



Азизов В. А., Эфендиева Л. Г.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА И ЛОЗАРТАНА НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Кафедра внутренних болезней
II Азербайджанского Медицинского Университета,
г. Баку, Азербайджан

Azizov V. A., Efendieva L. G.

THE RELATIVE INFLUENCE OF ENALAPRIL AND LOSARTAN ON THE DIURNAL PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования явилось изучение сравнительного влияния эналаприла и лозартана на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью. В исследование было включено 100 больных гипертонической болезнью II стадии. Возраст больных колеблется от 35 до 80 лет. Мужчин было – 32 больных, а женщин – 68. Суточное мониторирование проводилось с помощью аппарата Монитор давления (МД-01) заводской номер 201001 по стандартной методике. Мониторирование проводили больным в течение 24 часов. В исследовании 50 больных принимали ИАПФ эналаприл малеат, (KRKA, Словения) в дозе от 5-20 мг/сут в течение 12 недель. Другие 50 больных получали лозартан (MRKTD by Brown London) 25-50 мг/сут. Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Как эналаприл, так и лозартан в отдельности показали адекватную корригирующую эффективность в отношении абсолютных значений утренней динамики АД, на показатели «нагрузки давлением», но при сравнительном анализе не было достигнуто статистической значимости. В отличие от лозартана вариабельность статистически достоверно улучшил эналаприл, а средние по-

SUMMARY

Main purpose of our study was to examine the comparative effects of enalapril and losartan on the performance of daily blood pressure monitoring at the patients with hypertension. 100 patients with II stage hypertension participated in this study. Age of patients ranged from 35 to 80 years (32 male; 68 female). Daily monitoring was carried out using 24-hour pressure monitor (CBM-01) serial number 201 001 by standard methods. 50 patients used ACE inhibitor enalapril maleate (KRKA, Slovenia) in a dose of 5-20 mg / day for 12 weeks. 50 patients received losartan (MRKTD by Brown London) 25-50 mg / day. Received data were statistically processed by methods of medical statistics due to all modern standards. As enalapril, and losartan alone showed an adequate corrective efficacy in the morning of the absolute values of the blood pressure dynamics, «pressure load» indicators, but in a comparative analysis did not reach statistical significance. Each of the drugs showed us an adequate corrective efficacy of the absolute values at the morning blood pressure dynamics, but comparative analysis of statistical significance was not observed. Comparing to Losartan, Enalapril statistics were much better, while average nocturnal blood pressure were better decreased by losartan. In addition, it should be noted that despite the identical effect of the drugs,

казатели ночного АД больше снизил лозартан, чем эналаприл. Однако следует отметить, что при одинаковой антигипертензивной эффективности лозартан лучше переносится, чем эналаприл, и не вызывает побочных эффектов.

losartan is better tolerated than enalapril, without any side effects.

Keywords: hypertonic disease, diurnal profile, enalapril, losartan.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточный профиль, эналаприл, лозартан.

Контактная информация:

Азизов Васадат Али	профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней II Азербайджанского Медицинского Университета, телефон: 8(050)211 83 82
Эфендиева Лейла Галиб	ассистент кафедры внутренних болезней II Азербайджанского Медицинского Университета, телефон: 8(050)432 69 46

Ответственный за контакты с редакцией:

Азизов Васадат Али – телефон: (050)211-83-82, e-mail: vasadat.azizov@gmail.com
Почтовый адрес: AZ 1022 Азербайджан, г. Баку, Азербайджанский Медицинский Университет, ул. Бакиханова, д. 23

Достижения последних лет в области изучения патогенеза гипертонической болезни (ГБ), как и успешное создание, и внедрение новых классов и форм лекарственных средств не снимают с повестки дня вопросы оптимального лечения данной категории больных. Выявление патофизиологического смысла и клинического значения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), отражающих его динамику, может стать ключом к пониманию общих закономерностей развития АГ, индивидуальных особенностей ее развития и осложнений.

ГБ сопровождается значительным нарушением суточного ритма этих показателей: отсутствием ночного снижения АД, смещением суточного профиля в сторону более высоких значений, появлением подъемов в дневные и ночные часы (2, 3). Полученные путем амбулаторного мониторирования средние значения АД более точно отражают уровень (АГ), что имеет также важное значение в оценке эффективности контроля АД при медикаментозной терапии (4).

Несмотря на то, что много работ было посвящено изучению действия ИАПФ и блокаторов АТ1-ангиотензиновых рецепторов на рассматриваемые нами показатели, однако, немалое значение имеет исследование данных препаратов в зависимости от местной популяции населения, поскольку могут существовать этнические осо-

бенности (обусловленные генетически, характером питания, образом жизни и т. д.), а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики, изменяющие клиническую эффективность препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение сравнительного влияния эналаприла и лозартана на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 больных гипертонической болезнью II стадии. Возраст больных колеблется от 35 до 80 лет. Мужчин было 32, а женщин – 68 больных. Распределение больных по возрасту было в следующем порядке: 35–49 лет было 36 больных, 50–64 лет – 49 больных, а старше 65 лет – 15 больных.

В результате тщательной рандомизации группы больных, принимавших эналаприл и лозартан, были идентичны по исходному уровню АД (САД и ДАД), весу тела, возрасту, полу, продолжительности и тяжести ГБ. Следовательно, полученные данные были сопоставимы.

Суточное мониторирование проводилось с

помощью аппарата Монитор давления (МД-01) заводской номер 201001 по стандартной методике. Интервал между измерениями во время бодрствования составлял 15 мин, а в ночное время – 30 мин. Мониторирование проводили больным в течение 24 часов; начиная с 7.00 часов до 23.59 часов брали за дневное время, а с 24.00 часов до 6.59 утра – за ночное время.

В нашем исследовании 50 больных принимали из ИАПФ эналаприл малеат, (KRKA, Словения) в дозе 5 – 20 мг/сут в течение 12 недель. Другие 50 больных получали лозартан (MRKTD by Brown London) 25 – 50 мг/сут.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовался параметрический критерий t-Стьюдента. Далее для проверки и уточнения полученных результатов – парный Т-критерий Уилкоксона, а также, для частотного анализа – критерий согласия Пирсона – χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от степени ночного снижения (СНС) АД пациенты, принимавшие эналаприл, были разделены на 4 группы.

По САД дипперов было 8, нон-дипперов – 18, овер-дипперов – 3, найт-пикеров – 21. По ДАД дипперов было 5 больных, нон-дипперов – 14, овер-дипперов – 5, найт-пикеров – 26 больных.

При лечении эналаприлом больные по САД и ДАД изменили свой суточный профиль (СПАД) и перешли в более благоприятные по СПАД группы. Дипперов по САД стало 10 больных, нон-дипперов – 36, овер-дипперов – 1, найт-пикеров – 3 больных ($p > 0,05$). По ДАД дипперов стало 24 больных, нон-дипперов стало 16, овер-дипперов – 4 и найт-пикеров стало 6 больных ($p < 0,001$) (рис.1).

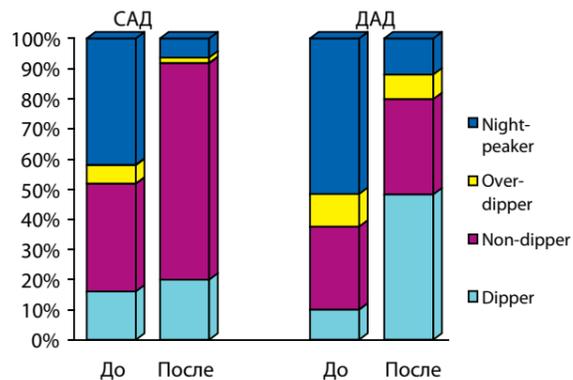


Рис. 1. Влияние эналаприла на СПАД

Больные, принимавшие лозартан, также по СПАД были разделены на 4 группы (рис.2).

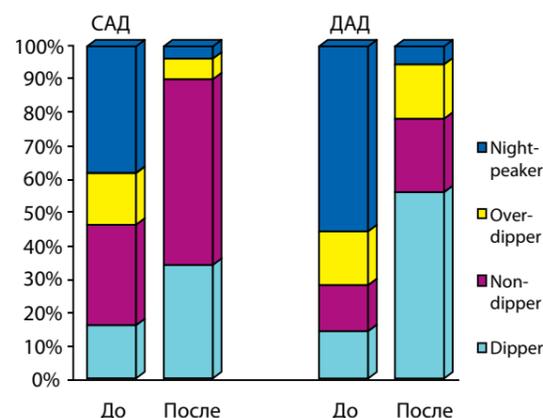


Рис. 2. Влияние лозартана на суточный профиль

По САД дипперов было 8 больных, нон-дипперов – 15, овер-дипперов – 5, найт-пикеров – 22. По ДАД дипперов было 7, нон-дипперов – 7, овер-дипперов – 8, найт-пикеров – 28 больных.

Динамика СПАД при лечении лозартаном была следующая: по САД дипперов стало 17, нон-дипперов – 28, овер-дипперов – 3, больных по ДАД – 28 больных, по ДАД – 11 больных, количество найт-пикеров уменьшилось до 2 ($p < 0,05$). По ДАД дипперов стало 28, нон-дипперов – 11, овер-дипперов – 8, а найт-пикеров – 3 ($p < 0,001$).

Можно проследить, как изменился суточный профиль АД конкретно для каждого случая: так при лечении эналаприлом по САД положительная динамика наблюдалась у нон-дипперов, часть больных ($33,3 \pm 11,1\%$) перешла в более благоприятную группу – дипперов. Большинство найт-пикеров ($81,0 \pm 8,6\%$) перешла в группу нон-дипперов. По ДАД также наблюдалась положительная динамика: у половины нон-дипперов ($50,0 \pm 13,4\%$) суточный ритм нормализовался, и они перешли в группу дипперов. Также овер-дипперы ($80,0 \pm 17,9\%$) перешли в дипперы, а найт-пикеры распределились между дипперами ($34,6 \pm 9,3\%$) и нон-дипперами ($38,5 \pm 9,5\%$).

А у больных, принимавших лозартан, по САД часть нон-дипперов ($26,7 \pm 11,4\%$) перешла в группу дипперов. Среди овер-дипперов также отмечалась положительная динамика, т.к. часть больных перешли в дипперы ($40,0 \pm 21,9\%$). А среди найт-пикеров большая часть ($72,7 \pm 9,5\%$) перешла в нон-дипперы, а незначительная часть ($18,2 \pm 8,2\%$) перешла в дипперы.

По ДАД также были положительные изменения: $71,4 \pm 17,1\%$ нон-дипперов перешли в дипперы, часть овер-дипперов ($50,0 \pm 17,1\%$) перешла в дипперы, а найт-пикеры распределились

между нон-дипперами ($25,0 \pm 8,2\%$) и дипперами ($53,6 \pm 9,4\%$).

Полученные данные свидетельствуют о нормализующей роли лозартана с любым неблагоприятным типом суточного ритма АД. Высокая антигипертензивная активность препарата сочеталась с его отличной переносимостью.

С практической точки зрения, большое значение имеют утреннее повышение и ночное снижение АД. Известно, что в ранние утренние часы у больных АГ значительно выше частота инфарктов миокарда и мозговых инсультов (5,6), риск которых постоянно сопутствует больным как нелеченой, так и леченой АГ.

На рис. 3. наглядно демонстрируется изменение утреннего подъема САД и ДАД при разных суточных профилях артериального давления в процессе лечения эналаприлом.

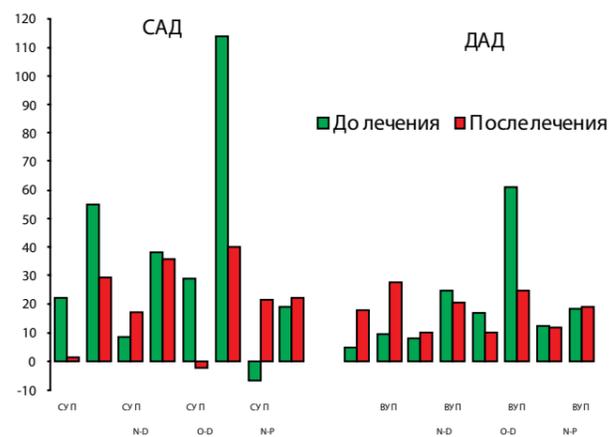


Рис. 3. Динамика УПАД при разных СПАД в процессе лечения эналаприлом

Рассмотрим, какова была динамика показателей утреннего подъема (УП) АД после 3-х месячного лечения эналаприлом. Как видно из результатов, достоверно по САД у овер-дипперов величина утреннего подъема (ВУП) уменьшилась на $64,9\%$ ($p < 0,01$). По ДАД у дипперов скорость утреннего подъема (СУП) увеличилась на 278% ($p < 0,05$), у овер-дипперов СУП уменьшилась на $48,6\%$ ($p < 0,05$), а ВУП – на $59,7\%$ ($p < 0,001$).

Как видно из полученных результатов, эналаприл достоверно у овер-дипперов уменьшил ВУП САД, ВУП ДАД и СУП ДАД, что, тем самым, является положительным результатом, т.к. у овер-дипперов наиболее часто наблюдаются утренние катастрофы в связи с высокой величиной и скоростью утреннего подъема.

Рассмотрим, как изменилась утренняя динамика АД при разных суточных профилях у больных, принимавших лозартан (рис.4). Как видно из результатов, достоверно у овер-дипперов ВУП

уменьшилась на $54,2\%$ ($p < 0,001$). По ДАД у дипперов ВУП увеличилась на 100% ($p < 0,05$). У овер-дипперов ВУП уменьшилась на $45,9\%$ ($p < 0,001$). Как видно из полученных результатов, достоверно положительная динамика наблюдалась у овер-дипперов.

При сравнительном влиянии эналаприла и лозартана на показатели утренней динамики АД эффект не достигал статистической достоверности.

В результате лечения эналаприлом все показатели индекса нагрузки давлением улучшились: уменьшились индекс площади нагрузки (ИПН) САД(24) на 50% ($p < 0,001$); ИПНДАД – на $62,7\%$ ($p < 0,001$); индекс времени (ИВ)САД(Д) на $28,3\%$ ($p < 0,01$); ИВДАД(Д) – на $36,9\%$ ($p < 0,01$); ИПНСАД(Д) – на $48,3\%$ ($p < 0,01$); а ИПНДАД(Д) уменьшился на $58,2\%$ ($p < 0,01$). По данным СМАД: ИВСАД(Н) уменьшился на $15,7\%$ ($p < 0,01$), ИВ ДАД(Н) – на $34,1\%$ ($p < 0,001$). Показатель ИПНСАД(Н) уменьшился на $60,9\%$ ($p < 0,001$), а ИПНДАД(Н) – на $70,1\%$ ($p < 0,001$).

В результате назначения лозартана у больных АГ было отмечено значимое снижение дневных, ночных и суточных величин «нагрузки давлением». В частности: ИПН САД(24) и ИПН ДАД(24) уменьшились на 56% , ($p < 0,001$) и $51,7\%$; ($p < 0,01$), соответственно. Что касается ИВ САД(Д) и ИВ ДАД(Д), то они уменьшились на 27% ($p < 0,01$) и $28,7\%$ ($p < 0,05$), соответственно. Для дневных показателей ИПН САД(Д) и ИПН ДАД(Д) уменьшились на $68,6\%$ ($p < 0,001$) и $34,2\%$, соответственно. Для ночных показателей ИВ САД(Н) и ИВ ДАД(Н) уменьшились на $17,1\%$ ($p < 0,01$) и $33,3\%$ ($p < 0,01$), соответственно. А показатели ИПН САД(Н) и ИПН ДАД(Н) уменьшились на $62,2\%$ ($p < 0,001$) и $81,3\%$ ($p < 0,01$), соответственно.

При сравнительном действии эналаприла и лозартана на показатели «нагрузки давлением» были получены следующие результаты: энала-

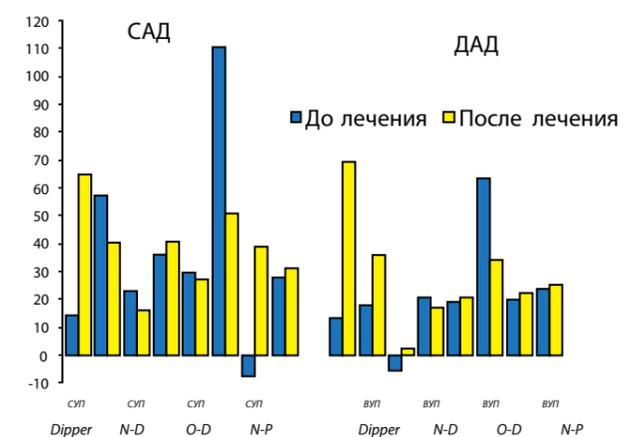


Рис. 4. Динамика УПАД при разных СПАД в процессе лечения лозартаном

прил по дневному периоду суток лучше действовал на ДАД (ИБ (Д) уменьшился на 37%; $p < 0,01$, против 28,7%; $p < 0,05$; ИПН (Д) уменьшился на 58,2%; $p < 0,01$, против 34,2%, р-н/д, ИВ (Н) – на 34,1%; $p < 0,001$, против 33,3%; $p < 0,001$). А лозартан, в свою очередь, по всему периоду суток лучше действовал на САД (ИПН (Д) уменьшился на 68,6%; $p < 0,001$, против 48,3%; $p < 0,01$; ИПН (Н) – на 62,2%; $p < 0,001$, против 60,9%; $p < 0,001$, ИВ (Н) – на 17,1%; $p < 0,01$, против 15,7%; $p < 0,01$), а на ДАД – только в ночное время суток (уменьшился на 81,3%; $p < 0,01$, против 70,1%; $p < 0,01$). Как видим из результатов, эналаприл уменьшил показатели «нагрузки давлением» ДАД, а лозартан – преимущественно САД.

АД, как и всем физиологическим параметрам организма, свойственны колебания (вариабельность), которые, очевидно, могут быть выявлены только при 24-часовом мониторинге. Наиболее часто вариабельность АД рассчитывается как стандартное отклонение от среднего значения или коэффициент вариабельности средней за сутки, день и ночь. Вариабельность АД считается повышенной, если она превышает нормальные показатели хотя бы за один период времени (1).

На фоне лечения эналаприлом были получены следующие результаты: ВАР САД (24) уменьшилась на 18,9% ($p < 0,001$), ВАР ДАД (24) – на 15,9% ($p < 0,01$). А показатель ВАР САД (Д) уменьшилась на 44,5% ($p < 0,01$), ВАР ДАД (Д) – на 45,2% ($p < 0,05$). Для ночного времени ВАР САД (Н) уменьшилась на 18,7% ($p < 0,05$); что касается ВАР ДАД (Н), то она уменьшилась на 26,1% ($p < 0,05$).

Что касается вариабельности АД в течение суток, то эналаприл лучше действовал (ВАРСАД уменьшилась на 44,5%, $p < 0,001$; ВАРДАД – на 45,2%, $p < 0,05$), чем лозартан (ВАРСАД уменьшилась на 28,3%, $p < 0,01$).

Сравнительное влияние этих препаратов на средние показатели АД за сутки, дневные и ночные периоды времени также заслуживают внимания, в частности: лозартан достоверно в течение ночного времени больше снижал САД и ДАД, чем эналаприл: срСАД (Н) уменьшил на 15,4% ($p < 0,001$) против 11,1% ($p < 0,001$); срДАД (Н) – на 14% ($p < 0,001$) против 11,4% ($p < 0,001$).

ВЫВОДЫ

1. Эналаприл и лозартан являются высокоэффективными антигипертензивными средствами, обладающими способностью снижать и предотвращать повышение АД в утренние часы.

2. Оба препарата на фоне хронотерапии улучшают суточный профиль АД.
3. На нагрузку высоким давлением оба препарата действуют одинаково эффективно, однако, вариабельность АД преимущественно снижает эналаприл.
4. При одинаковой антигипертензивной эффективности лозартан лучше переносится, чем эналаприл, и не вызывает побочных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оценкова Е. В., Погоза А. Н., Варакин Ю. А. и соавт. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторинга) при мягкой артериальной гипертензии // *Терапевтический архив*, 1994, № 8, с. 70 – 73
2. Cocca A. Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors // *J. Hypertension*, 1994, v. 12, Suppl. 5: p. S1 – S21
3. Cox J., O'Malley K., Atkins N., O'Brien E. A comparison of the twenty-four-hour blood pressure profile in normotensive and hypertensive subjects // *J. Hypertension*, 1991, v. 9, Suppl. 1, p. S3 – S6
4. Mancia G. Ambulatory blood pressure monitoring; research and clinical applications // *J. Hypertension*, 1990, v. 8, p. S1 – S13
5. Muller J., Toffler G., Stone P. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease // *Circulation*, 1989, v. 79, p. 733 – 743
6. Yamamoto Y., Akiguchi I., Oiwa K. et al. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia // *Cerebrovasc. Dis.*, 2005, v. 19, No 5, p. 302 – 308