



Э.Ю. Турна, О.Н. Крючкова

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, суточное мониторирование артериального давления, церебральная гемодинамика, комбинированная антигипертензивная терапия.

Приведены результаты собственного исследования, целью которого было изучение влияния различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на динамику показателей суточного мониторирования артериального давления и центрального кровообращения. Комбинированная антигипертензивная терапия ольмесартаном и амлодипином способствовала достоверному снижению вариабельности систолического артериального давления за сутки, а также снижению степени вазоспазма (индекс Линдегарда) и увеличению церебрального резерва, что указывает на снижение жесткости сосудов среднего калибра. На фоне терапии ольмесартаном и гидрохлортиазидом отмечено достоверное снижение пульсового артериального давления за сутки, отражающего тонус и степень растяжимости аорты и крупных артерий эластического типа.

Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники добового моніторингу артеріального тиску і церебральний кровотік у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які перенесли ішемічний інсульт

Е.Ю. Турна, О.М. Крючкова

Наведено результати власного дослідження, мета якого полягала у вивченні впливу різних варіантів комбінованої антигіпертензивної терапії на динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску і центрального кровообігу. Комбінована антигіпертензивна терапія ольмесартаном і амлодипіном сприяла достовірному зниженню варіабельності систолічного артеріального тиску за добу, а також зниженню ступеня вазоспазму (індекс Ліндегарда) і збільшенню церебрального резерву, що вказує на зниження жорсткості судин середнього калібру. На фоні терапії ольмесартаном і гідрохлортиазидом спостерігали достовірне зниження пульсового артеріального тиску за добу, що відображає тонус і ступінь розтяжності аорти і великих артерій еластичного типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інсульт, добове моніторингу артеріального тиску, церебральна гемодинаміка, комбінована антигіпертензивна терапія.

The influence of the combined antihypertensive therapy on the results of daily monitoring of blood pressure and cerebral blood flow in patients with hypertension and ischemic stroke in history

E.Yu. Turna, O.N. Kryuchkova

The paper presents the results of own researches, the purpose of which was to study the effect of different variants of combined antihypertensive therapy on the dynamics of the ABPM and central circulation. Combined antihypertensive therapy with amlodipine olmesartan led to the significantly reduce of the systolic BAP for the day, as well as reduced vasospasm (Lindgard's index) and an increase of cerebral reserve, which indicates reduction in stiffness of medium-caliber vessels. The therapy with olmesartan and hydrochlorothiazide resulted in a significant decrease in pulse pressure during the day.

Key words: hypertension, stroke, blood pressure monitoring, cerebral hemodynamics, combined antihypertensive therapy.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем [1–3,5]. Вероятность повторного инсульта увеличивается более чем в девять раз у лиц, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [6–8]. В связи с этим, разработка эффективных методов вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения, заключающаяся в выборе комбинированной антигипертензивной терапии, становится наиболее актуальной в современной кардиологии и неврологии.

Несмотря на многочисленные данные о важности артериальной гипертензии как основного модифицирующего фактора риска ишемического инсульта, нормализация артериального давления (АД) у пациентов высокого кардиоваскулярного недостаточна для улучшения прогноза [4].

Достижение целевых систолического и диастолического

АД (САД и ДАД) у пациентов высокого кардиоваскулярного риска является наиболее значимым, но не единственным модифицирующим фактором риска. Необходимо также учитывать влияние комбинированной антигипертензивной терапии на жесткость артерий и суточный ритм АД [9,10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение влияния различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на динамику показателей циркадного ритма АД и церебральный кровоток у пациентов с АГ, перенесших ИИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 145 пациентов. В основную группу вошли 75 пациентов с АГ 1 и 2 степени, перенесших ИИ и/или ТИА >3 месяцев назад на момент включения в исследование, которые рандомизированы на две группы: в группе А – 37 пациентов (средний возраст – 60,76±1,32 лет, 21 мужчина и 16 женщин), в группе В – 38 пациентов



(средний возраст – 60,76±1,39 лет, 22 мужчины и 16 женщин). Пациентам группы А с целью контроля АГ назначали комбинацию олмесартана 10–20 мг в сутки и гидрохлортиазида 12,5–25 мг в сутки (олм+гхт); пациентам группы В назначали комбинацию олмесартана 10–20 мг в сутки и амлодипина 5–10 мг в сутки (олм+амл). В группу сравнения вошли 30 пациентов с АГ 1 и 2 степени без клинических поражений органов-мишеней, средний возраст – 59,32±1,32 ($p>0,05$), 18 мужчин и 12 женщин. Группу контроля составили 30 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и факторов кардиоваскулярного риска, сопоставимых по полу и возрасту.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД) аппаратом холтеровского мониторирования АД и ЭКГ типа АВРМ-04 (Labtech, Венгрия). Измерения АД при суточном мониторировании проводили каждые 30 мин в период дневной активности и каждые 40 мин во время ночного сна. Проводили анализ средних значений САД и ДАД, показатели «нагрузки давлением» (НД САД и НД ДАД), вариабельность систолического АД (ВАР САД), диастолического АД (ВАР ДАД), PsАД за сутки, в дневное и ночное время, а также рассчитывали скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (СУП САД и СУП ДАД).

Состояние мозгового кровотока оценивали по данным доплерографии сосудов головного мозга с исследованием в средней мозговой артерии (СМА), отражающей уровень кровотока в головном мозге, пиковой систолической (V_{ps} СМА), конечно-диастолической скоростей кровотока (V_{ed} СМА), а также индекс резистентности (RI СМА). Кроме того, проанализировали состояние церебрального гемодинамического резерва с помощью гиперкапнической пробы в основной группе до начала лечения и на фоне антигипертензивной терапии, а также в группах сравнения и контроля.

Оценку показателей СМАД и церебральной гемодинамики в основной группе проводили до начала лечения и через год на фоне антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью вариационной статистики с применением пакета «Statistica 10». Сравнение групп по показателям проводили с помощью непараметрического анализа на основе критериев Манна-Уитни и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ показателей суточного мониторирования АД в основной группе и группе сравнения позволил определить особенности суточной динамики АД у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Различия среднесуточных показателей САД, ДАД и СрАД, а также показателей нагрузки давлением и вариабельности САД и ДАД в группе пациентов с АГ, перенесших ИИ и в группе сравнения были статистически незначимы ($p>0,05$).

Обнаружили достоверное повышение среднесуточных показателей PsАД у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Средний показатель PsАД за сутки в основной группе исследования составил 57,01±1,07 мм рт. ст., что достоверно выше, чем в

группе сравнения 52,63±1,1 мм рт. ст., $p<0,05$.

Особенностью суточной динамики АД у пациентов, перенесших ИИ, явились также достоверно более высокие скоростные показатели утреннего подъема АД. СУП САД в основной группе составила 25,2±3,1 мм рт. ст./ч., что в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения (16,5±2,0 мм рт. ст./ч.), $p<0,05$. Аналогично и СУП ДАД в группе пациентов, перенесших ИИ, превышала данный показатель в группе сравнения: 18±2,9 мм рт. ст./ч и 13±2,3 мм рт. ст./ч. соответственно, $p<0,05$.

По результатам данных доплерографического исследования сосудов головного мозга обнаружили особенности церебральной динамики у пациентов с АГ, перенесших ИИ. Скоростные показатели (V_{ps} СМА и V_{ed} СМА) и индексы сопротивления (RI СМА и PI СМА) в средней мозговой артерии до пробы у пациентов с АГ были статистически сопоставимы ($p>0,05$). После проведения гиперкапнической пробы повторно проанализировали показатели доплерографии в СМА. У пациентов основной группы после проведения пробы средняя V_{ps} СМА достоверно не отличалась от показателя в состоянии покоя и составила справа 96,89±2,76 см/с и слева 96,77±2,6 см/с ($p>0,05$). Прирост пиковой систолической скорости кровотока у пациентов основной группы после гиперкапнической пробы составил справа 3,5% и слева 2,7%. В группе сравнения после пробы с задержкой вдоха отмечено достоверное увеличение средней скорости кровотока в СМА на 15,8% справа и на 15% слева и составили 114,0±2,7 см/с и 114,1±2,8 см/с соответственно, $p<0,0005$.

Конечно-диастолическая скорость кровотока в СМА после пробы в основной группе была выше, чем в покое и составила справа 40,9±1,8 см/с и слева 40,58±1,73 см/с, однако разница показателей была статистически недостоверна ($p>0,05$), процент прироста составил справа 6,7% и слева 8%. В группе сравнения этот показатель после проведения пробы составил справа 49,85±1,9 см/с и слева 51,09±2,05 см/с, был достоверно выше показателя в состоянии покоя ($p<0,005$), отмечен прирост конечно-диастолической скорости кровотока в СМА справа на 19,6% и слева на 21,6%.

Определяли также индекс Линдегарда, т. е. соотношение пиковой систолической скорости в СМА и гомолатеральной внутренней сонной артерии по данным транскраниальной доплерографии, отражающий степень выраженности вазоспазма. Так, в основной группе этот показатель составил справа 1,7±0,06 и слева 1,75±0,07, в группе сравнения показатель выраженности вазоспазма был достоверно ($p<0,05$) ниже: справа 1,48±0,06 и слева 1,47±0,05.

Через год терапии оценивали антигипертензивные эффекты исследуемых комбинаций препаратов.

При анализе данных СМАД через год на фоне различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии обнаружили сопоставимое снижение среднесуточных САД и ДАД, СрАД и показателей нагрузки давлением в группе олм+гхт и олм+амл, что отражает их одинаковую антигипертензивную эффективность. Изучаемые комбинации одинаково эффективно снижали СУП САД и ДАД. Так, в



группе А СУП САД до лечения составила $27 \pm 4,25$ мм рт. ст./ч., на фоне терапии – $14,8 \pm 3,02$ мм рт. ст./ч.; аналогично СУП ДАД снизилась с $23,7 \pm 2,48$ мм рт. ст./ч до $10 \pm 1,64$ мм рт. ст./ч. ($p < 0,01$). На фоне терапии в группе В отмечено замедление скорости утреннего подъема: САД – с $24,5 \pm 4,46$ мм рт. ст./ч. до $12,76 \pm 1,08$ мм рт. ст./ч; ДАД – с $23,3 \pm 3,74$ мм рт. ст./ч. до $8 \pm 2,89$ мм рт. ст./ч ($p < 0,01$).

При анализе параметров циркадного ритма АД в двух группах до лечения и через год на фоне терапии нами получены данные о различном влиянии комбинации олт+гхт и олт+амл на ВАР САД и PsAD. Комбинация олт+амл снижала ВАР САД за сутки на 5 единиц (до лечения составила $17,38 \pm 0,72$, на фоне терапии – $12,41 \pm 0,53$, $p < 0,0005$), на фоне терапии олт+гхт наблюдалось статистически незначимое снижение ВАР САД (до лечения в группе А – $17,64 \pm 0,98$, на фоне терапии – $15,82 \pm 0,75$, $p > 0,05$).

Важными представляются полученные нами данные о различном влиянии комбинаций олт+гхт и олт+амл на динамику PsAD как независимого фактора сердечно-сосудистых осложнений и маркера сосудистой жесткости.

При сравнительной оценке эффективности назначенной комбинированной антигипертензивной терапии в группах А и В отмечено более выраженное (статистически значимое) снижение PsAD за сутки, в дневное и ночное время в группе А на фоне терапии олт+гхт (PsAD за сутки в группе А до лечения составило $57,24 \pm 1,87$ мм рт. ст., на фоне терапии – $42,61 \pm 1,13$ мм рт. ст., $p < 0,01$). В группе В не обнаружено статистически значимое влияние комбинации олт+амл на динамику PsAD (до лечения Ps AD за сутки в группе В составило $56,81 \pm 1,17$ мм рт. ст., на фоне терапии – $54,08 \pm 0,76$, $p = 0,0548$).

Проведен анализ динамики доплерографических показателей в СМА на фоне двух вариантов комбинированной терапии. Показатели в СМА по данным доплерографии достоверно не отличались в двух группах до лечения и на фоне терапии. При анализе церебрального гемодинамического резерва в группе А на фоне терапии олмесартаном и гидрохлортиазидом обнаружен прирост пиковой систолической скорости кровотока после гиперкапнической пробы справа на 3,5% и слева на 3,2% ($98,61 \pm 3,46$ и $99,75 \pm 3,04$ см/с соответственно), прирост конечно-диастолической скорости кровотока в СМА в группе А на фоне терапии составил 8,4% справа и 9,2% ($40,34 \pm 1,75$ и $41,26 \pm 1,88$ см/с соответственно), что статистически недостоверно по сравнению с показателями прироста скоростных показателей до назначения лечения. Индексы сопротивления в группе А после пробы с задержкой вдоха снижались незначительно: справа на 3,1% и слева на 5,2% (0,6 и 0,58 соответственно). Комплексная оценка церебрального гемодинамического резерва в группе А на фоне антигипертензивной терапии комбинацией олмесартан и гидрохлортиазид не обнаружено статистически достоверное увеличение мозгового кровотока.

На фоне лечения комбинацией олт+амл прирост скоростных показателей был достоверно выше, чем в группе А. Так, прирост пиковой систолической скорости кровотока в СМА

составил 11,4% справа ($110,9 \pm 4,0$ см/с) и 12,9% ($112,9 \pm 4,18$ см/с). Конечно-диастолическая скорость кровотока в СМА после гиперкапнической пробы увеличилась на 20,8% справа ($51,28 \pm 2,98$ см/с) и на 23,5% слева ($51,5 \pm 2,91$ см/с). После пробы с задержкой вдоха в группе В отмечено снижение индекса сопротивления на 6,7% справа и на 7% слева и составили ($0,55 \pm 0,01$). Таким образом, терапия олт+амл в течение года способствует увеличению церебрального гемодинамического резерва.

Проанализирована динамика индекса Линдегарда на фоне антигипертензивной терапии. Так, на фоне терапии в группе В обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение индекса Линдегарда (до лечения: справа – 1,7, слева – 1,72; на фоне терапии: справа – 1,4, слева – 1,43 ед.), что указывает на более выраженные вазодилатирующие эффекты в сосудах среднего калибра при применении комбинации олмесартана и амлодипина (в группе А до лечения: 1,63 и 1,76 ед.; на фоне терапии – 1,55 и 1,63 ед. соответственно, $p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

У пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт, определили особенности циркадного ритма артериального давления: увеличение среднего пульсового артериального давления за сутки и в ночное время, повышение скорости утреннего подъема артериального давления.

У пациентов основной группы обнаружено снижение церебрального гемодинамического резерва, что указывает на повышение порога ауторегуляции мозгового кровотока после мозговой катастрофы.

Применение изучаемых комбинаций антигипертензивной терапии (олмесартан и гидрохлортиазид; олмесартан и амлодипин) приводило к сопоставимому снижению среднесуточного артериального давления и достижению целевых значений систолического и диастолического АД.

Комбинация олмесартан и амлодипин способствовала достоверному снижению вариабельности артериального давления за сутки, а также увеличению церебрального гемодинамического резерва и снижению спазма церебральных артерий.

Применение комбинации олмесартан и гидрохлортиазид приводило к достоверному снижению среднесуточных показателей пульсового артериального давления, что, возможно, указывает на снижение сопротивления в артериях крупного и среднего калибра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мищенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні // *Нейро News*. – 2008. – №3. – С. 76–77.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008) – К.: ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска». – 55 с.
3. Стан неврологічної служби в Україні в 2007 році. – К., 2008. – 32 с.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.



5. *Cordonnier C.* Stroke: the bare essentials / Cordonnier C., Leys D. // *Pract Neurol.* – 2008. – Vol. 8 (4). – P. 263–272.
6. *Hankey G.J.* Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack / Hankey G.J. // *Cerebrovasc Dis* – 2003. – Vol. 16 (1). – P. 14–19.
7. *Hardie K.* Ten-Year Risk of First Recurrent Stroke and Disability After First-Ever Stroke in the Perth Community Stroke Study / Hardie K., Hankey G.J., Jamrozik K. et al. // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 731.
8. *Hellen T.* Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London stroke register / Hellen T., Coshall C., Tilling K. // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34 (6). – P. 1457–1463.
9. *Kingwell B.A.* Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk / Kingwell B.A., Gatzka C.D. // *Am. J. Hypertension.* – 2002. – Vol. 20. – P. 2337–2340.
10. *Mattace-Raso F.U.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 627–663.

Сведения об авторах:

Турна Э.Ю., аспирант каф. терапии и семейной медицины ФПО ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского».

Крючкова О.Н., д. мед. н., профессор каф. терапии и семейной медицины ФПО ГУ «КГМУ им. С.И. Георгиевского».

Поступила в редакцию 17.05.2013 г.