

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО РИТМА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ ФОРМОЙ НИФЕДИПИНА

Мухин Н.А.¹, Фомина И.Г.², Люсов В.А.³, Козловская Л.В.¹, Зайцева Л.И.¹, Евсиков Е.М.³, Брагина А.Е.², Ветлужский А.В.², Фомин В.В.¹

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра терапии, нефрологии и профессиональных болезней¹; Российский государственный медицинский университет им.И.П.Пирогова, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета², кафедра госпитальной терапии³

Отечественные и зарубежные руководства по лечению артериальной гипертензии (АГ) [3, 5] предъявляют ряд требований к современному антигипертензивному препарату, к которым относятся стойкий эффект на протяжении суток, протективные свойства в отношении органов-мишеней, коррекция факторов риска прогрессирования АГ и развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также безопасность и хорошая переносимость лекарственного средства.

Наиболее достоверным и информативным амбулаторным методом оценки антигипертензивного эффекта является суточное мониторирование артериального давления (СМАД), позволяющее выявить не только особенности суточного ритма артериального давления (АД), но и ряд прогностически значимых показателей, являющихся факторами риска неблагоприятного течения и исхода АГ.

Чрезмерное снижение АД, в том числе — при проведении антигипертензивной терапии, вызывает ухудшение кровоснабжения жизненно важных органов, что может привести к снижению качества жизни и развитию побочных эффектов и таких осложнений, как аритмии, инсульты, инфаркты, головокружения, обмороки, а также травмы вследствие падений. СМАД является наиболее информативным методом выявления гипотонических реакций и оценки их тяжести, в связи с чем широко используется при коррекции антигипертензивной терапии и исследовании ее безопасности.

Изучение variability сердечного ритма (ВСР) путем суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) является одним из методов оценки состояния вегетативной нервной системы. По данным Фремингемского исследования, снижение ВСР повышает риск развития АГ [12] и смерти у больных, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда, в связи с чем данный показатель рассматривается в качестве прогностически неблагоприятного фактора [11].

Появление принципиально новой пролонгированной формы антагонистов кальция и, в особенности, хорошо известного нифедипина, делает необходимым проведение отечественных исследований эффективности и безопасности этого препарата.

Нифекард XL, 30 мг (Lek, Словения) представляет

собой новую лекарственную трехфазную форму нифедипина, обеспечивающую постоянное и контролируемое высвобождение в течение суток аморфного активного вещества, что позволяет ограничиться приемом одной таблетки Нифекарда XL в день.

Целью исследования было изучение динамики показателей суточного ритма АД и ВСР у больных АГ I-II степени на фоне лечения нифедипином (Нифекард XL, Lek, Словения) в таблетированной форме с постоянным и контролируемым высвобождением аморфного активного вещества.

Материалы и методы

В открытое исследование были включены 90 больных (51 женщина и 39 мужчин) с эссенциальной АГ 1-2 степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999г). Средний возраст больных составил $56,3 \pm 8,4$ лет (от 45 до 73 лет), средняя продолжительность заболевания составила $7,4 \pm 5,7$ лет (от нескольких месяцев до 15 лет). На момент включения в исследование антигипертензивную терапию получали 80% (72 человека). Систематическую антигипертензивную терапию на момент включения в исследование не получали 18 пациентов, у 15 из них АГ была впервые диагностирована в момент госпитализации.

В исследование не включались больные АГ III степени (по классификации ВОЗ-МОАГ, 1999г), симптоматической АГ, ИБС: стабильной стенокардией IV функционального класса, нестабильной стенокардией, перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, страдающие нарушениями сердечного ритма и проводимости (в том числе — мерцательной аритмией), сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов (по NYHA), перенесшие инсульт в течение последних 6 месяцев, а также беременные и кормящие грудью женщины, больные с непереносимостью или аллергическими реакциями на препараты из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция.

После вводного периода продолжительностью 7-10 дней, в течение которого систематическая антигипертензивная терапия не проводилась, больным назначался нифедипин в виде лекарственной формы с постоянным и контролируемым высво-

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне терапии (n=82)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
Среднесуточные показатели		
САД, мм рт.ст.	149,8±15,1	126,8±14,8***
ДАД, мм рт.ст.	90,8±8,9	79,2±6,2***
ЧСС, уд/мин	68,2±8,6	71,3±10,3
Вариабельность ЧСС	11,4±3,3	10,7±4,3
Сисис/СИдиа, %	10,6±3,5/9,4±3,6	11,8±2,3*/12,4±3,1***
СУП, мм рт.ст. х ч	6,2±6,0	5,4±4,8
За дневное время		
САД, мм рт.ст.	152,6±14,0	129,0±14,6***
ДАД, мм рт.ст.	94,5±7,2	82,2±7,7***
Вариабельность САД/ДАД, мм рт.ст.	12,2±6,6/10,6±5,4	10,7±4,6/9,7±3,9
ИВ САД/ДАД, %	63,8±8,6/57,5±7,9	53,4±9,1/51,1±8,3***
ИП САД/ДАД, мм Hg х ч	689,6±120,1/516,8±98,6	326,2±72,6/294,6±80,1***
За ночное время		
САД, мм рт.ст.	139,8±17,8	118,3±15,7***
ДАД, мм рт.ст.	88,2±10,6	72,7±8,9***
Вариабельность САД/ДАД, мм рт.ст.	11,4±4,3/10,1±3,7	10,1±4,2/9,4±3,6
ИВ САД/ДАД, %	44,4±12,1/38,3±10,3	31,5±8,3/30,2±9,1***
ИП САД/ДАД, мм Hg х ч	424,3±101,1/383,2±87,3	214,2±79,4/167,8±64,5***

Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными показателями: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

бождением аморфного активного вещества (Нифекард XL, Lek, Словения) в начальной суточной дозе 30 мг (1 таблетка в сутки). Эффективность препарата оценивалась через 14-16 и 28-32 дня после начала терапии путем определения клинического АД стандартным методом, в соответствии с рекомендациями ВОЗ-МОАГ (1999г). При отсутствии в означенные сроки адекватного ответа на терапию (сохранение АД 150/90 мм рт.ст. или снижение менее 20 мм рт.ст. для систолического АД и/или менее 10 мм рт.ст. для диастолического АД) доза препарата увеличивалась до 60 мг/сутки (в два приема). При необходимости, через 4 недели лечения к проводимой терапии добавляли атенолол в дозе 50-100 мг/сутки. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было запрещено. Проводился учет развития побочных эффектов, под которыми подразумевались появление новых или усугубление имевшихся объективных или субъективных симптомов во время активного лечения.

Обследование производилось в конце вводного периода до начала приема препарата и через 12 недель терапии на фоне приема препарата. Антигипертензивный эффект оценивался с помощью СМАД и СМЭКГ по Холтеру.

СМАД проводилось с помощью аппарата SpaceLabs Inc (США) с последующей компьютерной обработкой данных. Оценивался стандартный набор показателей циркадного ритма АД, включающий среднесуточные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), частоты сер-

дечных сокращений (ЧСС), средние показатели САД и ДАД за дневные и ночные часы, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время, а также индекс времени и индекс площади САД и ДАД в ночное и дневное время, гипотоническая нагрузка и скорость утреннего подъема АД (СУП). Интервалы между измерениями АД в период бодрствования составляли 15 минут, в период ночного сна — 30 минут. За период бодрствования произвольно был выбран интервал между 7 и 22 часами, за период ночного сна — между 22 и 7 часами.

СМЭКГ проводилось с помощью аппарата Schiller MT-200 (фирмы Schiller, Швейцария) по стандартной методике. Автоматическая регистрация ЭКГ осуществлялась по двум каналам одновременно, проверку записи ЭКГ проводили визуально в режиме реального времени на мониторе компьютера. Для характеристики ВСР анализировались следующие показатели: SDNN в мс — стандартное отклонение величин интервалов RR за рассматриваемый период; $\sqrt{r-MSSD}$ в мс — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR; pNN50% — процент последовательных интервалов RR, различающихся более, чем на 50 мс, от общего количества последовательных пар интервалов RR; SDANN в мс — стандартное отклонение средних значений интервалов RR за все 5-минутные фрагменты.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS 10. Все данные анализировались методом

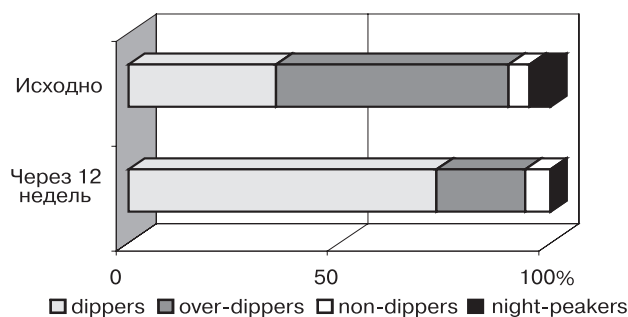


Рис. 1. Динамика распространенности нарушений суточного ритма на фоне 12-недельного лечения Нифекардом XL.

описательной статистики. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средне-квадратичного отклонения (М). Для оценки достоверности различий использовался дисперсионный анализ, а также непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 90 больных, включенных в исследование, 8 человек (8,9%) выбыли из-под наблюдения по причинам немедицинского характера, в связи с чем в дальнейшем в анализе не участвовали. Шестнадцать больным (19,5%) потребовалось повышение дозы препарата до 60 мг/сутки. Одиннадцати пациентам (13,4%) дополнительно был назначен атенолол в дозе 50-100 мг/сутки.

Динамика показателей СМАД при лечении представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, через 12 недель лечения Нифекардом XL, по данным СМАД, отмечено статистически достоверное снижение показателей САД и ДАД за все интервалы мониторингирования. Подобная динамика уровней АД сопровождалась достоверным снижением индекса времени и индекса площади как САД, так и ДАД за сутки в целом, а также за дневное и ночное время, по отдельности. Увеличение ЧСС и динамика вариабельности ЧСС оказались недостоверными.

На фоне терапии отмечено достоверное увеличение суточного индекса и САД, и ДАД, в результате чего доля больных с нормальным суточным ритмом АД (дипперы) увеличилась с 35,4% до 73,2%, а больных с недостаточным снижением АД в ночное вре-

мя (нон-дипперы) и больных с повышением АД ночью (найт-пикеры) уменьшилась, соответственно, с 54,9% до 20,7% и с 4,9% до 0% (рис. 1).

Показатели вариабельности и скорости утреннего подъема АД достоверно не изменились. Однако, в подгруппах с исходным повышением данных показателей отмечалась достоверная динамика. Так, у 48 человек (58,5%) исходно регистрировалась повышенная вариабельность САД и/или ДАД. Через 12 недель лечения вариабельность САД за дневное время снизилась с $16,3 \pm 3,6$ мм рт.ст. до $11,7 \pm 4,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), ДАД с $12,6 \pm 3,4$ мм рт.ст. до $9,8 \pm 3,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Сходная динамика наблюдалась и за ночной период мониторингирования: соответственно с $14,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. до $10,6 \pm 3,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и с $11,2 \pm 3,1$ мм рт.ст. до $9,5 \pm 3,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). У 33 человек (40,2%) при первоначальном обследовании выявлено повышение СУП. Через 12 недель приема Нифекарда XL в этой группе зарегистрировано достоверное снижение этого показателя с $15,8 \pm 2,3$ мм рт.ст./ч до $7,8 \pm 4,2$ мм рт.ст./ч ($p < 0,001$).

При повторном СМАД через 12 недель приема Нифекарда XL гипотоническая нагрузка у всех больных не превышала 5%.

На фоне лечения Нифекардом XL общая ВСР (SDNN) увеличилась на 9,2% ($p < 0,001$), показатель рNN50%, отражающий тонус парасимпатической нервной системы, увеличился на 50% ($p < 0,001$). Изменение других показателей ВСР не носило характера статистической достоверности (табл. 2). По завершении 12 недель лечения отмечена тенденция к снижению SDANN (на 5,7%), а также тенденция к увеличению rMSSD (на 8,9%). Следует отметить, что после 12 недель терапии Нифекардом XL доля лиц с уровнем SDNN менее 100мс, являющегося прогностически неблагоприятным фактором, уменьшилась с 45,1% до 25,6%.

Обсуждение

Нифекард XL представляет собой новую уникальную лекарственную форму широко известного блокатора медленных кальциевых каналов L-типа — нифедипина. Фармакокинетические особенности Нифекарда XL обусловлены трехфазной структурой таблетки, обеспечивающей постоянное и контролируемое высвобождение аморфного активного ингредиента в течение суток, что позволяет назначать препарат один раз в сутки.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности Нифекарда XL: целевое АД было достигнуто у 85,4% пациентов. Нормализация АД подтверждена результатами СМАД, при котором было выявлено статистически достоверное снижение среднесуточного,

Таблица 2
Динамика показателей ВСР на фоне лечения Нифекардом XL (n=82)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	p
SDNN, мс	98±5,4	107±5,7	0,001
рNN50%	3,2±1,2	4,8±1,5	0,001
rMSSD, мс	51,7±13,5	56,3±17,2	0,059
SDANN, мс	92,6±17,5	87,3±19,4	0,068

дневного и ночного систолического и диастолического АД, а также показателей нагрузки на сердечно-сосудистую систему (индекс времени и площади), что согласуется с рядом работ, посвященных изучению различных пролонгированных препаратов дигидропиридинового ряда [1, 2, 6].

Немаловажным является тот факт, что у 77,7% пациентов хороший антигипертензивный эффект был получен при использовании Нифекарда XL в монотерапии, а у 65,7% пациентов — при назначении Нифекарда XL один раз в сутки. Эти результаты согласуются с данными Gros-Furek V. (1996) о том, что для Нифекарда XL показатель Т/Р (trough-to-peak), равный 50%, выявляется у 87-93% пациентов, получающих препарат, что соответствует требованиям, предъявляемым FDA (США, 1988) при лицензировании антигипертензивных препаратов. При этом у большей части больных показатель Т/Р приближается к значению 100%, что свидетельствует о равномерном снижении АД в течение суток и отсутствии отрицательного влияния препарата на вариабельность АД, подтверждая обоснованность дозы и однократного приема препарата.

Особого внимания заслуживает постепенное снижение АД на фоне лечения Нифекардом XL при отсутствии побочных эффектов в виде гипотонических реакций, о чем свидетельствуют низкие показатели гипотонической нагрузки, являющейся одним из критериев безопасности антигипертензивной терапии [4]. Помимо достоверного снижения АД, лечение Нифекардом XL позволяет восстановить суточные ритмы АД. Уменьшение вариабельности, скорости утреннего подъема АД и увеличение суточного индекса, отражающего степень ночного снижения АД, являются важнейшими критериями антигипертензивной эффективности препарата, поскольку данные показатели суточного ритма АД представляют собой факторы риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Протективные и антигипертензивные свойства антагонистов кальция дигидропиридинового ряда подтверждены в большом количестве крупномасштабных международных исследований: снижение риска развития инсультов и нарушений ритма (STONE) [9], снижение массы миокарда левого желудочка (PRESERVE) [7], распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в целом (STOP-Hypertension-2) [10]. Непосредственно пролонгированным препаратам нифедипина посвящены такие исследования, как STONE [9] и INSIGHT [6], в которых было подтверждено снижение смертности и летальности от основных сердечно-сосудистых заболеваний на фоне лечения пролонгированными нифедипинами.

Отсутствие статистически достоверного повышения ЧСС и динамики вариабельности ЧСС, выявлен-

ные в ходе нашего исследования, являются косвенными признаками отсутствия активации симпатической нервной системы, являющейся широко известным побочным эффектом коротко-действующих препаратов нифедипина. Подтверждением этому послужили результаты исследования динамики ВСР.

При лечении Нифекардом XL выявлено улучшение показателей ВСР, исходно низкие показатели которого свидетельствовали о дисбалансе автономной нервной системы у включенных в исследование больных. По-видимому, именно этот факт является патогенетическим механизмом нарушений суточного ритма АД у значительной части больных. Общая вариабельность достоверно увеличилась до 107мс, что также имеет клиническое значение, так как уровень SDRR менее 100мс является фактором неблагоприятного прогноза у больных ИБС, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью [8]. Помимо этого, отмечена достоверная положительная динамика рNN50%, а также тенденция к снижению SDANN, что свидетельствует о повышении тонуса парасимпатического звена нервной системы и тенденции к снижению исходно повышенной активности симпатической нервной системы. Сходные результаты получены при исследовании ВСР на фоне лечения и другими пролонгированными антагонистами кальция дигидропиридинового ряда: лацидипином [1], а также нифедипином-GITS в исследовании INSIGHT [6]. Отсутствие активации симпатической нервной системы и даже некоторое, хотя и недостоверное, снижение ее активности на фоне терапии позволяет использовать данный препарат при лечении больных АГ с исходной тенденцией к тахикардии.

Выводы

1. Нифекард XL является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для монотерапии эссенциальной АГ I-II степени: через 12 недель лечения целевое АД было достигнуто у 85,4% больных, при этом у 77,7% — на фоне монотерапии Нифекардом XL.

2. На фоне лечения Нифекардом XL отмечена нормализация параметров суточного ритма АД (вариабельности, суточного индекса и скорости утреннего подъема), являющихся факторами неблагоприятного прогноза.

3. Лечение Нифекардом XL в течение 12 недель нормализует общую вариабельность сердечного ритма, являющуюся сердечно-сосудистым фактором риска, повышает парасимпатическую активность. Важное значение имеет отсутствие активации симпатической нервной системы.

4. Гипотоническая нагрузка при лечении Нифекардом XL не превышает допустимых величин, что свидетельствует о благоприятном профиле безопас-

Литература

1. Котовская Ю.В., Нажабра С.И., Кобалава Ж.Д. Динамика вариабельности сердечного ритма, показателей суточного мониторирования артериального давления и перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертонией очень высокого риска на фоне лечения лацидипином// Кардиология, 2001, №12, С. 12-16.
2. Подзолков В.И., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Применение нифедипина у больных с гипертоническим поражением сердца // Кардиология, 2000, №10, С.42-46.
3. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1)// Medical Market, 2000, №35(2), С.9-32.
4. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике//Consilium medicum, 2001, №2 (приложение), С.3-14.
5. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee.// J Hypertens. 1999, Vol.17(2), P.151-183.
6. Brown MJ, Palmer C, Castaigne et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT)// Lancet, 2000, Vol. 356, P. 366-372.
7. Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial)// Am. J. Cardiol., 1996, Vol.78, P. 61-65.
8. European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use// Eur. Heart. J., 1996, 17, 354-381.
9. Gong L, Zhang W, Zhu Y. et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE)// J. Hypertens., 1996, Vol. 14, P. 1237-45.
10. Hansson L, Lindholm L, Ekbom T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension - II Study// Lancet, 1999, Vol. 354, P. 1751-56.
11. Kohara K., Nishida W., Maguchi M. et al. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability// Hypertens., 1998, Vol.26, P.808-814.
12. Singh JP, Larson MG, Tsuji H. et al. Reduced Heart Rate Variability and New-Onset Hypertension: Insight Into Pathogenesis of Hypertension: The Framingham Heart Study // Hypertension, 1998, Vol.32, P.293-297
13. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension: dippers and peakers// Am. J. Hypertens. - 1995. - №8. - P.193-196.

Поступила 24/11-2003