

Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, И.И.Копченнов¹, Г.Н.Щукина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены место и основные показания суточного мониторирования артериального давления (АД) в свете современных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ). Приведены основные параметры метода суточного мониторирования АД. В настоящее время при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует не только и даже не столько опираться на параметры офисного измерения АД, а обязательно учитывать влияние препарата на уровень средненочного и среднесуточного систолического и диастолического АД. Рассмотрены литературные данные о прогностической значимости нарушений циркадных ритмов АД. Указана частота распространенности разных типов суточного профиля АД. Подчеркивается, что, учитывая прогностическую ценность такого показателя, как недостаточное снижение АД в ночное время, очень высокую распространенность данного феномена среди больных с АГ, при выборе антигипертензивного препарата следует принимать во внимание его эффекты на уровень АД у нон-дипперов. Анализируются литературные данные об эффективности нового представителя класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) азилсартана медоксомила, зарегистрированного к применению в Российской Федерации в 2014 г., в отношении параметров циркадного ритма АД. Установлено, что данный препарат обладает преимуществом в сравнении с другими представителями класса БРА (валсартаном, олмесартаном) в виде более мощного антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч по данным суточного мониторирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, азилсартана медоксомил, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, уровень артериального давления в ночное время, суточный профиль артериального давления, циркадный ритм артериального давления.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Копченнов И.И., Щукина Г.Н. Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 8–13.

Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, I.I.Kopchenov¹, G.N.Shchukina¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

The article deals with the examination of the role and main indications of 24-hour blood pressure (BP) monitoring according to recommendations concerning the current diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH). We indicate the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring method. Currently, on the evaluating the efficacy of antihypertensive therapy one should take into account not only the measurement of office BP parameters but also the impact of the drug on the level of mean systolic and diastolic daytime and night-time BP. We study the literature data on the predictive value of circadian rhythm of BP disorders. We mark the prevalence of different types of circadian profile of BP. We underline that, according to the predictive value of lack of nocturnal BP fall, it is very important to take into account the very high prevalence of this phenomenon among patients with AH, and in case of antihypertensive drugs selection one should take into account the effect on the BP level in non-dippers. We analyze the literature data on the efficacy of new drug from angiotensin II receptor blockers (ARBs) – azilsartan medoxomil, registered in the Russian Federation in 2014, for the application in case of circadian rhythm of BP disorders. It is found that this drug has the advantage in comparison with the other members of the ARBs class (valsartan, olmesartan) in the form of strong power antihypertensive effect in a 24-h period according to the 24-hour blood pressure monitoring results.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, azilsartan medoxomil, blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, blood pressure at night, circadian profile of blood pressure, circadian rhythm of blood pressure.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: O.D.Ostroumova, I.I.Kopchenov, G.N.Shchukina. Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 8–13.

Метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) широко применяется в клинической практике уже более двух десятилетий. Данный метод может считаться одним из важнейших достижений в кардиологии, особенно в области ведения больных с артериальной гипертензией (АГ). Несомненно, СМАД предоставляет клинически ценную информацию благодаря возможности оценки уровня артериального давления (АД) в условиях обычной активности пациента, большому количеству измерений на протяжении суток, в том числе в ночные ча-

сы, анализу характера циркадных колебаний и вариабельности АД.

Пороговые значения АГ при СМАД другие, они несколько ниже, чем показатели клинического АД (измеренного на приеме врачом) и зависят от времени суток [1]. Определение АГ по данным СМАД представлено в таблице [1].

Впервые прогностическое значение средних величин АД по данным СМАД и их существенное преимущество по сравнению с традиционными клиническими измерениями АД продемонстрировали еще в далеком 1966 г. M.Sokolow и соавт. [2]. В работах D.Perloff и соавт. (1983 г.) оно было подтверждено при длительном наблюдении (до 10 лет) 1076 больных с повышенным уровнем АД [3]. А первые рекомендации по применению СМАД были опубликованы в США в 1990 г. В докладе экспертов National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) отмечена ценность данного метода у определенной категории пациентов, особенно с диагностической точки зрения, но в то же время

Определение АГ по данным СМАД

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Дневное АД (бодрствование)	>135 и/или	>85
Ночное АД (сон)	>120 и/или	>70
Суточное АД	>130 и/или	>80

признано, что данные о преимуществах показателей СМАД по сравнению с традиционными клиническими измерениями в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений недостаточны [4].

СМАД проводится с помощью портативного прибора для измерения АД, который пациент носит (обычно не на ведущей руке) в течение 24–25 ч, поэтому оно дает информацию об АД на фоне дневной активности и ночью во время сна. В клинической практике измерения АД обычно осуществляются с интервалами 15 мин днем и с интервалами 30 мин ночью. Наиболее часто в практике используются средненежные, средненочные и среднесуточные значения АД. Средненежные и средненочные показатели АД можно рассчитать по дневнику, с учетом времени пробуждения и отхода ко сну. Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и средненежным АД. В норме в ночные часы АД снижается («диппинг»). По результатам СМАД можно рассчитать ряд дополнительных индексов [1]. К ним относятся: вариабельность АД, утренний пик АД, нагрузка давлением и амбулаторный индекс жесткости артерий. Однако их дополнительное прогностическое значение нуждается в дальнейшем изучении [1].

Важность широкого использования результатов СМАД в клинической практике обусловлена его высокой прогностической значимостью, превышающей таковую для обычных измерений АД на приеме у врача [1]. Преимущество СМАД было выявлено в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и нелеченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [5–9].

В ряде исследований показано, что АД по данным СМАД лучше, чем офисное АД, коррелирует с наличием у больных АГ поражений органов-мишеней – гипертрофией левого желудочка, увеличением толщины комплекса интима–медиа сонной артерии и др. [10, 11]. Кроме того, также неоднократно было выявлено, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [12–15]. Данные опубликованных метаанализов, обсервационных наблюдений и обобщенные данные отдельных исследований [5, 6, 16] показали, что амбулаторное АД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность, частота инсульта и смертность от него.

Так, один из крупных метаанализов [6], в который было включено четыре проспективных исследования, проведенных в Европе на пациентах с АГ без наличия сердечно-сосудистых осложнений при первичном обследовании, анализировал наличие независимого значения дневного и ночного АД по данным СМАД в отношении прогноза разных сосудистых заболеваний и смертности. Общее число обследованных составило 3468 пациентов, из них 45% мужчины, средний возраст – 61 ± 13 лет. Сопутствующий сахарный диабет (СД) зарегистрирован у 8,4% участников, курили 13,7%, средний индекс массы тела составил $27,7 \pm 4,5$ г/м². Антигипертензивную терапию получали 61% больных.

АД в условиях клиники измерялось в среднем 2–3 раза в положении сидя за время 1 основного визита к врачу. Амбулаторное СМАД проводилось в среднем на протяжении 24 ч, дневное – в среднем с 10.00 до 20.00, ночное – в среднем с 00.00 до 06.00. Средние значения АД в мм рт. ст. составили: в клинике – $159 \pm 20/91 \pm 12$; дневное по данным СМАД – $143 \pm 17/87 \pm 12$; ночное по данным СМАД – $130 \pm 18/75 \pm 12$. Средняя продолжительность исследований составила 6,5 года. За это время была зарегистрирована смертность от всех причин – 324 случая, сердечно-сосудистых – 145. Впервые возникшие сердечно-сосудистые события: ишемическая бо-

лезнь сердца (ИБС) – 129 случаев, инсульт – 113, большие сердечно-сосудистые события – 272.

В полной многофакторной модели было показано, что систолическое АД (САД) – дневное и ночное (САДдень и САДночь) – достоверно было связано с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, ИБС, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. Оба показателя (САДдень и САДночь) достоверно предсказывали риск всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и инсульта и после поправки на получаемое лечение.

Следовательно, СМАД является более информативным методом для диагностики, оценки прогноза и эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Показания для проведения СМАД [17]:

I. Диагностика АГ:

1. Пограничная АГ.
2. Выявление феномена «белого халата».
3. Подозрение на симптоматический характер АГ.
4. Обследование больных АГ в сочетании с ИБС, сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда левого желудочка, сосудистыми заболеваниями головного мозга, нарушениями углеводного и липидного обмена, синдромом апноэ во сне.
5. Обследование лиц молодого возраста, имеющих неблагоприятную наследственность по АГ.

II. Диагностика артериальных гипотензий:

1. Обследование больных хронической конституциональной и ортостатической гипотонией.
2. Обследование больных с нарушениями постурального и динамического контроля АД.
3. Синкопальные состояния.

III. Контроль медикаментозного вмешательства:

1. Отбор больных для проведения медикаментозного лечения.
2. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии.
3. Оценка резистентности к лекарственному лечению и подбор оптимальной схемы лечения у таких больных.
4. Изучение индивидуального суточного ритма АД при хронотерапевтическом режиме медикаментозного лечения.

Учитывая особую важность данных, полученных при СМАД, для оценки эффективности лечения АГ, внимание врачей привлечено к антигипертензивным препаратам, гипотензивная эффективность которых оценивалась с использованием СМАД. Недавно в Российской Федерации зарегистрирован к применению и стал использоваться в клинической практике новый представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) азилсартан. Азилсартана медоксомил (Эдарби®) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты ангиотензина II [18]. Азилсартан, назначаемый 1 раз в сутки, показан к применению для лечения эссенциальной АГ, в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Расчетная абсолютная биодоступность Эдарби® после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [18]. Новый представитель класса БРА обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, превышающей таковую у ряда других БРА. Это обусловлено особенностями фармакокинетики данного препарата: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II подтипа AT₁ (как было показано в одном из сравнительных исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них, по сравнению с другими БРА, что и приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному действию [18].

Обращает на себя внимание тот факт, что практически во всех исследованиях азилсартана Эдарби® для оценки

антигипертензивного эффекта использовали не только клиническое измерение, но и СМАД.

Одно из сравнительных исследований азилсартана медоксомила с другим БРА было 24-недельным рандомизированным двойным слепым многоцентровым в параллельных группах, в котором сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила и валсартана в максимальной разрешенной дозе у 984 пациентов с эссенциальной АГ [19]. Критерии включения были следующими: пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие эссенциальную АГ (клиническое САД в положении сидя на плато активности препарата больше или равно 150 и меньше или равно 180 мм рт. ст.; среднее 24-часовое САД больше или равно 130 и меньше или равно 170 мм рт. ст.). Больные, подходящие для включения, прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Далее пациентов рандомизировали в следующие группы:

- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- валсартан 80 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед.

Критерии исключения были следующими: известная или подозреваемая вторичная АГ, тяжелая диастолическая гипертензия (диастолическое АД – ДАД > 114 мм рт. ст.), сердечно-сосудистое событие в анамнезе (давностью 6 мес и менее), клинически значимая почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин на 1,73 м²), СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2, плохая приверженность лечению в пилотном периоде с приемом плацебо (менее 70 или более 130%), гиперкалиемия.

Изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня, по данным СМАД, было первичным критерием эффективности. Среди вторичных конечных точек эффективности в том числе оценивали изменение среднего 24-часового ДАД от исходного уровня, по данным СМАД. Конечными точками для оценки безопасности служили частота нежелательных явлений и результаты лабораторных исследований [19].

Демографические характеристики пациентов (возраст, пол и др.) были сходными в 3 группах лечения, средний возраст в общей популяции составил 58 лет. Были сопоставимы исходные уровни среднего 24-часового САД и ДАД, а также клинического САД и ДАД в положении сидя. Снижение 24-часового уровня ДАД было достоверно более выраженным при лечении азилсартана медоксомилом в обеих дозах (40 и 80 мг), чем при лечении валсартаном 320 мг (рис. 1) [19]. При этом различия между препаратами составили:

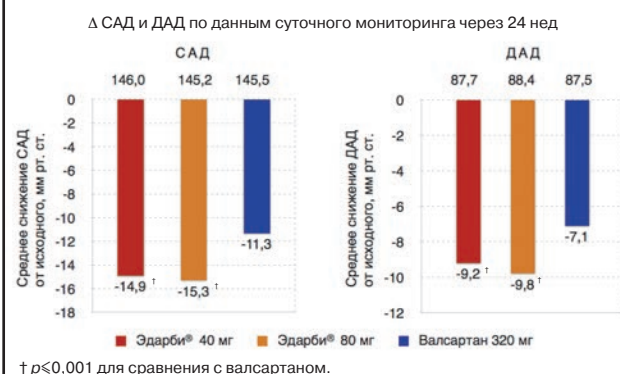
- азилсартана медоксомил 80 мг против валсартана 320 мг: -2,69 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ -3,99; -1,40; $p < 0,001$);
- азилсартана медоксомил 40 мг против валсартана 320 мг: -2,16 мм рт. ст. (95% ДИ -3,44; -0,88; $p < 0,001$).

На рис. 2 отчетливо видно, что азилсартана медоксомил в обеих дозах, особенно в дозе 80 мг, превосходил валсартан в дозе 320 мг по снижению САД с первых часов после приема и на протяжении всех 24 ч. Другими словами, данные СМАД наглядно демонстрируют более надежный контроль АД в течение суток на фоне лечения азилсартаном по сравнению с валсартаном.

W.White и соавт. [20] провели прямое сравнение эффективности азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном. Исследование было 6-недельным многоцентро-

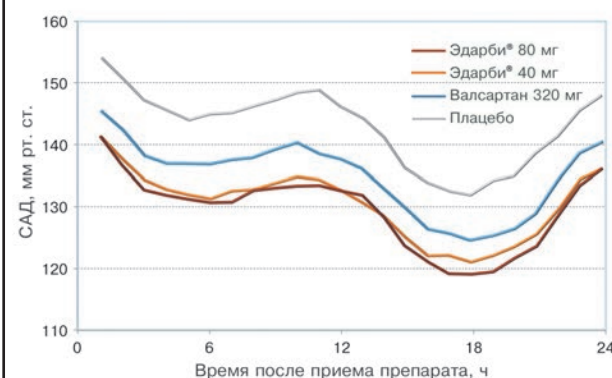
вым двойным слепым рандомизированным контролируемым. Авторы сравнивали эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с двумя другими представителями класса БРА олмесартаном (40 мг) и валсартаном (320 мг) у 1291 пациента с АГ 1 и 2-й степени. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, имевших клиническое САД в положении сидя 150–180 мм рт. ст. и среднее 24-часовое САД 130–170 мм рт. ст. Критерии исключения пациентов из исследования были следующими: известная или подозреваемая вторичная АГ, тяжелая диастолическая гипертензия (ДАД > 114 мм рт. ст.), клинически

Рис. 1. Эдарби® продемонстрировал более выраженное снижение АД по сравнению с валсартаном.



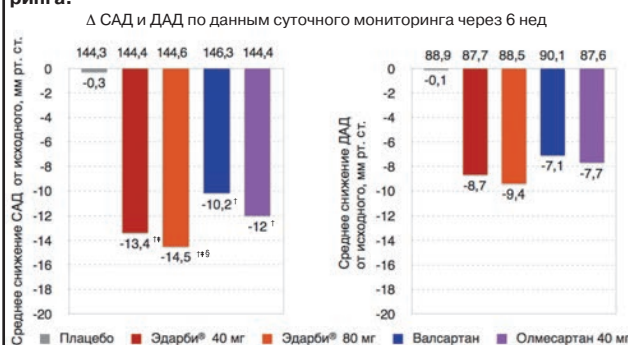
Sica D et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467–72.

Рис. 2. Динамика САД в течение суток на фоне терапии азилсартана медоксомилом и валсартаном.



White W et al. Hypertension 2011; 57: 413–20.

Рис. 3. Результаты: снижение АД по данным суточного мониторинга.



[†] Различия статистически значимы ($p < 0,05$) с плацебо; § различия статистически значимы ($p < 0,05$) с валсартаном; [§] различия статистически значимы ($p < 0,05$) с олмесартаном.

White WB et al. Hypertension 2011; 57: 413–20.

White WB et al. Presented at: 25th ASH Annual Scientific Meeting; May 1–4, 2010. New York, NY Poster PO-242.

значимые нарушения функции почек, печени, метаболизма и психические расстройства, клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание, СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2 [20].

После 3–4-недельного «отмывочного» периода пациенты были рандомизированы на следующее лечение [20]:

- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- азилсартана медоксомил 40 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- валсартан 160 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- олмесартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед.

Первичным критерием эффективности, как и в предыдущей работе, было изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня, по данным СМАД. Изменение среднего 24-часового ДАД от исходного уровня, по данным СМАД, являлось одной из вторичных точек эффективности [20]. Конечными точками для оценки безопасности служили частота нежелательных явлений, результаты лабораторных исследований, данные электрокардиографии и показатели витальных функций.

Исходные характеристики пациентов не различались в группах лечения. Средний возраст в общей популяции составил 56 лет; 54% пациентов были мужского пола.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил в обеих дозах был достоверно ($p < 0,05$) эффективнее валсартана в дозе 320 мг в отношении снижения как САД, так и ДАД по данным СМАД (рис. 3). Кроме того, азилсартана медоксомил в дозе 80 мг

оказался достоверно ($p < 0,05$) более эффективным в снижении САД и ДАД по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг [20].

Следовательно, азилсартан превосходит ряд других представителей класса БРА по способности снижать САД и ДАД в течение суток. Это, по-видимому, обусловлено его особенностями фармакокинетики: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II под-типа AT_1 и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА.

Одним из важных показателей СМАД, как было сказано, является степень ночного снижения АД [1]. Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается (диппинг). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом снижение ночного АД более чем на 10% от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отправной точки, которая относит пациентов к дипперам (рис. 4) [1]. В норме АД снижается во время сна и быстро поднимается к предполагаемому времени пробуждения. Различают следующие типы циркадного ритма АД [21]:

- Over-dipper: снижение более 20%.
- Dipper: снижение 10–20%.
- Non-dipper: снижение менее 10%.
- Night-peaker: АД ночью выше, чем днем.

Отношение ночного АД к дневному – значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, оно дает больше прогностической информации, чем среднесуточное АД [22, 23]. Наиболее подтвержденным следует

Рис. 4. Типы суточного профиля АД.

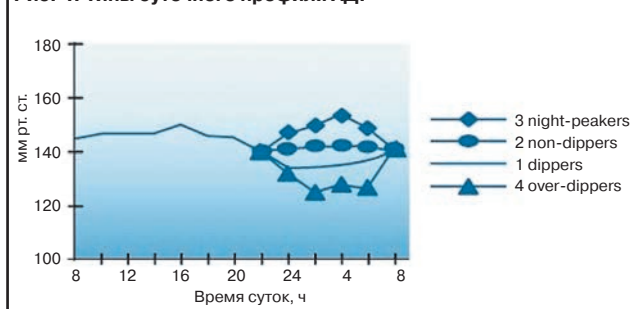


Рис. 5. Уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистой смерти на 20%.

Величина ночного снижения АД является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с АГ, так и у нормотоников



считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [5, 7, 8, 23, 24].

Так, в крупный метаанализ, проведенный под эгидой Международной базы данных амбулаторного мониторинга АД в отношении к сердечно-сосудистым исходам – IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes) вошло 11 проспективных популяционных исследований, включивших 7458 участников (средний возраст 56,8 года) [5]. За дневное АД принимались значения АД, измеренные с 10.00 до 20.00 в странах Европы и Южной Америки и с 08.00 до 18.00 – в странах Азии. За ночные часы соответственно принималось время с 00.00 до 06.00 и с 22.00 до 04.00. По отношению САДночь к САДдень высчитывался коэффициент САДночь/САДдень. За нормальное снижение АД ночью принимался коэффициент (САДночь/САДдень) от 0,80 до 0,90, за чрезмерное снижение – менее 0,80, за недостаточное снижение – от 0,90 до 1,00, за повышенное – 1,00 и более [5].

При анализе данных учитывались анамнез болезни, принимаемое медикаментозное лечение, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела. Также были проанализированы показатели содержания холестерина и глюкозы в крови [5]. За время наблюдения (в среднем 9,6 года – от 2,5 до 13,1 года) была получена информация обо всех фатальных и нефатальных событиях. Популяция исследования включала: 58% участников из Европы, 22% – из Азии и 19% – из Южной Америки. 46% были женщины. 46% имели АГ, установленную путем традиционного клинического измерения АД, из них 48% принимали гипотензивную терапию. Исходно средние значения АД в мм рт. ст. составили: клиническое – 132,4±20,8/80,1±11,6; по данным СМАД – 124,8±14,5/74,0±8,5 [5].

За время наблюдения зарегистрировано 983 летальных исхода, в том числе 387 – от сердечно-сосудистой причины; 51 фатальный и 369 нефатальных инсультов; 146 фатальных и 379 нефатальных сердечных событий, в том числе 65 фатальных и 186 нефатальных инфарктов мио-

карда, 30 смертей от ИБС, 30 внезапных смертей, 21 случай фатальной и 142 случая нефатальной сердечной недостаточности, 51 операция по коронарной реваскуляризации [5].

Коэффициент САДночь/САДдень был связан с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (соответственно относительный риск – 1,12; 1,14; 1,10; $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,05$). В данном проспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что АДночь и САДночь/САДдень лучше, чем АДдень, предсказывали общую, сердечно-сосудистую и не сердечно-сосудистую смертность, независимо от получаемой антигипертензивной терапии [5].

T. Ohkubo и соавт. [25] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. Кроме того, величина ночного снижения АД, по данным этого исследования, является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, как у пациентов с АГ, так и у нормотоников (рис. 5) [25].

Среди нон-дипперов выше распространенность гипертрофии левого желудочка [26], эпизодов ишемии миокарда [27], утолщения комплекса интима-медиа [28], когнитивных нарушений [29], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [30].

Факторами риска недостаточного снижения АД в ночное время [1, 21] считаются:

- Пожилой и старческий возраст.
- Ожирение и метаболический синдром.
- СД типа 2, диабетическая нейропатия.
- Синдром ночного апноэ.
- Хроническая обструктивная болезнь легких.
- Хроническая болезнь почек.

Кроме того, возможными причинами отсутствия ночного снижения АД также являются нарушения сна, большое потребление соли сользависимыми пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция [1].

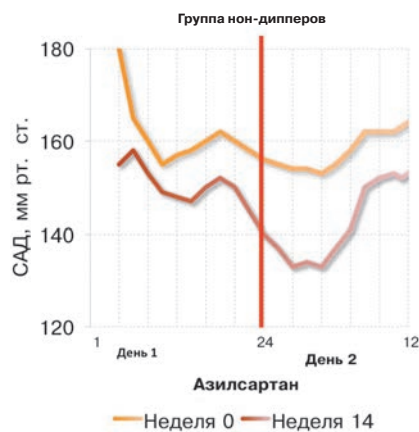
Эти состояния могут приводить к нарушениям циркадного ритма АД за счет общих патофизиологических механизмов: повышение тонуса симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, системное воспаление [21].

Распространенность нон-диппер- и найт-пикер-типа у больных АГ велика и достигает 50% [21]. При этом частота встречаемости данных типов суточного профиля увеличивается при более высокой степени АГ [31]. Так, при уровне САД 135–145 мм рт. ст. доля нон-дипперов среди больных АГ высокого риска составляет 57%, при уровне САД 145–155 мм рт. ст. – 62%, а при уровне САД >155 мм рт. ст. доля нон-дипперов достигала 69% [31].

Высокая частота встречаемости нон-диппер-типа суточного профиля АД (около 50%), его высокая прогностическая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, коронарных, церебральных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать антигипертензивные препараты, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Одним из таких препаратов является азилсартан.

Японскими исследователями было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование азилсартана в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки с кандесартаном 8–12 мг 1 раз в сутки [32]. В этом исследовании приняли участие 662 больных (61% мужчин, средний возраст 56,9±9,8 года, индекс массы тела 25,5±3,98 г/м²) с АГ 1–2-й степени. Средняя длительность заболевания составила 8,3±7,7 года, среднее офисное АД на момент включения – 160,0±7,7/100,3±4,26 мм рт. ст. в группе азилсартана и 159,6 (±7,27)/100,4 (±4,11) мм рт. ст. в группе кандесартана. СМАД исходно и в конце наблюдения (14 нед) выпол-

Рис. 6. Азилсартан: восстановление физиологического снижения САД у нон-дипперов.



Rakugi H et al. Blood Press 2013; 22 (Suppl. 1): 22–8.

нено у 273 больных в группе азилсартана и у 275 – в группе кандесартана.

В группе азилсартана 47% больных (128 пациентов) имели суточный профиль типа нон-диппер, в группе кандесартана таких больных оказалось 134 человека (49%) [33]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что азилсартан по-разному влияет на уровень АД у больных с разным типом суточного профиля АД (рис. 6). Так, в группе нон-дипперов азилсартан вызвал достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное время на 9,9, а в ночное время – на 20,2 мм рт. ст., т.е. снижение САД в ночное время было более выраженным (практически в 2 раза), чем в дневные часы. В то же время в группе дипперов на фоне лечения азилсартаном также отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное и ночное время (на -14,1 и 10,9 мм рт. ст.), однако в этой группе, наоборот, снижение САД в ночное время было менее выражено, чем в дневные часы [33]. Следовательно, в группе нон-дипперов азилсартан увеличивал степень ночного снижения САД, способствуя нормализации суточного профиля АД.

Таким образом, в настоящее время при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует не только и даже не столько опираться на параметры офисного измерения АД, а обязательно учитывать влияние препарата на уровень средненочного и среднесуточного САД и ДАД. Учитывая прогностическую ценность такого показателя, как недостаточное снижение АД в ночное время, очень высокую распространенность данного феномена среди больных с АГ, при выборе антигипертензивного препарата следует принимать во внимание его эффекты на уровень АД у нон-дипперов.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC 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 2013; 31: 1281–357.
- Sokolow M, Wedegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. Circulation 1966; 34: 279–8.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. JAMA 1983; 249: 2792–8.
- National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. National High Blood Pressure Education Program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. Arch Intern Med 1990; 150: 2270–80.
- Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370: 1219–29.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51: 55–61.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. Blood Press Monit 2008; 13: 325–32.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med 2011; 171: 1090–8.
- De la Sierra A, Banegas JR, Segura J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. J Hypertens 2012; 30: 713–9.
- Gaboriau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26: 1919–27.
- Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30: 1289–99.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282: 539–46.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 2407–15.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46: 156–61.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111: 1777–83.
- Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2008; 26: 1290–9.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336 (3): 801–8.
- Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467–72.
- White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57 (3): 413–20.
- 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Chronobiology International 2013; 30 (3): 355–410.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J et al. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011; 57: 3–10.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23: 645–53.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49: 1265–70.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183–9.
- Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. J Human Hypertens 2003; 17: 245–51.
- Pierdomenico S, Bucci A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (7): 1627–34.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19: 1539–45.
- Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. Hypertens Res 2010; 33 (1): 32–6.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol 1995; 43 (6): 382–7.
- Gorostidi M, Sobrinho J, Segura J et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of 20,000 patient data base in Spain. J Hypertens 2007; 25: 977–84.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res 2012; 35 (5): 552–8.
- Rakugi H, Kario K, Enya K et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension Blood Press 2013; 22 (Suppl. 1): 22–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Колечнов Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова