



Е.В. МАЛЫШЕВА, С.Д. МАЯНСКАЯ, Э.Б. ФРОЛОВА, Л.И. ГОРНАЕВА,  
О.Ю. МИХОПАРОВА, И.Г. НАБЕРЕЖНОВА

616.12-008.331.1:615.03

Казанская государственная медицинская академия  
Клинический госпиталь МСЧ МВД по РТ

## Сравнительная оценка суточного профиля артериального давления у больных с артериальной гипертонией на фоне лечения комбинациями эналаприла с гидрохлортиазидом и эналаприла с амлодипином

Малышева Екатерина Вадимовна

очный аспирант кафедры кардиологии и ангиологии

420043, г. Казань, ул. Эсперанто, д. 68, кв. 67, тел. 8-919-635-02-91, e-mail: ciklamen@mail.ru

*Проведен сравнительный анализ показателей СМАД при использовании двух комбинаций антигипертензивных препаратов при артериальной гипертонии II-III степени. Комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом и амлодипином заметно понижают уровни САД и ДАД независимо от времени суток. Сочетание эналаприла с амлодипином более эффективно сглаживает величину и скорость утреннего подъема АД, результативнее уменьшает его вариабельность и восстанавливает суточный индекс по сравнению с комбинацией эналаприл+гидрохлортиазид.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, комбинированная антигипертензивная терапия.

E.V. MALYSHEVA, S.D. MAYANSKAJA, E.B. FROLOVA, L.I. GORNAEVA,  
O.Y. MICHOPAROVA, I.G. NABEREZHNOVA

Kazan State Medical Academy

Clinical Hospital Ministry of Internal Affairs Medical Unit at Tatarstan Republic

## Comparative evaluation of circadian profile of blood pressure in patients with arterial hypertension on the background treatment with combination of enalapril with hydrochlorothiazide and enalapril with amlodipine

*A comparative analysis of indicators of SMAD with two combinations of antihypertensive drugs in hypertension II-III degree was held. Combination of enalapril with hydrochlorothiazide and amlodipine significantly lower reduced of systolic and diastolic blood pressure, regardless of time of day. The combination of enalapril with amlodipine more effectively smooths out the size and speed of morning rise in blood pressure, effectively reducing its variability, and restores the daily index, compared with the combination of enalapril + hydrochlorothiazide.*

**Keywords:** hypertension, daily monitoring of blood pressure, combination antihypertensive therapy.

Таблица 1.

Клинико-анамнестические данные обследованных пациентов

| Показатель                                       | Первая группа (n=32) | Вторая группа (n=30) |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Возраст (M±m)                                    | 42±1,3               | 39±1,2               |
| Начальный уровень САД (>150 мм рт. ст.) (абс./%) | 168±1,2              | 165±1,2              |
| Начальный уровень ДАД (>100 мм рт. ст.) (абс./%) | 102±1,3              | 103±1,2              |
| Артериальная гипертензия II степени (абс./%)     | 20/62,5%             | 13/43,3%             |
| Артериальная гипертензия III степени (абс./%)    | 12/37,5%             | 17/56,7%             |
| Длительность артериальной гипертензии (M±m)      | 12,7±1,7             | 11,9±1,6             |
| Дислипидемия (абс./%)                            | 15/46,9%             | 12/40%               |
| Ожирение I степени (абс./%)                      | 12/37,5%             | 9/30%                |
| Ожирение II степени (абс./%)                     | 6/18,8%              | 7/23,3%              |
| Сахарный диабет 2-го типа (абс./%)               | 6/18,8%              | 5/16,7%              |
| Курение (абс./%)                                 | 12/37,5%             | 10/33,3%             |
| Стенокардией напряжения ФК II (абс./%)           | 6/18,8%              | 10/33,3%             |
| Постинфарктный кардиосклероз (абс./%)            | 2/6,3%               | 3/10%                |
| ХСН I ст. ФК II (ФВ >50%) (абс./%)               | 6/18,8%              | 10/33,3%             |

В настоящее время в лечении артериальной гипертензии (АГ) II-III степени отдается предпочтение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Одновременное применение гипотензивных препаратов с различным механизмом действия обеспечивает более длительный гипотензивный эффект, необходимую органопroteкцию, тем самым снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), улучшение качества жизни и прогноза развития заболевания. При этом становится возможным заметно уменьшить дозы используемых гипотензивных средств и, следовательно, их суммарный побочный эффект [1, 2, 3].

В последние годы с успехом используются такие комбинации препаратов «первой линии», как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тиазидные диуретики и блокаторы кальциевых каналов (БКК) [2, 4, 8] в различных сочетаниях, дозировках и продолжительности введения препаратов.

В то же время подбор необходимых медикаментозных средств в «офисных» условиях обычно носит эмпирический характер, что затрудняет разработку оптимальных схем лечения АГ. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) дает возможность обосновать выбор препаратов, их дозировку и продолжительность введения путем анализа результатов влияния комбинированной гипотензивной терапии на динамику изменений систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, их вариабельности, показателей «нагрузки давлением» и других важнейших гемодинамических параметров в зависимости от времени суток [5, 6, 7].

Сравнительный анализ эффективности различных комбинаций АГТ с помощью СМАД позволит обосновать необходимость их использования для достижения целевого уровня АД при АГ.

**Цель исследования** — провести сравнительную оценку характера изменений различных показателей СМАД при умеренной и тяжелой АГ на фоне применения комбинаций эналаприл+гидрохлортиазид и эналаприл+амлодипин.

#### Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 62 мужчины в возрасте 35-60 лет. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл.1.

Критериями включения были АГ II-III ст. без сопутствующей патологии; АГ II-III ст. с сопутствующей патологией: ИБС (стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, аритмии без гемодинамических нарушений); сахарный диабет в стадии компенсации; дислипидемии. Критериями исключения являлись: острый инфаркт миокарда, симптоматические АГ, острые нарушения мозгового кровообращения, сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность (ФВ<45%), тяжелая почечная недостаточность (ХПН II-III степени), дисциркуляторная энцефалопатия, хронический алкоголизм и психические расстройства, болезни соединительной ткани, опухоли различного генеза.

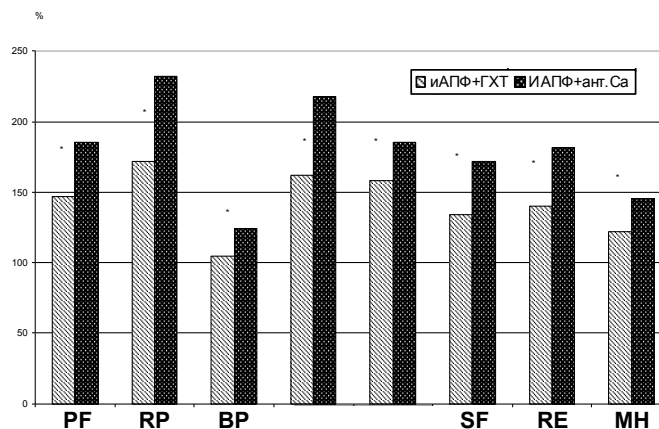
После рандомизации пациентов в две группы, первая группа получала комбинацию эналаприл+гидрохлортиазид (ЭНП+ГХТ) в суточной дозе 20/12,5 мг, вторая — комбинацию эналаприл+амлодипин (ЭНП+АДн) в суточной дозе 20/10 мг, однократно, ежедневно. Из 62 пациентов 32 не принимали гипотензивные препараты, 24 принимали эналаприл в дозе 10 мг/сутки, 6 — индапамид — 2,5 мг/сутки. Применяемые гипотензивные препараты до назначения комбинированной терапии отменяли.

Всем пациентам проводили СМАД на мониторе Schiller MT-300 (Швейцария) при поступлении и через 12 недель повторно. Определяли средние систолическое и диастолическое артериальное давление за сутки (срСАДсут, срДАДсут), дневное (срСАДд, срДАДд) и ночное (срСАДн, срДАДн) время; вариабельность САД за сутки (варСАДсут, варДАДсут), дневное (варСАДд, варДАДд), ночное время (варСАДн, варДАДн); величину и скорость утреннего подъема систолического и диастолического артериального давления (ВУП САД, ВУП ДАД; СУП САД, СУП ДАД); индекс времени САД и ДАД за сутки (ИВСАДсут, ИВДАДсут); дневное (ИВСАДд, ИВДАДд); ночное (ИВСАДн, ИВДАДн) время; индекс площади нормированного систолического и диастолического артериального давления за сутки (ИПНСАДсут, ИПНДАДсут), дневное (ИПНСАДд, ИПНДАДд), ночное (ИПНСАДн, ИПНДАДн) время, а также степень ночного снижения артериального давления (СНСАДАД), отражающий ночной ритм изменения АД по типу «dippers», «non-dippers», «night-peakers», «over-dippers».

Результаты исследования обрабатывали в системе статистического анализа STATISTICA (версия 6.0). Для оценки па-

раметров вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). При сравнении двух групп по одному признаку, характеризующемуся нормальным распределением, использовали  $t$ -критерий Стьюдента. При выяснении различий в значении параметра между малыми выборками использовали непараметрический  $U$ -критерий Манна — Уитни.

**Рисунок 1.**  
**Сравнительная оценка показателей качества жизни пациентов с артериальной гипертензией II-III степени на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.**



PF — Physical Functioning (физическая активность), RP — Role-Physical (роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности), BP — Bodily Pain (физическая боль), GH — General Health (общее восприятие здоровья), VT — Vitality (жизнеспособность), SF — Social Functioning (социальная активность), RE — Role-Emotional (роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности), MH — Mental Health (самооценка психического здоровья).

Показатели до лечения приняты за 100%. \* — достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями до начала лечения

### Результаты и их обсуждение

У пациентов, принимавших комбинацию ЭНП+ГХТ, целевой уровень АД достигался в 84% случаев, а при использовании комбинации ЭНП+АДН — в 89%. При анализе показателей СМАД (табл. 2) у пациентов первой группы наблюдалось уменьшение срСАДсут на 12,4% ( $p < 0,01$ ) за счет срСАДд на 13,2% ( $p < 0,01$ ) и срСАДн на 10,1% ( $p < 0,05$ ), а у второй — срСАДсут снижалось на 14,5% ( $p < 0,001$ ) за счет срСАДд на 15,4% и САДн на 12,2% ( $p < 0,01$ ). У первой группы пациентов срДАДсут понижалось на 12,3% ( $p < 0,05$ ) в основном за счет срДАДд на 13,2% ( $p < 0,01$ ), а у второй — на 13,7% ( $p < 0,01$ ) как за счет срДАДд на 14,1%, так и за счет срДАДн на 12,8% ( $p < 0,01$ ).

В настоящее время установлено, что показатели вариабельности АД, а также ИВ и ИП САД и ДАД в различное время суток в совокупности отражают состояние гемодинамической нагрузки на органы-мишени. Полученные нами результаты показали, что в первой группе больных индекс вариабельности по САД и ДАД за сутки уменьшался на 12 и 8,7% соответственно ( $p < 0,05$ ), преимущественно за счет дневных показателей, а у пациентов второй группы на 14 и 11% ( $p < 0,05$ ) за счет как дневных, так и ночных показателей. При этом у пациентов первой группы ИВСАДсут уменьшался за счет ИВСАДд на 23% ( $p < 0,001$ ) и ИВСАДн на 17,8%, а у второй — за счет ИВСАДд

на 21,6% и ИВСАДн на 26,5% ( $p < 0,001$ ). Аналогичная динамика изменений показателей «нагрузки давлением» прослеживалась в отношении ДАД.

Одновременно достоверно уменьшались показатели «утренней фазы» СМАД, что может привести к снижению риска развития ССО в это время суток. При использовании в лечении АГ комбинации ЭНП+ГХТ было достигнуто снижение как величины (ВУП), так и скорости утреннего подъема (СУП) АД. Так, ВУП САД снизилась на 22% ( $p < 0,001$ ) и ДАД на 13,6% ( $p < 0,01$ ), а СУП САД и ДАД уменьшилась на 20,2% ( $p < 0,001$ ) и 16,6% ( $p < 0,01$ ) соответственно. При лечении ЭНП+АДН ВУП САД уменьшилось на 27% ( $p < 0,001$ ) и ДАД — на 15,5% ( $p < 0,001$ ), а СУП САД и ДАД на 23,1% ( $p < 0,001$ ) и 19,2% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Таким образом, у больных АГ II-III степени комбинация эналаприл+гидрохлортоиазид оказывает более выраженное облегчающее воздействие на органы-мишени в утренние часы, чем комбинация эналаприл+амлодипин.

В первой группе до назначения комбинированной антигипертензивной терапии при оценке СНС АД пациенты распределялись следующим образом: ночной ритм по типу «dippers» для САД выявлен у 31,3% пациентов, для ДАД — у 28,1%, «non-dippers» для САД — у 56,3%, для ДАД — у 62,5%, «night-peakers» для САД — у 9,3%, для ДАД — у 6,3%, «over-dippers» для САД и ДАД — у 3,1% пациентов. При использовании комбинации ЭНП+ГХТ ночной ритм по типу «dippers» для САД выявлен у 50% пациентов, для ДАД — у 43,8%; «non-dippers» для САД — у 46,9%, для ДАД — у 53,1%; «night-peakers» для САД и для ДАД — у 3,1%.

При анализе СНСАД во второй группе, до приема комбинированной антигипертензивной терапии нарушение суточного ритма САД и ДАД по типу «dippers» выявлено соответственно у 40 и 26,7%, по типу «non-dippers» — у 53,3 и 63,3%, по типу «night-peakers» — у 6,67% пациентов. Нарушение СИ ДАД по типу «over-dippers» наблюдалось — у 3,33% больных. При использовании эналаприла в комбинации с амлодипином «dippers» тип обнаружен для САД в 63,3% случаев, для ДАД — в 40%; «non-dippers» для САД — в 36,7%, для ДАД — в 56,7%; «night-peakers» для ДАД — в 3,3%. Выявленный нами характерный профиль изменений СНС АД при АГ II-III степени на фоне используемой комбинированной антигипертензивной терапии отражает суммационный эффект влияния ее компонентов на периферическое сосудистое сопротивление, определяющее уровни САД и ДАД в ночное время суток у этой категории больных [2, 4]. Наличие более выраженного корригирующего эффекта на СНСАД у комбинации эналаприла с амлодипином следует учитывать при регистрации у этих пациентов закономерных ночных подъемов АД, являющихся фактором повреждения органов-мишеней и развития жизненно опасных ССО (инфарктов миокарда, инсультов и др.).

По данным опросника SF-36 (рис. 1), качество жизни больных получавших ЭНП+АДН, улучшилось в большей степени по сравнению с группой больных, получавших ЭНП+ГХТ. При этом пациенты сообщали об улучшении общего состояния здоровья, о снижении частоты болевых ощущениях, более высокой витальности, уменьшении выраженности физической, ментальной и социальной дисфункции и снижении ограничения в способности работать и проявлять социальную активность вследствие состояния здоровья и эмоционального статуса.

### Выводы

1) Комбинации эналаприл+гидрохлортоиазид (в суточной дозе 20/12,5 мг) и эналаприл+амлодипин (в суточной дозе 20/10 мг) при умеренной и тяжелой АГ через 12 недель ежедневного введения заметно понижали средний уровень САД и ДАД, а также их вариабельность независимо от времени суток.

Таблица 2.

Изменения основных показателей СМАД у пациентов с артериальной гипертензией II-III степени в двух исследуемых группах

| Показатели          | Временной диапазон | Эналаприл+гидрохлортиазид |               | Эналаприл+амлодипин |               |
|---------------------|--------------------|---------------------------|---------------|---------------------|---------------|
|                     |                    | До лечения                | После лечения | До лечения          | После лечения |
| САД, мм рт. ст.     | Среднее            | 145,0±3,5                 | 130,0±5,4*    | 158±7,6             | 141±7,33*     |
|                     | За сутки День      | 149,5±4,3                 | 131,0±4,7*    | 159±8,6             | 137±7,4*      |
|                     | Ночь               | 131,3±3,0                 | 119,0±7,4*    | 146±7,9             | 125±7,09      |
| ДАД, мм рт. ст.     | Среднее            | 96,0±4,5                  | 85,0±4,7*     | 96±8,8              | 87±6,13*      |
|                     | За сутки День      | 98,5±4,8                  | 86,5±3,5*     | 100±6,4             | 86±5,4*       |
|                     | Ночь               | 88,5±5,0                  | 76,8±3,0      | 95±6,23             | 79±5,5        |
| ВАР САД, мм рт. ст. | За сутки День      | 17,9±2,31                 | 14,6±1,8*     | 16,5±1,5            | 14,2±2,2*     |
|                     | Ночь               | 14,7±2,33                 | 12,5±3,2*     | 15,0±2,0            | 12,4±1,8*     |
|                     |                    | 16,1±1,96                 | 13,9±2,5      | 17,7±1,4            | 13,9±0,72*    |
| ВАР ДАД, мм рт. ст. | За сутки День      | 14,3±2,5                  | 11,01±2,3*    | 13,2±1,35           | 11,8±0,70*    |
|                     | Ночь               | 14,8±2,2                  | 12,6±1,0*     | 13,1±2,2            | 10,7±1,7*     |
|                     |                    | 13,1±1,7                  | 11,2±2,4      | 12,2±2,12           | 11,3±0,65*    |
| ИВ САД, %           | За сутки День      | 77,0±3,3                  | 59,0±2,8*     | 92,7±4,5            | 65,4±2,8*     |
|                     | Ночь               | 80,0±2,2                  | 61,0±3,1*     | 101±3,1             | 79,0±2,5*     |
|                     |                    | 84,1±3,5                  | 68,8±2,4*     | 96,9±3,0            | 68,5±3,7*     |
| ИВ ДАД, %           | За сутки День      | 73,3±4,5                  | 59,0±3,2*     | 91,6±4,2            | 76,6±2,5*     |
|                     | Ночь               | 74,1±3,4                  | 58,1±2,7*     | 93 ±5,0             | 74±2,0*       |
|                     |                    | 78,8±5,0                  | 64,2±1,8      | 90,4±5,3            | 78,1±1,8      |
| ИПН САД, мм рт. ст. | За сутки День      | 14,4±2,2                  | 11,5±2,5*     | 23,3±2,5            | 18,4±2,0*     |
|                     | Ночь               | 17,5±4,3                  | 13,9±4,2*     | 20,5±2,2            | 15,2±1,5*     |
|                     |                    | 16,8±3,5                  | 14,0±2,0*     | 18,4±2,8            | 15,1±1,4*     |
| ИПН ДАД, мм рт. ст. | За сутки День      | 12,7±1,4                  | 10,9±1,3      | 16,9±2,7            | 13,1±3,7*     |
|                     | Ночь               | 17,5±2,3                  | 14,8±1,5*     | 16,5±1,5            | 12,8±2,8*     |
|                     |                    | 20,5±1,7                  | 14,5±1,0      | 21,9±2,5            | 18,9±2,5      |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с показателями до лечения

2) Комбинация эналаприл+гидрохлортиазид при АГ II-III степени более заметно приближала к нормальным величинам показатели утреннего подъема АД по сравнению с комбинацией эналаприл+амлодипин.

3) Комбинация эналаприла с амлодипином более эффективно стабилизировала степень ночного снижения САД по сравнению с комбинацией эналаприл+гидрохлортиазид. Это необходимо учитывать при разработке схемы комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ II-III степени с ночным ритмом изменения АД по типу «non-dippers» и «night-reakers».

4) Используемые комбинации антигипертензивных препаратов улучшают качество жизни пациентов с АГ II-III степени, обладают хорошей переносимостью и безопасностью, что обеспечивает достаточную комплаентность этой категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Клинические исследования и их влияние на современную стратегию лечения артериальной гипертензии // Российский медицинский журнал. — 2005. — № 19. — С. 1232-1238.

2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Принципы комбинированной терапии артериальной гипертензии // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 11. — С. 23-28.

3. Mallick S., Kanthety R., Rahman M. Home blood pressure monitoring in clinical practice: a review // Amer. J. Med. — 2009. — Vol. 122, N 9. — P. 803-810.

4. De Gaudio A.R., Chelazzi C., Villa G., Cavaliere F. Acute severe arterial hypertension: therapeutic options // Curr. Drug. Targets. — 2009. — Vol. 10, N 8. — P. 788-798.

5. Порога А.Н. Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии // Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005. — 64 с.

6. Пшеницын А.И., Мазур Н.А. Суточное мониторирование артериального давления // М.: МЕДПРАКТИКА-М. — 2007. — 216 с.

7. Eguchi K., Kuruvilla S., Ishikawa J. et al. Correlations between different measures of clinic, home, and ambulatory blood pressure in hypertensive patients // Blood Press Monit. — 2011. — Vol. 16, N 3. — P. 142-148.

8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.