

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК НОВАЯ МИШЕНЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: ФОКУС НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ АМЛОДИПИНА И ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

Горбунов В. М.

В последнее время в научной литературе существенное влияние уделяется оценке ВАД на основе традиционных измерений АД («ВАД от визита к визиту»). Ретроспективный мета-анализ показал, что в когортах пациентов, перенесших инсульт, либо транзиторную ишемическую атаку (число больных не менее 2450) данный показатель был сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта. В исследовании ASCOT-BPLA вариабельность систолического АД «от визита к визиту» также оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. Прогностическое значение этого показателя не было поставлено под сомнение в процедуре многофакторного дисперсионного анализа с учетом основных факторов риска. В течение всего срока наблюдения в группе лечения амлодипином/периндоприлом ВАД была значительно ниже, чем в группе лечения атенололом/диуретиком, что ассоциировалось с меньшим риском ССО.

ВАД представляется новой перспективной мишенью антигипертензивной терапии. Статистически достоверное снижение этого показателя свидетельствует о стабильности достигнутого результата лечения и некоторых других благоприятных фармакодинамических эффектах. Наиболее убедительная доказательная база в этом отношении накоплена для комбинации амлодипина и периндоприла.

Российский кардиологический журнал 2012, 5 (97): 98-104

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, амлодипин, периндоприл.

Согласно доминирующей в настоящее время точке зрения риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больного с артериальной гипертензией (АГ) зависит, прежде всего, от абсолютного уровня артериального давления (АД); нормализация этого уровня приводит к снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и является основной целью антигипертензивной терапии. Исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что это положение относится не только к традиционному измерению по методу Короткова («золотой стандарт»), но и к оценке величины АД на основании усреднения результатов амбулаторных измерений [1, 2].

Подробное изучение последних показало наличие выраженных колебаний как в течение 24 часов, так и при более длительном наблюдении [3]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД многообразны (табл. 1). Часть из этих причин отражают возможные погрешности в измерении, и это дает повод относиться к ВАД как к «артефакту», «статистическому шуму», уменьшающему прогностическую ценность данных. Однако некоторые показатели ВАД, безусловно, имеют физиологическое значение и отражают функциональное состояние механизмов, регулирующих уровень АД. Эпизоды повышения сверх среднего уровня, а также избыточного снижения АД могут создавать дополнительный гемодинамический стресс для

ФБГУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия.

Горбунов В. М. – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vgorbunov@gnicpm.ru

АГ – артериальная гипертензия, АГП – антигипертензивный препарат, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, ВАД – вариабельность артериального давления, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД – систолическое артериальное давление, СКАД – самоконтроль артериального давления, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ARV_{24} – average real variability – способ расчета ВАД, учитывающий последовательность выполняемых измерений АД, NO – оксид азота, SD – стандартное отклонение от среднего.

Рукопись получена 31.08.2012

Принята к публикации 10.09.2012

сердца и сосудов, увеличивая риск поражения органов-мишеней АГ.

Современная классификация ВАД

Что же следует понимать под ВАД? Существуют разные подходы к определению. В узком смысле под ВАД понимают отклонения от кривой суточного ритма АД [4]. В зарубежной литературе часто встречается расширенное толкование понятия. Под этим термином могут описываться циркадные и другие ритмические изменения АД (вплоть до сезонных), а также иные характеристики СМАД. Современная классификация возможных изменений АД, не связанных с погрешностью в измерении, приведена в таблице 2.

Таким образом, под ВАД в настоящее время понимают, прежде всего, так называемые относительные показатели АД. Эти индексы могут рассчитываться на основании результатов любого из методов измерения АД (традиционные измерения, суточное мониторирование (СМАД), самоконтроль (СКАД)). Несмотря на известные ограничения (взаимосвязь ВАД со средним уровнем АД и возрастом) для всех методов измерения была показана независимая от усредненных величин АД прогностическая значимость ВАД [5–7].

Кратковременная ВАД определяется на основании СМАД. Простейшим показателем является стандартное отклонение от среднего (SD). Применяются также

Таблица 1

Факторы, влияющие на результаты измерения АД
(G. Stergiou, G. Parati, 2011)

Аспект	Факторы
Место измерения	Медицинское учреждение, рабочее место, амбулаторно, в домашних условиях
Время измерения	День, ночь, оценка степени ночного снижения АД; утро, вечер, оценка величины утреннего подъема АД, постприандиальное измерение
Лицо, производящее измерение	Врач, медсестра, техник, самостоятельное измерение, автоматическое измерение
Прибор	Ртутный, Анероидный, Осциллометрический, Смешанного типа
Поза	«Базальное» измерение, лежа, сидя, стоя, во время физической или интеллектуальной нагрузки.
Измерения	Первое измерение, первый день, первый визит, многократные измерения
Показатели	Среднее, ВАД, реактивность АД, Максимум АД

Таблица 2

Классификация возможных вариантов отклонений АД от среднего уровня (по G. Stergiou, G. Parati, 2011 с изменениями)

Показатели	
Вариабельность	Кратковременная: от измерения к измерению (СМАД)* Средней продолжительности: от дня к дню (СКАД)* Долговременная: от визита к визиту (традиционные измерения)* Сезонная (все методы измерения)
Нестабильность	Максимумы АД (все методы измерения)* Величина утреннего подъема АД (СМАД)*
Реактивность	Тесты с физической нагрузкой: изометрические и изотонические тесты*, холодовая проба и т.д. Тесты с интеллектуальной нагрузкой

Примечание: * – доказанная взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями или признаками поражения органов-мишеней АГ.

Сокращения: СМАД – суточное мониторирование артериального давления; СКАД – самоконтроль артериального давления.

более сложные методы анализа, целью которых является «очищение» ВАД от «наслоений» суточного ритма АД. Наиболее точным способом, возможно, является расчет «истинной средней ВАД» (average real variability, ARV_{24}). Этот индекс усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [8]. Согласно результатам анализа базы данных IDACO [9], ARV_{24} сохраняла прогностическую значимость в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска мозгового инсульта даже после добавления в модель анализа 24-часовых уровней АД (при анализе делалась поправка на пол, возраст, основные факторы риска и наличие АГТ). Основной методической проблемой, возникающей при использовании этих показателей, является их ограниченная информативность для стратификации риска. Даже наиболее «утонченный» показатель ARV_{24} объясняет лишь небольшой процент риска ССО при включении в модель 24-часовых величин АД [9].

В последнее время все большее значение придается оценке ВАД «день-день» (на основе СКАД) и, особенно, долговременной ВАД – от визита к визиту (на основе офисных измерений). Несмотря на внешнюю схожесть методов расчета, получаемые индексы отражают разные механизмы регуляции кровообращения и несут различную информацию, клиническая значимость которой еще недостаточно изучена. Так 24-часовая ВАД зависит в основном от нейрогуморальных механизмов; важную роль играют также факторы внешней среды и барорефлексы. С другой стороны, ВАД «день-день» и «от визита к визиту» в наибольшей степени связана со сложным взаимодействием различных

регуляторных механизмов и необходимостью организма реагировать на «вызовы» окружающей среды; приходится также иметь ввиду различия в условиях измерения АД.

В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД *средней продолжительности*, оценивавшейся на основании СКАД, ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [6]. Ограничением данного исследования является отсутствие результатов СМАД и офисных измерений АД.

Анализ *долговременной ВАД* возможен, если имеются сведения о результатах измерения АД как минимум на нескольких визитах пациента в клинику. Исследования по изучению прогностической значимости получаемых таким образом показателей ВАД проводились в течение последних 10 лет, однако полученные результаты были противоречивы ввиду существенных различий в методологии отдельных исследований [10]. P. Rothwell et al. [7] провели ретроспективный мета-анализ: были

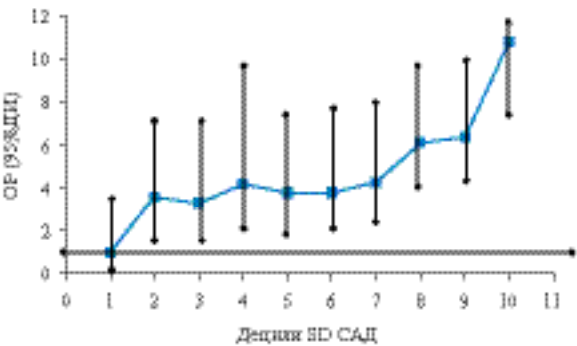


Рис. 1. Относительный риск инсульта в децилях SD САД по данным семи первых визитов в исследовании UK-TIA. Первая дециль является референсной.

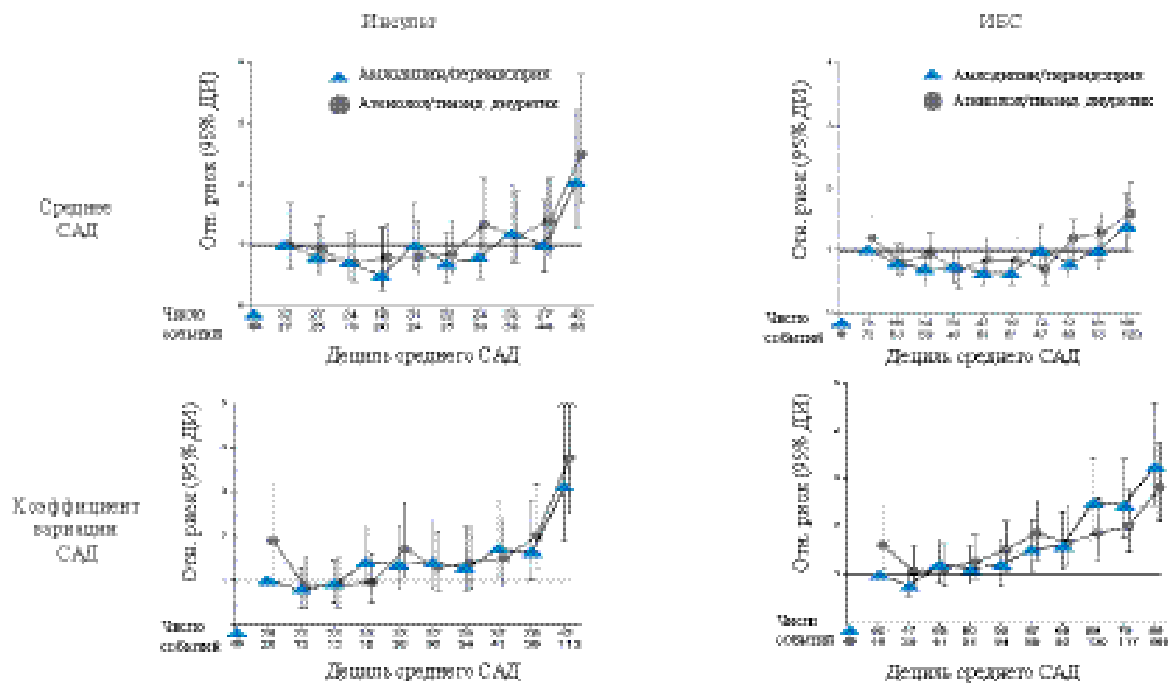


Рис. 2. Среднее САД, вариабельность САД и риски инсульта и ИБС в исследовании ASCOT-BPLA [29].

включены данные известного исследования ASCOT, а также более раннего исследования UK-TIA (United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial [11]). Последнее представляло из себя двойное слепое рандомизированное исследование аспирина (1200 мг vs. 300 мг vs. плацебо) у 2435 пациентов с недавней транзиторной ишемической атакой либо ишемическим инсультом, проходившее с 1979 по 1985 гг. Очевидно, что аспирин не влиял на ВАД. Чтобы избежать какого-либо влияния перенесенного инсульта на ВАД, анализ проводился только у 2006 пациентов, перенесших лишь транзиторную ишемическую атаку. В течение периода наблюдения АД измерялось каждые 4 месяца однократно. Сведения о случаях ССО и смерти документировались независимыми экспертами, которые не были осведомлены о результатах рандомизации и уровнях АД у больных.

Основные результаты, полученные при анализе данных UK-TIA, были протестированы на трех других аналогичных когортах. Первая когорта была взята из исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study, [12]), в котором 2500 больных были рандомизированы на прием активной терапии либо плацебо (поскольку активная терапия включала дипиридамол, в ретроспективный анализ была включена только группа плацебо). АД измерялось каждые три месяца в течение двух лет. Вторая когорта была сформирована на основе исследования Dutch TIA [13], в котором 3150 больных в случайном порядке получали различные дозы аспи-

рина. АД измерялось каждые 4 месяца; средний период наблюдения составил 2,6 года. Третья выборка была сделана из исследования ASCOT-BPLA [14] и включала 2011 пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе.

Для изучения нового показателя ВАД авторам мета-анализа [7] пришлось провести сложную предварительную статистическую обработку данных, целью которой было получение индексов, независимых от среднего уровня АД (аналогично вышеописанным специальным показателям СМАД). В каждой из когорт ТИА ВАД «от визита к визиту» была сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта (рис. 1). В то же время, прогностическое значение этой разновидности ВАД резко возрастало при увеличении числа обсервированных визитов. При учете лишь двух визитов (минимально необходимое количество для расчета ВАД) риск инсульта в квинтилях с наибольшей и наименьшей ВАД отличался в 1,25 раза, что было статистически недостоверно. В то же время, для 10 визитов аналогичный подсчет давал разницу в 15 (!) раз. Эти предварительные данные нашли подтверждение в ряде последующих крупных исследований. При анализе III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III, [15]) было показано, что высокая ВАД САД «от визита к визиту» связана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был

получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе и т.д.). Недавно было также показано прогностическое значение ВАД САД в отношении ранней смертности и повторного инсульта в когорте больных, перенесших инсульт [16].

ВАД как мишень антигипертензивной терапии

Из приведенных данных можно сделать вывод, что больные АГ должны быть защищены не только от повышенного уровня АД, но и от значительных его колебаний. Следовательно, снижение ВАД может быть одной из задач антигипертензивной терапии (АГТ). В то же время такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако, данные последних исследований [7, 17] вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали способность традиционных способов регистрации АД (СМАД и даже измерение клинического АД), при использовании соответствующих методов анализа данных, определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП).

Современные проблемы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно законченного исследования Y. Zhang et al., 2011 [17]. Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 месяца АГТ – программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: (прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард). Все три «активных» АГП вызывали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесартан, снижали ВАД. ARV₂₄ (см. выше) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и вариабельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной вариабельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

Еще более показательны результаты дополнительного анализа исследования ASCOT-BPLA [7]. Как известно, в него включались больные АГ в возрасте 40–79 лет с тремя или более факторами риска, но без ИБС. Каждый участник в случайном порядке получал одну из двух схем лечения: амлодипин с воз-

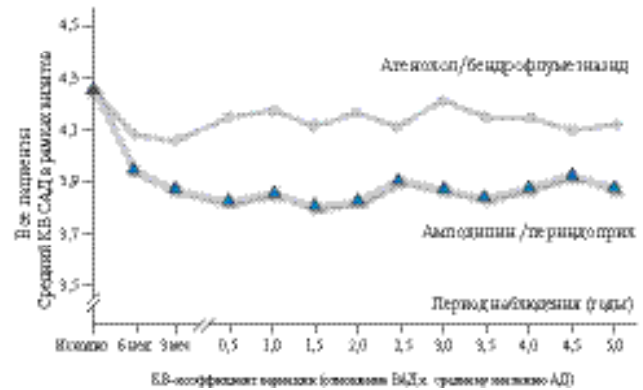


Рис. 3. Исследование ASCOT-BPLA: комбинация амлодипина и периндоприла снижает вариабельность АД

можным добавлением периндоприла либо атенолол, комбинирувавшийся при необходимости с диуретиком и препаратами калия. Целевые уровни АД составляли 140/90 мм рт.ст. в общей популяции и 130/80 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом. На каждом визите (исходно, через 6 недель, через 3 месяца, 6 месяцев и каждые 6 месяцев в дальнейшем) АД измерялось полуавтоматическим осциллометрическим прибором OMRON HEM-750 CP. В четырех центрах дополнительно проводилось СМАД с интервалами между измерениями 30 минут. Период наблюдения составил в среднем 5,5 лет.

ВАД САД «от визита к визиту» и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД (рис. 2). На рисунке видно, что риск обоих ССО более значительно возрастает в верхних децилях ВАД, чем в верхних децилях среднего АД). ВАД, оценивавшаяся на основании СМАД, была более слабым предиктором этих же ССО. По данным множественного логистического регрессионного анализа, ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курящих, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения атенололом оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно, ВАД «от визита к визиту» (и, следовательно, коэффициент вариации) в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения (рис. 3).

Возможно несколько механизмов влияния АГТ на ВАД. Во-первых, это взаимосвязь снижения ВАД и среднего уровня АД. Во-вторых, ассоциация с динамикой вариабельности ЧСС наводит на мысль о роли модуляции регуляторной функции симпати-

ческой нервной системы. Повышение ВАД может быть следствием подавления барорецепторного рефлекса. Снижение этой функции может приводить к избыточной ВАД под действием физических и психоэмоциональных нагрузок; в свою очередь, характер дыхания и ритмические колебания функционирования автономной нервной системы, опосредованные барорефлекторными механизмами, являются одним из основных факторов, определяющих величину ВАД. Чувствительность артериального барорефлекса и ВАД находятся в обратной взаимосвязи — т.е., чем больше ВАД, тем сильнее снижен регулирующий потенциал барорефлекса. Необходимо, конечно, подчеркнуть, что эти механизмы в большей степени относятся к ВАД, определяемой на основании СМАД. Наконец, в-третьих, снижение ВАД может ассоциироваться с улучшением показателей артериальной жесткости [17]; эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

Несомненно, цитированные исследования имеют свои ограничения. Взаимосвязь ВАД «от визита к визиту» при проведении АГТ и риска ССО была достаточно убедительно показана в дополнительном анализе данных ASCOT-BPLA. Однако требуются прямые доказательства того, что снижение ВАД теми или иными АГП может привести к снижению риска ССО в популяции.

Существуют также объективные трудности оценки динамики ВАД в рутинной практике, вызванные тем, что в реальных условиях применяются самые разные схемы лечения АГ, которые, в свою очередь, часто меняются по клиническим показаниям. Величина ВАД «от визита к визиту», несомненно, зависит и от приверженности лечению. В то же время необходимо подчеркнуть строго рандомизированный характер исследования ASCOT, который позволяет нивелировать влияние на результаты случайных факторов. Кроме того, к проблеме приверженности лечению можно подойти двояко. С одной стороны, низкая приверженность затрудняет объективную оценку фармакодинамических эффектов АГП. С другой стороны, высокая приверженность лечению (косвенным отражением которой является снижение ВАД «от визита к визиту») может быть одним из свидетельств эффективности той или иной схемы лечения АГ или комбинации АГП.

Таким образом, ВАД (индексы, определяемые на основании СМАД и особенно ВАД «от визита к визиту») является потенциально перспективной мишенью АГТ. В настоящее время наиболее серьезная доказательная база в отношении положительного влияния на эти показатели (взаимосвязь ВАД на фоне лечения и прогноза) имеется для комбинации амлодипина и периндоприла. Влияние различных АГП на ВАД нуждается в дальнейшем изучении.

Некоторые фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации Престанс (амлодипин и периндоприла аргинин)

В комбинации Престанс в снижении ВАД, по-видимому, в большей степени «участвует» амлодипин. По данным мета-анализа 389 клинико-фармакологических исследований, только антагонисты кальция (АК) и непетлевые диуретики достоверно снижают ВАД в целом. При этом снижение ВАД на фоне лечения антагонистами кальция было наиболее выражено: на 19% в сравнении с другими АГП ($p < 0,0001$) и на 24% — в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) [10]. Этот фактор может быть объяснением различий в профилактическом эффекте АГП в отношении инсульта при сопоставимом снижении среднего уровня АД [19]. Наиболее вероятным механизмом влияния АК на ВАД является влияние на периферическое сосудистое сопротивление: так, амлодипин вызывает вазодилатацию и, тем самым, увеличивает податливость (compliance) артерий, в то время как атенолол вызывает вазоконстрикцию [20]. Нельзя исключить также возможность структурного ремоделирования сосудов под действием амлодипина, однако быстрое уменьшение ВАД при лечении амлодипином в исследованиях ASCOT-BPLA и MRC не подтверждает эту гипотезу [21]. Некоторые другие благоприятные фармакодинамические эффекты амлодипина также могут быть объяснением снижения ВАД при приеме этого АГП. Так, АК III поколения улучшают эндотелиальную функцию посредством стимуляции секреции NO и восстановления баланса между АТ II и NO. У амлодипина этот эффект реализуется через локальную кининовую систему и рецептор-зависимый механизм брадикинина. Данный эффект не характерен для других АК (нифедипин, дилтиазем) [22].

Периндоприл, как и амлодипин, улучшает эндотелиальную функцию. Механизмом в данном случае является блокирование АТ II и деградация брадикинина, что способствует развитию эффектов NO [22]. Другим интересным свойством периндоприла, является влияние этого АГП на артериальную жесткость (ригидность). Косвенным проявлением этого эффекта может быть уменьшение долговременной ВАД. Снижение артериальной жесткости при длительном лечении периндоприлом связано с изменением соотношения эластиновых и коллагеновых волокон, т.е. с сосудистым ремоделированием (АТ II, как известно, стимулирует развитие коллагеновых волокон, гладкомышечных и эндотелиальных клеток). Одним из наиболее крупных исследований по изучению влияния АГТ на эластические свойства артерий является международное многоцентровое исследование COMPLIOR, в котором приняли участие 2187 больных с АГ [23]. В этом

наблюдательном исследовании периндоприл назначался в суточной дозе 4 мг (67% больных), при необходимости доза увеличивалась до 8 мг/сутки (22% пациентов) или препарат сочетался с индапамидом (11% больных). Длительность лечения составила 6 месяцев, при этом обязательным условием являлась нормализация АД при проведении указанного режима АГТ. Было установлено, что назначенная терапия вызывает не только достижение целевого уровня АД, но и достоверное снижение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), как показателя ригидности артерий. За время лечения СРПВ снизилась на 9%, а уровень АД — на 14 мм рт.ст., при этом не было выявлено корреляции между снижением АД и СРПВ. Таким образом, уменьшение СРПВ в ответ на проводимую терапию на основе периндоприла можно было лишь частично объяснить снижением АД (это предполагает независимый от АД механизм улучшения эластических свойств магистральных артерий).

Комбинация АК и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) является одной из наиболее рациональных в лечении АГ. Синергизм их антигипертензивного эффекта достигается за счет различного механизма вазодилатации: у ИАПФ он связан с уменьшением вазоконстрикторных эффектов АПГ и потенцированием действия брадикинина, стимулирующего продукцию NO; у АК — с уменьшением внутриклеточного кальция [24].

Высокую обоснованность комбинации АК и ИАПФ можно показать и при рассмотрении возможных побочных эффектов. Наиболее характерным побочным эффектом ИАПФ является кашель, сопряженный с повышенной активностью брадикинина. При этом периндоприл относится к ИАПФ, при приеме которых кашель наименее выражен. Добавление АК из группы дигидропиридинов позволяет уменьшить этот побочный эффект. Возможными механизмами «нивелирующего» действия АК являются подавление синтеза простагландинов либо влияние на центральную регуляцию кашлевого рефлекса через кальций-зависимые механизмы в проводящих путях солитарного тракта [22, 25]. С другой стороны, ИАПФ, нормализуя гидростатическое давление между прекапиллярами и посткапиллярами, уменьшают выраженность наиболее характерного побочного эффекта амлодипина — отеков в области лодыжек. Уменьшение количества и выраженности побочных эффектов повышают приверженность лечению. Так в крупном многоцентровом исследовании ПЕРСПЕКТИВА [26] после двух месяцев лечения фиксированной комбинацией Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) высокая приверженность лечению отмечалась у 64,8% больных (исходно — лишь у 13,8%). Косвенным отра-

жением повышения приверженности лечению, как уже было отмечено выше, может быть уменьшение ВАД «от визита к визиту».

Особенностью антигипертензивного эффекта комбинации амлодипина и периндоприла является снижение не только периферического, но и центрального аортального давления, продемонстрированное в исследовании ASCOT-CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation, [27]). Снижение центрального АД и ВАД можно считать основными, независимыми от динамики клинического АД, причинами преимуществ комбинации амлодипина/периндоприла перед комбинацией ателолола/бендрофлуметиазила в ASCOT-BBLA. Напомним, что эти преимущества заключались в достоверно меньшей частоте комбинированной конечной точки (смертность от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда и частота реваскуляризации), а также в меньшем относительном риске отдельных исходов на фоне первой схемы лечения [14].

Заключение

Каково же значение этих данных для практики? Несмотря на некоторые ограничения вышеприведенных исследований, посвященных новым аспектам анализа ВАД, можно полагать, что уменьшение этого показателя является благоприятным фармакодинамическим эффектом АГП. По мнению P. Rothwell [10], ВАД — интегральный индекс, отражающий многие проблемы, связанные с ведением больных АГ: утренний подъем АД, ортостатическая гипо- и гипертония, эпизоды повышенного АД при скрытой АГ. Все эти факторы обуславливают повышенный риск ССО. Более того, различия в риске инсульта в отдельных когортах (мужчины и женщины, представители европейской и африканской рас) могут объясняться именно величиной ВАД, а не среднего уровня АД [10, 29].

Влияние АГП на ВАД «от визита к визиту» (как, впрочем, и на центральное АД), строго говоря, не может быть точно зарегистрировано при рутинном обследовании. Тем не менее, в практической работе следует уделить особое внимание контролю стабильности достигнутого антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, повторные клинические измерения АД (а, возможно, также СКАД с помощью автоматических приборов и дневники самоконтроля АД) более информативны в этом отношении, нежели оценка ВАД на основании СМАД. В обеих группах исследования ASCOT-BPLA даже у больных с эффективным снижением АД ВАД оставалась важным фактором, влияющим на риск ССО. Итак, современная терапия АГ должна не только снижать АД, но и стабилизировать этот показатель на протяжении длительного времени. Фиксированная комбинация Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) в полной мере соответствует этому требованию.

Литература

- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
- Dolan E., Stanton A.V., Thom S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2008; 27:876–885.
- Mancia G., Ferrari A., Gregorini L. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104.
- Ragoza A.N., Nikolsky V.P., Oschepkova E.V. et al. 24-hour blood pressure monitoring (methodological aspects, Moscow, 1996, 36 p. (Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и соавт. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). М., 1996, 36 с.)
- Parati G., Faini G., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Res* 2006; 8: 199–204.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003; 23: 505–511.
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the international Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hyp Res* 2010; 33:757–766.
- Rothwell P. Does blood pressure variability modulates cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep* 2011; 13:177–186.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet*, 1987; 330:1351–54.
- The Dutch TIA Study Group, A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–66.
- Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf B. et al. For the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366:907–13.
- Muntner P., Schimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57:160–6.
- Geeganage C., Tracy M., England T. et al. TAIST Investigators. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure and variability) and early outcome after stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2011; 42:491–493.
- Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The NatriX SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011; 58:155–60.
- Debire H., Lacollec P., Chaoche-Teyara K. et al. Relationship between arterial distensibility and low-frequency power spectrum of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:98–106.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of α -blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469–80.
- Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
- Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefits of the perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovascular therapy and prevention*, V.9., N 8, 2010, pp. 55–62. (Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 8:55–62).
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al; "Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study", *J Hypertens* 2001; 19 (4):813–818.
- Ferreri R. Optimizing the treatment of hypertensive and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12):3543–57.
- Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo controlled, double-masked, crossover study. *Curr Therap Res* 1999; 60 (3):121–8.
- Sirenko Yu. N., Radchenko A. D., Dzyak G. V. et al. Results of Open Trial on Evaluation of Antihypertensive Efficacy and Tolerance of Bi-prestarium Treatment in Patients with newly Diagnosed or Uncontrolled Arterial Hypertension (Primary Results of PERSPECTIVE Trial). *Arterial Hypertension*; 4 (12):7–19. (Сиренко Ю.Н., Радченко А.А., Дзяк Г.В. и соавт. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Би-Престариума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не Контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА). Артериальная Гипертензия 2010; 4 (12):7–19).
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113:1213–25.
- Duprez D.A., Jacobs Jr D.R., Lutsey P.L. et al. Race/ethnic and sex differences in large and small artery elasticity-results of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Ethn Dis*. 2009; 19:243–50.
- Poulter N.R., Sever P.S. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Third edition, 2011, p. 42.

Blood pressure variability as a new target for antihypertensive therapy: focus on the fixed combination of amlodipine and perindopril arginin

Gorbunov V.M.

The assessment of blood pressure variability (BPV) based on the office BP measurements ("visit-to-visit" BPV) has recently gained more attention. A retrospective meta-analysis demonstrated that in the cohorts of patients after stroke or transient ischemic attack ($n \geq 2450$), this parameter strongly and independently from mean BP levels predicted the risk of stroke. In the ASCOT-BPLA study, the "visit-to-visit" variability of systolic BP was a strong predictor of stroke and coronary events, as confirmed by the results of the multivariate regression analyses adjusting for conventional risk factors. Throughout the follow-up period, BPV values were significantly lower in the amlodipine/perindopril group, compared to the atenolol/diuretic group, which was associated with a reduced risk of cardiovascular complications.

BPV appears a promising new target for antihypertensive therapy. Statistically significant BPV reduction denotes the stability of the treatment effects and other beneficial pharmacodynamic effects. The most extensive evidence base exists for the combination of amlodipine and perindopril.

Russ J Cardiol 2012, 5 (97): 98-104

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, amlodipine, perindopril.

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.