

УДК: 616.12-008.331.1:616.831-005.1:616-08:615

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе

О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Л.Д. Мамедиева, Е.А. Ицкова

Effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with ischemic stroke in history

O.N. Kryuchkova, E.U. Turna, L.D. Mamedieva

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь.***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсульт, комбинированная антигипертензивная терапия

Несмотря на постоянное внимание к проблеме артериальной гипертензии (АГ) в мире, разработку Европейских и национальных рекомендаций по стандартизации диагностики и лечения, АГ остается одной из актуальнейших проблем в мире, являясь основным фактором риска грозных, нередко фатальных, сердечно-сосудистых осложнений [3, 9, 11, 12, 14]. В основе успешной профилактики, своевременной диагностики и выбора оптимального лечения пациентов с АГ лежит стандартизированный подход и согласованность между врачами разных специальностей, понимание общих целей терапии, а также комплаенс с пациентом. Достигнуть поставленных целей можно строго придерживаясь европейских и, созданных на основе них, национальных рекомендаций по лечению АГ с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [4].

На данный момент в кардиологической и терапевтической практике руководствуются последними рекомендациями по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г., рекомендациями украинского общества кардиологов 2011 г., а также рекомендациями российского общества кардиологов 2010 г. [10]. В стандартах определяются

цели терапии, выбор оптимальной медикаментозной терапии в той или иной клинической ситуации, профилактика первичных или повторных сердечно-сосудистых событий. Традиционным, теоретически и практически оправданным является комплексный подход к пациенту с артериальной гипертензией с оценкой общего суммарного сердечно-сосудистого риска. Уровень артериального давления (АД) является основным модифицируемым и наиболее значимым предиктором осложненного течения АГ. Кроме того, цифры АД определяют не только фармакотерапию, но и интенсивность антигипертензивной тактики [1, 2, 5, 7, 9, 10, 11, 13].

В рекомендациях ESC по диагностике и лечению АГ 2013 года, впервые обозначено, что достижение целевого АД у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска не является единственной конечной точкой антигипертензивной терапии [5, 10]. Необходима также коррекция дополнительных факторов неблагоприятных исходов, выявляемых при проведении суточного мониторирования АД

1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

(СМАД), таких, как степень ночного снижения АД, вариабельность САД, скорость и величина утреннего подъема АД, наличие и частота гипотензивных состояний, которые более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и сердечно-сосудистыми событиями, чем уровень офисного АД [1, 3, 6, 7, 8, 10]. Таким образом, коррекция показателей СМАД у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ), впервые определена, как одна из целей антигипертензивной терапии и показатель ее эффективности [10].

Целевым уровнем для данной категории пациентов обозначено АД <140/90 мм рт. ст. Строгий нормотензивный контроль, а также снижение риска повторных церебральных и сердечно-сосудистых событий в большинстве случаев обеспечивается адекватной комбинацией антигипертензивных препаратов [10]. В тоже время исследований, дающих достаточно оснований утверждать о преимуществах какого-либо одного антигипертензивного средства перед другими или предпочтительной комбинации антигипертензивных препаратов во вторичной профилактике инсульта в настоящее время нет [7,10]. Недостаточно данных по сравнительной эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов у пациентов, перенесших ИИ, в отношении частоты достижения целевых уровней АД, влияния на показатели СМАД.

Цель исследования

Сравнить отдаленное влияние различных комбинаций антигипертензивных препаратов на течение артериальной гипертензии у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы

Для решения поставленных задач было обследовано 139 пациентов. Основную группу составили 75 пациентов с АГ 1 и 2 степени (37 мужчин и 38 женщин), перенесших ИИ, в возрасте от 30 до 75 лет (средний возраст $60,9 \pm 0,96$ лет). Критериями включения в основную группу были: установленная АГ, документированный ИИ в сроки 6 и более месяцев назад до момента включения в исследование. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями ESC по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 и 2013. К критериям исключения из исследования относили: АГ 3 степени, сердечную недостаточность \geq III функционального класса, постоянную форму фибрилляции предсердий, геморрагический инсульт в анамнезе, критические стенозы общей сонной артерии.

В группу сравнения вошли 34 больных АГ 1 и 2 степени без мозговых инсультов в анамнезе в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $57,6 \pm 1,41$ лет).

Контрольная группа состояла из 30 нормотензивных пациентов, которые не отличались по полу

и возрасту от пациентов основной группы и группы сравнения.

С целью сравнительной оценки эффективности различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии все больные основной группы исследования были рандомизированы на две группы. В группе А (37 больных) проводили лечение с использованием комбинации олмесартан 10 мг в сутки и гидрохлортиазид 12,5 мг в сутки. Пациентам группы В (38 больных) назначали комбинацию олмесартан 10 мг в сутки и амлодипин 5 мг в сутки. Через 52 недели терапии в двух группах исследовали показатели СМАД и ЭКГ с оценкой ВСР проводили дуплексное сканирование сосудов шеи и головного мозга.

При проведении СМАД было оценено среднесуточные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и среднего АД (срад), показатели «нагрузки давлением» (НД), вариабельность АД (ВАР АД), пульсовое АД (Ps АД), определяли скорость утреннего подъема САД и ДАД.

При дуплексном сканировании общих сонных артерий определяли скоростные показатели кровотока (пиковая систолическая (Vps) и конечно-диастолическая скорости (Ved)), индексы ригидности сосудов (пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI)) и толщину комплекса интима – медиа (ТКИМ).

При проведении доплерографии сосудов головного мозга оценивали церебральный гемодинамический резерв с помощью гиперкапнической пробы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрической статистики и непараметрических методов анализа данных. Для определения корреляционной связи анализировали показатель ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования

Уровень «офисного» АД до назначения антигипертензивной терапии в группе А составил ($157,03 \pm 1,61$ мм рт. ст.) САД и ($91,32 \pm 1,12$ мм рт. ст.) для САД, в группе В соответственно ($157,13 \pm 1,4$ мм рт. ст.) и ($91,34 \pm 0,9$ мм рт. ст.), $p > 0,05$. Через 3 недели процент пациентов, достигших целевых цифр «офисного» АД достоверно не отличался и составил в группе А – 37,8% и в группе В – 36,8%, $p > 0,05$.

Пациентам, не достигшим целевых цифр «офисного» АД, было увеличено дозы гидрохлортиазида (25 мг в сутки) и амлодипина (10 мг в сутки). Через 6 недель целевой АД при офисном измерении было достигнуто у 32 больных (84,2%) группы А и у 31 пациента (83,8%) группы В. Так, в группе А «офисный» АД составил ($130,4 \pm 1,9$ мм рт. ст.) САД и ($78,11 \pm 0,99$ мм рт. ст.) для ДАД, в группе В – ($129,7 \pm 1,8$ мм рт. ст.) и ($78,68 \pm 0,95$ мм рт. ст.) соответственно, $p > 0,05$. При использовании двух комбинаций антигипертензивных препаратов не было случаев отмены препаратов из-за побочных эффек-

тов, что демонстрировало хорошую переносимость предназначенных режимов комбинированной терапии.

При анализе данных СМАД через 52 недели было установлено, что комбинации олесартан/амлодипин и олесартан/гидрохлортиазид в одинаковой степени снижают среднесуточные САД и ДАД, СрАД и показатели «нагрузки давлением».

Анализ параметров циркадного ритма АД после лечения позволил выявить ряд достоверных различий при применении комбинаций олесартан/гидрохлортиазид и олесартан/амлодипин. Использование комбинированной терапии олесартан/гидрохлортиазид сопровождалось достоверным снижением показателей пульсового АД за сутки (до лечения – $57,24 \pm 1,87$ мм рт. ст., на фоне терапии – $42,76 \pm 1,0$ мм рт. ст., $p < 0,001$), что отражало снижение ригидности крупных сосудов эластического типа.

Особенностями влияния комбинации олесартан/амлодипин явилось снижение показателей вариабельности АД за сутки (вариабельность САД за сутки до лечения – $17,38 \pm 0,72$ мм рт. ст., на фоне терапии – $12,41 \pm 0,53$ мм рт. ст., $p < 0,001$, вариабельность ДАД за сутки $13,46 \pm 0,83$ мм рт. ст. и $9,88 \pm 0,52$ мм рт. ст. соответственно, $p = 0,002$), что вероятно было обусловлено положительным эффектом на нейрогуморальные механизмы регуляции сосудистого тонуса и уменьшением спазма сосудов мышечного типа.

Преимуществами применения комбинации олесартан/гидрохлортиазид было повышение показателя SDANN (до лечения – $103,6 \pm 5,01$ мс, после лечения – $126,6 \pm 5,72$ мс, $p = 0,008$), который отражает активность симпатической нервной системы в регуляции сосудистого тонуса.

Комбинация олесартан/амлодипин положительно влияла на вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности, что подтверждалось достоверным увеличением основных временных показателей BCP (SDNN на 14,6% ($p = 0,001$), RMSSD и HRVTI на 24% ($p < 0,001$)) и свидетельствовало о снижении активности симпатической и повышении парасимпатической систем в регуляции автономной работы сердца.

Было обнаружено также особенности влияния комбинации олесартан/амлодипин на показатели кровотока в магистральных сосудах шеи и головного мозга. Анализ показателей дуплексного сканирования общих сонных артерий при ее применении выявил снижение индекса резистентности на 19% дело и на 15% слева, пульсационного индекса на 18% и 16% соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствовало о тенденции к улучшению упруго-эластичных свойств общих сонных артерий.

Также установлено, что комбинация олесартан/амлодипин способствовала увеличению пиковой систолической скорости кровотока (Vps) от $57,42 \pm 2,59$ см/с до $71,61 \pm 2,6$ см/с ($p < 0,001$) дело и от $57,85 \pm 2,65$ см/с до $68,99 \pm 2,56$ см/с ($p < 0,001$) сле-

ва. Аналогично, конечно-диастолическая (Ved) скорость кровотока в общей сонной артерии справа и слева на фоне терапии статистически значимо превышала показатели до лечения. Так, Ved справа увеличилась с $15,19 \pm 0,52$ см/с до $23,58 \pm 0,88$ см/с и слева от $15,46 \pm 0,74$ см/с до $20,91 \pm 0,87$ см/с ($p < 0,001$).

Изучение мозгового кровотока на фоне применения олесартан/амлодипин выявило увеличение церебрального гемодинамического резерва (до лечения – 3,3%, на фоне терапии – 11,4% справа и 12,9% слева, $p < 0,01$), что отражало повышение функционального резерва мозгового кровотока и улучшение адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения.

В целом, проведенное исследование показало, что комбинация олесартан/гидрохлортиазид и олесартан/амлодипин у больных АГ, перенесших ИИ или ТИА, в одинаковой степени снижают «офисное» АД и среднесуточные показатели АД. Но их применение сопровождается различными дополнительными церебропротекторными свойствами и обосновывает дифференцированное использование комбинированного лечения.

Выводы

Комбинации антигипертензивных препаратов олесартан/гидрохлортиазид и олесартан/амлодипин в одинаковой степени снижают «офисное» АД и среднесуточные показатели АД, скорость утреннего подъема АД и показатели «нагрузки давлением» и характеризуются хорошей переносимостью.

Применение антигипертензивных препаратов в комбинации олесартан/гидрохлортиазид способствует снижению пульсового АД за сутки и повышению показателя SDANN.

Комбинированное лечение с использованием олесартана и амлодипина способствует снижению показателей вариабельности АД и достоверному увеличению временных параметров вариабельности сердечного ритма, характеризующих повышение тонуса парасимпатической нервной системы. Применение данной комбинации ассоциировалось со снижением индексов ригидности сосудов на экстракраниальном уровне, увеличением скоростных показателей в общих сонных артериях и церебрального гемодинамического резерва, что отражало улучшение мозговой гемодинамики.

Литература

1. Виберс А.О. Инсульт: клиническое руководство / А.О. Виберс, В.А. Фейгин, Р.А. Браун; Пер. с англ. В.А. Фейгина. — СПб.: Диалект, 2005. — 607 с.
2. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях / И.В. Дамулин // Фарматека. — 2005. — № 17. — С. 25–34.
3. Сорокоумов В.А. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения / В.А. Сорокоумов, А.А. Тимофеева, Ю.А. Богатенкова // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 5. — С. 1–12.
4. Суслина З.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. — 2-е

- изд. / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. — М.: МЕДпресс-форм, 2008. — 288с.
5. Фломин Ю.В. Антигипертензивная терапия с целью профилактики инсульта: научные факты и впечатляющие возможности рамиприла / Ю.В. Фломин, П.П. Головинова, Н.Н. Кожина // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 5. — С. 66–78.
 6. Adams H.P. Jr. Secondary prevention of atherothrombotic events after ischemic stroke / Adams H.P. Jr. // *Mayo Clin. Proc.* — 2009. — Vol. 84, № 1. — P.43–51.
 7. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews / C.M.M. Lawes, D.A. Bennett, V.L. Feigin, A. Rodgers // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P.776–785.
 8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis.* — 2008— Vol.25. — P. 457–507.
 9. Gorelick P. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE / P. Gorelick // *Lancet Neurol.* — 2002. — Vol.1, № 3. — P.149–156.
 10. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *European Heart Journal.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2159–2219.
 11. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease / S. MacMahon // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 50–52.
 12. Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community / R.Sacco, T. Shi, M. Zamanillo, D. Kargman // *Neurology.* — 1994. — Vol. 44. — P. 626–634.
 13. Rashid P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review / P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P.Bath // *Stroke* — 2003. — Vol.34. — P. 2741–2748.
 14. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnel [et al.] // *Lancet.* — 2010. — June 18 (published online on).

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе

О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Л.Д. Мамедиева

Представлены результаты обследования 75 больных АГ и ИИ в анамнезе. Установлены особенности течения АГ и ремоделирования сосудов шеи и головного мозга. Также изучено влияние различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии на параметры СМАД и показатели ремоделирования сосудов шеи и церебральный гемодинамический резерв. Комбинации олмесартан/гидрохлортиазид и олмесартан/ амлодипин в равной степени снижают офисное АД, среднесуточные показатели САД и ДАД. Снижение пульсового АД более выражено под влиянием комбинации олмесартан/ гидрохлортиазид. Комбинация олмесартан/амлодипин способствует снижению вариабельности АД, улучшению показателей ВСР и ремоделирования сосудов шеи и головного мозга.

Effectiveness of combination antihypertensive therapy in patients with ischemic stroke in history

O.N. Kryuchkova, E.U. Turna, L.D. Mamedieva

The study involved 139 patients: a study group consisted of 75 patients with arterial hypertension 1 and 2 degrees and ischemic stroke in history, in the comparison group – 34 patients with hypertension 1 and 2 degrees without cerebrovascular accidents in history and in the control group – 30 normotensive patients. All patients of the main group – blind randomized 2 groups: treated with a combination of olmesartan/hydrochlorothiazide (37 patients) and olmesartan/amlodipine (38 patients), matched by sex and age. Results were assessed after 52 weeks of therapy.

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and ECG study of heart rate variability (HRV), carotid artery duplex scanning, transcranial doppler.

Investigation results of 75 patients with arterial hypertension and ischemic stroke in history are presented. Features of arterial hypertension and remodeling of neck and brain blood vessels course have been established. Also, the influence of different variants of combined antihypertensive therapy on ambulatory blood pressure monitoring parameters and indexes of neck blood vessels remodeling and cerebral hemodynamic reserve have been studied. Combinations of olmesartan/hydrochlorothiazide and olmesartan/amlodipine equally reduce office blood pressure, average daily indexes of systolic and diastolic blood pressure. Decreasing of pulse pressure more marked under combination of olmesartan/hydrochlorothiazide. The combination of olmesartan/amlodipine assists the variability of blood pressure reduction, improvement of heart rate variability and remodeling of neck and brain blood vessels indexes.

Keywords: hypertension, stroke, combined antihypertensive therapy.