Лечение артериальной гипертензии у лиц, подвергшихся радиационному облучению: моно- или комбинированная терапия?

К.м.н., доц. С.К. КУКУШКИН[1,2], к.м.н., доц. Е.М. МАНОШКИНА[1,3], м.н.с. А.Ю. ХАРИТОНОВ[1], ст.н.с. В.А. ВЫГОДИН[1], д.м.н. В.М. ШАМАРИН[1]

[1]ГНИЦ профилактической медицины; [2]кафедра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва; [3]кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Treatment of arterial hypertension in persons exposed to radiation: Mono- or combination therapy?

S.K. KUKUSHKIN[1,2], E.M. MANOSHKINA[1,3], A.YU. KHARITONOV[1], V.A. VYGODIN[1], V.M. SHAMARIN[1]

[1]State Research Center for Preventive Medicine, Moscow; [2]Department of Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [3]Hospital Therapy Department Two, Faculty of Therapeutics, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

Изучали эффективность моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих артериальной гипертензией. Проведенное исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в двух параллельных группах пациентов и состояло из 1 нед вводного периода и 12 мес активного лечения/наблюдения. В качестве базового препарата антигипертензивной терапии в основной группе назначался ингибитор АПФ спираприл. Перевод пациентов на комбинированную антигипертензивную терапию в соответствии с протоколом исследования осуществлялся следующим образом: на любом визите, если не был достигнут целевой уровень АД, добавляли гипотиазид с титрованием дозы от 12,5 до 25 мг/сут, затем при необходимости — атенолол с титрованием дозы от 12,5 до 100 мг/сут. В контрольной группе антигипертензивную терапию и ее коррекцию проводил врач поликлиники. В основной группе через 3 мес лечения на монотерапии находились 7 (25%) больных, на комбинированной терапии из 2 препаратов — 8 (29%) больных, из 3 препаратов — 13 (46%). К 12 мес лечения на монотерапии находились 6 (21,4%) пациентов, комбинацию из 2 препаратов принимали 8 (28,6%), из 3 препаратов — 14 (50%). В контрольной группе монотерапию получали 14 (48,3%), комбинацию из 2 препаратов — 4 (13,7%) пациента, из 3 препаратов — 1 (3,5%) пациент. Сделан вывод о том, что для достижения целевых уровней АД у мужчин-ликвидаторов в большинстве случаев необходима комбинированная антигипертензивная терапия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

The efficiency of mono- and combination antihypertensive therapy was studied in hypertensive liquidators of Chernobyl accident consequences. This was an open-label, comparative, two parallel group randomized trial that consisted of a one-week run-in period and a 12-month intensive treatment/observation period. In the study group, the angiotentin-converting inhibitor spirapril was given as a basic antihypertensive drug. In accordance with the study protocol, the patients were switched to combination antihypertensive therapy in the following manner: at any visit, if the goal blood pressure (BP) was not achieved, the physicians added hypothiazide, by titrating the dose from 12.5 to 25 mg/day, then, if required, atenolol, by titrating the dose from 12.5 to 100 mg/day. In the control group, the polyclinic physician performed antihypertensive therapy and its correction. In the study group, 3 months after therapy there were 7 (25%) patients on monotherapy, 8 (29%) on double-drug therapy, and 13 (46%) on triple-drug therapy. At 12 months of treatment, there were 6 (21.4%) patients on monotherapy, 8 (28.6%) on double-drug therapy, and 14 (50%) on triple-drug therapy. In the control group, 14 (48.3%) patients received monotherapy; 4 (13.7%) and 1 (3.5%) patients had double- and triple-drug therapy, respectively. It is concluded that for goal BP achievement, male liquidators need combination antihypertensive therapy in most cases.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, liquidators of Chernobyl accident consequences.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране. Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди взрослого населения, обследованного в 2008 г., составила 40,8%. За последние два десятилетия распространенность АГ в России практически не изменилась. Отмечаются лишь колебания этого показателя среди мужского и женского населения [1].

© Коллектив авторов, 2012

Profilac Medicine 2012; 3: 25

[1]e-mail: SK_kukushkin@gnicpm.ru

Адекватный контроль АД у больных АГ имеет большое медицинское и социальное значение, так как неконтролируемая АГ приводит к развитию тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности, что наносит существенный экономический ущерб обществу.

Мужчины, подвергшиеся радиационному облучению во время ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (возраст 46,3±0,28 года), по сравнению с мужчинами неорганизованной популяции (возраст 49,7±0,42 года) достоверно чаще страдают АГ (64,9 и 54,7% соответственно, $p<0,01$) [2]. Возможно, это обусловлено наличием у мужчин-ликвидаторов наряду с АГ разнообразной психосоматической патологии и психологическими особенностями, проявляющимися распространенными депрессивными и астеническими расстройствами [3—5].

В последние годы при лечении АГ все чаще используется комбинированная терапия, которая имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных препаратов и взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [1].

Цель данной работы — изучение эффективности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у лиц, подвергшихся радиационному облучению.

Материал и методы

В исследовании участвовал 81 пациент — ликвидатор последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Критерии включения: мужчины в возрасте от 37 до 70 лет; наличие гипертонической болезни I—II степени (мягкой и умеренной АГ); уровень систолического АД (САД) >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. на двух последовательных визитах; отсутствие АГТ, нерегулярная АГТ или АГТ в неадекватных дозах по крайней мере в течение 4 нед до включения в исследование; регулярная АГТ (регулярный прием не более одного препарата любой группы); наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая АГ (САД ⩾180 мм рт.ст. и/или ДАД ⩾110 мм рт.ст.); вторичные АГ любой этиологии; осложнения АГ и тяжелая сопутствующая патология (ИБС, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или инсульт любой давности, сахарный диабет 1-го типа, декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема антиаритмических препаратов, нарушения функции печени и почек), а также регулярная комбинированная АГТ и резистентность к терапии диуретиками и ингибиторами АПФ (по данным анамнеза).

АГТ считалась эффективной при достижении целевого уровня АД (АД ниже 140/90 мм рт.ст.).

Перед началом исследования (за 7—9 дней) проводили клинический осмотр, трижды измеряли АД и определяли ЧСС за 1 мин, выполняли антропометрическое исследование (рост, масса тела, окружность талии, бедер), проверяли соответствие данных пациента критериям включения.

Проведенное исследование было открытым, сравнительным, рандомизированным в двух параллельных группах пациентов и состояло из 1 нед вводного периода и 12 мес активного лечения/наблюдения. В качестве базового препарата АГТ в основной группе назначался ингибитор АПФ спираприл (квадроприл, «Плива-АВД»). Квадроприл является карбоксилсодержащим препаратом (пролекарство) с длительным периодом полувыведения (около 40 ч), элиминирующим преимущественно печеночным путем, что дает возможность безопасно применять его у больных с почечной недостаточностью. Препарат применяется однократно в дозе 3—6 мг/сут, обеспечивая 24-часовой контроль уровня АД [6, 7].

Перевод пациентов на комбинированную АГТ в соответствии с протоколом исследования осуществлялся следующим образом: на любом визите, если не был достигнут целевой уровень АД, добавляли гипотиазид с титрованием дозы от 12,5 до 25 мг/сут, затем при необходимости — атенолол с титрованием дозы от 12,5 до 100 мг/сут. В контрольной группе АГТ и ее коррекцию проводил врач поликлиники.

В ходе исследования пациенты основной и контрольной группы совершали 8 и 6 визитов соответственно (в исходном периоде, рандомизация, 2 нед, 1 мес лечения для основной группы; 3, 6, 9, 12 мес лечения для обеих групп). На каждом визите определяли уровни АД, ЧСС, массу тела; проводили выдачу и учет препарата в основной группе, а также выявляли неблагоприятные и побочные явления; ЭКГ регистрировали при рандомизации, через 6 и 12 мес наблюдения.

АД измеряли ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха 3 раза с интервалом 2 мин, с точностью до 2 мм рт.ст. САД и ДАД регистрировали по определению первого и пятого тонов Короткова соответственно. Учитывали среднее значение трех измерений. ЧСС определяли между вторым и третьим измерениями АД.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения (M)±ошибки среднего (m). Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для попарного сравнения групп, статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 57 пациентов (28 — в основной и 29 — в контрольной группе). Следует отметить, что пациенты в основной и контрольной группах исходно не имели достоверных различий по основным клиническим характеристикам **(табл. 1)**. В основной группе достоверное по сравнению с исходными данными снижение САД и ДАД было отмечено через 3 мес и достигло максимума к 12 мес наблюдения. Уровень САД через 1 год регулярного приема препаратов в среднем снизился с 149,82±2,38 до 132,57±2,81 мм рт.ст. ($p<0,001$). Средний уровень ДАД к концу исследования снизился с 97,36±1,56 до 84,93±1,74 мм рт.ст. ($p<0,001$). Динамика ЧСС была статистически незначимой.

В контрольной группе отмечалось достоверное снижение САД только через 12 мес наблюдения с 144,59±1,53 до 136,24±2,1 мм рт.ст. ($p<0,01$), изменения ДАД и ЧСС в течение исследования были недостоверными.

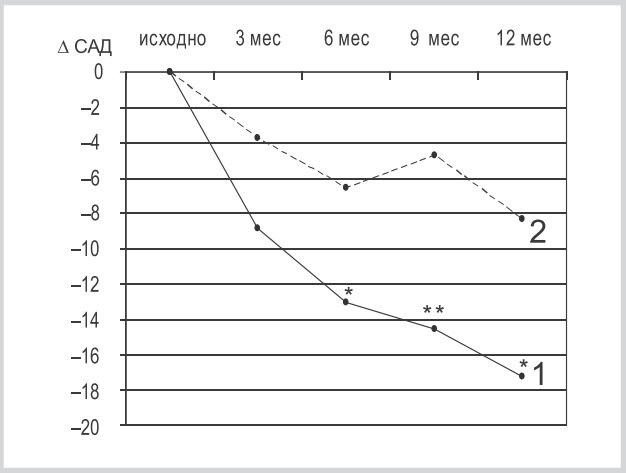


Рис. 1. **Динамика САД у пациентов основной (1) и контрольной (2) групп в течение 12 мес лечения.**

*— $p<0,05$, **— $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.

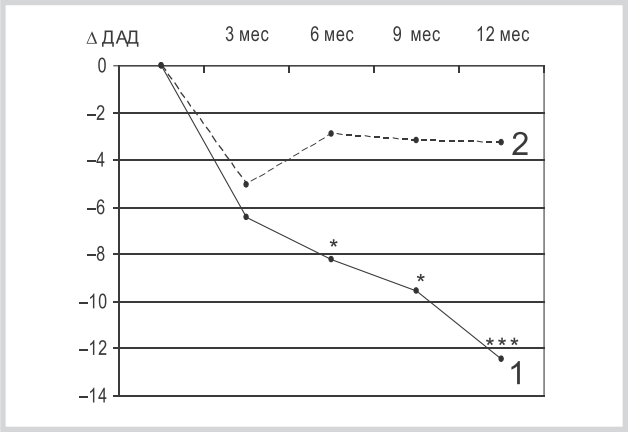


Рис. 2. **Динамика ΔАД у пациентов основной (1) и контрольной (2) групп в течение 12 мес лечения.**

*— $p<0,05$, **— $p<0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1. **Клиническая характеристика основной и контрольной групп пациентов, включенных в исследование (*M±m*)**

Показатель	Основная группа (*n*=42)	Контрольная группа (*n*=39)
Возраст, годы	52,2±1,3	51,5±1,1
Длительность АГ, годы	10±1	9,6±1
САД, мм рт.ст.	149,38±1,9	146,08±1,5
ДАД, мм рт.ст.	97,76±1,2	95,2±0,98
ЧСС, уд/мин	74,5±1,3	73,7±1,65
Индекс Кетле, кг/м^2	28,3±0,6	28,4±0,68
Ожирение, %	45,2	43,6
Курение, %	40,5	46,2

Примечание. Различия между группами по всем показателям недостоверны.

При сравнительном анализе динамики АД в основной группе снижение САД **(рис. 1)** и ДАД **(рис. 2)** было достоверно более выражено, чем в контрольной.

В основной группе к окончанию исследования антигипертензивный эффект был достигнут у 22 (78,6%) пациентов, в контрольной группе — лишь у 11 (38%) ($p<0,01$).

В основной группе через 3 мес лечения на монотерапии находились 7 (25%) больных, на комбинированной терапии из 2 препаратов — 8 (29%), из 3 препаратов — 13 (46%). К 12 мес лечения на монотерапии находились 6 (21,4%) пациентов, комбинацию из 2 препаратов принимали 8 (28,6%), из 3 препаратов — 14 (50%).

В контрольной группе отмечена тенденция к увеличению числа пациентов, получающих АГТ. Если исходно регулярную АГТ получали 8 (27,6%) пациентов, то к концу наблюдения — уже 19 (65,5%). При этом монотерапию получали 14 (48,3%), комбинацию из 2 препаратов — 4 (13,7%) пациента, из 3 препаратов — 1 (3,5%) пациент. В качестве АГТ использовали 4 группы препаратов: ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и диуретики.

В основной группе побочные эффекты наблюдались у 19 (45,2%) больных **(табл. 2)**. Во время исследования из основной группы выбыли 14 (33,3%) человек вследствие развития побочных эффектов: изжоги (2 случая), головной боли (1), сухого кашля (1), усиления аллергического дерматита (1), снижения потенции (1); вследствие серьезных нежелательных явлений: острого крупноочагового инфаркта миокарда (1), ишемического инсульта (1); 6 пациентов отказались участвовать в исследовании. Более частые побочные эффекты в основной группе, по-видимому, объясняются наличием коморбидного состояния.

В контрольной группе побочные эффекты наблюдались у 11 (28,2%) больных **(табл. 2)**. Из исследования выбыли 10 (25,6%) больных, из них 9 — отказались от участия, 1 пациент выбыл вследствие серьезного нежелательного явления — транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне.

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности длительной контролируемой АГТ у мужчин-ликвидаторов. У 78,6% наблюдаемых больных получен антигипертензивный эффект, что достоверно выше, чем в контрольной группе (38%). В то же время в контрольной группе за период наблюдения также увеличилась доля пациентов, регулярно принимавших антигипертензивные препараты. Это свидетельствует об эффективности проводимых в исследовании мероприятий: регулярное наблюдение и врачебный контроль за состоянием пациента улучшает результат.

Мужчины-ликвидаторы отличаются от мужчин неорганизованной популяции большей отягощенностью факторами риска (ФР) развития атеросклероза, наличием комбинаций из 3 и более факторов риска, высоким уровнем психосоциального стресса и большей распространенностью психосоматических заболеваний [2, 8]. При лечении ликвидаторов

Таблица 2. **Структура побочных эффектов в основной и контрольной группах**

Побочный эффект	Основная группа (*n*=42)		Контрольная группа (*n*=39)	
	абс.	%	абс.	%
Головная боль	6	20	9	39,1
Слабость	4	13,3	3	13,0
Сонливость	2	6,7	-	–
Головокружение	1	3,3	2	8,7
Покраснение лица	1	3,3	-	–
Першение в горле	4	13,3	3	13,0
Сухой кашель	4	13,3	2	8,7
Снижение настроения	1	3,3	-	-
Неудовлетворенность сном	2	6,7	-	-
Нервозность	1	3,3	–	–
Тревожность	1	3,3	–	–
Изжога	2	6,7	3	13,0
Боли в икроножных мышцах	–	–	1	4,4
Снижение потенции	1	3,3	–	–
Общее количество случаев	30	100	23	100
Количество пациентов с побочными эффектами	19	45,2	11	28,2

для достижения целевых уровней АД требуется более мощная АГТ. В нашем исследовании мужчины из основной группы в 50% случаев получали комбинированную АГТ из 3 препаратов, в 28,6% — из 2 препаратов и только 21,4% больных ограничились монотерапией спираприлом. Небольшой процент эффективности монотерапии по сравнению с данными других исследований [9, 10] свидетельствует о более отягощенном состоянии больных. Сложность данной категории пациентов подтверждается и большим количеством выраженных побочных эффектов вследствие терапии в основной группе (45,2%) по сравнению с данными других исследований [9]. Этот факт можно объяснить двумя причинами: необходимостью перевода большинства (78,6%) больных на комбинированную терапию для достижения необходимого эффекта, психологическими особенностями мужчин-ликвидаторов, в частности заниженной самооценкой здоровья, депрессивными и невротическими особенностями.

Выводы

1. У мужчин — ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, страдающих АГ, в результате годовой контролируемой антигипертензивной терапии (основная группа) было достигнуто достоверное ($p<0,05$ и $p<0,001$ соответственно) снижение уровней систолического и диастолического АД по сравнению с ликвидаторами, получавшими лечение в условиях поликлиники (контрольная группа).

2. В результате лечения в основной группе антигипертензивный эффект был получен у 78,6% пациентов, в контрольной — у 38%.

3. Для достижения целевых уровней АД у мужчин-ликвидаторов в большинстве случаев необходима комбинированная АГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т.* Артериальная гипертензия и приверженность терапии 2009; 12: 39—42.
2. *Мартынчик Е.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н.* Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска ее развития среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и мужского неорганизованного населения Москвы. Проф забол и укрепл здоровья 2002; 2: 8—12.
3. *Краснов В.Н., Крюков В.В., Костерина Э.Ю. и др.* Терапия психических и психосоматических расстройств у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. М 2001; 37—46.
4. *Маношкина Е.М., Раздобреева И.И., Кукушкин С.К.* Влияние антигипертензивной терапии на психологический статус ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006; 1: 4—10.
5. *Кукушкин С.К., Маношкина Е.М.* Качество жизни и психологический статус лиц, подвергшихся радиационному облучению. Проф мед 2010; 5: 13—16.
6. *Карпов Ю.А., Деев А.Д.* Российское исследование эффективности и переносимости квадроприла (спираприла) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (КВАДРИГА — КВАДроприл И Гипертония Артериальная). Сердце 2003; 2: 3: 144—146.
7. *Файдюк О.А., Закирова А.Н., Валеев И.Г. и др.* Эффективность и переносимость спираприла у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер и проф 2003; 2: 3: 323—324.
8. *Шамарин В.М., Мартынчик Е.А., Мартынчик С.А. и др.* Сердечно-сосудистые заболевания и уровни основных факторов риска среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (итоги 6-летнего проспективного наблюдения). Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде. М 2001; 111—116.
9. *Полторацкая О.В.* Качество лечения больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Рос кардиол журн 2003; 6: 50—52.
10. *Шальнова С.А.* Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск тер и проф 2003; 2: 3: 10—14.