

Оптимизация антигипертензивной терапии с позиции коррекции повышенной вариабельности артериального давления – дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений

Заключение Совета экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ)

Президиум Совета экспертов:

член-корр. РАМН Чазова И.Е. – председатель, проф. Карпов Ю.А., проф. Остроумова О.Д. – члены президиума Совета экспертов.

Состав Совета экспертов:

к.м.н. Авдоница Н.Г. (Санкт-Петербург), проф. Адашева Т.В. (Москва), к.м.н. Алехина О.Д. (Воронеж), к.м.н. Алмазова Е.В. (Рязань), к.м.н. Алферов П.К. (Белгород), к.м.н. Ахвердиева М.К. (Ростов-на-Дону), проф. Бабаева А.Р. (Волгоград), проф. Баранова Е.И. (Санкт-Петербург), к.м.н. Барбашина Т.А. (Курск), проф. Барсуков А.В. (Санкт-Петербург), д.м.н. Богачев Р.С. (Калининград), проф. Везикова Н.Н. (Петрозаводск), проф. Викторова И.А. (Омск), Востокова А.А. (Н. Новгород), проф. Галлявич А.С. (Казань), к.м.н. Гиоргадзе М.Л. (Воронеж), к.м.н. Глухова Т.В. (Ставрополь), к.м.н. Глуховской Д.В. (Санкт-Петербург), проф. Гоголашвили Н.Г. (Красноярск), к.м.н. Гольяпин Д.Б. (Ставрополь), к.м.н. Гомова Т.А. (Тула), проф. Горохова С.Г. (Москва), проф. Гороховская Г.Н. (Москва), к.м.н. Давыдов С.И. (Волгоград), к.м.н. Довголис С.А. (Москва), проф. Драпкина О.М. (Москва), к.м.н. Емельянов И.В. (Санкт-Петербург), к.м.н. Ерегин С.Я. (Ярославль), проф. Ефремушкина А.А. (Барнаул), к.м.н. Жданова О.Н. (Санкт-Петербург), к.м.н. Захарова В.Л. (Москва), к.м.н. Зонов О.А. (Киров), к.м.н. Ивахненко О.И. (Ставрополь), Ионова Т.С. (Саратов), проф. Кастанаян А.А. (Ростов-на-Дону), к.м.н. Кечеджиева С.Г. (Ставрополь), к.м.н. Кираков Д.А. (Волгоград), проф. Кисляк О.А. (Москва), Коваль А.П. (Брянск), д.м.н. Колодийчук Е.В. (Ставрополь), проф. Кореннова О.Ю. (Омск), проф. Кошельская О.А. (Томск), проф. Кравченко А.Я. (Воронеж), к.м.н. Красникова Н.В. (Саратов), проф. Краснова Ю.Н. (Иркутск), проф. Кузин А.И. (Челябинск), к.м.н. Кузьмин В.П. (Самара), проф. Куликов А.С. (Санкт-Петербург), проф. Лебедев П.А. (Самара), к.м.н. Леонова И.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Липченко А.А. (Екатеринбург), проф. Лифшиц Г.И. (Новосибирск), Лондон Е.М. (Ростов-на-Дону), проф. Лукичев Б.Г. (Санкт-Петербург), к.м.н. Лукьянов В.Ф. (Волгоград), Липатова Т.Е. (Саратов), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), Максимова О.Н. (В. Новгород), д.м.н. Мальчикова С.В. (Киров), проф. Марце-

вич С.Ю. (Москва), проф. Матюшин Г.В. (Красноярск), проф. Маянская С.Д. (Казань), к.м.н. Мелехов А.В. (Москва), проф. Мишина И.Е. (Иваново), проф. Мкртчян В.Р. (Москва), к.м.н. Мокеев А.Г. (Самара), проф. Морозова Т.Е. (Москва), проф. Невзорова В.А. (Владивосток), проф. Нечаева Г.И. (Омск), проф. Нифонтов Е.М. (Санкт-Петербург), проф. Онищенко Е.Ф. (Санкт-Петербург), проф. Орлова Н.В. (Москва), к.м.н. Павлова Ю.Ю. (Москва), проф. Палеев Ф.Н. (Москва), к.м.н. Пасоркина Т.В. (Калининград), доц. Петричко Т.А. (Хабаровск), проф. Петрова М.М. (Красноярск), к.м.н. Пилясова О.В. (Волгоград), проф. Пименов Л.Т. (Ижевск), проф. Подзолков В.И. (Москва), проф. Полтавская М.Г. (Москва), проф. Потешкина Н.Г. (Москва), проф. Привалова Е.В. (Москва), к.м.н. Пугачева Е.Л. (Санкт-Петербург), проф. Ребров А.П. (Саратов), к.м.н. Родионова О.В. (Челябинск), проф. Сердечная Е.В. (Архангельск), к.м.н. Сеницына М.Г. (Москва), проф. Скибицкий В.В. (Краснодар), к.м.н. Скрипченко А.Е. (Новокузнецк), проф. Соколов И.М. (Саратов), проф. Соколова Л.А. (Санкт-Петербург), к.м.н. Солгалова С.А. (Ставрополь), к.м.н. Спасенков Г.Н. (Пермь), проф. Стаценко М.Е. (Волгоград), проф. Столов С.В. (Санкт-Петербург), Суворченков В.В. (Липецк), к.м.н. Супрядкина Т.В. (Архангельск), к.м.н. Тавлуева Е.В. (Кемерово), проф. Тарловская Е.И. (Киров), проф. Ткачева О.Н. (Москва), к.м.н. Толпыгина С.Н. (Москва), к.м.н. Третьякова Н.А. (Благовещенск), Тюкалова Л.И. (Томск), проф. Тюрин В.П. (Москва), Феликсова Е.В. (Архангельск), к.м.н. Фендрикова А.В. (Краснодар), к.м.н. Фрейдлина М.С. (Екатеринбург), проф. Фролова Е.В. (Санкт-Петербург), проф. Хадзегова А.Б. (Москва), проф. Ховаева Я.Б. (Пермь), проф. Хозяинова Н.Ю. (Смоленск), к.м.н. Хрипунова И.Г. (Ставрополь), Череватый Г.Г. (Калуга), к.м.н. Чернявская Т.К. (Москва), проф. Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), проф. Чукаева И.И. (Москва), проф. Шарандак А.П. (Москва), проф. Шварц Ю.Г. (Саратов), проф. Шеметова Г.Н. (Саратов), Щербинина Е.В. (Н. Новгород), проф. Шкарин В.В. (Н. Новгород), к.м.н. Школьник Е.Л. (Москва), проф. Ющук Е.Н. (Москва), к.м.н. Яковлева Е.В. (Саратов), к.м.н. Якупова С.П. (Казань).

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – лидирующий фактор риска преждевременной смерти. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, она является причиной 12,8% (7,5 млн.) смертей во всем мире и 54% сердечно-сосудистых смертей [1].

С целью улучшения ведения пациентов с АГ в 4-й редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2010 г.) подчеркивается необходимость оценки общего сердечно-сосудистого риска и важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) [2]. В рекомендациях также определена стратегия антигипертензивной терапии у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов миокарда и инсультов): им необходимо уже на старте лечения назначать комбинированную антигипертензивную терапию, независимо от степени повышения АД. При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов.

Однако, несмотря на достигнутые в Российской Федерации в последние годы некоторые успехи в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, она всё еще остается высокой. Это диктует необходимость дальнейшего изучения факторов риска осложнений АГ.

Результаты ряда исследований, прежде всего ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm), свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего АД, является вариабельность АД, в связи с чем изучение этого параметра вызывает большой интерес [3, 4].

В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось по сравнению с исходным уровнем на 27,5/17,7 мм рт. ст.). Это снижение было достоверно более выраженным, чем в группе β-адреноблокатора и диуретика: среднее различие по систолическому АД (САД) составило 2,7 мм рт. ст., а по диастолическому АД (ДАД) – 1,9 мм рт. ст. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска коронарных событий составляет от 4 до 8%, а для инсульта – от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT применение амлодипина и периндоприла снижало риск коронарных событий на 14% и риск инсульта на 23% по сравнению с показателями при другом активном лечении [5].

Следовательно, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск. Одним из них и является благоприятное воздействие указанной комбинации на вариабельность АД.

Определение, классификация, методы диагностики вариабельности АД

Вариабельность АД – это колебания АД, превышающие физиологическую норму. Это относительные показатели

АД (индексы), которые могут рассчитываться на основании результатов любого из методов измерения АД (измерение АД на плече, суточное мониторирование АД (СМАД), самоконтроль АД (СКАД) пациентом). Для пациентов с АГ характерна повышенная ригидность артерий, которая приводит к снижению эластичности стенки, потере способности артерий сглаживать пульсовые волны и в конечном счете к повышению вариабельности АД [6].

Различают несколько видов вариабельности АД.

I. Краткосрочная вариабельность АД – изменения АД в течение короткого промежутка времени (минуты, часы).

1. Вариабельность АД в рамках визита (within-visit variability) – колебания АД на плечевой артерии при сравнении трех последовательных измерений в ходе одного визита к врачу. Другим методом для оценки этого вида вариабельности может служить СКАД.

2. Суточная вариабельность АД – колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, правильнее, в периоды сна и бодрствования) по данным СМАД, превышающие суточные физиологические колебания АД. Предельные допустимые значения для заключений о повышенной вариабельности АД в течение суток находятся в стадии разработки. В качестве временных нормативов вариабельности (SD) для пациентов с АГ сформированы (на основании оценки верхних пределов для нормотоников) следующие критические значения: для САД – 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь) [7]. Пациента относят к группе повышенной вариабельности АД при превышении хотя бы одного из четырех критических значений. Показатель вариабельности АД особенно чувствителен к количеству успешных измерений за время мониторирования – процент неудачных измерений должен быть <30 [7]. Вариабельность АД в течение дня (в период бодрствования) также можно оценить методом СКАД.

II. Среднесрочная вариабельность АД.

1. Вариабельность АД в разные дни (обычно 7 последовательных дней) (day-to-day). Чаще всего используется СКАД, однако может быть использован и метод измерения АД по Короткову (в основном у больных, находящихся в стационаре).

2. Вариабельность АД в разные недели (week-to-week). Определяется методом СКАД.

III. Долгосрочная вариабельность АД – изменчивость АД в течение длительных промежутков времени (недели, месяцы).

1. Вариабельность АД “от визита к визиту”, или между визитами: различия по величине клинического (“плечевое”) АД между визитами (visit-to-visit variability).

2. Вариабельность АД в разные сезоны (зима–весна–лето–осень). Наименьшие значения АД обычно определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее.

Вариабельность АД (любой из ее видов) определяется как стандартное отклонение (standard deviation – SD) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coef-

efficient of variation – CV), равный частному от деления SD на среднее значение АД. Однако, поскольку было установлено, что SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с уровнем АД, необходим коэффициент, который отражал бы изменчивость АД, но не зависел от его уровня [3]. Таким коэффициентом, в частности, является VIM – variation independent of mean (коэффициент вариации, независимый от средних значений) [3].

Прогностическая значимость вариабельности АД

Влияние повышенной изменчивости АД на риск развития осложнений при АГ (инфарктов миокарда и инсультов) было выявлено еще в 1990–2000-е годы, однако это касалось только изменчивости АД в течение суток [8, 9]. Прогностическое значение других видов изменчивости АД оставалось неясным.

В исследовании ASCOT у больных АГ было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда трех видов изменчивости АД – изменчивости АД в рамках визита, суточной изменчивости АД и изменчивости АД между визитами – и впервые предпринята попытка сравнить их прогностическую значимость [3]. Выявлено, что **изменчивость САД между визитами** была сильным достоверным предиктором развития инсульта (как ишемического (в большей степени), так и геморрагического) и инфаркта миокарда, независимым от изменений уровня САД за всё время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. **Долгосрочная изменчивость ДАД** (изменчивость между визитами) имела меньшее (хотя и достоверное) прогностическое значение, чем изменчивость САД [3].

Прогностическая значимость изменчивости САД между визитами была высокой для пациентов любого возраста, однако максимальной она была в наиболее молодой подгруппе (≤ 57 лет). Прогностическую значимость изменчивости САД между визитами в исследовании ASCOT оценивали также в зависимости от достигнутого на фоне антигипертензивной терапии уровня САД [3]. Установлено, что изменчивость САД между визитами была сильным предиктором риска инсульта и инфаркта миокарда во всех подгруппах, однако наибольшее прогностическое значение она имела в подгруппе больных с наименьшим достигнутым на фоне антигипертензивной терапии средним уровнем САД (менее 142,8 мм рт. ст.).

Недавно опубликованы результаты популяционного исследования NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), которое охватывает данные длительного наблюдения (в среднем 14 лет) 956 человек как с АГ, так и с нормальным АД в возрасте старше 20 лет: повышенная изменчивость САД между визитами ассоциировалась с повышенной общей смертностью [10].

Изменчивость САД в рамках визита – достоверный, хотя и слабый предиктор развития инсульта и инфаркта миокарда, что было впервые выявлено в исследовании

ASCOT [3]. Значимость изменчивости АД в рамках одного визита (краткосрочная изменчивость АД) уступала прогностической ценности изменчивости АД между визитами (долгосрочной изменчивости АД) [3]. Прогностическая значимость краткосрочной изменчивости, так же как и долгосрочной, была выше у пациентов с более низкими достигнутыми на фоне лечения значениями САД, а также у более молодых пациентов (≤ 57 лет) [3].

В исследовании ASCOT было подтверждено важное значение **изменчивости САД по СМАД** как предиктора цереброваскулярных и коронарных событий при АГ, хотя прогностическая значимость изменчивости САД в течение суток оказалась меньше, чем долгосрочной изменчивости САД [3].

По данным финского популяционного исследования, **изменчивость АД в разные дни** в общей популяции лиц среднего и пожилого возраста являлась достоверным предиктором сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных), а также общей смертности [11].

Прогностическое значение других видов изменчивости АД нуждается в изучении.

На сегодняшний день практически отсутствуют данные по распространенности высокой изменчивости АД (как изменчивости между визитами, так и других видов изменчивости) в популяции пациентов с АГ. Поэтому в настоящее время создается регистр изменчивости АД. Это международный проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год. В России исследование проходит под эгидой РМОАГ. Основные цели регистра включают в том числе количественное определение краткосрочной (в рамках визита) и долгосрочной (от визита к визиту) изменчивости АД в популяции больных АГ, изучение зависимости между изменчивостью АД и прогнозом пациентов с АГ за период наблюдения, оценку влияния антигипертензивной терапии на изучаемые виды изменчивости АД. Результаты данного регистра ожидаются в апреле–июне 2014 г.

Влияние антигипертензивной терапии на изменчивость АД

В крупнейшем метаанализе (2010 г.) при сравнении эффекта монотерапии антигипертензивными препаратами различных классов (антагонисты кальция, петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), β -блокаторы) и плацебо на долгосрочную изменчивость АД обнаружено, что только дигидропиридиновые антагонисты кальция и диуретики достоверно снижали изменчивость САД между визитами. Сходное, хотя и менее выраженное влияние было обнаружено и в отношении изменчивости ДАД [12, 13]. Применение более высоких доз дигидропиридиновых антагонистов кальция ассоциировалось с достоверно меньшей изменчивостью САД между визитами, тогда как использование более высоких доз β -блокаторов, напротив, – с достоверно большей ва-

риабельностью САД [13]. У диуретиков, ИАПФ и АРА дозозависимого эффекта в отношении вариабельности САД не выявлено [13].

Поскольку в настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии, гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций антигипертензивных препаратов на долгосрочную (visit-to-visit) вариабельность АД. При оценке эффекта добавления антигипертензивного препарата к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам было обнаружено, что значительное и достоверное снижение вариабельности САД обеспечивает только добавление к другим антигипертензивным препаратам дигидропиридиновых антагонистов кальция [13].

Тем не менее самое большое значение с позиций доказательной медицины имеет прямое сравнение влияния двух различных комбинаций антигипертензивных препаратов на вариабельность АД. В исследовании ASCOT сравнивали влияние комбинации антагониста кальция амлодипина с ИАПФ периндоприлом и комбинации β-блокатора атенолола с тиазидным диуретиком. Значения параметров, характеризующих вариабельность САД и ДАД, были достоверно ($p < 0,0001$) меньшими в группе амлодипина/периндоприла, чем в группе атенолола/тиазидного диуретика [4]. Полученные результаты ASCOT и описанного выше метаанализа позволяют предположить отсутствие у ИАПФ класс-эффекта в отношении вариабельности АД между визитами.

В исследовании ASCOT также установлено, что комбинация амлодипин/периндоприл достоверно снижала вариабельность САД в рамках визита, а комбинация атенолол/тиазидный диуретик не влияла на этот вид вариабельности САД [4]. При анализе данных ABPM substudy выявлено, что вариабельность САД и ДАД в дневные часы была достоверно меньше в группе амлодипина/периндоприла по сравнению с показателем в группе атенолола/тиазидного диуретика. Сходные тенденции обнаружены и в отношении вариабельности САД и ДАД в ночные часы [4].

Влияние другой антигипертензивной терапии на вариабельность в рамках визита и суточную вариабельность АД требует дальнейшего изучения с позиций доказательной медицины.

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания, одним из основных факторов риска которых является АГ, и их осложнения –

главные причины высокой заболеваемости и смертности в Российской Федерации. С целью улучшения ведения пациентов с АГ необходимо оценивать общий сердечно-сосудистый риск.

У больных с АГ вариабельность АД (разные ее виды, особенно долгосрочная вариабельность САД) является независимым предиктором коронарных событий и инсультов. Поэтому рекомендуется определение вариабельности АД в условиях реальной клинической практики как важного дополнительного фактора при изучении общего сердечно-сосудистого риска и критерия оценки эффективности лечения с позиции снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов миокарда и инсультов) у пациентов с АГ.

Для более эффективной профилактики кардио- и цереброваскулярных событий антигипертензивные препараты и их комбинации должны не только снижать уровень АД в плечевой артерии, но и уменьшать его вариабельность. Антигипертензивные препараты, а также их рациональные комбинации, прежде всего фиксированные, которые не только эффективно снижают АД, но и уменьшают его вариабельность, особенно долгосрочную, необходимо считать предпочтительными к назначению.

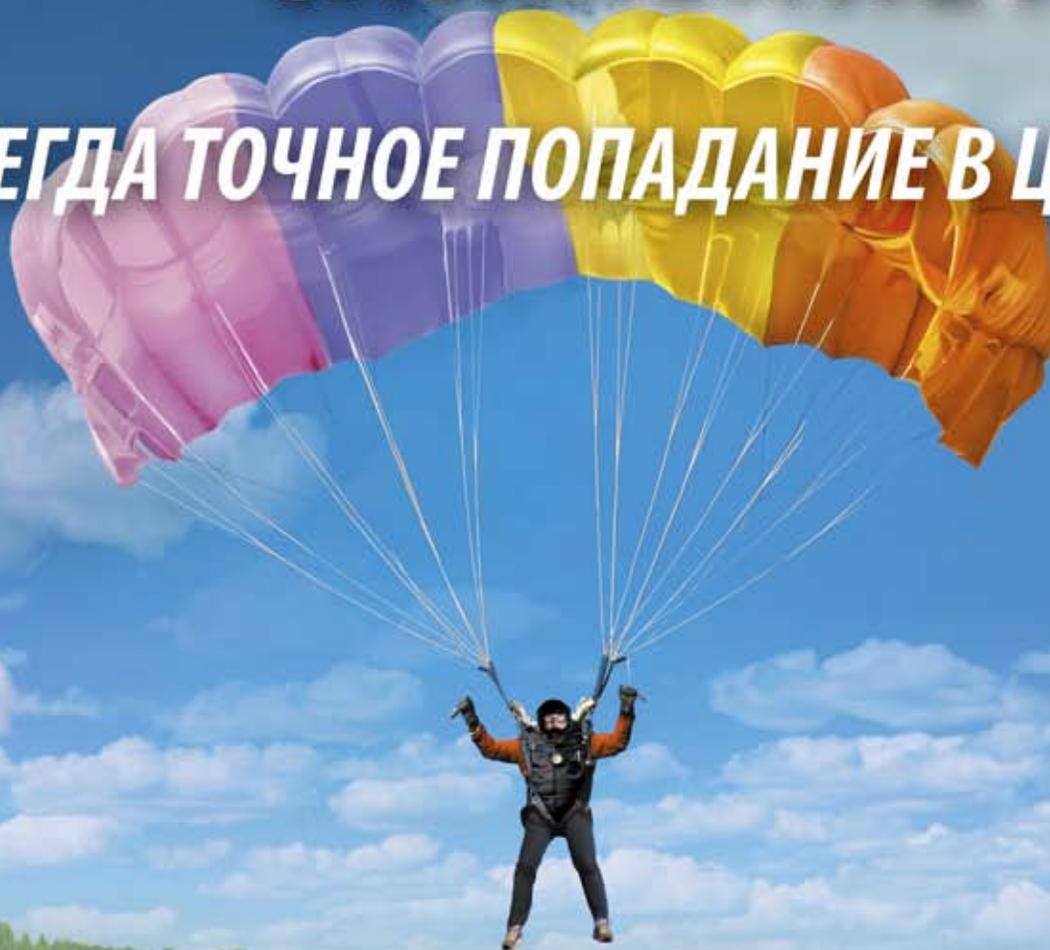
Адекватная антигипертензивная терапия в повседневной клинической практике в России – неотложная задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой смертности и повышения продолжительности жизни в Российской Федерации.

Список литературы

1. Mathers C. et al. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva, 2009.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5.
3. Rothwell P.M. et al. // Lancet. 2010. V. 375. P. 895.
4. Rothwell P.M. et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators // Lancet Neurology. 2010. V. 9. P. 469.
5. Dahlöf B. et al. // Lancet. 2005. V. 366. P. 895.
6. Oparil S. // Nat. Rev. Cardiol. 2011. V. 8. P. 74.
7. Порога А.Н. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии. Методические вопросы / Под ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. М., 2005.
8. Fratolla A. et al. // J. Hypertens. 1993. V. 11. P. 1133.
9. Parati G. et al. // J. Hypertens. 1995. V. 13. Suppl. 4. P. 527.
10. Muntner P. et al. // Hypertension. 2011. V. 57. P. 160.
11. Johansson J.K. et al. // Hypertension. 2012. V. 59. P. 212.
12. Webb A.J.S. et al. // Lancet. 2010. V. 375. P. 906.
13. Rothwell P.M., Webb A.J.S. // Stroke. 2011. V. 42. P. 2860. ●

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД

ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ



ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН + АМЛОДИПИН 1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.

Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01



Рег. заяв. № ЛРС-000836/10

На правах рекламы