

Модулирующий эффект достижения целевого артериального давления в отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией

Е. А. Троицкая, Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Котовская Юлия Викторовна,
Городская клиническая больница № 64,
кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»
Минобрнауки России, ул. Вавилова, д. 61, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

Статья поступила в редакцию 09.10.14
и принята к печати 10.11.14.

Резюме

Цель исследования. Изучить динамику скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при достижении целевого артериального давления (АД) на фоне комбинированной терапии блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистом кальция амлодипином и установить предикторы ее снижения у больных неосложненной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** У 47 пациентов (20 — мужчины, средний возраст $58,9 \pm 9,0$ лет) с неосложненной АГ 1–2 степени, получавших комбинированную терапию блокатором РААС и амлодипином с возможным добавлением индапамида-ретард, достигших уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. не позднее, чем через 6 месяцев лечения, проводилась оценка клинического АД на каждом визите, суточное мониторирование АД (СМАД) и измерение артериальной ригидности методом аппланационной тонометрии исходно и в конце периода наблюдения. **Результаты.** Все пациенты достигли и поддерживали целевой уровень АД в течение 8 месяцев (исходное АД $163,4 \pm 8,1/100,9 \pm 4,2$ мм рт. ст.; конечное — $123,7 \pm 9,7/76,8 \pm 6,7$ мм рт. ст.). На фоне стойкого контроля АД у 11 (23 %) пациентов СРПВ снизилось на 1 м/с и более, у 15 (32 %) — не изменилось, у 21 (45 %) — повысилось. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам, исходному и достигнутому АД и показателям СМАД. Выявлены различия по исходной СРПВ ($15,9 \pm 2,5$ м/с; $13,6 \pm 1,9$ м/с и $10,9 \pm 1,7$ м/с соответственно, $p < 0,05$). В группе снижения СРПВ или без ее существенного изменения доля пациентов, принимавших максимальные дозы блокаторов РААС и амлодипина, была значительно выше (72,7; 66,7 и 28,6 % соответственно, критерий Пирсона $\chi^2 = 9,0$; $p < 0,05$). Корреляционный и многофакторный регрессионный анализ выявили обратные взаимосвязи между снижением СРПВ и дозами блокатора РААС ($r = -0,5$, $\beta = -0,5$) и амлодипина ($r = -0,5$, $\beta = -0,39$, $p < 0,05$). **Заключение.** Достижение и поддержание целевого АД у пациентов с неосложненной АГ обладает модулирующим эффектом в отношении артериальной

ригидности, оцененной по СРПВ. Предикторами снижения артериальной ригидности являются более высокие дозы блокаторов РААС и амлодипина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, комбинированная антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Троицкая Е. А., Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Модулирующий эффект достижения целевого артериального давления в отношении скорости пульсовой волны у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014; (20)6:578–590.

Modulating effect of target blood pressure achievement on pulse wave velocity in hypertensive patients

E. A. Troitskaya, Yu. V. Kotovskaya, Zh. D. Kobalava

Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Julia V. Kotovskaya,
MD, PhD, MDSc, Professor, Clinical Hospital
№ 64, Department of Internal Diseases
Propaedeutics at Russian People's Friendship
University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia,
117292.
E-mail: kotovskaya@bk.ru

*Received 9 October 2014; accepted
10 November 2014.*

Abstract

Objective. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is a strong independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality. The aim of the study was to evaluate treatment-induced changes in PWV in hypertensive subjects achieved target clinic blood pressure (BP). **Design and methods.** Patients with grade I–II hypertension were treated to achieve target clinic BP < 140/90 mmHg with combination of RAAS-inhibitors and amlodipine for 1 year. Baseline BP was $163,4 \pm 8,1/100,9 \pm 4,2$ mmHg; achieved BP $123,7 \pm 9,7/76,8 \pm 6,7$ mmHg. Central BP and PWV were measured before treatment and after 8 months of target clinic BP was maintained. **Results.** In 47 patients (20 men, age $58,9 \pm 9,0$ years) target clinic BP was achieved and maintained for 8 months. In 11 (23%) subjects PWV decreased by ≥ 1 m/s from baseline (G1), in 15 (32%) patients it remained unchanged (G2), and in 21 (45%) it increased by ≥ 1 m/s compared to baseline (G3). The groups were comparable by age, risk factors, baseline and achieved clinic BP. PWV differed between the groups at baseline (G1 $15,9 \pm 2,5$ vs. G2 $13,6 \pm 1,9$ vs. G3 $10,9 \pm 1,7$ m/s, $p < 0,05$), but not at the end of the study ($13,0 \pm 2,1$; $13,6 \pm 1,9$ and $13,4 \pm 1,9$ m/s, respectively, $p > 0,05$). Also 72,7% of patients in G1 and 66,7% in G2 received the highest recommended doses of RAAS-inhibitors and amlodipine 10 mg vs. 28,6% in G3 (Pearson $\chi^2 = 9,0$; $p < 0,05$). Correlation and multiple regression analysis revealed the association between PWV decrease and doses of RAAS-inhibitors and amlodipine ($r = -0,5$, $\beta = -0,45$, $p < 0,05$). **Conclusions.** There is a modulating effect of target BP achievement on PWV in hypertensive subjects. PWV reduction is associated with higher doses of RAAS inhibitors and amlodipine.

Key words: hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, combined antihypertensive therapy.

For citation: Troitskaya E.A, Kotovskaya YuV, Kobalava ZhD Modulating effect of target pressure achievement on pulse wave velocity in hypertensive patients. Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2014;20(6):578–590.

Введение

Повышенной артериальной ригидности, оцениваемой по скорости пульсовой волны в аорте (на каротидно-феморальном участке) уделяется особое внимание как важному независимому предиктору риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1–3]. Снижению и достижению контроля артериального давления (АД) уделяется максимальное внимание как к подходу, способному замедлить прогрессирование артериальной ригидности.

Золотым стандартом оценки артериальной ригидности является определение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) методом апplanationной тонометрии [4]. Однако в исследованиях, посвященных оценке параметров артериальной ригидности и их изменению на фоне терапии (например, ASCOT-CAFÉ [5] и EXPLOR [6]), в большинстве случаев изменения происходили в основном с косвенными характеристиками жесткости артериальной стенки, тогда как СРПВ менялась минимально и практически без значимых различий между режимами терапии. Поскольку каротидно-феморальная СРПВ считается АД-зависимым показателем, частично отсутствие различий может быть объяснено сопоставимым эффектом в отношении АД. Однако минимальные изменения СРПВ по сравнению с исходными значениями при выраженном снижении АД нуждаются в объяснении.

Большое внимание привлекают возможные дополнительные к снижению АД эффекты антигипертензивных препаратов, прежде всего блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонистов кальция (АК), а также статинов [7–11].

Целью исследования стала оценка динамики характеристик артериальной ригидности, у больных неосложненной АГ, достигших целевого АД при использовании комбинированной терапии блокатором РААС и АК и поддерживающих контроль АД в течение 8 месяцев.

Материалы и методы

Критерии отбора пациентов

Среди амбулаторно наблюдавшихся в нашей клинике 200 пациентов с неосложненной АГ 1–2 степени было отобрано 150 больных, получавших комбинированную терапию не менее чем тремя препаратами и достигших целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. не позднее, чем через 6 месяцев лечения. Выбор дозы препарата осуществлял-

ся на усмотрение лечащего врача, что создавало возможность использования минимальных доз препаратов на старте лечения и достижения максимальных доз компонентов, рекомендованных инструкцией к препарату. Приверженность терапии оценивали по опроснику Мориски-Грина: включали пациентов, набравших не менее 4 баллов [12].

Среди этих пациентов была выделена подгруппа из 52 больных, достигших целевого уровня АД через 6 месяцев после начала лечения и удовлетворяющих следующим условиям:

- 1) первыми двумя препаратами должны были быть блокатор РААС и амлодипин;
- 2) при недостижении целевого АД при использовании максимальной дозы блокатора РААС и амлодипина 10 мг контроль АД был достигнут после добавления индапамида-ретард 1,5 мг;
- 3) срок наблюдения — 14 месяцев, при этом не менее 8 месяцев после достижения целевого уровня АД пациенты должны были сохранять уровень клинического < 140/90 мм рт. ст. на фоне терапии неизменными дозами препаратов.

Таким образом, общая длительность лечения составила 14 месяцев; длительность поддержания целевого АД составляла не менее 8 месяцев на фоне неизменной терапии. Через 14 месяцев после начала пациентам были повторно выполнены суточное мониторирование АД (СМАД) и исследование артериальной ригидности (рис. 1).

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа рутинно оценивали степень контроля по уровню гликемии и концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c): критериями контроля считали уровень гликемии натощак < 7,0 ммоль/л и индивидуальный уровень HbA1c < 7,0%. Все пациенты для контроля сахарного диабета получали пероральные сахароснижающие препараты, подавляющее большинство (85%) — метформин.

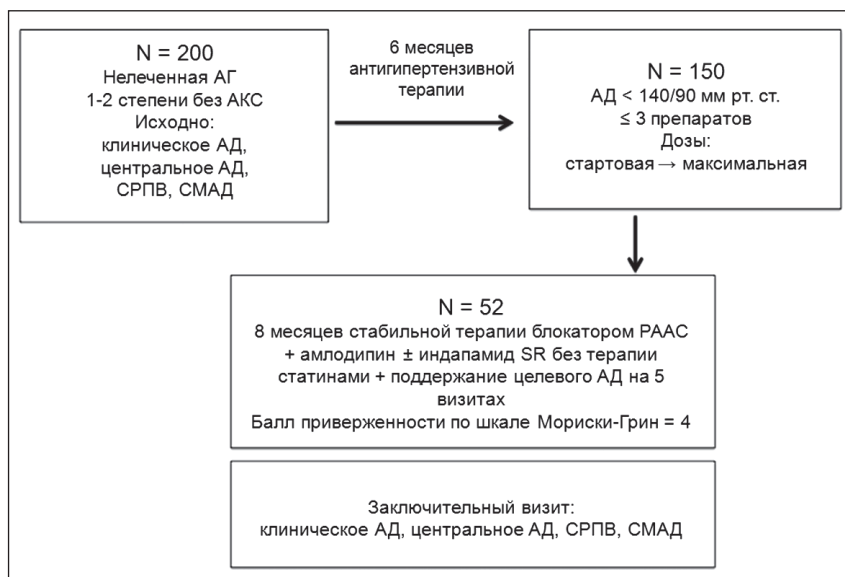
В исследование не включали: лиц с симптоматической АГ, наличием ассоциированных клинических состояний, тяжелыми хроническими заболеваниями, непереносимостью используемых препаратов, а также больных, получающих статины и/или антагонисты альдостерона.

Всем пациентам с помощью ростомера с весами SECA 220 при первом визите проводилось измерение роста и веса и рассчитывался индекс массы тела = вес (кг) / рост (м²). В дальнейшем тем же прибором осуществлялся контроль веса.

Измерение клинического артериального давления

Для измерения клинического АД использовался валидированный полностью автоматический осцил-

Рисунок 1. Дизайн исследования пациентов с неосложненной артериальной гипертензией



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АКС — ассоциированные клинические состояния; АД — артериальное давление; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

лометрический прибор для измерения АД на плече «OMRON 705CP-II» (Япония). Манжетка подбиралась индивидуально: для пациентов с окружностью плеча > 32 см использовалась большая манжета. На первом визите АД измерялось на обеих руках, в дальнейшем для контроля АД измерения выполнялись на руке с более высокими значениями систолического АД. Измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) выполнялось в утренние часы (в период с 8:00 до 11:00), до очередного приема антигипертензивных препаратов. АД измерялось в положении сидя, после не менее чем 10-минутного отдыха, на одной и той же руке, 3 раза. Среднее значение АД в положении сидя принималось за его уровень на данном визите.

Суточное мониторирование артериального давления проводили с использованием валидированного прибора «Microlife WATCH BP03» по стандартной методике, при которой автоматическая регистрация АД осуществлялась с интервалом 15 минут днем (с 7:00 до 23:00 часов) и 30 минут ночью (с 23:00 до 7:00 часов). По окончании мониторинга данные анализировались с помощью пакета фирменных программ в случае не менее 85% достоверных измерений. С учетом дневниковых записей пациентов индивидуально устанавливались периоды «дня» и «ночи», которые соответствовали периодам бодрствования и сна. При проведении анализа оценивались среднее суточное, среднее дневное и среднее ночное систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и ЧСС, вариабельность дневного, ночного и суточного САД, ДАД и ЧСС и суточный индекс САД и ДАД.

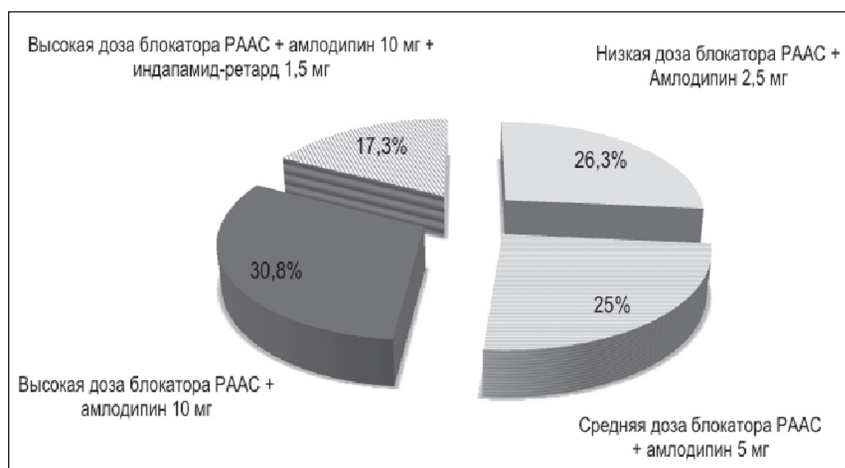
Измерение центрального артериального давления и скорости распространения пульсовой волны

Исследование выполнялось методом аппланационной тонометрии с помощью системы «SphygmoCor» (AtCor, Австралия) в утренние часы в период с 8:00 до 11:00 до приема антигипертензивных препаратов. Пациент находился в положении лежа после не менее чем 10 минут отдыха. Предварительно трижды проводили измерение клинического АД в положении лежа, используя для дальнейшей процедуры среднее значение. Датчиком Millar регистрировали пульсовую волну на лучевой артерии, которая с использованием трансформирующей функции программного обеспечения прибора автоматически преобразовывалась в кривую центрального давления в аорте. СРПВ измерялась с использованием того же прибора, путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и бедренной артериях одновременно с записью сигнала электрокардиографии в трех грудных отведениях. Каротидно-фemorальное расстояние измерялось как разница между расстоянием от яремной вырезки до пульсации бедренной артерии и расстоянием от пульсации сонной артерии до яремной вырезки в миллиметрах. На каждом визите проводилось не менее двух измерений, в последующем полученные данные усреднялись. Все измерения выполнялись одним врачом.

Лабораторное обследование

Для исследования проводился забор крови из локтевой вены большого утром, не менее чем через 12 часов после последнего приема пищи. Всем

Рисунок 2. Распределение больных по дозовым режимам (n = 52)



Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

больным во время визита включения выполнялись общеклинический и биохимический анализы крови, включавшие определение уровней креатинина, общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, НbА1с, калия, натрия, трансаминаз. В дальнейшем определяли креатинин, электролиты, концентрацию глюкозы. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с неосложненной АГ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Пробы крови для анализа отправляли в лабораторию «IN-VITRO».

В соответствии с критериями Российского кардиологического общества 2009 года дислипидемию определяли при наличии любого из указанных признаков: ОХС > 5,0 ммоль/л, ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин или ТГ > 1,7 ммоль/л [13].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8 с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Использовались процедуры описательной статистики. Данные приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. В связи с ненормальным распределением данных при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых переменных использовали критерий Уилкоксона. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовался критерий Пирсона хи-квадрат (χ^2). Для анализа взаимосвязей между показателями рассчитывался коэффициент

ранговой корреляции Спирмена. Для построения регрессионной модели проводился многофакторный пошаговый регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ. Для расчета пороговых величин, чувствительности и специфичности строили ROC-кривые в пакете программ IBM SPSS Statistics. Различия средних величин и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 52 пациентов анализ параметров артериальной ригидности проведен у 47. У 5 пациентов аппланационная тонометрия не выполнена из-за анатомических и конституциональных особенностей. Клинико-демографическая характеристика 47 пациентов, включенных в анализ, представлена в таблице 1. Большинство (61,5%) составляли женщины, средний возраст $58,9 \pm 9,0$ лет. Средняя продолжительность АГ составила 6,5 года, минимальная — 3 года, максимальная — 18 лет. Наиболее частыми факторами риска были абдоминальное ожирение (у 60% обследованных) и дислипидемия (у 32,7%).

На рисунке 2 представлено распределение больных в зависимости от доз препаратов на момент достижения целевого АД (прием был продолжен в течение дальнейших 8 месяцев).

Динамика клинического артериального давления

Исходное АД составило $163,4 \pm 8,1 / 100,9 \pm 4,2$ мм рт. ст. (минимальное САД 152 мм рт. ст., минимальное ДАД — 91,7 мм рт. ст.; максимальное САД 178 мм рт. ст., максимальное ДАД 108,7 мм рт. ст.), через 6 месяцев терапии $126,5 \pm 9,8 / 79,2 \pm 5,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходным). Через 14 месяцев уровень АД составил $123,7 \pm 9,7 / 76,8 \pm 6,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$ по сравнению с исходным, $p > 0,05$ по сравнению с уровнем через 6 месяцев).

Динамика центрального артериального давления и характеристик артериальной ригидности

Динамика показателей центральной пульсовой волны и артериальной ригидности представлена в таблице 2.

На фоне лечения отмечено значимое снижение САД, ДАД и пульсового давления (ПД) в аорте. Характеристики отраженной волны (давление прироста, индекс прироста, время отраженной волны) не изменились. Значимых изменений средних значений каротидно-феморальной СРПВ отмечено не было.

Таким образом, несмотря на достижение и поддержание целевого клинического АД и снижение

центрального АД, не было отмечено значимых изменений прямых и косвенных параметров артериальной ригидности.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ от 2013 года [2], признаком поражения органов-мишеней является каротидно-феморальная СРПВ > 10 м/с. Такой уровень исходной СРПВ зарегистрирован лишь у семи пациентов, в связи с чем сравнительный анализ по подгруппам не проводился. Дальнейший анализ проводили по индивидуальным нормативам: с учетом возраста и исходного уровня АД [12]. Согласно этим нормативам, нормальные значения каротидно-феморальной СРПВ выявлены у 12

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Значение (n = 52)
Возраст, годы	58,9 ± 9,0
Пол, м/ж, n (%)	20/32 (38,5/61,5)
Средняя продолжительность АГ, годы	6,5 ± 3,3
ИМТ, кг/м ²	26,9 ± 2,5
Курение, n (%)	10 (19,2)
Дислипидемия*, n (%)	17 (32,7)
Сахарный диабет, n (%)	6 (11,5)
ОХС, ммоль/л	5,6 ± 1,1
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,2 ± 1,6
HbA1c, %	5,8 ± 2,5
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	73,7 ± 12,2
СКФ (ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	93,7 ± 19,4

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; HbA1c — гликозилированный гемоглобин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * — согласно критериям Российского кардиологического общества 2011 года (холестерин липопротеинов низкой плотности > 3,0 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин, триглицериды > 1,7 ммоль/л).

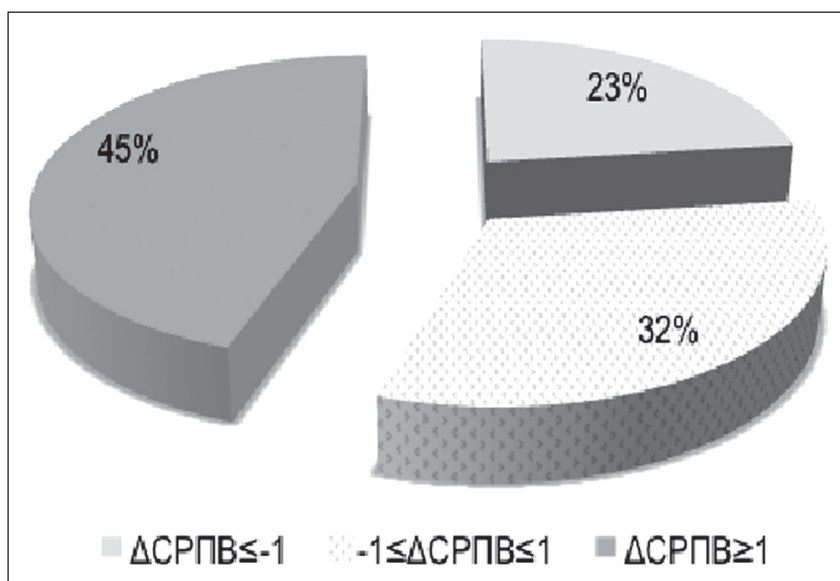
Таблица 2

ДИНАМИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ

Показатель	Значение	
	Исходно	Через 14 месяцев
САДао, мм рт. ст.	137,8 ± 17,3	125,2 ± 13,5*
ДАДао, мм рт. ст.	86,6 ± 12,0	80,3 ± 6,6*
ПДао, мм рт. ст.	51,4 ± 11,4	44,9 ± 11,5*
Прирост ПД, мм рт. ст.	124,5 ± 4,0	124,5 ± 11,2
Давление прироста ао, мм рт. ст.	15,9 ± 7,3	13,9 ± 6,3
ИП ДП/ПД@ЧСС 75, %	25,2 ± 9,6	25,2 ± 9,0
T _г , мс	137,6 ± 11,8	137,7 ± 19,1
СРПВ, м/с	12,9 ± 2,7	13,4 ± 1,9

Примечание: САДао — центральное систолическое артериальное давление; ДАДао — центральное диастолическое артериальное давление; ПДао — центральное пульсовое давление; ИП — индекс прироста; ДП — давление прироста, ЧСС — частота сердечных сокращений; T_г — время отраженной волны; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; * — p < 0,05 при сравнении с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по критерию Уилкоксона.

Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от динамики каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны



Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

(25,5%) пациентов (средняя СРПВ $10,0 \pm 1,5$ м/с), повышенные — у 35 (74,5%) пациентов (среднее СРПВ $13,8 \pm 2,4$ м/с). Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим и гемодинамическим параметрам. Группа повышения СРПВ характеризовалась менее выраженным снижением АД и ЧСС в ночное время на последнем визите (суточный индекс (СИ) САД 9,9% по сравнению с 15,6% в группе нормальной СРПВ; СИ ДАД 14,8% по сравнению с 20,7% и СИ ЧСС 11,7% по сравнению с 21,7%, $p < 0,05$). Проведенный однофакторный анализ подтвердил наличие обратной взаимосвязи между исходной СРПВ и показателями СИ САД, ДАД и ЧСС ($r = -0,4, -0,4$ и $-0,5$ соответственно). Однако многофакторный регрессионный анализ не выявил значимых предикторов увеличения СРПВ выше индивидуального уровня.

Индивидуальный анализ каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны

Учитывая отсутствие значимых изменений СРПВ и ее широкую вариабельность (исходная СРПВ составила от 7,6 до 19,2 м/с, медиана 12,2 м/с; достигнутая — от 9,9 до 17,4 м/с, медиана 13,4 м/с), несмотря на длительный контроль АД, был выполнен анализ индивидуальных данных пациентов, который позволил выявить 3 варианта изменения СРПВ на фоне лечения: 1) снижение СРПВ ≥ 1 м/с от исходного, 11 (23%) пациентов; 2) отсутствие изменений СРПВ (модуль различия между исходной и достигнутой СРПВ < 1 м/с) — у 15 (32%) пациентов и 3) повышение СРПВ ≥ 1 м/с от исходного значения — у 21 (45%) (рис. 3).

Группы, выделенные в зависимости от динамики СРПВ, были сопоставимы по основным клинико-

Таблица 3

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ КАРОТИДНО-ФЕМОРАЛЬНОЙ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатель	$\Delta\text{CFPWV} \leq -1$ (n = 11)	$-1 \leq \Delta\text{CFPWV} \leq 1$ (n = 15)	$\Delta\text{CFPWV} \geq 1$ (n = 21)
Пол, м/ж, n (%)	4 (36)/7 (64)	5 (33)/10 (67)	10 (48)/11 (52)
Возраст, годы	$59,8 \pm 7,18$	$62,1 \pm 8,1$	$56,3 \pm 10$
ИМТ, кг/м ²	$25,6 \pm 2,62$	$27,5 \pm 2,2$	$26,6 \pm 2,4$
Продолжительность АГ, годы	$7,1 \pm 3,8$	$5,3 \pm 2,6$	$6,6 \pm 2,9$
Сахарный диабет, n (%)	2 (18)	2 (13)	2 (10)
Дислипидемия, n (%)	7 (64)	9 (60)	10 (58)
Курение, n (%)	1 (9)	4 (27)	3 (15)
Абдоминальное ожирение, n (%)	5 (45)	10 (67)	11 (55)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия.

демографическим характеристикам. Обращает на себя внимание то, что в группе со снижением СРПВ курил только 1 пациент (табл. 3).

Между выделенными группами не было выявлено значимых различий по исходному и достигнутому клиническому АД, а также по выраженности его снижения по сравнению с исходным уровнем. В группе со снижением СРПВ клиническое АД снизилось с $154,8 \pm 7,3 / 91,7 \pm 10,2$ до $128,4 \pm 7,26 / 80,1 \pm 4,55$ мм рт. ст., ЧСС — с $76,2 \pm 8,9$ до $67,8 \pm 8,9$ уд/мин; в группе с неизменившейся СРПВ АД снизилось со $152,7 \pm 12,1 / 92,3 \pm 8,3$ до $125,6 \pm 11,4 / 79,2 \pm 6,5$ мм рт. ст., а ЧСС — с $78,3 \pm 13,2$ до $71,7 \pm 10,6$ уд/мин; в группе с повышением СРПВ АД уменьшилось со $149,3 \pm 8,1 / 91,7 \pm 6,04$ до $126,6 \pm 8,4 / 78,5 \pm 5,97$ мм рт. ст., а ЧСС с $75,8 \pm 10,9$ до $73,3 \pm 9,3$ уд/мин ($p < 0,05$ для всех значений АД и для ЧСС в группе снижения СРПВ по сравнению с исходным).

Частота достижения целевого АД через месяц лечения в группе повышения СРПВ была наибольшей, хотя различия были статистически незначимы (критерий Пирсона $\chi^2 = 3,5$, $p = 0,06$).

Группы были сопоставимы по исходным и достигнутым показателям среднего дневного, среднего ночного и среднесуточного АД при СМАД. В каждой группе отмечалось существенное сни-

жение этих параметров на фоне терапии (табл. 4). Частота скрытой неконтролируемой АД (среднее дневное АД при СМАД на заключительном визите $> 135/85$ мм рт. ст.) составила 27,3% для группы снижения СРПВ, 33,3% в группе с неизменившейся СРПВ и 57,1% в группе повышения СРПВ, однако эти различия были незначимы.

Таким образом, в отношении основных клинических характеристик больных (возраст, пол, сопутствующие факторы риска), АД в плечевой артерии при клиническом измерении и СМАД различий между группами, выделенными в зависимости от характера изменения каротидно-фemorальной СРПВ, выявлено не было. В группе повышения СРПВ доля пациентов со скрытой неконтролируемой АД была выше, но эти различия не достигали статистической значимости.

Однако анализ динамики параметров центральной пульсовой волны позволил выявить различия между группами. У пациентов со снижением СРПВ и тех, у кого СРПВ не изменилась, отмечалось существенное снижение центрального САД, ДАД и ПД, тогда как в группе повышения СРПВ не отмечено значимой динамики этих показателей. Анализ исходной СРПВ показал, что у больных со снижением СРПВ и отсутствием ее динамики исходные САД и ПД в аорте, а также исходная

Таблица 4

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Параметр	$\Delta\text{СРПВ} \leq -1$ (n = 11)		$-1 \leq \Delta\text{СРПВ} \leq 1$ (n = 15)		$\Delta\text{СРПВ} \geq 1$ (n = 21)	
	Исходно	Через 14 месяцев	Исходно	Через 14 месяцев	Исходно	Через 14 месяцев
САД ₂₄ , мм рт. ст.	$138,6 \pm 14,9$	$124,8 \pm 12,1^*$	$133,8 \pm 15,9$	$121,9 \pm 12,3^*$	$132,0 \pm 8,4$	$126,9 \pm 9,4^*$
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	$83,5 \pm 8,2$	$74,9 \pm 5,2^*$	$78,8 \pm 10,0$	$72,5 \pm 6,5^*$	$80,9 \pm 6,1$	$76,8 \pm 6,3^*$
ЧСС ₂₄ , уд/мин	$71,3 \pm 7,5$	$68,9 \pm 10,0$	$67,8 \pm 7,2$	$68,7 \pm 10,1$	$68,9 \pm 8,1$	$67,9 \pm 7,5$
САД _{дн} , мм рт. ст.	$146,2 \pm 15,1$	$130,3 \pm 11,6^*$	$141,1 \pm 17,2$	$128,3 \pm 12,7^*$	$139,6 \pm 9,2$	$136,0 \pm 9,7^*$
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	$89,6 \pm 9,0$	$80,2 \pm 5,6^*$	$85,7 \pm 10,8$	$79,0 \pm 7,0^*$	$88,5 \pm 8,1$	$84,7 \pm 7,8^*$
ЧСС _{дн} , уд/мин	$77,2 \pm 8,3$	$73,5 \pm 12,8$	$73,4 \pm 7,4$	$73,8 \pm 10,0$	$75,4 \pm 9,3$	$73,9 \pm 9,2$
САД _н , мм рт. ст.	$131,0 \pm 15,5$	$119,3 \pm 14,0^*$	$126,5 \pm 15,3$	$115,5 \pm 13,0^*$	$124,4 \pm 11,1$	$117,8 \pm 11,5^*$
ДАД _н , мм рт. ст.	$77,4 \pm 8,3$	$69,6 \pm 6,4^*$	$71,8 \pm 9,6$	$65,9 \pm 7,3^*$	$73,3 \pm 7,5$	$69,0 \pm 6,8^*$
ЧСС _н , уд/мин	$65,5 \pm 7,0$	$64,4 \pm 8,2$	$62,2 \pm 8,3$	$63,6 \pm 11,1$	$62,3 \pm 8,7$	$61,8 \pm 7,6$
СИ САД, %	$10,7 \pm 4,6$	$8,7 \pm 6,4$	$10,6 \pm 4,3$	$9,8 \pm 5,7$	$10,5 \pm 7,8$	$13,8 \pm 6,7$
СИ ДАД, %	$13,8 \pm 6,4$	$12,9 \pm 7,4$	$15,7 \pm 5,1$	$16,1 \pm 6,8$	$15,7 \pm 9,3$	$18,2 \pm 7,9$
СИ ЧСС, %	$14,1 \pm 4,7$	$11,5 \pm 7,8$	$15,1 \pm 8,0$	$13,9 \pm 8,8$	$15,0 \pm 8,3$	$16 \pm 8,9$

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; САД₂₄ — среднесуточное систолическое артериальное давление; ДАД₂₄ — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ЧСС₂₄ — среднесуточная частота сердечных сокращений; САД_{дн} — среднее дневное систолическое артериальное давление; ДАД_{дн} — среднее дневное диастолическое артериальное давление; ЧСС_{дн} — средняя дневная частота сердечных сокращений; САД_н — среднее ночное систолическое артериальное давление; ДАД_н — среднее ночное диастолическое артериальное давление; ЧСС_н — средняя ночная частота сердечных сокращений; СИ — суточный индекс; * — $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по критерию Уилкоксона.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ТРЕХ ГРУППАХ**

Показатель	Δ СРПВ ≤ -1 (n = 11)		$-1 \leq \Delta$ СРПВ ≤ 1 (n = 15)		Δ СРПВ ≥ 1 (n = 21)	
	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное
САДао, мм рт. ст.	147,5 ± 12,0	125,1 ± 20,3 ^{xx}	141,7 ± 17,6	121,1 ± 10,3 ^{xx}	129,9 ± 16,1 ^{**<}	127,8 ± 10,5
ДАДао, мм рт. ст.	91,8 ± 9,2	79,9 ± 6,9 ^{xx}	86,3 ± 13,1	77,5 ± 7,3 ^{xx}	84,1 ± 11,3	83,0 ± 5,3
ПДао, мм рт. ст.	55,8 ± 10,8	45,2 ± 15,9 ^{xx}	55,5 ± 9,1	43,6 ± 7,8 ^{xx}	46,0 ± 11,6 ^{**<}	44,9 ± 10,9
ИП@ЧСС 75, %	27,4 ± 8,0	26,5 ± 10,5	27,3 ± 7,9	26,6 ± 8,0	22,7 ± 11,0	24,4 ± 9,3
Прирост ПД, мм рт. ст.	123,4 ± 16,3	122,5 ± 8,8	123,0 ± 11,7	125,5 ± 9,3	126,1 ± 15,4	124,3 ± 14,0
ДП, мм рт. ст.	18,0 ± 7,7	14,9 ± 8,2	17,5 ± 5,7	13,4 ± 4,6 ^{xx}	13,9 ± 7,9	13,8 ± 6,6
Тг, мсек	137,2 ± 7,2	134,4 ± 19,4	132,9 ± 8,3	134,9 ± 19,9	139,8 ± 12,9	141,0 ± 19,5
СРПВ, м/с	15,9 ± 2,5	13,0 ± 2,1 ^{xx}	13,6 ± 1,9 ^{**}	13,6 ± 1,9	10,9 ± 1,7 ^{**<}	13,4 ± 1,9 ^{xx}

Примечание: САДао — центральное систолическое артериальное давление; ДАДао — центральное диастолическое артериальное давление; ПДао — центральное пульсовое давление; ИП@ЧСС75 — индекс прироста, нормированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; ДП — давление прироста; Тг — время возврата отраженной волны; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ^x — $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями при проведении сравнительного анализа по критерию Вилкоксона, ^{**} — $p < 0,05$ по сравнению с Δ СРПВ ≤ -1 ; [<] — $p < 0,05$ по сравнению с $-1 \leq \Delta$ СРПВ ≤ 1 при проведении сравнительного анализа по критерию Манна-Уитни.

СРПВ были значительно выше, чем в группе с повышением СРПВ.

Во всех группах отмечены незначительные колебания индекса прироста, тенденция к увеличению времени отраженной волны и снижению давления прироста (табл. 5).

При проведении однофакторного анализа выявлены прямые корреляции между достигнутой СРПВ и возрастом ($r=0,5$), продолжительностью АГ ($r = 0,3$), наличием сахарного диабета ($r = 0,3$), ночным САД в конце периода наблюдения ($r = 0,4$) обратные корреляции с СИ САД исходно и в конце периода наблюдения, СИ ДАД в конце периода наблюдения ($r = -0,3$ для всех), $p < 0,05$ для всех.

Достигнутое центральное ПД было прямо взаимосвязано с возрастом ($r = 0,4$), продолжительностью АГ ($r = 0,4$), достигнутым средним дневным САД ($r = 0,3$), обратные связи установлены с исходным средним дневным ДАД ($r = -0,5$), исходным среднесуточным ДАД ($r = -0,4$), исходным СИ САД и ДАД ($r = -0,3$ и $-0,4$ соответственно), $p < 0,05$ для всех показателей. При проведении многофакторного анализа эта взаимосвязь сохранилась только для достигнутого среднего дневного САД ($\beta = 0,34 \pm 0,13$, $p = 0,01$).

ROC-анализ показал, что достигнутое среднее дневное САД выше 137,5 мм рт. ст. может свидетельствовать о повышении центрального ПД более 40 мм рт. ст. с чувствительностью 31 % и специфичностью 82 %, однако эти результаты не являлись статистически значимыми (площадь под кривой AUC = $0,51 \pm 0,09$, 95 % ДИ 0,32–0,69, $p = 0,96$).

Таким образом, несмотря на достижение и поддержание целевого клинического АД, выявлено неоднозначное изменение каротидно-фemorальной СРПВ: у 11 (23 %) пациентов она снизилась, у 15 (32 %) — не изменилась и у 21 (45 %) — повысилась. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, исходному и достигнутому клиническому АД и показателям СМАД. Группа повышения СРПВ характеризовалась большей частотой скрытой неконтролируемой АГ ($p > 0,05$). Значение снижения АД для уменьшения повышенной артериальной ригидности подтверждает, по крайней мере, три выявленные закономерности. Во-первых, пациенты со снижением СРПВ характеризовались более высокими исходными значениями СРПВ и центрального САД, ПД, что подтверждало более выраженную артериальную ригидность в этой подгруппе. Во-вторых, у этих пациентов отмечался параллелизм между снижением клинического АД, СРПВ и центрального САД и ПД на фоне лечения. В-третьих, в условиях равного контроля АД в плечевой артерии (клинического АД и средних показателей СМАД) маркером сохранения центрального ПД > 40 мм рт. ст. оказался уровень дневного САД $> 137,5$ мм рт. ст.

Анализ по терапевтическим режимам

Принимая во внимание неоднозначные изменения параметров артериальной ригидности при достижении и поддержании целевого АД и разнообразии дозовых режимов, мы проанализировали роль терапевтического фактора. Как указано выше,

к 6-му месяцу лечения пациенты, включенные в анализ, распределились по четырем дозовым режимам: низкая доза блокатора РААС / амлодипин 2,5 мг (26,9%), средняя доза блокатора РААС / амлодипин 5 мг (25%), максимальная доза блокатора РААС / амлодипин 10 мг (30,8%) и максимальная доза блокатора РААС / амлодипин 10 мг/индапамид SR 1,5 мг (17,3%). Пропорция пациентов, принимавших индапамид-ретард 1,5 мг, во всех подгруппах была сопоставима, поэтому была проанализирована частота различных дозовых режимов комбинации блокатора РААС и АК. При анализе режимов дозирования в подгруппах, выделенных в зависимости от варианта изменения СРПВ, выявлено, что в группе снижения СРПВ или без ее существенного изменения доля пациентов, принимавших максимальные дозы блокаторов РААС и амлодипина, была значительно выше (табл. 6).

При проведении корреляционного анализа по Спирмену были выявлены значимые обратные взаимосвязи между снижением СРПВ и дозами блокатора РААС ($r = -0,5$) и амлодипина ($r = -0,5$), $p < 0,05$. Многофакторный регрессионный анализ, в который дополнительно включали возраст, пол, наличие сахарного диабета, курение и исходное клиническое САД, подтвердил наличие значимых ассоциаций лишь с дозами блокатора РААС ($\beta = -0,5$, $p = 0,01$) и амлодипина ($\beta = -0,39$, $p = 0,01$).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что использование более высоких доз комбинации блокаторов РААС и амлодипина может иметь независимое от снижения АД значение для уменьшения СРПВ.

Обсуждение

Повышенная артериальная ригидность, бесспорно, является важным независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с АГ [3].

Снижению и достижению контроля АД уделяется максимальное внимание как к подходу, способному замедлить прогрессирование артериальной ригидности. Золотым стандартом оценки артериальной ригидности является определение СРПВ на каротидно-бедренной дистанции методом апplanationной тонометрии [4]. Нет единого мнения о роли каротидно-фemorальной СРПВ у пациентов с АГ: является ли она маркером эффективности терапии или лишь фактором риска осложнений? Поиск возможностей снижения артериальной ригидности сохраняет свою актуальность, так как этот показатель является одним из ключевых потенциально модифицируемых факторов, влияющих на выживаемость пациентов с АГ.

Объектом представленного исследования стали параметры артериальной ригидности во взаимосвязи с показателями СМАД у пациентов с неосложненной АГ, достигших целевого уровня АД на фоне терапии различными дозами блокаторов РААС и амлодипина с возможным добавлением индапамида-ретард — терапии выбора для снижения артериальной ригидности, согласно современным данным [4, 7, 15, 16].

Группа больных была представлена 47 пациентами с неосложненной АГ 1–2 степени, достигшими целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. к 6-му месяцу терапии. Особенностью проведенного исследования является детальный анализ изменений

Таблица 6

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ДОЗОВЫМ РЕЖИМАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

Дозы препаратов, мг	$\Delta\text{СРПВ} \leq -1$ (n = 11)		$-1 \leq \Delta\text{СРПВ} \leq 1$ (n = 15)		$\Delta\text{СРПВ} \geq 1$ (n = 21)	
	N	%	N	%	N	%
Низкая доза блокатора РААС / амлодипин 2,5 мг	1	9,1	4	26,7	9	42,9***<<
Средняя доза блокатора РААС / амлодипин 5 мг	2	18,2	1	6,7	6	28,6***<<
Высокая доза блокатора РААС / амлодипин 10 мг	8	72,7	10	66,7	6	28,6***<<
Индапамид-ретард 1,5 мг	4	36,4	3	20	2	9,5

Примечание: СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ** — значимость различий по сравнению с группой снижения скорости распространения пульсовой волны по критерию Пирсона $\chi^2 = 9,0$, $p < 0,05$; << — значимость различий по сравнению с группой неизменившейся скорости распространения пульсовой волны по критерию Пирсона $\chi^2 = 5,8$, $p < 0,05$.

каротидно-феморальной СРПВ с выделением групп снижения, повышения и отсутствия ее динамики на фоне лечения. В доступной литературе нам не встретилось аналогичного подхода к обработке данных, в связи с чем предпринятый анализ можно считать пилотным.

Несмотря на достижение целевого уровня АД всеми пациентами, изменение каротидно-феморальной СРПВ носило гетерогенный характер и в большинстве случаев имело тенденцию к ее повышению. При этом отмечено существенное снижение центрального АД и ПД и тенденция к снижению давления прироста и повышению времени возврата отраженной волны, косвенно свидетельствующих о снижении артериальной ригидности.

Одной из возможных причин выявленной общей тенденции к повышению СРПВ можно считать относительно небольшой период наблюдения (8 месяцев стабильной терапии). Кроме того, это отчасти воспроизводит результаты исследований ASCOT-CAFE и EXPLOR, показавших, что каротидно-феморальная СРПВ, являясь маркером сердечно-сосудистого риска, не всегда может служить критерием для оценки эффективности терапии в краткосрочном периоде. В упомянутых исследованиях, посвященных оценке параметров артериальной ригидности и их изменению на фоне терапии, изменения происходили в основном с косвенными характеристиками жесткости артериальной стенки, в то время как СРПВ менялась минимально и практически без значимых различий между режимами терапии. Так, в исследовании ASCOT-CAFE не было выявлено различий в степени снижения клинического АД и СРПВ в двух группах терапии, однако в группе амлодипин / тиазидный диуретик значения центрального ПД и индекса прироста были существенно ниже (43,4 против 46,4 мм рт. ст. и 25,3 против 31,9% соответственно, $p < 0,0001$), что позволяет думать о снижении артериальной ригидности [5]. Похожие результаты продемонстрированы и в исследовании EXPLOR: в ходе исследования отмечалось значимое снижение центрального ПД (на $5,51 \pm 0,65$ мм рт. ст. в группе амлодипин / валсартан и на $1,77 \pm 0,63$ мм рт. ст. в группе амлодипин / ателнолол) и индекса прироста (на $5,65 \pm 0,84$ и $2,81 \pm 0,84\%$ соответственно), в то время как СРПВ практически не изменилась ($0,98 \pm 0,18$ и $0,95 \pm 0,17$ м/с соответственно, $p = 0,92$) [6]. Поскольку каротидно-феморальная СРПВ считается АД-зависимым показателем, частично отсутствие различий объяснялось сопоставимым эффектом в отношении АД.

Традиционно считается, что артериальная ригидность является прямой функцией АД: так как

жесткость артерий увеличивается с ростом АД, теоретически любое вмешательство, направленное на его снижение, должно уменьшать и артериальную ригидность. На практике, как показало и наше исследование, часто бывает трудно различить АД-зависимое пассивное снижение артериальной ригидности и изменения артериальной стенки, к которым относят как немедленные эффекты, связанные с расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки, так и отсроченные, связанные с ремоделированием артериальной стенки. Последние включают в себя как немедленные эффекты, связанные с расслаблением гладкой мускулатуры сосудистой стенки, так и отсроченные, связанные с ремоделированием артериальной стенки и включающие изменения в соотношении и структуре коллагена и эластина и уменьшение толщины комплекса «интима-медиа» [17]. В литературе описано несколько вариантов динамики каротидно-феморальной СРПВ и АД на фоне лечения. К наиболее распространенным относятся их однонаправленное снижение, снижение СРПВ при незначительной динамике АД и снижение АД при отсутствии изменений СРПВ [18–20]. Изменения СРПВ следует обсуждать в тесной связи с другими гемодинамическими аспектами — такими, как АД, ЧСС и периферическое сопротивление [21]. Проведенный нами соответствующий анализ изменений АД и ЧСС не выявил различий между группами: АД достигло целевого уровня у всех пациентов, а ЧСС на фоне лечения существенно не менялась.

Повышение каротидно-феморальной СРПВ у значительной доли пациентов в нашем исследовании, вероятно, не отражает изменения стенки сосудов, а связано с так называемым «модулирующим эффектом» достижения целевого уровня АД на артериальную ригидность, оцениваемую по СРПВ, который заключается в том, что значения каротидно-феморальной СРПВ в ходе лечения стремятся к единой величине (в нашем исследовании — 13 м/с). Данный эффект может иметь важное значение для оценки эффективности лечения в отношении артериальной ригидности и, возможно, определения «целевой СРПВ».

Другой возможной причиной разнонаправленного изменения каротидно-феморальной СРПВ и АД в нашем исследовании можно считать АД-независимый эффект используемой антигипертензивной терапии. Известно, что влияние различных групп антигипертензивных препаратов на артериальную ригидность неодинаково: помимо фармакологических свойств оно зависит от продолжительности лечения, способов измерения артериальной ригидности и степени сниже-

ния АД [20]. Часто изменения артериальной ригидности нельзя полностью объяснить снижением АД: в этом случае говорят об АД-независимом эффекте препаратов. В основном, подобные эффекты вызывают блокаторы РААС в комбинации с тиазидными диуретиками и АК (комбинация, использовавшаяся в нашей работе), что подтверждается результатами ряда исследований, включая SAFE [5, 9, 22, 23].

В нашей работе выявлено дозозависимое изменение каротидно-фemorальной СРПВ: основным предиктором снижения СРПВ являлась высокая доза амлодипина и блокатора РААС. В литературе подобные эффекты описаны для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, влияние которых на свойства артериальной стенки наблюдается при более высоких дозах, чем необходимо для эффективного снижения АД у пациентов с АГ [21]. Это продемонстрировало исследование P. Boutouyrie, в котором АД-независимое снижение артериальной ригидности являлось дозозависимым и определялось дозой периндоприла [23].

Учитывая полученные в нашей работе результаты, пациентам с неосложненной контролируемой АГ можно рекомендовать рутинно проводить изменение артериальной ригидности и при выявлении повышения каротидно-фemorальной СРПВ выше индивидуального целевого значения проводить дальнейшую титрацию дозы блокатора РААС и/или амлодипина.

Ограничениями исследования являются малая выборка больных и небольшой срок наблюдения, недостаточный для оценки изменений артериальной ригидности.

Выводы

У пациентов с неосложненной АГ достижение целевого уровня АД обладает модулирующим эффектом в отношении артериальной ригидности, оцененной по каротидно-фemorальной СРПВ. Предиктором снижения каротидно-фemorальной СРПВ на фоне терапии является более высокая доза блокатора РААС и АК, что косвенно свидетельствует о проявлении их АД-независимых эффектов на сосудистую стенку. Проведенный нами анализ по сути является пилотным в данной области. Результаты требуют проверки в более крупных популяциях, с более продолжительным периодом наблюдения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [Russian society of arterial hypertension, Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].
2. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A et al. 2013 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). Eur Heart J. 2013;34:2159–2219.
3. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. 2002;39(1):10–15.
4. Laurent S., Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588–2605.
5. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113(9):1213–1225.
6. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination. The EXPLOR Study. Hypertension. 2010;55(6):1314–1322.
7. Asmar RG, O'Rourke ME, Mallion JM et al. Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination. J Hypertens. 2001;19 (4):15–20.
8. De Luca N, Asmar RG, London GM et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril / indapamide in hypertensive subjects. J. Hypertens. 2004;22(8):1623–1630.
9. Kum F, Karalliedde J. Critical appraisal of the differential effects of antihypertensive agents on arterial stiffness. Integr Blood Press Control. 2010;3:63–71.
10. Mäki-Petäjä KM, Wilkison IB. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. Curr Pharm Des. 2009;15 (3):290–303.
11. Boutouyrie P. The reference values for arterial stiffness collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. Eur Heart J. 2010;31 (19):2338–2350.
12. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67–74.
13. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, четвертый пересмотр. Российский кардиологический журнал. 2012;4: Приложение 1. [National guidelines on diagnosis and treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. Russian journal of Cardiology. 2012;4: Suppl 1. In Russian].
14. Safar M. De-stiffening drug therapy and blood pressure control. Integr Blood Press Control. 2010;3:1–9.
15. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. Am J Cardiovasc Drugs. 2001;1 (5):387–397.
16. Laurent S, Kingwell B, Bank A et al. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. Am J Hypertens. 2002;15:453–458.

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

17. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity — clinical applications. Paris: Elsevier. 1999. P. 9–43.

18. Asmar R. Pulse wave velocity. Principles and measurements. In Safar ME (ed). Arterial stiffness and pulse wave velocity — clinical applications. Paris: Elsevier. 1999. P. 25–53.

19. Asmar R. Pulse wave velocity and therapy. In Safar ME (ed). Arterial stiffness and pulse wave velocity — clinical applications. Paris: Elsevier. 1999. P. 143–157.

20. Topouchian J, Feighali RE, Pannier B et al. Arterial stiffness and pharmacological interventions — the TRAnscedent Arterial stiffNess Substudy (TRANS study). Vasc Health Risk Manag. 2007;3(4):381–388.

21. Lacourcière Y, Beliveau R, Conter HS et al. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. Can J Cardiol. 2004;20(8):795–799.

22. Ong KT, Delorme S, Pannier B. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens. 2011;29(6):1034–1042.

23. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M. Pharmacological modulation of arterial stiffness. Drugs. 2011;71(13):1689–1701.

Информация об авторах:

Троицкая Елена Алексеевна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России;

Кобалава Жанна Давидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России.



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. ПЛОСКИЙ И ГРИБНОУЮ. Атеросклероз, гипертония и другие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ: Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Доза препарата подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Противопоказан пациентам с креатинином сыворотки крови (СК) менее 60 мкмоль/л. Пациенты с почечной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ, к амлодипину или другим дигидропиридиновым диуретикам, или к любому другому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; почечная недостаточность, возраст до 18 лет; наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозогалактозная мальабсорбция. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Анафилактические реакции при проведении флуоресцентной лампы десенсибилизации. Следует временно прекратить терапию перед каждой процедурой. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Таким пациентам рекомендуется контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. При необходимости назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/артериальная стеноз/интерстициальная обструктивная кахексия/миопатия. С осторожностью. Сердечная недостаточность. С осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (СК менее 60 мкмоль/л) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина и необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевина и креатинина в сыворотке крови. Наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Печеночная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Печеночная недостаточность. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов следует прекратить прием препарата. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния. Эпизодические различия. У пациентов негнойной расе чаще, чем у представителей других рас развивается ангионевротический отек. Кашель. Судороги. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, неконтролируемыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия. Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипернатриемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВАМИ И КОМПОНЕНТАМИ ПИТАНИЯ: Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности или калийсберегающие средства. Препарат противопоказан во втором, третьем триместрах беременности. ОФЕРТИЛЬНОСТЬ: Обратное снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ: Исследования показали возможность развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Часто: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, прирывы крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, зуд, судороги, отек голени, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения, нарушение ритма, приливы, изменение ритма дыхания, сухость во рту, повышенная активность печеночных ферментов, гипотензия, депрессия, обмороч, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек языка, голосовых складок и/или гортани, ангина, аллергия, геморагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артриты, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, миктурия, учащенное мочеиспускание, нарушенные функции кишечника, гипонатриемия, боль в груди, чувство недомогания, боль, увеличение массы тела, снижение массы тела. Редко: сухость во рту, повышение концентрации билирубина. Очень редко: лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гиперкалиемия, периферическая невропатия, гиперпонию, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, эозинофильная пневмония, тахикардия, гипертония десни, гастрит, гепатит, мелкая полая активность печеночных ферментов, гипотензия, гипотензия или холестатический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экзfolиативный дерматит, фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Нечастотная частота: гипогликемия, повышение концентрации мочевина и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, гипернатриемия, острое нарушение ритма, экстравазация, синдром ПЕРЕДОВОЙ ФАРИНГОЛОГИЧЕСКОЕ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНОСТИ, периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин - ЕМК, производное дигидропиридина, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток по флакону из полипропилена, свободной дозаторной и пробой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковка) на российский предприниматель ООО «Сервиль» По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 флаконов в картонной подложке «лежачки» для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 1 флакону с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.