

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ КОРДАФЛЕКСОМ-РЕТАРД НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

Кательницкая Л.И., Лужецкая И.В., Тренева Г.О., Кечеджиева С.Г., Махова Л.А.,
Елизаров Н.А., Елизаров А.Н.

Кафедра внутренних болезней №4 ФПК Ростовского государственного медицинского университета

Резюме

Изучена антигипертензивная эффективность антагониста кальция пролонгированного действия нифедипина-ретард (кордафлекса-ретард, «ЭГИС») и влияние его на качество жизни при длительном применении у 30 больных артериальной гипертензией I – II степени. Исследование включало общее клиническое обследование, суточное мониторирование АД и ЧСС. До начала лечения и через 6 месяцев наблюдения проводилось обследование по оценке качества жизни и факторов риска, а также количества и качества здоровья. Кордафлекс-ретард назначался в зависимости от исходного уровня АД в суточной дозе 20-40 мг в течение 24 недель. Показано не только гипотензивное действие со стабилизацией уровня АД, но и снижение величины и скорости утреннего подъема САД, а также увеличение степени ночного снижения САД и ДАД на фоне благоприятного влияния на типы суточных кривых АД. Положительная динамика показателей АД сопровождалась улучшением качества жизни.

Ключевые слова: антагонисты-кальция, нифедипин-ретард, суточное мониторирование АД, качество жизни, артериальная гипертензия.

В настоящее время мы должны признать, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные в области артериальной гипертензии (АГ), имеющиеся методы лечения являются по сути паллиативными, так как позволяют только контролировать уровень артериального давления (АД), но не излечить АГ *per se*. Таким образом, цели антигипертензивной терапии на современном этапе представляют собой увеличение продолжительности жизни больных за счет снижения риска развития осложнений АГ и улучшение качества жизни (КЖ) больных с уменьшением показателей клинической симптоматики и сведением к минимуму риска развития побочных эффектов терапии. АГ, сама по себе, оказывает существенное негативное влияние на качество жизни больных. Однако, учитывая необходимость длительного применения антигипертензивных препаратов, крайне важно, чтобы лечение способствовало улучшению КЖ.

В настоящее время с позиций системы медицины, основанной на доказательствах, в лечении АГ отдается предпочтение препаратам длительного действия с достижением 24-часового эффекта, обеспечивающего легкое и длительное гипотензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, приверженность больного к лечению с минимизацией нежелательных проявлений. Правильный выбор тактики лечения больных АГ позволяет сохранить трудоспособность, значительно продлить жизнь пациента и улучшить качество его жизни [1,2,4,5,12].

Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности длительного лечения больных АГ антагонистом кальция дигидропиридинового ряда нифедипином пролонгированного действия (препарат Кордафлекс-ретард, фармацевтический завод «Эгис» АО, Венгрия) и изучение его влияния на качество жизни пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов (8 женщин постменопаузального периода и 22 мужчины), стра-

дающих АГ I-II степени (по классификации ВОЗ, 1999). Средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 11,0$ лет, длительность АГ была $10,0 \pm 4,5$ года. Средний исходный уровень систолического артериального давления (САД) был 162 ± 18 мм рт. ст., ДАД – 105 ± 6 мм рт. ст.. В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, клапанными пороками сердца, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями (кроме инсулиннезависимого сахарного диабета II типа в стадии компенсации), бронхиальной астмой, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недостаточностью кровообращения III-IV класса (NYHA), нестабильной стенокардией или стабильной стенокардией III-IV функционального класса, инфарктом миокарда в течение 3 месяцев до начала исследования.

Все больные, включенные в исследование, получали пролонгированный нифедипин (Кордафлекс-ретард) в индивидуально подобранных дозах 20-40 мг в сутки при двукратном приеме (средняя эффективная доза составила $39,9 \pm 12,6$ мг/сут.). Продолжительность периода наблюдения была 24 недели. Пациенты продолжали получать другие медикаментозные средства, необходимые для лечения сопутствующих заболеваний. Антигипертензивная эффективность оценивалась по следующим критериям:

1. Динамика САД
2. Динамика ДАД
3. Типы суточных кривых АД (СПАД)
4. Наличие и степень выраженности побочных эффектов Кордафлекса-ретард.
5. Влияние на показатели КЖ.

Суточное мониторирование АД (СМ АД) проводилось с помощью аппарата АВРМ-02/М (фирма «Mediteck», Венгрия) в течение 24 часов с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений [8].

Всем больным АГ перед началом лечения и через 6 месяцев наблюдения осуществлялось обследование по оценке качества жизни и факторов риска, а также количества и качества здоровья по анкетам, разработанным в ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, ТОО «Эскиз» [3].

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев после начала лечения Кордафлексом-ретард полный и частичный эффект терапии был достигнут у 86 % больных. На фоне монотерапии наблюдалось снижение САД при случайных измерениях со $162,2 \pm 18,4$ мм рт.ст. до $142,12 \pm 10,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис. 1), а ДАД со $105,12 \pm 6,18$ мм рт.ст. до $86,14 \pm 6,28$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) (рис. 2). Результаты показателей СМАД, проведенного через 16 недель от начала лечения Кордафлексом-ретард (рис. 1, 2), свидетельствуют о достоверном снижении САД и ДАД в целом за сутки и в дневные часы. В ночное время отмечено снижение этих показателей при отсутствии статистически значимых значений. Через 6 месяцев монотерапии Кордафлексом-ретард во все периоды наблюдения АД находилось в пределах стойко нормальных значений. Что, прежде всего, указывало на отсутствие, так называемого, феномена «ускользания» гипотензивного эффекта при лечении Кордафлексом-ретард. Более того, было отмечено усиление гипотензивного эффекта Кордафлекса-ретард. При этом была отмечена нормализация ЧСС и индекса вариабельности сердечных сокращений (табл. 1).

Один из важнейших результатов исследования - снижение вариабельности АД, под влиянием 6-ти месячного лечения АГ Кордафлексом-ретард, при одновременном уменьшении, как времени, так и площади, гипертензивной нагрузки (табл. 2). На нормализацию вариабельности АД указывает достоверное уменьшение показателей стандартного отклонения и амплитуды колебания САД и ДАД (рис. 3, 4). А, как известно, количество эпизодов повышения АД в течение суток является таким же фактором риска

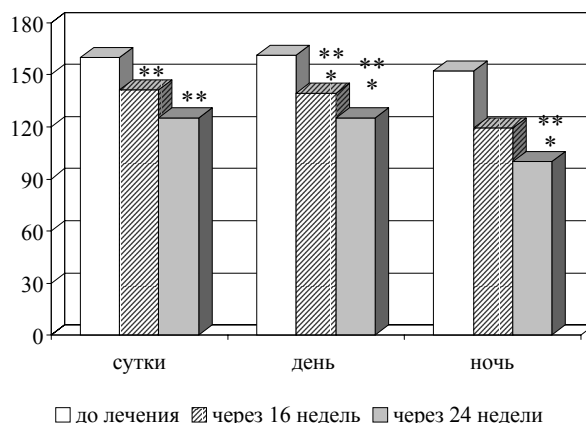


Рис. 2 Динамика ДАД по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

сердечно-сосудистых осложнений, как и абсолютные значения АД [15]. Именно при выраженных колебаниях артериального давления отмечается увеличение риска смерти от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта, количества эпизодов безболевой ишемии.

Следует отметить, что в нашем исследовании величина АД в утренние часы также имела положительную динамику, хотя достоверное снижение утреннего подъема АД отмечено лишь через 24 недели после начала лечения. Скорость утреннего подъема АД достоверно снизилась через 16 недель от начала лечения. К этому же времени отмечено достоверное снижение ночного САД и ДАД (табл. 3).

Все вышеизложенное, безусловно, снижает риск поражения органов-мишеней, а, следовательно, и серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

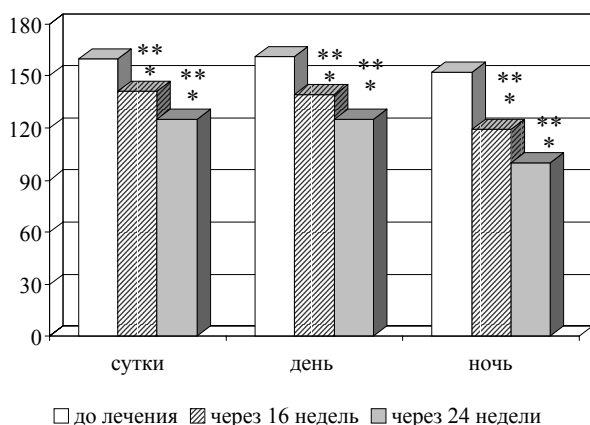


Рис. 1 Динамика САД по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

Таблица 1

Динамика ЧСС у больных АГ по данным суточного мониторинга АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Сроки и время исследования	ЧСС (уд/мин) до лечения	ЧСС (уд/мин) через 16 недель	ЧСС (уд/мин) через 24 недели
сутки	$80,6 \pm 1,02$	$71,51 \pm 3,21^{\wedge}$	$67,14 \pm 1,72^{\wedge}$
день	$84,02 \pm 1,13$	$76,09 \pm 3,85^{\wedge}$	$71,15 \pm 1,81^{\wedge}$
ночь	$69,81 \pm 1,42$	$59,16 \pm 2,11^{*\wedge}$	$59,14 \pm 1,56^*$
Стандартное отклонение (CO)			
сутки	$14,87 \pm 0,54$	$9,12 \pm 0,54^{*\wedge}$	$7,95 \pm 1,03^*$
день	$13,39 \pm 0,71$	$9,00 \pm 0,24^*$	$6,02 \pm 0,54^*$
ночь	$9,59 \pm 0,63$	$6,06 \pm 0,24^*$	$5,13 \pm 0,84^*$

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; $\wedge$ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

Таблица 2

Индекс вариабельности и индекс площади АД у больных АГ до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Сроки и время исследования	До лечения	Через 16 недель	Через 24 недели
Индекс вариабельности АД (%)			
САД			
Сутки	69,59±7,56	49,60±5,85*^	27,42±3,62*^
День	73,25±8,91	56,21±4,59*^	31,56±7,02*^
Ночь	66,19±7,11	51,24±6,02*^	28,02±4,18*^
ДАД			
Сутки	62,86±8,54	49,12±5,85*^	20,41±2,84*^
День	70,36±8,03	48,24±5,22*^	21,15±1,56*^
Ночь	53,37±9,11	45,17±3,86*	19,15±3,18*^
Индекс площади			
САД			
Сутки	306,49±75,17	155,58±36,84*^	78,57±12,91*^
День	266,42±39,43	141,88±15,21*^	69,15±8,14*^
Ночь	329,38±68,15	142,71±14,38*^	71,15±4,18*^
ДАД			
Сутки	282,08±39,98	104,82±7,78*^	38,72±7,14*^
День	332,19±75,15	120,45±16,11*^	39,15±4,18*^
Ночь	261,92±40,97	89,24±4,18*^	35,18±5,16*^

Примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; ^ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

Следует отметить, что происходила не только стабилизация АД на нормальных цифрах, но и отмечено благоприятное влияние на типы суточных кривых (рис. 5).

Больные с АГ, включенные в исследование, исходно были разделены на группы с учетом суточного профиля АД: с нормальным суточным ритмом и адекватным снижением АД в ночное время («dippers») – 9 человек (СИ=10-20 %), с отсутствием и недостаточным снижением АД в ночное время («non-dippers») – 13 больных (СИ<10 %). Выделены больные с «ночной гипертензией», у которых не было ночного снижения АД, а его уровень превышал дневные показатели («night-pickers») - 5 человек (СИ<0 %) и больные с чрезмерным ночным снижением АД («over-dippers») – 3 больных (СИ>20 %). При отсутствии или недостаточном снижении АД ночью почти в 10 раз чаще встречаются поражения органов-мишеней, связанные с перегрузкой давлением, в частности гипертрофия миокарда левого желудочка, микропротеинурия, мозговые инсульты [11, 14]. При чрезмерном ночном снижении АД чаще имеют место ишемические расстройства: ухудшение течения коронарной болезни сердца, ишемические инфаркты мозга [12].

Через 6 месяцев от начала лечения Кордафлексом-ретард лишь у одного больного СИ САД остался меньше 10 %, в то время как СИ ДАД был выше 10 %. Достоверно

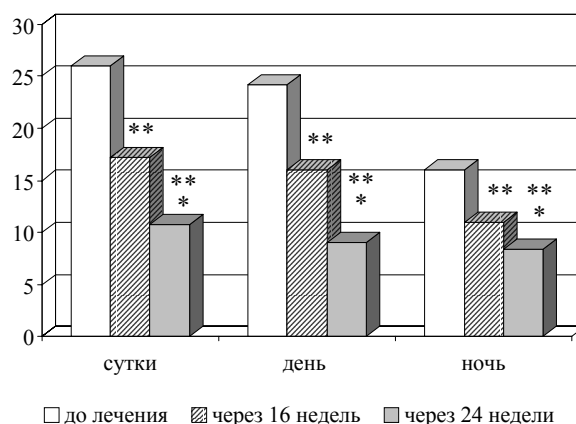


Рис. 3 Динамика стандартного отклонения САД по данным суточного мониторингирования АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

снизилось число лиц без снижения АД, как систолического, так и диастолического, в ночной период (СИ<10 %). Нормальный суточный ритм и адекватное снижение, как САД, так и ДАД, отмечены у большинства больных (87 % по САД и 93,3 % - по ДАД).

Столь же благоприятное влияние других антагонистов кальция на типы суточных кривых АД описано в ряде исследований [6, 9].

Отмеченная динамика АД сопровождалась значительным улучшением общего благополучия и физического состояния: уменьшились головные боли ($p < 0,05$), головокружение ($p < 0,05$), утомляемость, повысилась работоспособность ($p < 0,05$). Реже стали возникать чувство тревоги, депрессии. В процессе лечения выявлены достоверное улуч-

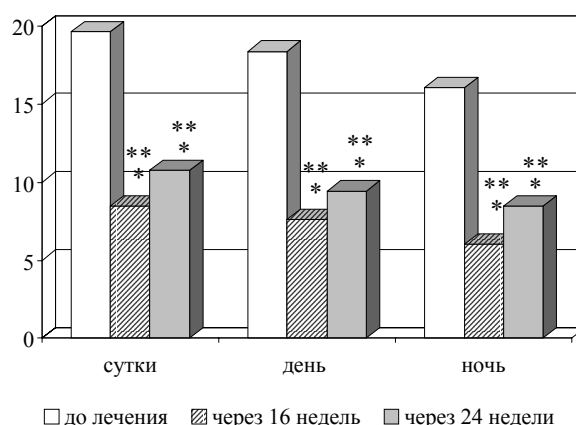


Рис. 4 Динамика стандартного отклонения САД по данным суточного мониторингирования АД до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с их уровнем до начала лечения; ** - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем

Таблица 3

Изменение некоторых показателей суточного мониторирования АД у больных АГ до и после лечения Кордафлексом-ретард ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	Через 16 недель	Через 24 недели
Величина утреннего подъема САД (ВУП) мм рт.ст.	65,80±6,25	60,4±4,02	52,4±0,92*^
Скорость утреннего подъема САД (СУП) мм рт.ст.	17,21±1,36	12,24±1,46*^	7,6±1,24*^
Степень ночного снижения САД (СНС) мм рт.ст.	7,45±6,21	8,8±0,12*^	9,82±0,84*^
Степень ночного снижения ДАД (СНС) мм рт.ст.	8,51±4,52	9,9±0,95*^	12,41±3,22*^

Примечание: * - достоверные отличия показателей по сравнению с предыдущим уровнем; ^ - достоверные отличия показателей в сравнении с их уровнем до начала лечения.

шение самочувствия пациентов, тенденция к повышению активности и улучшению настроения. Иными словами, улучшилось качество жизни (рис. 6). При динамическом наблюдении в процессе лечения имела место тенденция к увеличению индекса здоровья на 11 %, что свидетельствует о повышении ответственности больного за свое здоровье и понимания, что улучшение самочувствия во многом зависит от его действий (дисциплинированности, правильности выполнения предписаний врача).

При оценке качества жизни, определяемого как удовлетворенность человека своим физическим, психологическим и социальным состоянием, отмечено выраженное снижение данного показателя среди больных с АГ. К тому же, в литературе имеются данные об ухудшении качества жизни (КЖ) у пациентов с АГ [7,13]. При этом выявляется корреляционная зависимость между уровнем АД и рядом показателей, характеризующих КЖ [13]. В 90-95 % случаев больные АГ нуждаются в пожизненном приеме лекарственных препаратов [5,6,13]. В связи с этим, очень важно, чтобы подобранный способ лечения не только эффективно стабилизировал АД, но и не ухудшал КЖ больного, а, по возможнос-

ти, и улучшал его [5]. В литературе имеются немногочисленные сведения [10] о положительном действии антагонистов кальция на КЖ у больных АГ. В программе «Эскиз» удовлетворенность жизнью в целом, а также по отдельным ее аспектам оценивается с помощью изображения «Розы качества жизни». В норме площадь «Розы» не должна быть меньше 61% и колеблется в интервале 61-100%. Как видно на рисунке 6, в целом для больных АГ было характерно выраженное снижение качества жизни (площади «Розы» в среднем до 44%). Наибольшие отличия с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$), получены при оценке таких показателей, как неудовлетворенность жилищными условиями, работой, сексуальной жизнью. Отсутствие душевного покоя отмечено у 44% больных, а удовлетворенность здоровьем была лишь у 21%, социальной защитой – у 11%. Наиболее сильное отрицательное влияние на здоровье больных, страдающих АГ, по критериям использованной программы, оказали такие факторы, как недостаточная социальная защита, низкий доход на одного человека в семье, установка на малую продолжительность жизни, употребление алкоголя, недостаточная ежедневная ходьба, отсутствие занятий физкультурой и спортом, неудовлетворенность сном.

К факторам с умеренным отрицательным влиянием были отнесены проживание в крупном городе, плохие экологические условия, трудности с транспортом, неудовлетворенность материальным благосостоянием семьи, личным заработком, работой, недостаточность времени для занятия любимым делом, недостаток ощущения счастья, однообразное питание, неполноценное использование выходных дней, отпуска. В 92% случаев отмечалась установка на укорочение продолжительности жизни. Доказано, что у лиц со сниженным понятием «социальной поддержки» отмечается тенденция к более высокой летальности от ИБС.

Как видно на рисунке 6, после 24-недельного лечения АГ Кордафлексом-ретард на фоне снижения и стабилизации цифр АД произошло достоверное увеличение ($p < 0,05$) среднего уровня удовлетворенности различны-

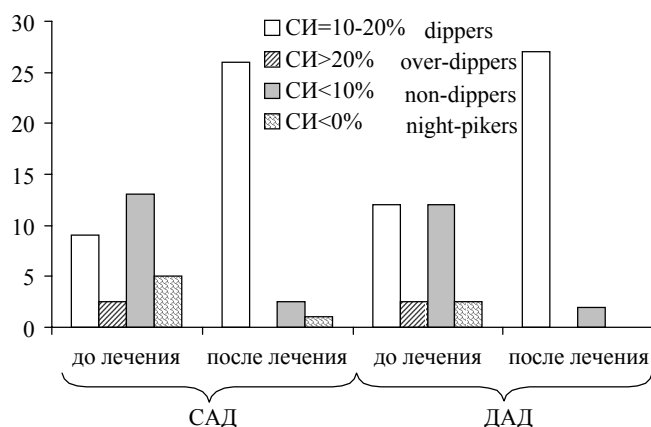


Рис. 5 Типы суточных кривых АД (СП АД) при лечении Кордафлексом-ретард

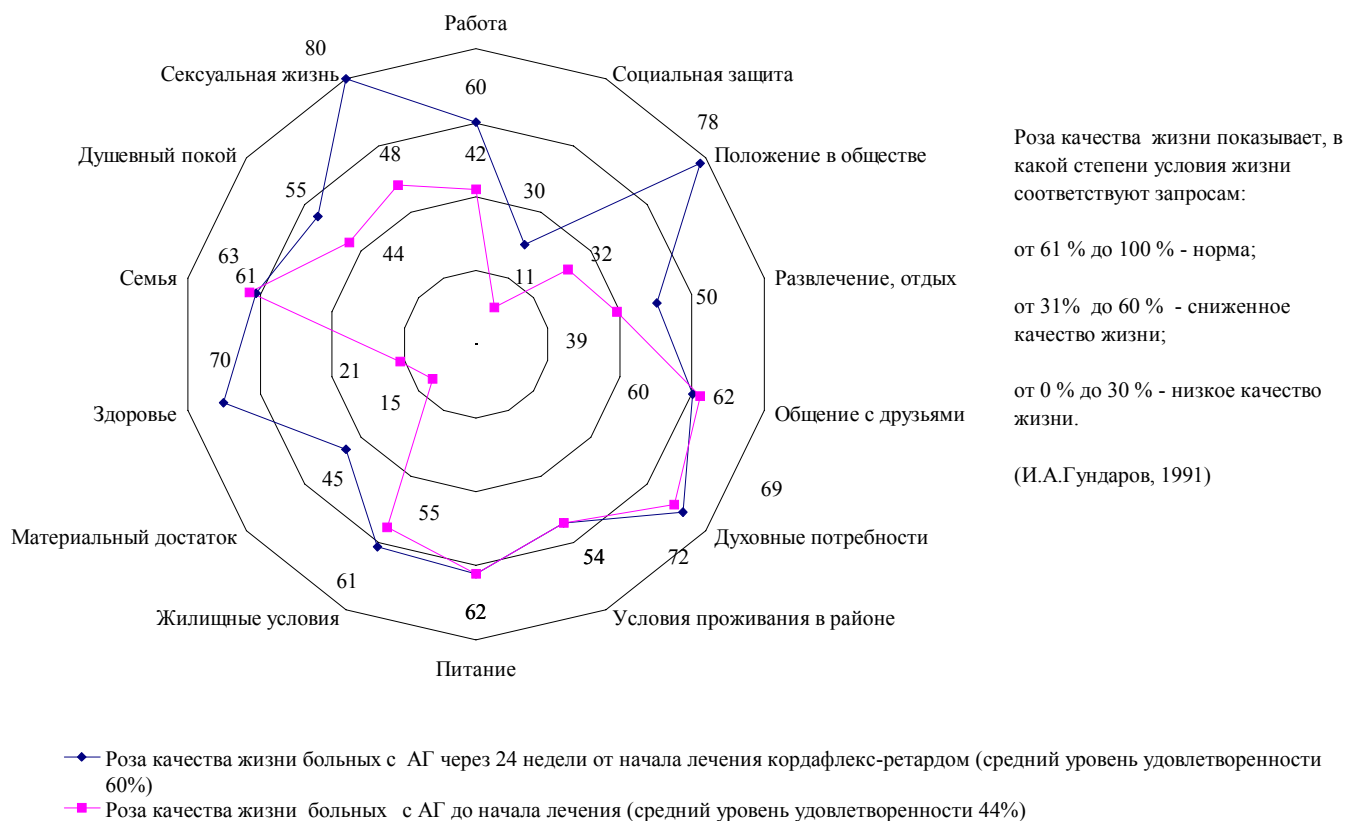


Рис. 6 Удовлетворенность различными аспектами жизни согласно уровня личных приоритетов на фоне лечения Кордафлексом-ретард

ми аспектами жизни на 16%. Отмечено изменение «Розы качества жизни» с увеличением «векторов», характеризующих сексуальную жизнь, удовлетворенность работой. Изменился взгляд на социальную защиту, положение в обществе, удовлетворенность духовными потребностями, общением с друзьями, материальным достатком, положением в семье. Наросло состояние душевного покоя, уменьшились тревога, депрессия.

Больные хорошо переносили столь длительный постоянный прием препарата. В нашем исследовании побочные эффекты отмечались крайне редко и ни в одном случае не потребовали отмены Кордафлекса-ретард: покраснение лица и чувство прилива было у 3-х больных (5%), головная боль у 2-х (3,33%), пастозность лодыжек у 1-го (1,67%) и сухой кашель у 1-го (1,67%). Эти проявления были не столь выражены и потребовали лишь у 2-х больных уменьшения дозы. Итак, при 6-ти месячном лечении больных АГ Кордафлексом-ретард побочные действия были сравнимы с эффектом плацебо.

Таким образом, Кордафлекс-ретард оказывает не только выраженный антигипертензивный эффект у больных с

артериальной гипертензией, но и существенно улучшает качество жизни. На фоне шестимесячной монотерапии была достигнута нормализация и стабилизация систолического и диастолического давления, а также нормализация суточного профиля АД, что указывает на снижение риска поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. К тому же, препарат хорошо переносится, имеет сравнимое с плацебо число побочных эффектов, что определяет его безопасность при длительном применении.

Выводы

1. Кордафлекс-ретард («Эгис» АО, Венгрия) при двукратном приеме в дозе 20-40 мг в сутки эффективно снижает АД у больных АГ I-II степени, уменьшая подъем АД в утренние часы, повышенную вариабельность.
2. Кордафлекс-ретард оказывает нормализующее влияние на суточный профиль АД.
3. Кордафлекс-ретард существенно улучшает качество жизни больных АГ.
4. Кордафлекс-ретард хорошо переносится и безопасен при длительном постоянном приеме.

Литература

1. Алмазов В.А. Длительная медикаментозная терапия больных мягкой артериальной гипертонией (результаты 5-летнего наблюдения). Тер. арх., 1992, 9, 94-97.
2. Арабидзе Г.Г. Фармакотерапия артериальной гипертензии. Тер. арх., 1997, 8, 80-86.
3. Гундаров И.А., Полесский В.А. Рекомендации по организации службы оценки и укрепления здоровья. Сборник научно-методических материалов для службы формирования здорового образа жизни. – М., 1991. – с. 28-59.
4. Задионченко В.С., Хруленко С.Б., Адашева Т.В., Погонченкова

- И.В. Применение эналаприла у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиология, 2000, 40, 10, 38-41.
5. Кобалава Ж.Д. Изменения суточного профиля АД и поражение сердца у больных гипертонической болезнью с метаболическими нарушениями. Материалы Всероссийской научной конференции «Современные аспекты артериальных гипертензий». Санкт-Петербург: Медицина, 1995, 142-143.
 6. Леонова М.В., Демонова А.А., Малышева Е.А., Белоусов Ю.Б. Влияние антагонистов кальция длительного действия на суточный профиль АД больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал, 1999, 3, 12-13.
 7. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. Качество жизни больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Международный медицинский журнал, 1999, 2, 14, 11-15.
 8. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. и др. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии. Тер. арх., 1994, 8, 70-73.
 9. Фахим Амир М., Павлова Т.С. Антиангинальная активность ретардных форм антагонистов кальция. Русский медицинский журнал, 1997, 5, 6, 4-8.
 10. Amir M., Cristal N., Baron D. et al. Does the combination of ACN inhibitor and calcium antagonist control hypertension and improve quality of life? The Lomir MOT II Study experience. Blood Press., 1994, 1, Suppl., 40-42.
 11. Fargard R., Staessen J.A., Thijs L. The relationship between left ventricular mass and day-time: a meta-analysis of comparative studies. J. Hypertens., 1995, 1, 823-829.
 12. Hanson Z., Zanchetti A. The hypertensive optimal Treatment Study. Blood Pressure.-1993.-№ 2- p.62-68.
 13. Leonetti G., Gomerio G., Cuspidi C. et. al. Evaluating quality of life in hypertensive patient. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994, 23, Suppl. 5, 113-117.
 14. McMahon S., Peto R., Cutler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbot R., Godwin J., Dyer A., Stamler J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335, 765-774.
 15. Staessen J., Fagard R., Thijs L., Amery A. Participants in Gournth international consensus conference on 24-hour blood pressure monitoring. A consensus view technique of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension, 1995, 26, 1, 912-918.

Abstract

We studied the effectiveness and safety of administration of the extended-action calcium antagonist Nifedipin-Retard (Cordaflex-Retard, EGIS) in 30 patients with arterial hypertension of the 1st and 2nd degree. The study included general clinical examination, round-the-clock monitoring of the arterial pressure (AP) and of the heart rate (HR). Before the therapy and after 6 months of monitoring, examination was performed to assess the life quality and the risk factors, as well as the quantity and quality of health. Cordaflex-Retard was administered depending on the initial AP, in the daily dose of 20 to 40 mg during 24 weeks. We found not only hypotensive action with the AP level stabilization, but also reduction of the magnitude and the rate of the SAP morning rise, as well as a greater degree of the night dipping of the SAP and DAP, accompanied by improvement of the life quality.

Keywords: calcium antagonists, Nifedipin-Retard, round-the-clock monitoring of the AP, life quality, arterial hypertension.

Поступила 06/02-2001

* * *