ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, РАБОТАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

Запесочная И. Л.¹, Автандилов А. Г.²

Цель. Оценить действие комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином с бисопрололом (А/Б) на показатели суточного профиля артериального давления (АД) у больных артериальной гипертензией (АГ), работающих на Крайнем Севере.

Материал и методы. Исследовано 140 больных АГ, которые были разделены на две группы в зависимости от характера их работы: 1-я группа — 72 человека, работающих только в дневную смену; 2-я группа — 68 лиц, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смены. Всем пациентам была назначена комбинированная терапия (А/Б) с конечными суточными дозами: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. Показатели суточного мониторирования АД исследовали исходно, через 4 недели и через 6 месяцев терапии.

Результаты. При комбинированной 6-ти месячной терапии (А/Б) во 2-й группе пациентов с АГ по сравнению с 1-й группой был констатирован меньший процент достижения целевого уровня АД (87,9 и 92,9% человек, соответственно). Показатели "нагрузки давлением" не достигли нормативных значений в обеих группах исследуемых, но были более выражены во 2-й группе, в связи с чем целесообразно назначение данным пациентам 3-го антигипертензивного препарата. Отмечалась нормализация вариабельности АД и улучшение утренней динамики АД в обеих группах наблюдения, что снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлена хорошая переносимость проведенной терапии.

Российский кардиологический журнал 2015, 4 (120): 94–99
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-94-99

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, суточный профиль артериального давления, дневная и ночная смена, Крайний Север.

¹БУ Нижневартовская городская поликлиника Ханты-Мансийского автономного округа — Югра, Нижневартовск; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования, Минздрава России, Москва, Россия.

Запесочная И. Л.* — к.м.н., врач-терапевт, Автандилов А. Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zapesochnaya.irina@bk.ru

А — амлодипин, АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный препарат, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, Б — бисопролол, ВАД — вариабельность артериального давления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УП — утренний подъем, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 21.05.2014

Рецензия получена 03.06.2014

Принята к публикации 10.06.2014

EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSION THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WORKING IN FAR NORTH

Zapesochnaya I. L.¹, Avtandilov A. G.²

Aim. To evaluate combination treatment effectiveness by amlodipine with bisoprolol (A/B) on the data of 24-hour BP pattern in patients with arterial hypertension (AH) working in Far North.

Material and methods. Totally 140 patients studied with AH who were separated into 2 groups according to their working conditions: 1st group — 72 persons, working only daytime; 2nd group — 68 shift workers. All patients were prescribed combination therapy A/B with final dosages: 1st group $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ mg daily, 2nd group $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ mg daily. 24-hour BP values were studied at baseline, in 4 weeks and in 6 weeks of the treatment.

Results. In combination 6-months therapy by A/B in the 2nd group of AH patients comparing to the 1st group there was lower rate of target BP achievement (87,9 and 92,9%, resp.). The "pressure load" parameters did not reach normal ranges in both groups, however were more significant in the 2nd group, that is why it is important to

prescribe the 3rd hypotensive medication to these patients. We found BP variability normalization and improvement of morning BP dynamics in both groups that decreases the risk of cardiovascular complications. There was good tolerability.

Russ J Cardiol 2015, 4 (120): 94–99

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-04-94-99

Key words: arterial hypertension, combination therapy, 24-hour blood pressure profile, daytime and night shifts, Far North.

¹BI Nizhnevartovsk City Polyclinics of Khanty-Mansiysky Autonomic District — Yugra, Nizhnevartovsk; ²SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education of HM, Moscow, Russia.

Неблагоприятная демографическая ситуация в России определяется не только низкими показателями рождаемости, но и высокой частотой преждевременной смертности — прежде всего, от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Несмотря на снижение смертности от болезней системы кровообращения в России в последние годы, этот показатель существенно выше, чем в странах Евросоюза [2]. В клинических исследованиях наблюдается снижение смертности в течение 1–2-х лет на фоне уменьшения уровня артериального давления (АД) [3]. Артериальная гипертензия (АГ)

является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (повышенное АД имеет место почти у 40% взрослого населения) и ведущим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [4]. Тем не менее, контроль за АД остается крайне недостаточным [5].

Бисопролол (Б) относится к высокоселективному β-блокатору, эффективность которого при АГ была продемонстрирована в ряде клинических исследований [6, 7]; β-блокаторы широко используются в лечении больных АГ, по результатам фармако-эпидемиологиче-

ского исследования ПИФАГОР III, при анкетировании 3 030 пациентов с АГ было выявлено, что β -блокаторы применялись в 41,9% случаях [8]. Согласно Европейским рекомендациям по гипертензии, отмечается расширение показаний к использованию β -блокаторов [9]. Применение β -блокаторов у больных АГ сопровождается снижением риска развития инфаркта миокарда на 9%, инсульта — на 27% и смерти — на 4% [10].

Амлодипин (А) относится к антагонистам кальция (АК) дигидропиридинового ряда и продемонстрировал хороший протективный потенциал по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшению прогноза при АГ [11, 12].

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) позволяет сократить число пациентов с недостижимым целевым АД, что предотвращает или приостанавливает развитие ССО и значительно улучшает прогноз у больных АГ [13, 14]. Назначение АК дигидропиридинового ряда с β -блокатором приводит к значительному снижению АД за счет взаимного потенцирования гипотензивного эффекта и существенно уменьшает риск появления побочных эффектов каждого из препаратов [15]. Эффекты этих классов АГП аддитивны, и данная комбинация хорошо переносится.

Целью проведенной работы было оценить действие комбинированной антигипертензивной терапии антагонистом кальция с β -блокатором на показатели суточного профиля АД у больных АГ, работающих по различным трудовым графикам в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Этический комитет одобрил протокол исследования. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. По завершению наблюдения пациенты были проинформированы о полученных результатах.

В группу больных АГ, работающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югры и принимавших (А/Б) с начала лечения, было включено 140 лиц с АГ 2-3-й степени (по классификации ВНОК, 2010г) с преобладанием 2-й степени повышения АД. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от трудового графика их работы: 1-я группа — 72 больных АГ, работающих только в дневную смену (далее — работающие в дневную смену); 2-я группа — 68 больных АГ, работающих посменно, то есть в дневную и ночную смены (далее — работающие в ночную смену). Средний возраст обследуемых составил $44,37 \pm 4,14$ года (у мужчин — $42,72 \pm 3,81$ года, у женщин — $45,83 \pm 3,18$ года), длительность АГ — $7,24 \pm 1,78$ года. Критериями исключения были: симптоматическая АГ вследствие эндокринных заболеваний; реноваскуляр-

ная АГ; гемодинамически значимый стеноз аорты; гиперчувствительность к любому из АГП, используемых в исследовании; ангионевротический отек в анамнезе; злокачественная АГ; стенокардия; почечная недостаточность; сахарный диабет; беременность.

После рандомизации больные АГ получали комбинацию препаратов (А/Б). Титрование АГП до конечной эффективной дозы осуществлялось в течение 4-6 недель. Конечные среднесуточные дозы (А/Б) составили: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. Показатели суточного профиля АД исследовали исходно, через 4 недели и через 6 месяцев терапии. После завершения исследования у больных АГ была отмечена приверженность к проводимой терапии.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью портативного монитора TONOPORT (фирмы “Marguette Hellige GmbH”, США). Измерения АД осуществлялись каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут в ночное время. Рассчитывали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД), мм рт.ст.; частоты сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин; индекса времени повышенного АД (ИВ АД), %; вариабельности АД (ВАД), мм рт.ст. — за три периода мониторирования (сутки, день, ночь); также оценивали показатели суточного индекса (СИ) АД, % и утреннего подъема (УП) АД. В соответствии с показателями степени ночного снижения АД, пациенты с АГ были отнесены к 4-м категориям: “dipper” ($10\% < СИ < 22\%$), “non-dipper” ($СИ < 10\%$), “over-dipper” ($СИ > 22\%$) и “night-peaker” (СИ имел отрицательное значение).

Для реализации главной цели лечения больных АГ — максимального снижения риска развития ССО, в том числе фатальных, — необходимо достижение целевого уровня АД. Целевой уровень САД и ДАД составил $< 140/90$ мм рт.ст. [9].

Для больных АГ, не получавших АГТ до включения в исследование, длительность наблюдения составила 24 недели, для ранее получавших АГТ, с учетом недельного периода отмывания, — 25 недель. За критерий эффективности АГТ принимали снижение на 10% или на 10 и 15 мм рт.ст. и более, соответственно, для ДАД и САД клинических, по сравнению с исходным уровнем.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета Statistica 7,0 (StatSoft, США). Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm m$. Корреляционный анализ проводили с использованием корреляционного критерия Пирсона и Спирмена. Для выявления многомерных зависимостей между различными признаками использовали процедуры многофакторного пошагового регрессионного анализа. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при 0,95% вероятности безошибочного суждения.

Таблица 1

**Влияние комбинированной терапии (А/Б) на показатели
суточного профиля АД в группе больных АГ, работающих в дневную смену, (М±m)**

Показатели		1-я группа				
		Исходно (n=72)	Через 4 нед (n=69)	Через 6 мес (n=67)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Сутки	САД, мм рт.ст.	153,67±6,11	138,15±5,34*	131,97±6,56**	-10,10	-14,13
	ДАД, мм рт.ст.	101,71±3,78	91,48±3,54*	85,95±4,31**	-10,06	-16,57
	ЧСС, уд./мин	78,78±2,59	74,67±2,31	71,73±3,45*	-5,22	-8,95
	ВСАД, мм рт.ст.	19,65±2,01	14,25±2,12*	10,34±1,45**	-27,49	-36,68
	ВДАД, мм рт.ст.	18,44±1,72	13,54±1,34**	11,65±1,67**	-22,81	-27,96
	ИВ САД, %	59,35±4,99	45,72±3,21**	35,06±5,45**	-22,97	-41,11
	ИВ ДАД, %	64,78±4,23	50,66±3,43**	34,45±5,15**	-21,80	-45,67
День	САД, мм рт.ст.	160,19±6,21	142,78±4,34*	134,32±4,32**	-10,87	-14,02
	ДАД, мм рт.ст.	104,36±2,91	92,56±2,78**	86,97±3,21**	-12,15	-15,85
	ЧСС, уд./мин	85,90±2,45	80,78±3,09	77,78±5,34*	-5,97	-9,45
	ВСАД, мм рт.ст.	22,34±2,23	14,21±1,56**	11,67±2,78**	-36,40	-42,63
	ВДАД, мм рт.ст.	20,13±1,43	14,27±1,13**	12,45±2,02**	-29,12	-38,16
	ИВ САД, %	65,21±4,01	49,78±3,45**	36,78±4,32**	-21,55	-42,04
	ИВ ДАД, %	72,14±3,92	51,67±3,23**	35,67±5,45**	-28,02	-50,56
Ночь	САД, мм рт.ст.	147,41±5,31	135,34±4,32*	129,67±7,56**	-7,17	-11,06
	ДАД, мм рт.ст.	96,11±3,56	90,67±3,78	83,34±6,54*	-5,23	-12,83
	ЧСС, уд./мин	71,34±2,89	68,56±4,78	66,34±6,06*	-3,90	-7,01
	ВСАД, мм рт.ст.	18,02±2,03	15,12±1,45*	11,34±1,56**	-15,10	-31,63
	ВДАД, мм рт.ст.	16,76±2,04	13,87±1,67*	11,91±2,09*	-17,25	-28,94
	ИВ САД, %	53,92±5,01	42,89±4,46*	33,34±5,45**	-18,71	-34,92
	ИВ ДАД, %	57,38±5,43	49,56±5,34*	32,67±6,43**	-11,79	-43,07
СИ САД, %		12,64±1,78	13,07±1,14	14,21±2,45	+3,29	+11,05
СИ ДАД, %		11,43±1,87	12,37±1,35	13,56±2,05	+7,59	+15,71

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

Результаты и обсуждение

При анализе исходных данных СМАД в группах больных АГ было выявлено повышение всех показателей, отражающих прессорную нагрузку АД в течение суток, отмечался высокий уровень вариабельности АД и “нагрузки давлением”, нарушение суточного ритма АД, более выраженное в группе пациентов с АГ, работающих в ночную смену (табл. 1 и 2). При выборе АГТ (рациональных комбинаций и суточных доз АГП) у больных АГ необходимо учитывать трудовой график их работы.

В 1-й группе больных АГ завершили наблюдение 67 человек (у 2-х пациентов отмечались побочные действия в виде шума в ушах, головной боли, слабости, сонливости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, трое не соблюдали протокол исследования). К концу 4-й недели лечения 48 человек отметили улучшение самочувствия, уменьшение головных болей, головокружений, слабости.

За 4 недели терапии в данной группе наблюдения было выявлено достоверное снижение среднесуточных САД и ДАД (на 10,10 и 10,06%, соответственно); среднедневных САД и ДАД (на 10,87 и 12,15%, соответственно); средненочного САД (на 7,17%). Отмечено

значимое снижение показателей вариабельности САД и ДАД: среднесуточных — на 27,49 и 22,81%, соответственно; среднедневных — на 36,40 и 29,12%, соответственно; средненочных — на 15,10 и 17,25%, соответственно. Наблюдалось достоверное снижение ИВ АД за все временные отрезки суток, но более значимое в дневное время. ЧСС уменьшилась на 5,22% (ЧСС-день — на 5,97%, ЧСС-ночь — на 3,90%). Выявлено улучшение утренней динамики для САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 20,58 и 16,10%, соответственно); увеличения времени УП (на 6,80 и 10,45%, соответственно) и, как следствие, снижения скорости УП (на 22,97 и 24,42%, соответственно). К концу 6-го месяца лечения достоверная динамика показателей суточного профиля АД стала еще более значимой. Гипотензивный эффект продолжал развиваться постепенно в течение 4-6 недель и, достигнув целевых значений, сохранялся до конца лечения у 92,9% больных АГ. АД снизилось с 153,67±6,11/101,71±3,78 до 131,97±6,56/85,95±4,31 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Констатировано снижение среднедневных САД/ДАД на 14,02/15,85%; средненочных — на 11,06/12,83%. Снижение ЧСС составило 8,95% (ЧСС-день — 9,45%, ЧСС-ночь — 7,01%). Отмечалось дальнейшее значимое снижение показателей

Таблица 2

**Динамика показателей суточного профиля АД у больных АГ,
работающих в ночную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б) (M±m)**

Показатели		2-я группа				
		Исходно (n=68)	Через 4 нед (n=65)	Через 6 мес (n=63)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Сутки	САД, мм рт.ст.	164,32±4,31	142,73±3,21**	135,38±4,45**	-13,14	-17,62
	ДАД, мм рт.ст.	106,56±4,98	92,71±4,15*	84,60±3,21**	-13,00	-20,61
	ЧСС, уд./мин	81,98±2,67	76,45±2,23	71,78±2,78*	-6,75	-12,45
	ВСАД, мм рт.ст.	23,00±1,97	19,21±1,45*	14,95±1,78**	-16,48	-35,0
	ВДАД, мм рт.ст.	17,32±1,76	15,02±1,78	13,06±1,45*	-13,28	-24,60
	ИВ САД, %	63,32±2,89	45,03±1,99**	37,45±2,13**	-28,56	-40,86
	ИВ ДАД, %	74,13±3,21	50,08±2,56**	39,15±2,89**	-31,48	-47,19
День	САД, мм рт.ст.	162,78±5,78	143,37±4,34**	136,09±4,67**	-11,93	-16,40
	ДАД, мм рт.ст.	105,56±3,96	93,97±3,45*	85,17±3,62**	-10,98	-19,32
	ЧСС, уд./мин	80,98±3,78	76,45±2,34	73,19±3,11*	-5,59	-9,62
	ВСАД, мм рт.ст.	21,72±2,00	17,76±1,42*	15,11±1,56*	-18,24	-30,44
	ВДАД, мм рт.ст.	17,03±1,43	13,07±1,23*	12,34±1,34*	-23,24	-27,54
	ИВ САД, %	60,34±3,56	43,11±3,21**	36,56±2,78**	-28,56	-37,76
	ИВ ДАД, %	66,23±3,14	47,23±4,12**	39,67±2,98**	-28,69	-40,11
Ночь	САД, мм рт.ст.	167,07±6,51	142,29±5,31**	134,68±5,01**	-14,84	-19,39
	ДАД, мм рт.ст.	107,56±4,56	90,45±3,68**	83,87±3,21**	-15,91	-22,03
	ЧСС, уд./мин	82,45±2,49	76,67±2,32	70,34±2,17*	-7,02	-14,69
	ВСАД, мм рт.ст.	23,00±1,90	19,78±1,43*	14,56±1,32**	-14,00	-36,70
	ВДАД, мм рт.ст.	19,92±1,89	17,56±1,24*	12,67±1,56**	-11,85	-36,40
	ИВ САД, %	70,01±4,01	50,56±3,23**	39,45±3,34**	-27,79	-43,66
	ИВ ДАД, %	83,21±4,21	54,34±4,12**	41,45±3,36**	-34,70	-50,19
СИ САД, %		8,86±2,11	10,15±1,67	12,25±1,74	+12,71	+27,68
СИ ДАД, %		8,83±2,00	11,39±2,01	13,15±1,77*	+22,48	+32,86

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

“нагрузки давлением”, более выраженное в дневные часы, но не достигнувшее нормативных значений. Нарушенная вариабельность САД и ДАД уменьшилась, достигнув нормативных значений: среднедневная — на 42,63 и 38,16%, соответственно; средненочная — на 31,63 и 28,94%, соответственно. Улучшилась утренняя динамика для САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 29,73 и 22,21%, соответственно), увеличения времени УП (на 14,73 и 13,66%, соответственно), снижения скорости УП (на 37,67 и 32,38%, соответственно) (табл. 1 и 3).

Характеризуя динамику соотношения типов суточного профиля АД на фоне 6-месячной терапии, было отмечено увеличение числа больных АГ “dipper” до 69,4% человек (против 42,2% лиц исходно). Численность лиц “non-dipper” уменьшилась с 42,5% исходно до 19,3% через 6 месяцев терапии; “over-dipper” — с 5,9% до 4,6% пациентов, соответственно; “night-reaker” — с 9,4% до 6,7% лиц, соответственно, (рис. 1).

Во 2-й группе больных АГ завершили исследование 63 человека (у 3-х отмечались побочные действия в виде головной боли, слабости, сонливости, которые не исчезли при снижении дозы препаратов, и 2 были исключены из-за отсутствия приверженности к лече-

нию). К концу 4-й недели лечения 33 человека отметили улучшение самочувствия, уменьшение головных болей, головокружений.

Через 4 недели терапии отмечен достаточный корригирующий эффект суточного профиля АД: достоверно снизились показатели САД и ДАД за все временные отрезки суток. Отмечено значимое снижение вариабельности АД: среднесуточной ВСАД на 16,48%; среднедневных ВСАД и ВДАД — на 18,24 и 23,24%, соответственно; средненочных ВСАД и ВДАД — на 14,0 и 11,85%, соответственно. Наблюдалось достоверное снижение ИВ АД за все временные отрезки суток, но не достигнувшее нормативных значений. ЧСС уменьшилась на 6,75% (ЧСС-день — на 5,59%, ЧСС-ночь — на 7,02%). Выявлено улучшение утренней динамики САД и ДАД в виде снижения величины УП (на 16,09 и 12,37%, соответственно) и скорости УП (на 35,98 и 29,53%, соответственно). К концу 6-го месяца терапии достоверная динамика показателей суточного профиля АД стала еще более значимой. Снижение среднесуточных показателей САД/ДАД составило 17,62/20,61%; среднедневных — 16,40/19,32%; средненочных — 19,39/22,03%. ЧСС уменьшилась на 12,45% (ЧСС-день — на 9,62%, ЧСС-ночь — на 14,69%). Отме-

Таблица 3

Показатели утренней динамики АД у больных АГ на фоне комбинированной терапии (А/Б) (М±m)

1-я группа					
Показатели	Исходно (n=72)	Через 4 нед (n=69)	Через 6 мес (n=67)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Величина УП САД, мм рт.ст.	53,45±3,56	42,45±3,45**	37,56±3,23**	-20,58	-29,73
Величина УП ДАД, мм рт.ст.	47,64±2,11	39,67±1,98**	37,06±1,69**	-16,10	-22,21
Время УП САД, ч	2,20±0,51	2,36±0,45	2,58±0,55	+6,80	+14,73
Время УП ДАД, ч	2,15±0,56	2,40±0,49	2,49±0,34	+10,45	+13,66
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	23,34±1,45	17,98±1,12**	14,55±1,16**	-22,97	-37,67
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	22,15±1,78	16,52±1,56**	14,98±1,51**	-24,42	-32,38
2-я группа					
Показатели	Исходно (n=68)	Через 4 нед (n=65)	Через 6 мес (n=63)	Δ% 4 нед	Δ% 6 мес
Величина УП САД, мм рт.ст.	45,46±1,23	38,15±1,78*	33,20±1,56**	-16,09	-26,97
Величина УП ДАД, мм рт.ст.	38,97±1,49	34,15±1,67*	31,18±1,88**	-12,37	-19,99
Время УП САД, ч	1,64±0,56	2,15±0,79	2,32±0,57	+23,73	+29,32
Время УП ДАД, ч	1,66±0,44	2,19±0,45	2,57±0,51*	+24,21	+35,41
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	27,71±1,89	17,74±2,23**	14,31±1,89**	-35,98	-48,36
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	23,54±1,78	16,59±1,98*	13,13±1,67**	-29,53	-44,23

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ относительно исходного уровня, Δ% — изменение показателя в % относительно исходного значения.

Рис. 1. Суточные профили АД у больных АГ, работающих в дневную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б).

чалось значимое снижение показателей “нагрузки давлением”, не достигнувшее нормативных значений. Нарушенная вариабельность АД уменьшилась, достигнув нормативных значений: дневных показателей вариабельности САД и ДАД — на 30,44 и 27,54%, соответственно; ночных — на 36,70 и 36,40%, соответственно. Наблюдалось улучшение утренней динамики для САД и ДАД: снизилась величина УП (на 26,97 и 19,99%, соответственно) и скорость УП (на 48,36 и 44,23%, соответственно); увеличилось время УП (на 29,32 и 35,41%, соответственно) (табл. 2 и 3). Целевой уровень АД был достигнут у 87,9% больных АГ.

При 6-ти месячной терапии отмечено увеличение числа больных АГ с нормальным суточным профилем АД по типу “dipper” с 20,5% до 51,9% человек. Наблюдалось уменьшение числа больных АГ с измененным суточным профилем АД: “non-dipper” — с 55,9% исходно до 34,0% человек через 6 месяцев терапии; “over-dipper” — с 7,2% до 5,4% человек, соответственно; “night-peaker” — с 16,4% до 8,7% пациентов, соответственно, (рис. 2).

Для северных регионов страны проблема АГ особенно актуальна. Болезни системы кровообращения

в Ханты-Мансийском автономном округе, как и во всем мире, остаются основной причиной смертности. Условия труда на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса связаны с непрерывным производством, то есть с ночными сменами. В ряде работ при СМАД установлены более высокие показатели АД, особенно систолического, во время работы в ночные смены в сравнении с дневными [16]. Работа в ночную смену является столь значимым фактором риска развития АГ, что превосходит такие факторы как возраст и ожирение [17]. В связи с тем, что АГ поражает наиболее трудоспособные возрастные контингенты, постоянно прогрессирует, трудно поддается лечению, ее можно считать приоритетной среди проблем северной медицины. Особенно это касается больных АГ с посменным графиком работы.

В проведенном исследовании при 6-ти месячной начальной терапии (А/Б) конечные суточные дозы составили: в 1-й группе — $8,3 \pm 1,3/9,8 \pm 1,6$ мг/сут., во 2-й — $9,5 \pm 1,5/14,5 \pm 1,2$ мг/сут. В целом исходный уровень АД в 1-й группе ($153,5/100,71$ мм рт.ст.) достоверно снизился на $21,7/15,76$ мм рт.ст. ($p < 0,01$); во 2-й группе ($164,32/106,56$ мм рт.ст.) — на $28,94/21,67$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Комбинация препаратов (А/Б) в достаточной степени корригировала дневной профиль АД и, в меньшей степени, показатели СМАД в ночное время суток. “Нагрузка давлением” достоверно снизилась в дневные и, в меньшей степени, в ночные часы, не достигнув нормативных значений. Одной из причин более высоких значений АД в ночные часы на фоне сочетанного приема АК с β-блокатором, может быть сравнительно меньшее гипотензивное действие β-блокатора в ночные часы. Бета-блокаторы негативно влияют на эластические свойства сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны. Как известно, β-блокаторы без дополнительных вазодилатирующих свойств могут способствовать возрастанию периферического сосудистого сопротивления и, в силу отрицательного хронотропного

эффекта, — увеличению отраженной пульсовой волны в систолу и центрального АД, что ослабляет эффективность действия (А) в отношении ригидности сосудистой стенки и повышенного АД [18].

Нормализация значений вариабельности АД является одним из критериев успешности индивидуально подобранной гипотензивной терапии [19]. ВАД достоверно снизилась в течение суток в двух группах пациентов с АГ, но более значимо — в дневное время, достигнув нормативных значений. Отмечалось улучшение показателей утренней динамики АД. Целевого уровня АД достигли 92,9% пациентов с АГ 1-й группы и 87,9% — 2-й группы. При этом столь эффективный контроль АД в условиях обычной клинической практики оказался безопасным, терапия переносилась хорошо, так как всего у 1,44% человек 1-й группы и у 2,04% 2-й группы были выявлены побочные эффекты.

Заключение

При комбинированной 6-ти месячной терапии (А/Б) с начала лечения у пациентов с АГ, работающих в ночную смену, по сравнению с больными АГ, работающими в дневную смену, был констатирован меньший процент достижения целевого уровня АД (у 87,9% и 92,9% лиц, соответственно). Показатели “нагрузки давлением” не достигли нормативных значений в обеих

Рис. 2. Суточные профили АД у больных АГ, работающих в ночную смену, на фоне комбинированной терапии (А/Б).

группах исследуемых, но были более выражены у работающих в ночную смену, в связи с чем целесообразно назначение данным пациентам 3-го АГП.

Отмечалось увеличение количества больных АГ с нормальным суточным профилем АД, более выраженное в группе больных АГ, работающих в ночную смену.

Отмечалась нормализация вариабельности АД и улучшение утренней динамики АД в обеих группах больных АГ, что снижает риск развития ССО.

Выявлена хорошая переносимость проведенной терапии.

Литература

- Sumin AN, Barbarash OL. Topical issues of the treatment of hypertension (based on the European Congress in 2010). *Cardiology* 2012; 5: 88-96. Russian (Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии (по материалам европейских конгрессов 2010 г.). *Кардиология* 2012; 5: 88-96).
- Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 1: 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 1: 5-10).
- Capewell S, O'Flaherty M. Can dietary changes rapidly decrease cardiovascular mortality rates? *Eur Heart J* 2011; Mar 2. [Epub ahead of print].
- Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the heinz nixdorf recall study. *Hypertension* 2012; 59 (1): 44-53.
- Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011; 29 (8): 1641-448.
- Osadchii KK. β -blockers in hypertension: Focus on bisoprolol. *Cardiology* 2010; 1: 84-9. Russian (Осадчий К.К. β -адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол. *Кардиология* 2010; 1: 84-9).
- Kryzhanovsky SA, Vititnova MB. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 1. Beta-blockers and their place in the pharmacotherapy of coronary heart disease. *Therapist* 2012; 2: 26-36. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 1. Бета-адреноблокаторы и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. *Терапевт* 2012; 2: 26-36).
- Leonova MV, Belousov YB, Steinberg LL, et al. Results pharmacoepidemiological study of hypertension PIFAGOR III (survey of patients with hypertension). *Systemic Hypertension* 2010; 2: 3-39. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). *Системные Гипертензии* 2010; 2: 3-39).
- Working Group on the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (European society of hypertension, Esh) and the European Society of Cardiology (European society of Cardiology, ESC). Recommendations for treatment of hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, Esh) и европейского Общества кардиологов (European society of Cardiology, ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
- Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD001841.
- Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. On behalf of the ACCOMPLISH investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
- Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al. Comparative effects of amlodipine monotherapy therapy with betaxolol on cardiac autonomic nervous activity and health-related quality of life in patient with poorly controlled hypertension. *Circ J* 2008; 72 (5): 764-9.
- Chazova IE, Ratova LG, Fighters SA. Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendation Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology). *Systemic Hypertension* 2010; 3: 5-27. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные Гипертензии* 2010; 3: 5-27).
- Karpov YA. Combined antihypertensive therapy — a priority in the treatment of hypertension. *Russian journal of medicine* 2011; 26: 35-41. Russian (Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия — приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2011; 26: 35-41).
- Chazova IE, Ratova LG, et al. The effectiveness of antihypertensive therapy in hypertensive patients according to the risk of cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (2): 78-82. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Эффективность антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (2): 78-82).
- Lo SH, Lin LY, Chang LY, et al. Working the night shift causes increased vascular stress and delayed recovery in young women. *Chronobiol Int* 2010; 27: 7: 1454-68.
- Suwazono Y, Duchi M, Sakata K, et al. Shift Work Is a Risk Factor for Increased Blood Pressure in Japanese Men. *Hypertension* 2008; 52: 581.
- Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1982-9.
- Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012; 59: 1091-3.