когда исходные значения приближаются или равны 100%. В таких ситуациях более корректной является оценка динамики «нагрузки давлением» по индексу площади гипертензии [4].

Сглаживание кривых колебаний АД может предоставить дополнительную информацию для оценки пикового и остаточного эффектов антигипертензивного препарата, и, следовательно, оценки его эффективности. Однако в других случаях ценность индексов сглаженности представляется не столь отчетливой [4].

С точки зрения влияния на суточный ритм АД идеальный антигипертензивный препарат не должен изменять нормальный двухфазный ритм АД и улучшать характеристики измененного суточного профиля АД; не должен оказывать неблагоприятного воздействия на нормальную вариабельность АД и желателно снижать повышенную; должен обеспечивать адекватный контроль АД в ранние утренние часы [2].

Опыт применения современных пролонгированных антигипертензивных препаратов различных групп на кафедре внутренних болезней РУДН свидетельствует об их способности эффективно снижать среднесуточный и дневной уровень САД и ДАД и «нагрузку давлением» по индексу времени гипертензии [2,5]. При этом выявлены различия воздействия препаратов на ночные показатели АД: менее выраженным эффектом обладали доксазозин и исадропин (рис.1).

Такие различия влияния антигипертензивных препаратов на ночную фазу суточного профиля АД дают основание для индивидуального выбора препарата в зависимости от характера суточного профиля АД и выраженности ночной гипертензии.

Однако динамика уровня ночного АД не всегда может объяснить изменения характера суточного профиля АД на фоне антигипертензивной терапии. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют рассматривать пациентов с недостаточным (<10%) снижением АД во время сна и ночной гипертензией в качестве группы высокого риска

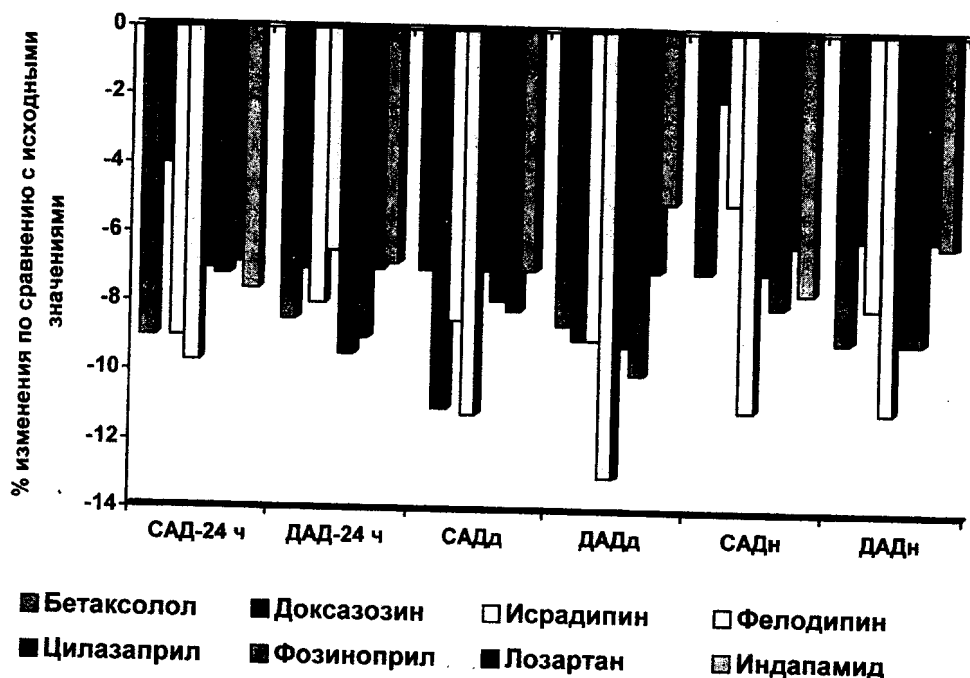


Рис. 1. Изменение средних значений систолического и диастолического АД за сутки, день, ночь на фоне лечения антигипертензивными препаратами

развития поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Поэтому представляется клинически желательным коррекция суточного профиля у этих пациентов. В то же время, с точки зрения безопасности применения пролонгированных антигипертензивных препаратов особое внимание привлекает категория пациентов чрезмерным ($>20\%$) снижением АД в ночные часы. В отношении этих пациентов имеются данные о более высокой частоте немых повреждений головного мозга и развития ишемической офтальмопатии по сравнению с пациентами с нормальным ($10-20\%$) снижением АД в ночное время. Дальнейшее снижение ночного у этих больных может потенциально опасно развитием и прогрессированием ишемических осложнений со стороны головного мозга [2]. По нашим данным, именно пациенты с чрезмерным снижением АД во время сна характеризуются максимальной величиной утреннего подъема АД и степенью выраженности церебральной симптоматики [2,6].

При изучении влияния ингибитора АПФ фозиноприла, антагониста АТ₁ рецепторов ангиотензина II лозартана и сульфонамидного мочегонного индапамида на выраженность двухфазного ритма АД в зависимости от исходного его характера нами было выявлено, что у пациентов с исходным нормальным снижением АД во время сна изученные препараты не изменили характера двухфазного ритма АД, у больных с недостаточным снижением АД во время сна и ночной гипертензией отмечено клинически желательное в данной группе пациентов увеличение перепада "день-ночь". При анализе изменений у больных с исходным чрезмерным снижением АД оказалось, что характер суточного ритма сохранялся на фоне лечения фозиноприлом и индапамидом, в то время как терапия лозартаном привела к нормализации степени ночного снижения АД [2,6].

По-разному влияли изученные препараты и на величину и скорость утреннего подъема АД: на фоне лечения фозиноприлом не отмечено достоверного изменения показателя, индапамид достоверно снизил величину подъема систолического АД, лозартан достоверно уменьшил величину подъема как систолического, так и диастолического

АД. В отношении скорости роста АД в ранние утренние часы наиболее выраженным эффектом обладал лозартан [2,6].

У больных с чрезмерным снижением АД во время особенно важной представляется оценка индекса времени гипотонии на фоне лечения. В качестве критериев гипотонии при проведении СМАД уровень АД <100/60 мм рт.ст. в дневное время и <90/50 мм рт.ст. ночью. Частота гипотонических эпизодов увеличивалась на фоне лечения фозиноприлом и индапамидом и не изменялась на фоне лечения лозартаном [2,6]. Однако оценка индекса времени гипотонии только по снижению уровня АД ниже формального уровня представляется не совсем корректной. Более обоснованным, по-видимому, является анализ гипотонических эпизодов с учетом как субъективных, так и объективных симптомов. В этом отношении возможности оценки безопасности снижения АД во время сна расширяет бифункциональное мониторирование АД и ЭКГ. Потенциальную группу риска развития ишемии миокарда при значительном снижении АД представляют собой пациенты с гипертрофией левого желудочка и ИБС. По данным бифункционального мониторирования АД и ЭКГ у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка на фоне лечения современными пролонгированными препаратами нами не отмечалось появления эпизодов ишемии миокарда при достижении адекватной коррекции АД как по данным клинических измерений, так и по данным СМАД. У пациентов с ИБС, у которых удалось достичь целевого клинического АД <140/90 мм рт.ст. и среднесуточного АД <135/85 мм рт.ст., частота эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда была достоверно ниже, чем у пациентов, у которых целевое АД не было достигнуто не смотря на проведение трех- и более компонентной рациональной комбинированной антигипертензивной терапии, сопоставимой по спектру и дозам принимаемых препаратов с первой группой.

По требованию FDA пролонгированные антигипертензивные препараты для однократного приема в сутки в конце междозового интервала должны сохранять не менее 50% максимального эффекта, а препараты с незначительным пиковым эффектом - не менее 67% [3,7,8]. Для оценки соответствия препарата этому требованию вычисляется коэффициент отношения остаточного гипотензивного эффекта к максимальному (КОЭМ). Величина КОЭМ менее 50% свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте препарата в конце междозового интервала или о чрезмерной гипотонии на пике действия препарата, что требует коррекции дозы или времени назначения лекарственного средства. Низкий КОЭМ свидетельствует также о повышении вариабельности АД. Значения КОЭМ, близкие к 100%, говорят о равномерном снижении АД на протяжении 24 ч, подтверждают правильность данной кратности приема препарата и свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД. Высокий показатель КОЭМ свидетельствует о максимальном эффекте последствия препарата, что клинически ценно, так как явление пропуска приема лекарств достаточно распространено среди пациентов-гипертоников [7].

Наши данные, полученные при изучении эффективности различных классов современных пролонгированных антигипертензивных препаратов, подтвердили, что большинство из них обладают оптимальными значениями КОЭМ (рис.2) [2,5,6].

Говоря о возможностях и перспективах использования СМАД, нельзя не упомянуть и о безопасности и переносимости самого метода исследования. Восприятие пациентами исследования важно учитывать при необходимости проведения повторных мониторингов. Наш опыт проведения СМ АД показывает, что 80% пациентов не возражают против повторных исследований, 9,7% - категорически отказываются. Из наиболее частых жалоб, связанных с проведением СМ АД, пациенты указывают: тревожные реакции, ощущение «подопытности» - в 28% случаев, помехи обычной жизнедеятельности - в 25%, нарушение сна - в 48%, шум от работы компрессора - в 42%, болезненность от надувания манжетки - в 30% случаев. В то же время 26% обследованных отмечали ощущение психологической защищенности во время проведения мониторингов [2,6].

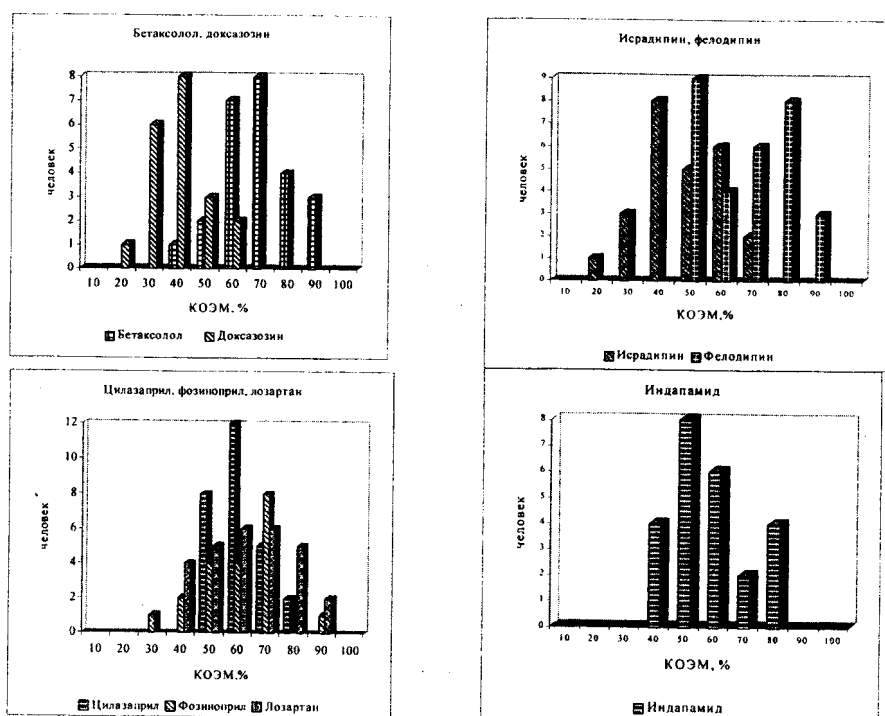


Рис. 2. Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному при лечении различными классами антигипертензивных препаратов.

Дважды мы сталкивались с развитием осложнений СМАД: на стороне наложения манжеты в одном случае у пациента отмечалось развитие гематомы в области локтевого сустава, в другом – развитие флебита поверхностных вен предплечья.

Литература

1. Mancia G., Di Rienzo M., Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring use in hypertension research and clinical practice. *Hypertension*. 1993; 21: 510-524.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва, 1999
3. Omboni S., Parati G., Zanchetti A., Mancia G. Calculation of the trough-peak ratio of antihypertensive treatment from ambulatory pressure: methodological aspects. *J. Hypertens*. 1995; 13: 1105-1112.
4. Staessen J.A., Byttebier G., Buntinx F. et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. *JAMA* 1997; 278: 1065-1072
5. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертонией с сопутствующими факторами риска. Дисс. ... доктора мед. наук. М., 1997.
6. Котовская Ю.В. Варианты суточных ритмов АД при гипертонической болезни и влияние на них ингибитора АПФ фозиноприла, антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана и диуретика индапамида. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997.
7. Johnston B.F., Whelton A. A study design for comparing of missing daily doses of antihypertensive drugs. *Am J. Ther.* 1995; 1: 260-267.
8. Elliott H.L., Meredith P.A. Clinical implications of the trough-peak ratio. *Blood Pressure Monit.* 1996; 1 (1): S47-S51.

AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING IN ASSESSMENT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

I.V. KOTOVSKAIA, Zh.D. KOBALAVA, V.S. MOISEEV

Department of facultative therapy of RPFU. 117292, Moscow, 61 Vavilova st., Municipal City Hospital 64

24 hour blood-pressure monitoring helps to evaluate the effectiveness and stability of antihypertensive treatment, with attention to the morning blood-pressure elevation and episodes of hypotension. The safety of blood pressure lowering in patients with CAD and/or left ventricular hypertrophy can be evaluated using bifunctional blood-pressure and ECG monitoring.