

Длительная контролируемая антигипертензивная терапия у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, ее эффективность и преимущества

И.И. Раздобреева, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина, Е.Ю. Зволинская, Н.В. Берзак, Н.А. Земцова, Г.А. Муромцева, С.А. Шальнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Long-term controlled antihypertensive therapy in Chernobyl liquidators, its effectiveness and benefits

I.I. Razdobreeva, S.K. Kukushkin, E.M. Manoshkina, E.Yu. Zvolinskaya, N.V. Brezak, N.A. Zemtsova, G.A. Muromtseva, S.A. Shalnova

State Research Center for Preventive Medicine, Roszdrav. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффективность контролируемой антигипертензивной терапии (АГТ) с лечением в поликлинических условиях мужчин-ликвидаторов (МЛ) последствий аварии на Чернобыльской АЭС с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое, сравнительное, рандомизированное исследование длительностью 12 месяцев был включен 81 МЛ в возрасте 37-70 лет с мягкой и умеренной АГ. Основную группу составили 42 больных, контрольную – 39 (средний возраст 52,2±1,3 и 51,5±1,1 лет, средняя продолжительность АГ 10±1 и 9,6±1 год соответственно). В основной группе использовали ингибитор ангиотензин-превращающего фермента – спираприл. При необходимости добавляли гипотиазид (12,5-25 мг/сут.) и ателолол (12,5-100 мг/сут.). В контрольной группе АГТ и ее коррекцию осуществлял врач поликлиники. В исследовании использовали анамнестические данные, результаты физикального обследования, антропометрического исследования, измерения артериального давления (АД) трижды, регистрацию электрокардиограммы.

Результаты. На фоне годовой контролируемой АГТ по сравнению с лечением в условиях поликлиники получено более выраженное снижение систолического, диастолического АД. Антигипертензивный эффект был достигнут у 78,6% пациентов основной и 38% больных контрольной групп. В основной группе к концу исследования большинство пациентов (78,6%) использовали комбинированную терапию; в группе контроля только 17,2% больных назначали 2 и более антигипертензивных препарата.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют высокую эффективность и преимущества длительной, контролируемой АГТ по сравнению с лечением в поликлинических условиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, контролируемая терапия, ликвидаторы аварии на ЧАЭС.

Aim. To compare effectiveness of controlled antihypertensive therapy (AHT) and standard outpatient care among Chernobyl male liquidators (ML) with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. This 12-month, open, comparative randomized study included 81 ML aged 37-70, with mild to moderate AH. The main group consisted of 42 patients, the control group – of 39; mean age 52.2±1.3 and 51.5±1.1 years, mean AH duration 10±1 and 9.6±1 years, respectively. In main group, patients received an ACE inhibitor spirapril, combined with hypothiazide (12.5-25 mg/d), and atenolol (12.5-100 mg/d), if necessary. In control group, AHT and its correction were performed by outpatient physicians. Medical history collection, physical examination, anthropometry, blood pressure (BP) measurement (three times), and electrocardiography were performed.

Results. During one-year controlled AHT, comparing to standard outpatient care, more effective decrease in systolic and diastolic BP was achieved. Antihypertensive effect was registered in 78.6% and 38.0% of the main and control group patients, respectively. At the end of the study, most participants from the main group ((78.6%) received combined therapy (2 or more drugs); in control group, this number was only 17.2%.

Conclusion. The results of the study demonstrated high effectiveness and benefits of long-term controlled AHT, comparing to standard outpatient care.

Key words: Arterial hypertension, controlled therapy, Chernobyl liquidators.

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: oganov@online.ru

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обуславливая высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), цереброваскулярной болезни [1].

В России АГ страдают 40% взрослого населения [2]. По данным эпидемиологических исследований в течение последних 20 лет отмечается тенденция к увеличению смертности от инсульта (МИ) и ИБС, что в значительной степени связано с высокой распространенностью АГ и недостаточным ее контролем.

Благодаря результатам клинических исследований FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial), HOT (Hypertension Optimal Treatment study), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) и др. не вызывает сомнения тот факт, что систематическая антигипертензивная терапия (АГТ) снижает частоту возникновения осложнений ССЗ. При мета-анализе результатов 17 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований обнаружено, что регулярная длительная АГТ приводит к снижению частоты развития МИ, в среднем на 35-40%. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) на 5 мм рт.ст. уменьшает частоту развития МИ на 35%, а снижение ДАД на 7,5 и 10 мм рт.ст. – на 46% и 56% соответственно [3].

При оценке качества лечения больных АГ в условиях реальной клинической практики отмечена неэффективность контроля АГ у 92% пациентов в амбулаторных условиях [4]. Это может быть связано с эпизодическим лечением только в периоды обострения заболевания, а также использованием короткодействующих антигипертензивных препаратов (АГП). Используемый АГП часто не является оптимальным для пациента; современные АГП назначаются достаточно редко. При изучении назначения АГП врачами в шести городах Центральной России в 1999г препараты раувольфии использовались в 37,9% случаев, препараты с центральным механизмом действия (ЦД) – в 13%, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – в 6,1%, антагонисты кальция (АК) – в 3,4%, диуретики (Д) – в 2,0%, β -адреноблокаторы (ББ) – в 2,6%, другие – в 18,3% случаев [2]. В то же время в 2003г были выявлены положительные тенденции в реальной практике лечения больных АГ: ИАПФ

назначались уже в 32%, ББ – в 27%, Д – в 22%, АК – в 15%, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – в 1,7%, ЦД – в 1,5%, α -адреноблокаторы – в 0,8% случаев [5]. Однако, несмотря на улучшение качества лечения АГ, доля пациентов с контролируемой АГ в амбулаторных условиях катастрофически низка.

Известно, что мужчины, подвергшиеся радиационному облучению во время ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС (МЛ), по сравнению с мужчинами неорганизованной популяции (МН), достоверно чаще страдают АГ – 64,9% vs 54,7% соответственно ($p < 0,01$) [6]. Значительно большее число МЛ по сравнению с МН информировано о наличии у них АГ – 59,1% vs 46,0% соответственно ($p < 0,001$); лечатся 38,7% МЛ vs 13,2% МН ($p < 0,001$), эффективно лечатся лишь 7,9% МЛ vs 4,7% МН ($p < 0,05$). Несмотря на достаточно высокую информированность и относительно удовлетворительное количество МЛ, принимающих АГП, процент лечащихся эффективно среди них крайне низок, хотя и значимо выше по сравнению с МН. Возможно, это обусловлено наличием у МЛ наряду с АГ разнообразной психосоматической патологии и психологическими особенностями, проявляющимися широкой распространенностью у них депрессивных и астенических расстройств [7].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что ИАПФ выходят на первое место среди других АГП по частоте назначения больным в амбулаторной практике [5]. Это связано с эффективностью, простотой применения и хорошей переносимостью представителей этого класса [8].

В литературе практически отсутствует информация об изучении эффективности и переносимости длительной АГТ у МЛ, в частности с применением современных ИАПФ. Учитывая неблагоприятную ситуацию, сложившуюся с распространенностью и недостаточной эффективностью контроля АГ у МЛ, актуальной становится цель настоящей работы – сравнение эффективности контролируемой АГТ с лечением в поликлинических условиях больных АГ – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

Материал и методы

В исследование был включен 81 больной. Все пациенты являлись ликвидаторами последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986-87гг и подверглись радиаци-

онному облучению. Критериями включения в исследование служили: мужчины в возрасте 37-70 лет; наличие гипертонической болезни (ГБ) I-II стадий (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 недель до включения в исследование; регулярная АГТ (регулярный прием не более одного АГП любой группы); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

В исследовании не участвовали пациенты с тяжелой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.), вторичными АГ любой этиологии, с осложнениями АГ и тяжелой сопутствующей патологией – ИБС, СН, инфаркт миокарда (ИМ) или МИ любой давности, сахарный диабет (СД) 1 типа, декомпенсированный СД 2 типа, гемодинамически значимые пороки сердца, нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема антиаритмических препаратов, нарушения функции печени и почек, а также при наличии регулярной комбинированной АГТ и резистентности к лечению Д и ИАПФ по данным анамнеза.

АГТ рассматривалась эффективной при достижении целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст., или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и/или САД на 20 мм рт. ст. и более от исходного уровня.

Перед началом исследования за 7-9 дней все пациенты прошли физикальное обследование с измерением АД трижды и определением частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрическое исследование – рост, вес, окружность талии, бедер, была проведена проверка соответствия данных пациента критериям включения, получено письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Исследование определено как открытое, сравнительное, рандомизированное в двух параллельных группах пациентов, продолжительностью одна неделя вводного периода и 12 месяцев активного лечения/наблюдения.

Основой АГТ в группе вмешательства служил иАПФ – спираприл (Квадроприл®, ПЛИВА АО, Хорватия). Квадроприл® является карбоксилсодержащим препаратом (пролекарство) с длительным периодом полувыведения (40 часов). Элиминация препарата осуществляется преимущественно печеночным путем, делая применение Квадроприла® безопасным у больных с почечной недостаточностью. Препарат применяется однократно в сутки в дозе 3-6 мг, обеспечивая 24-часовой контроль величины АД [8,9].

Протокол предусматривал перевод пациента на ком-

бинированную АГТ: на любом визите, если не был достигнут целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст., дополнительно назначали гипотиазид с титрованием дозы от 12,5 до 25 мг/сут., затем, при необходимости – ателолол с титрованием дозы от 12,5 до 100 мг/сут.

В контрольной группе АГТ и ее коррекция осуществлялись врачом поликлиники.

Всего в ходе исследования проведено 8 визитов для пациентов основной и 6 визитов для больных контрольной группы: исходно, рандомизация; 2 недели, 1 месяц для основной группы; 3, 6, 9, 12 месяцев для обеих групп. На каждом визите определялись АД, ЧСС, масса тела (МТ); выдавали и учитывали препарат в основной группе, а также выявляли побочные эффекты (ПЭ); электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали при рандомизации, через 6 и 12 месяцев наблюдения.

АД измерялось ртутным сфигмоманометром в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха трижды с интервалом 2 минуты с точностью до 2 мм рт. ст. Регистрация САД и ДАД проводилась по определению первого и пятого тонов Короткова, соответственно. Учитывалось среднее значение трех измерений. ЧСС определялась между 2 и 3 измерениями АД.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. При оценке исходных данных пациентов основной и контрольной групп достоверные различия отсутствовали.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows 2000. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для парного сравнения групп. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 57 пациентов, из них 28 в основной и 29 в контрольной группах.

В основной группе достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с исходными данными было отмечено через 3 месяца и достигло максимума к 12 месяцу наблюдения. САД в среднем снизилось со $149,82 \pm 2,38$ мм рт.ст. до $132,57 \pm 2,81$ мм рт. ст. через год регулярного приема препаратов ($p < 0,001$). Среднее ДАД снизилось с $97,36 \pm 1,56$ мм рт.ст. до $84,93 \pm 1,74$ мм рт.

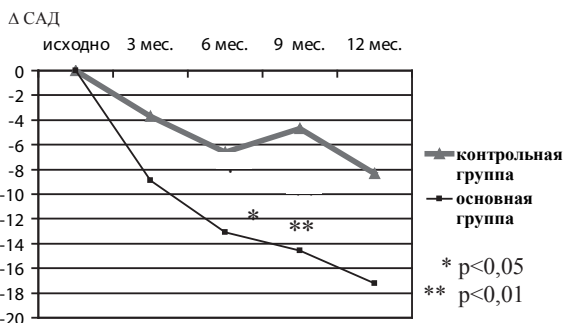


Рис.1 Динамика САД в основной и контрольной группах в течение 12 месяцев лечения.

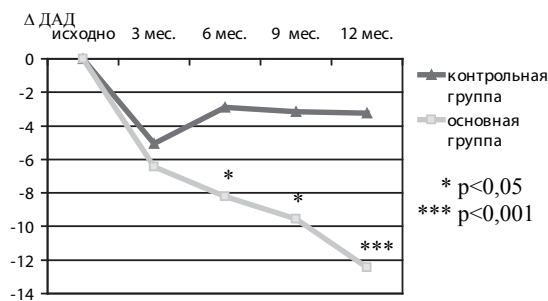


Рис.2 Динамика ДАД в основной и контрольной группах в течение 12 месяцев лечения.

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп больных, включенных в исследование (M±m)

Данные	Группа	
	Основная (n=42)	Контрольная (n=39)
Возраст (лет)	52,2±1,3	51,5±1,1
Длительность АГ (лет)	10±1	9,6±1
САД (мм рт.ст.)	149,4±1,9	146,1±1,5
ДАД (мм рт.ст.)	97,8±1,2	95,2±1
ЧСС (уд/мин.)	74,5±1,3	73,7±1,7
ИМТ (кг/м ²)	28,3±0,6	28,4±0,7
Ожирение, %	45,2	43,6
Курение, %	40,5	46,2

Примечание: ИМТ — индекс МТ

ст. к концу исследования ($p < 0,001$). Динамика ЧСС была статистически незначима.

В контрольной группе наблюдалось достоверное снижение САД только через 12 месяцев наблюдения со $144,59 \pm 1,53$ до $136,24 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), изменения ДАД и ЧСС в течение исследования оставались недостоверными.

При сравнительном анализе динамики АД в основной группе снижение САД (рисунок 1) и ДАД (рисунок 2) было достоверно более выраженным по сравнению с контролем.

В группе вмешательства к концу исследования антигипертензивный эффект был достигнут у 22 (78,6%), в контрольной группе — лишь у 11 (38%) больных ($p < 0,01$) (рисунок 3).

При динамическом отслеживании компонентов АГТ в основной группе обнаружено, что к 3 месяцу на монотерапии находились 7 (25%) больных, 2 препарата получали 8 (29%), 3 препарата — 13 (46%). Начиная с 6 до 12 месяца лечения 6 пациентов (21,4%) находились на монотерапии, 8 (28,6%) — принимали 2 препарата, 14 (50%) — 3 препарата.

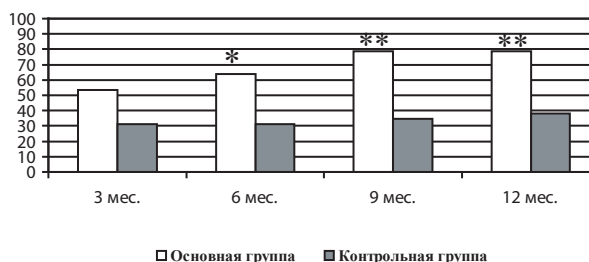
В группе контроля отмечена тенденция к увеличению числа пациентов, получающих АГТ. Если исходно регулярную АГТ получали 8 (27,6%) пациентов, то к 12 месяцу наблюдения уже 19 (65,5%) больных лечились регулярно. При этом монотерапию получали 14 (48,3%), 2 препарата — 4 (13,7%), 3 препаратами лечился 1 (3,5%) больной. В качестве АГТ использовались 4 группы АГП: ИАПФ, АК, ББ, Д.

Структура ПЭ представлена в таблице 2. В основной группе ПЭ имели место у 19 (45,2%) больных. 5 пациентов (11,9%) выбыли из исследования в связи со следующими ПЭ: изжога — 2,

головная боль, сухой кашель, снижение потенции — по 1. Причиной исключения из основной группы явилось также развитие серьезных нежелательных явлений у 2 больных: острый крупноочаговый ИМ и ишемический МИ в системе правой средней мозговой артерии; 1 пациент выбыл из-за усиления аллергической природы дерматита, 6 больных отказались от участия в исследовании. В целом из основной группы выбыли 14 пациентов (33,3%).

В контрольной группе ПЭ наблюдались у 11 (28,2%) больных, выбыли 10 пациентов (25,6%), из них 9 отказались от участия в исследовании, 1 — вследствие появления серьезных нежелательных явлений: транзиторной ишемической атаки в вертебробазилярном бассейне.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о высокой эффективности длительной контролируемой АГТ у МЛ. 78,6% наблюдаемых больных имели антигипертензивный эффект, что достоверно превышает таковой в контрольной группе (38%). В контрольной группе за период наблюдения увеличилась доля пациентов, регулярно принимавших АГП. Это свидетельствует об



Примечание: Достоверность данных основной группы по сравнению с контролем обозначена: * $p > 0,05$; ** $p > 0,01$

Рис. 3 Эффективность АГТ в основной группе по сравнению с контролем (%).

Структура побочных эффектов в основной и контрольной группе

Побочные эффекты	Основная группа (n=42)		Группа контроля (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 кол-во случаев	30	100	23	100
Кол-во пациентов с ПЭ	19	45,2	11	28,2

эффективности проводимых мероприятий. Даже регулярное наблюдение и врачебный контроль за состоянием пациента без назначения медикаментов улучшает результат.

МЛ отличаются от МН большей отягощенностью факторами риска (ФР) развития атеросклероза, наличием комбинаций из 3 и > ФР, высоким уровнем психосоциального стресса и большей распространенностью психосоматических заболеваний [6,11]. Поэтому для достижения целевых уровней АД требуется более мощная АГТ. В этом исследовании МЛ основной группы в 50% случаев получали комбинированную АГТ из 3 препаратов, в 28,6% – из 2 и только 21,4% ограничились монотерапией спираприлом. Небольшой процент эффективности монотерапии по сравнению с результатами других исследований [10,12] свидетельствует о более тяжелом контингенте больных. Сложность данной категории пациентов подтверждается и большим количеством ПЭ терапии в основной группе (45,2%) по сравнению с данными других исследований [10]; 11,9% больных выбыло из исследования в связи с развитием выраженных ПЭ. Этот факт можно объяснить двумя причинами: необходимостью перевода большинства больных (78,6%) на комбинированную терапию для достижения целевого

эффекта; наличием психологических особенностей у МЛ, в частности заниженной самооценки собственного здоровья, депрессивных и невротических состояний.

Заключение

- В результате годовой контролируемой АГТ, основанной на Квадроприле®, МЛ последствий аварии на ЧАЭС, страдающих АГ, произошло достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с МЛ, лечимыми в условиях поликлиники – $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно.
- В результате лечения/наблюдения в основной группе МЛ антигипертензивный эффект терапии, основанной на Квадроприле®, был достигнут у 78,6%, в контрольной группе – у 38% больных.
- К окончанию исследования в контрольной группе увеличилось число МЛ, использующих АГТ, с 27,6% до 65,5%. Это свидетельствует о положительном влиянии регулярного врачебного наблюдения на МЛ, страдающих АГ, повышении в пациентах стремления к контролю состояния своего здоровья, и открывает новые перспективы лечебно-профилактической работы с данным контингентом больных.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3): 10-4.
2. Шальнова С.А. Проблемы лечения артериальной гипертонии. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 10-4.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., и др. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. Москва 2001; 192 с.
4. Полторацкая О.В. Качество лечения больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. РКЖ 2003; 6: 50-2.
5. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии в России (ПИФАГОР). Кардиология 2003; 11: 23-6.
6. Мартынич Е.А. Особенности эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и ее прогнозных оценок среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2002.
7. 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. Москва 2001; 37-46.
8. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Москва 1999; 75-6.
9. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприл) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Тер архив 2000; 10: 10-3.
10. 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): 144-6.
11. Шамарин В.М., Мартынич Е.А., Мартынич 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. Москва 2001; 111-6.
12. 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 профил 2003; 2(Приложение 3): 323-4.

Поступила 14/03-2005