

Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) на целевые уровни и вариабельность артериального давления (АД) по данным измерения на приеме у врача (ИПВ) и самоконтроля АД (СКАД) в группе из 483 человек популяции российской наблюдательной программы ПРЕВОСХОДСТВО, которым в большинстве случаев он назначен как замена ранее неэффективной моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материалы и методы. В субанализ включены данные 483 пациентов (возраст $57,9 \pm 10,8$ года; 34% мужчины) с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), как не леченные, так и получавшие антигипертензивную моно- или комбинированную терапию в составе свободных или фиксированных комбинаций 2–3 антигипертензивных препаратов и которым врачи в качестве коррекции антигипертензивной терапии решали назначить престанс. Период наблюдения составил 24 нед.

Результаты. На момент окончания исследования пациенты получали престанс в следующих дозах: 5/5 мг (34% пациентов), 10/5 мг (39,5%), 5/10 мг (3,9%), 10/10 мг (22%). В анализируемой группе больных исходное АД составило $160,0 \pm 8,8/92,6 \pm 7,4$ мм рт.ст., через 24 нед АД снизилось до $125,9 \pm 7,9/77,8 \pm 5,0$ мм рт.ст. (по сравнению с исходным $p < 0,001$). По данным СКАД утреннее АД достоверно ($p < 0,001$) снизилось со $147,0 \pm 13,3/85,6 \pm 7,2$ до $127,5 \pm 8,3/78,9 \pm 5,6$ мм рт.ст. через 24 нед. Аналогичные закономерности выявлены и для вечернего АД. Целевого АД по данным ИПВ достигли 93% больных, по данным СКАД — 78%. Вариабельность АД в разные дни по данным СКАД достоверно ($p < 0,001$) снизилась от 2-го к 5-му визиту: с $5,1 \pm 3,2/3,4 \pm 2,3$ до $2,7 \pm 2,0/2,3 \pm 1,5$ мм рт.ст.

Заключение. Назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин больным АГ уже в начале лечения, как и перевод с недостаточно эффективной моно- или комбинированной антигипертензивной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин — рациональный путь оптимизации терапии в условиях клинической практики, который обеспечивает снижение уровня и вариабельности АД по данным как ИПВ, так и СКАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, вариабельность артериального давления между визитами, вариабельность артериального давления в разные дни, самоконтроль артериального давления, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин, исследование ПРЕВОСХОДСТВО.

Effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlodipine on the level and variability of blood pressure according to its office visit-to-visit measurements and self-measurements at home: A subanalysis of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) program

O.D. OSTROUMOVA^{1, 2}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To study the effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlodipine (prestans) on the goal levels and variability of blood pressure (BP) according to its office visit-to-visit measurements and self-measurement (OVVM and SM) in a subgroup of 483 people from the population of the Russian observational SUPERIORITY program, most cases of whom are given the combination replacing the previously ineffective mono- and combination antihypertensive therapy (AHT).

Subjects and methods. The subanalysis included data on 483 patients (34% men) aged 57.9 ± 10.8 years with uncontrolled hypertension, who were both untreated and treated with antihypertensive mono- or combination therapy using a free or fixed-dose combination of 2–3 antihypertensive drugs and in whom the physicians decided to use prestans to correct AHT. The follow-up period was 24 weeks.

Results. At the end of the investigation, the patients received prestans in the following doses: 5/5 mg (34% of the patients), 10/5 mg (39.5%), 5/10 mg (3.9%), and 10/10 mg (22%). In the analyzed patient group, the baseline BP was $160.8 \pm 8.8/92.6 \pm 7.4$ mm Hg and dropped to $125.9 \pm 7.9/77.8 \pm 5.0$ mm Hg at 24 weeks ($p < 0.001$). According to SM, the morning BP significantly decreased from $147.0 \pm 13.3/85.6 \pm 7.2$ to $127.5 \pm 8.3/78.9 \pm 5.6$ mm Hg at 24 weeks ($p < 0.001$). The evening BP readings showed the similar trends. Target BP was achieved in 93 and 78% of the patients, as shown by OVVM and SM, respectively. According to SCM, the day-to-day variability of BP significantly decreased from $5.1 \pm 3.2/3.4 \pm 2.3$ Hg mm at Visit 2 to $2.7 \pm 2.0/2.3 \pm 1.5$ mm Hg at Visit 5 ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of the fixed-dose combination of perindopril arginine/amlodipine in hypertensive patients just at the beginning of treatment, by switching from insufficiently effective mono- or combination AHT to the fixed-dose combination of perin-

dopril arginine/amlodipine, is an effective way to optimize AHT in clinical practice, which lowers the BP level and variability, as evidenced by both OVVM and SM.

Keywords: hypertension, blood pressure variability, visit-to-visit blood pressure variability, day-to-day blood pressure variability, blood pressure self-measurement, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) study.

АГ — артериальная гипертензия
 АГП — антигипертензивные препараты
 АГТ — антигипертензивная терапия
 АД — артериальное давление
 АК — антагонисты кальция
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 БАБ — β-адреноблокатор
 БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка
 ДАД — диастолическое АД
 ДМАД — домашнее мониторирование АД
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИМТ — индекс массы тела

ИПВ — измерение АД на приеме у врача
 ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
 САД — систолическое артериальное давление
 СКАД — самоконтроль АД
 СМАД — суточное мониторирование АД
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ФК — функциональный класс
 ФР — фактор риска
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС — частота сердечных сокращений

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное в Российской Федерации сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ): ее распространенность достигает 43,4% [1]. Общепризнано, что АГ является основным фактором риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной недостаточности и смерти от ССЗ [2, 3]. При этом не вызывает сомнения, что между уровнем артериального давления (АД), особенно систолического, и риском развития осложнений существует прямая пропорциональная зависимость: чем выше АД, тем больше вероятность развития осложнений и смертность. Поэтому главной (хотя и не единственной) задачей в лечении больных АГ считают снижение АД до целевых уровней [2, 3].

Хотя измерение АД на приеме у врача (ИПВ) остается «золотым стандартом» скринингового обследования, диагностики и лечения больных АГ, в настоящее время общепризнано, что измерение АД вне лечебного учреждения, в том числе методом домашнего мониторирования АД (ДМАД), — важное дополнение к стандартному ИПВ [2, 3]. Результаты измерения АД в домашних условиях помогают гораздо точнее, чем результаты ИПВ, прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с АГ и более объективно оценивать результаты антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3].

В последние годы несколько независимых исследований показали, что риск развития ССЗ может зависеть не только от уровня, но и от повышенной variability АД [4–7]. Обнаружено, что повышенная variability АД (краткосрочная и особенно долгосрочная) является самостоятельным ФР развития и прогрессирования поражения сердца, головного мозга, почек и сосудов, а также сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [4–7].

Антигипертензивные препараты (АГП) разных классов и разные комбинации АГП не одинаково уменьшают variability АД. Так, в исследовании ASCOT-BLA [4, 8, 9], которое считают краеугольным в проблеме variability АД, обнаружено, что комбинация аmlодипин + периндоприл достоверно в большей степени уменьшала variability АД (во время визита, суточную и между визитами) по сравнению с комбинацией β-адреноблокатор (БАБ) + диуретик, что внесло существенный вклад в раз-

личия по влиянию на риск развития ИМ и инсульта в пользу комбинации периндоприл + аmlодипин. По данным метаанализа [10, 11], только добавление антагониста кальция (АК) к другим АГП приводит к снижению долгосрочной variability АД.

В последние годы значительно усилился интерес к variability АД в разные дни: установлена ее роль как ФР развития смерти от инсульта, ССЗ и от всех заболеваний [12, 13]. Однако возможности АГП и их комбинаций в снижении variability АД в разные дни пока изучены мало.

Все изложенное определило цель настоящего субанализа программы ПРЕВОСХОДСТВО.

Материалы и методы

В условиях клинической практики РФ запланирована и проведена национальная многоцентровая наблюдательная программа ПРЕВОСХОДСТВО — наблюдательная открытая неконтролируемая не интервенционная многоцентровая программа определения эффективности и переносимости лечения с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) у пациентов с АГ 1–2-й степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение.

Критерии отбора пациентов. Согласно критериям включения в программу приняли участие пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ, у которых зафиксирована недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт.ст.) или ранее пациенту АГТ не проводилась (клиническое АД 140–179/90–109 мм рт.ст.), имелось решение врача перевести пациента на престанс в силу недостаточной эффективности предшествующей АГТ или ее полного отсутствия и согласие пациента на участие в программе. В программу не включали пациентов, удовлетворяющих хотя бы одному

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГМСУ им. А.И. Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и профпатологии внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

из следующих критериев исключения: вторичные формы АГ, клиническое АД 180/110 мм рт.ст. и выше, ИМ, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения в последний год перед включением, ХСН III–IV функционального класса, прием 4 АГП и более при включении, сахарный диабет 1-го типа, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, заболевания с выраженными нарушениями функций внутренних органов (печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.), наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартанов или дигидропиридиновых АК, неспособность больного понять суть программы и следовать рекомендациями.

В качестве критериев оценки эффективности АГТ использовали основные критерии: динамика клинического и амбулаторного систолического АД (САД) в мм рт.ст., клинического и амбулаторного диастолического АД (ДАД) в мм рт.ст. (1–5-й визит), достижение целевых уровней клинического АД в целом у включенных больных и по отдельным группам, а также дополнительные критерии: число больных, достигших «целевого» САД (<140 мм рт.ст.) или среднего САД по данным самоконтроля АД (СКАД; <135 мм рт.ст.), число больных, у которых удалось достичь «целевого» ДАД (<90 мм рт.ст. или среднего ДАД по данным дневников пациентов по СКАД <85 мм рт.ст.).

Описание программы и режим назначения престанса. В ходе программы предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: 1-й — визит включения и начала терапии, 2-й — первый контрольный визит через 2 нед после начала терапии, 3-й — второй контрольный визит через 1 мес после начала терапии, 4-й — третий контрольный визит через 3 мес после начала терапии, 5-й — заключительный визит пациента к врачу через 6 мес после начала терапии. Следовательно, период наблюдения составил 6 мес. Доза престанса определялась лечащим врачом.

Программа проводилась в общей сложности в 48 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 233 врача, которые включили в программу в общей сложности 1014 пациентов. Первый пациент включен в августе 2015 г., последний пациент — в марте 2016 г., последний пациент завершил участие в исследовании в сентябре 2016 г. В итоге полностью условия протокола выполнены у 872 пациентов, включенных в исследование. Всем пациентам рекомендовано проведение СКАД по методологии, представленной в европейских рекомендациях по АГ (2013 г.) [2] в течение последних 7 дней перед визитом к врачу (2–5-й визит). В конечном итоге из 872 пациентов мы выбрали больных, удовлетворяющих следующим двум условиям: 1) заполнен дневник СКАД, т.е. перед каждым визитом пациента к врачу, начиная с визита 2, в дневник внесены данные по АД не менее чем по 3 дням подряд; 2) на каждом визите пациента к врачу АД измерено и данные внесены в карту. Из этих 872 пациентов эти два условия выполнены у 483.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета SPSS16.0. Для описания рассматриваемой популяции использовали описательную статистику, для оценки изменений отдельных характеристик пациентов в ходе терапии — критерий Стьюдента для парных выборок. В случае, если функция распределения рассматри-

Таблица 1. ФР включенных пациентов

| ФР | Абс. число | % |
|--|------------|------|
| Курение | 121 | 25,1 |
| Отягощенная по ССЗ наследственность | 167 | 34,5 |
| Гипергликемия натощак | 87 | 18 |
| Абдоминальное ожирение | 251 | 52 |
| Нарушение толерантности к глюкозе | 77 | 16 |
| Возраст (для мужчин старше 55 лет, для женщин старше 65 лет) | 189 | 39,1 |
| Дислипидемия | 294 | 60,9 |

ваемой характеристики отличалась от нормального распределения, применяли критерий Вилкоксона. Все используемые критерии двусторонние. Для всех используемых критериев уровень значимости 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm sd$.

Результаты

Характеристика больных. Всего в анализ результатов СКАД включенных 483 пациентов — 164 (34%) мужчины и 319 (66%) женщин в возрасте от 26 до 87 лет (средний возраст $57,9 \pm 10,8$ года). В возрасте 40–59 лет включены 244 (50,5%) человека, 60–69 лет — 152 (31,5%) и 70–79 лет — 50 (10,4%).

Средняя длительность АГ (с момента установления диагноза) составила $8,1 \pm 6,1$ года. При этом АГ диагностирована менее года назад у 14 (2,9%) пациентов, от года до 5 лет — у 24,8%, от 5 до 10 лет — у 37,5%, 10 лет и более — у 34,4%. На 1-м визите у 89,4% больных констатируется 2-я степень АГ, у 10,4% — 1-я степень АГ. Среди включенных пациентов преобладали больные с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ не менее 25, но менее 30 кг/м^2) или ожирением (ИМТ $>30,0 \text{ кг/м}^2$) — 44,3 и 32,5% соответственно; средний ИМТ $28,5 \pm 4,7 \text{ кг/м}^2$. В рассматриваемой группе пациентов средний уровень АД (САД/ДАД) на момент включения визите составил $160 \pm 8,8/92,6 \pm 7,4$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — $76 \pm 9,4$ уд/мин.

В табл. 1 представлены дополнительные ФР развития ССО, имевшиеся у включенных в данный субанализ пациентов. Обращает внимание высокая распространенность абдоминального ожирения и дислипидемии. У 46,2% больных одновременно имелись 3 ФР и более (от 3 до 6 ФР).

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) отмечено у 322 (66,7%) пациентов, изменения сетчатки по гипертоническому типу — у 314 (65%), микроальбуминурия/протеинурия — у 31 (6,4%).

Из важнейших сопутствующих ССЗ у пациентов рассматриваемой популяции была ишемическая болезнь сердца — у 108 (22,4%), в том числе стабильная стенокардия I–III функционального класса (ФК) у 67 (13,9%). Стабильная стенокардия III ФК на момент включения диагностирована у 1 (0,2%) пациента, в основном включенные больные имели стабильную стенокардию II ФК — 53 (11%). ИМ или инсульт в анамнезе отмечены в единичных случаях — по 18 (3,7%). ХСН I–II ФК констатирована на момент включения у 165 (34,2%) больных.

Таблица 2. Группы АГП, принимаемых при включении в программу ПРЕВОСХОДСТВО

| Группа АГП | Абс. число | % |
|---|------------|------|
| Ингибиторы АПФ | 239 | 49,5 |
| эналаприл | 132 | 27,3 |
| лизиноприл | 55 | 11,4 |
| периндоприл | 34 | 7 |
| рамиприл | 10 | 2,1 |
| другие (каптоприл, фозиноприл, зофеноприл) | 11 | 2,3 |
| Диуретики | 138 | 28,6 |
| индапамид | 77 | 15,9 |
| гидрохлоротиазид | 49 | 10,1 |
| торасемид | 8 | 1,7 |
| другие (спиронолактон, хлорталидон, фуросемид, эплеренон) | 6 | 1,6 |
| БАБ | 142 | 29,4 |
| бисопролол | 108 | 22,4 |
| метопролол | 18 | 3,7 |
| небиволол | 11 | 2,3 |
| другие (атенолол, карведилол, соталол) | 6 | 1,2 |
| БРА | 85 | 17,6 |
| лозартан | 58 | 12 |
| валсартан | 25 | 5,2 |
| другие (азилсартан, ирбесартан) | 2 | 0,4 |
| АК | 54 | 11,2 |
| амлодипин | 47 | 9,7 |
| нифедипин | 4 | 0,8 |
| другие (лерканидипин, верапамил, дилтиазем) | 3 | 0,6 |
| Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов | 4 | 0,8 |
| Фиксированные комбинации АГП | 43 | 8,9 |
| БРА + диуретик | 17 | 3,5 |
| Ингибитор АПФ + диуретик | 18 | 3,7 |
| Ингибитор АПФ + АК | 4 | 0,8 |
| БАБ + диуретик | 3 | 0,6 |
| БАБ + АК | 1 | 0,2 |

Примечание. Прием АГП отдельных групп указан в целом (в виде монотерапии и в составе фиксированных комбинаций). БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

До перевода на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) 367 (76%) пациентов уже принимали АГТ, из них на монотерапии 134 (27,8%), 2 АГП (в виде свободных или фиксированных комбинаций) принимали 172 (35,6%) пациента, 3 и более АГП — 61 (12,6%). Чаще всего ранее пациенты лечились ингибиторами АПФ, диуретиками и/или БАБ (табл. 2), из ингибиторов АПФ чаще других назначался эналаприл, из АК — амлодипин, из БАБ — бисопролол, из диуретиков — индапамид и гидрохлоротиазид, из БРА — лозартан, из фиксированных комбинаций — комбинация БРА или ингибитора АПФ с диуретиком. Отмеченные особенности предшествующей АГТ в программе ПРЕВОСХОДСТВО соответствуют клинической практике в РФ, о чем ранее

Таблица 3. Изменение АД и ЧСС на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин; n=483)

| Визит | САД, мм рт.ст. | ДАД, мм рт.ст. | ЧСС, уд/мин |
|-------|----------------|----------------|-------------|
| 1-й | 160,0±8,8 | 92,6±7,4 | 76,0±9,4 |
| 2-й | 144,7±12,6* | 85,6±7,4* | 73,6±8,1* |
| 3-й | 135,3±12,0* | 81,5±6,8* | 71,5±6,7* |
| 4-й | 129,8±9,8* | 79,3±5,9* | 70,1±6,4* |
| 5-й | 125,9±7,9* | 77,8±5,0* | 68,9±5,4* |

Примечание. * — различия достоверны (p<0,001) по сравнению с исходными данными (1-й визит).

сообщалось в публикациях о результатах крупных эпидемиологических исследований (ПИФАГОР IV, ЭССЕ-РФ), включавших раздел по фармакоэпидемиологии [14, 15].

Сопутствующая медикаментозная терапия указана в картах 248 (48,3%) пациентов. Статины принимали 130 (26,9%) больных, антиагреганты — 103 (21,3%), антикоагулянты — 3 (0,6%), нитраты — 10 (2,1%), триметазидин — 21 (4,4%), ивабрадин — 1 (0,2%).

На 1-м визите 203 (42%) больным фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) назначена в дозе 5/5 мг, 17 (3,5%) — в дозе 5/10 мг, 181 (37,5%) — в дозе 10/5 мг, 82 (17%) — в дозе 10/10 мг. В большинстве случаев врачи назначали престанс утром, однако 130 (26,9%) больным препарат назначен на вечерний прием.

Все пациенты рассматриваемой популяции завершили исследование в срок в соответствии с протоколом.

Динамика АД на фоне лечения престансом. После перевода на престанс, начиная со 2-го визита выявлено достоверное снижение САД и ДАД, а также ЧСС (табл. 3). Уже на 2-м визите 28,4% рассматриваемой выборки пациентов достигли целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст.), на 3-м визите — 59,2%, на 4-м визите — 79,1%, а в конце периода наблюдения (5-й визит) — 92,8%. Изменение дозы престанса в ходе исследования отражено в табл. 4. Из приведенных данных видно, что одновременно идут два встречных процесса: с одной стороны, у ряда пациентов суточная доза препарата увеличивается (этот процесс преобладает), с другой стороны, у других пациентов суточная доза уменьшается. Полученные результаты свидетельствуют, что в условиях клинической практики используются все дозировки престанса, и это позволило врачам индивидуализировать лечение и обеспечить высокий процент достижения целевого АД.

На каждом визите, начиная со 2-го (В2), врач должен был проанализировать заполненные дневники СКАД пациентов и оценить по приведенным в дневниках данным утренние и вечерние значения САД, ДАД и ЧСС. Динамика этих показателей представлены в табл. 5. И утренние, и вечерние значения САД, ДАД и ЧСС, согласно данным СКАД, статистически значимо уменьшаются на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим (p<0,001).

Целевое значение для АД при самоконтроле отличается от такового при ИПВ и составляет менее 135/85 мм рт.ст. [2, 3]. В программе ПРЕВОСХОДСТВО на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин) число пациентов, достигших целевых уровней АД по СКАД, неуклонно увеличивалось от 2-го визита (14,3%) к

Таблица 4. Изменение суточной дозы престанса (периндоприла аргинин/амлодипин) в ходе терапии

| Доза периндоприла/ амлодипина, мг | Визит | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 1-й | | 2-й | | 3-й | | 4-й | | 5-й | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 10/10 | 82 | 17,0 | 102 | 21,1 | 113 | 23,4 | 109 | 22,6 | 106 | 22,0 |
| 10/5 | 181 | 37,5 | 202 | 41,8 | 190 | 39,3 | 190 | 39,3 | 191 | 39,5 |
| 5/10 | 17 | 3,5 | 19 | 3,9 | 19 | 3,9 | 18 | 3,7 | 19 | 3,9 |
| 5/5 | 203 | 42,0 | 158 | 32,7 | 158 | 32,7 | 163 | 33,7 | 164 | 34,0 |
| 5/2,5 | 0 | 0 | 2 | 0,4 | 3 | 0,6 | 3 | 0,6 | 3 | 0,6 |

Таблица 5. Динамика САД, ДАД и ЧСС по дневникам самоконтроля пациентов

| Показатель | Визит | | | |
|----------------|------------|-------------|-------------|------------|
| | 2-й | 3-й | 4-й | 5-й |
| САД, мм рт.ст. | | | | |
| утреннее | 147,0±13,3 | 136,9±10,8* | 131,8±9,6* | 127,5±8,3* |
| вечернее | 145,2±13,9 | 135,9±11,0* | 131,2±10,0* | 127,5±8,3* |
| ДАД, мм рт.ст. | | | | |
| утреннее | 85,6±7,2 | 82,7±6,3* | 80,9±5,7* | 78,9±5,6* |
| вечернее | 84,4±6,9 | 81,9±6,0* | 80,3±5,5* | 78,6±4,8* |
| ЧСС, уд./мин | | | | |
| утреннее | 74,0±7,2 | 71,8±5,9* | 70,6±5,5* | 69,2±4,9* |
| вечернее | 74,5±7,1 | 72,3±6,3* | 71,2±5,7* | 69,6±5,2* |

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,001$) на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим.

Таблица 6. Изменение вариабельности САД и ДАД по данным СКАД на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин)

| Вариабельность АД, мм рт.ст. | Перед 2-м визитом | Перед 3-м визитом | Перед 4-м визитом | Перед 5-м визитом |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| САД | | | | |
| утреннее | 5,8±3,7 | 4,4±2,8* | 3,8±2,2* | 3,3±2,4* |
| вечернее | 5,8±3,8 | 4,4±2,8* | 4,2±3,2* | 3,4±2,4* |
| разница утро—вечер | 5,4±3,8 | 5,0±3,6* | 4,8±3,5** | 4,3±2,9* |
| вариабельность в разные дни | 5,1±3,2 | 3,9±2,3* | 3,5±2,1* | 2,7±2,0* |
| ДАД | | | | |
| утреннее | 3,9±2,8 | 3,4±2,4* | 3,0±2,2* | 2,8±2,1* |
| вечернее | 3,8±2,5 | 3,3±2,3* | 3,0±2,0* | 2,7±2,0* |
| разница утро—вечер | 3,4±2,6 | 3,5±2,6 | 3,4±2,4 | 3,0±2,5*** |
| вариабельность в разные дни | 3,4±2,3 | 2,8±2,0* | 2,5±1,7* | 2,3±1,5* |

Примечание. Различия достоверны по сравнению с результатами перед 2-м визитом: * — $p < 0,001$; ** — $p = 0,007$; *** — $p = 0,0058$.

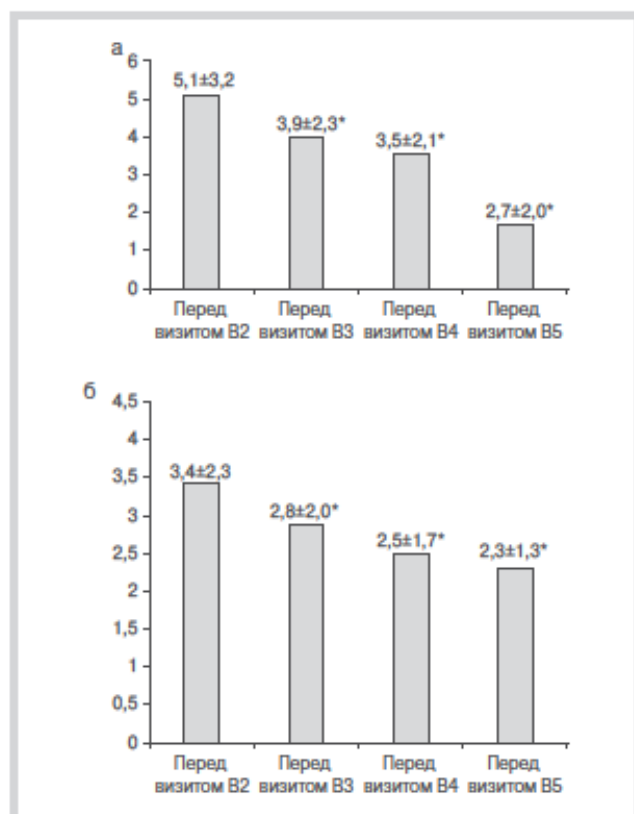
каждому последующему визиту (3-й визит 40,6%, 4-й визит 59,8%) и на заключительном 5-м визите составил 78,1%.

По дневникам СКАД пациентов нами оценен ряд параметров, характеризующих вариабельность АД (табл. 6; см. рисунок). Все три рассматриваемых параметра вариабельности САД и ДАД (вариабельность в разные дни, вариабельность утреннего АД и вариабельность вечернего АД) статистически значимо ($p < 0,001$) меньше на каждом визите, начиная с визита В3, по сравнению с визитом В2. Кроме того, на визите В5 зафиксировано достоверное уменьшение разницы в уровне САД между утренним и вечерним измерением.

Нами также оценено влияние терапии периндоприла аргинина/амлодипина на вариабельность САД между визитами (по ИПВ) для рассматриваемой группы пациентов из 483 человек. В период (В1—В3) вариабельность САД

составила $15,7 \pm 5,0$ мм рт.ст., а в период (В3—В5) достигла $3,8 \pm 2,5$ мм рт.ст.

В группе из 483 больных не отмечено нежелательных явлений, в том числе серьезных, ни у одного человека. Влияние терапии периндоприла аргинина/амлодипина на ряд биохимических показателей представлено в табл. 7. Так, содержание в плазме крови глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ТГ статистически значимо снижается на фоне терапии с применением периндоприла аргинина/амлодипина. Содержание в крови ЛПВП, напротив, статистически значимо увеличивается в ходе терапии. Все положительные изменения могут быть связаны с приемом исследуемого препарата, а могут быть обусловлены получаемой пациентами другой медикаментозной терапией. В частности, изменения липидного состава крови могут быть объяснены тем, что на момент включения в программу 27% пациентов получали статины.



Уменьшение вариабельности АД в разные дни под влиянием терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО).

а — вариабельность САД; б — вариабельность ДАД. * — различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с визитом B2.

Обсуждение

Общепризнано, что измерение уровня АД в домашних условиях — важнейшее дополнение к ИПВ [2, 3]. При этом подчеркивается, что для оптимизации динамического наблюдения СКАД эффективнее, чем суточное мониторирование АД (СМАД) [2]. Так, СКАД по сравнению со СМАД предоставляет данные за длительное время, позволяет оценить вариабельность АД в разные дни, более дешево, более доступно и его легче повторить [2]. Прогностическая значимость результатов домашнего измерения АД очень высока [2]. Так, домашнее АД сильнее, чем ИПВ, коррелирует с вызванным АГ поражением органов-мишеней, в частности с ГМЛЖ [16]. Ряд метаанализов проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют, что домашнее АД помогает гораздо точнее прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем ИПВ [17, 18].

Поэтому крайне важными представляются полученные в настоящем субанализе данные, что на фоне лечения престансом утренние и вечерние значения САД и ДАД, согласно данным СКАД, существенно и статистически значимо уменьшаются на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим, а целевой уровень АД по ДМАД в конце периода наблюдения отмечен почти в 80% случаев.

Таблица 7. Влияние терапии престансом (периндоприла аргинин/амлодипин) на биохимические показатели крови

| Показатель | Визит | | p |
|---------------------------|-----------|-----------|---------|
| | 1-й | 5-й | |
| Калий, ммоль/л | 4,2±0,5 | 4,3±0,5 | 0,051 |
| Натрий, ммоль/л | 139,7±5,6 | 139,6±4,8 | 0,876 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,2±0,8 | 5,03±0,64 | <0,001* |
| Креатинин, мкмоль/л | 84,5±14,7 | 82,6±13,0 | <0,001* |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,6±1,0 | 4,9±0,7 | <0,001* |
| ЛПНП, ммоль/л | 3,07±0,89 | 2,55±0,82 | <0,001* |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,36±0,47 | 1,43±0,49 | 0,007* |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,77±0,59 | 1,52±0,45 | <0,001* |

Примечание. ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Не следует также забывать, что стандартное измерение АД (ИПВ) остается «золотым стандартом» диагностики и лечения АГ [2, 3]. Поэтому особого внимания заслуживает то, что целевых уровней АД при ИПВ достигли 93% больных рассматриваемой в настоящем субанализе выборки. Перевод больных на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин уже начиная со 2-го визита приводил к значительному снижению САД и ДАД при ИПВ и в дальнейшем этот эффект увеличивался от визита к визиту. Следовательно, можно сделать вывод, что престанс в условиях клинической практики демонстрирует очень хороший антигипертензивный эффект, и это подтверждается данными как ИПВ, так и ДМАД.

В последние годы значительно вырос интерес к повышенной вариабельности АД как ФР развития ССО, церебральных и почечных осложнений, а также смерти от ССЗ [4–7]. Существуют разные виды вариабельности АД и, хотя общепризнанной классификации нет, обычно вариабельность подразделяют на краткосрочную и долгосрочную [19], хотя некоторые авторы выделяют и среднесрочную вариабельность АД [20]. Согласно различным классификациям вариабельность АД в разные дни относят либо к долгосрочной [19], либо к среднесрочной [20]. Вариабельность АД в разные дни определяется на основании результатов СКАД, в том числе отдельно для утренних и вечерних измерений [21, 22]. Повышенная вариабельность АД (САД и ДАД) в разные дни является независимым прогностическим фактором смерти от ССЗ, а повышенная вариабельность САД — инсульта [23]. Согласно результатам финского исследования [22] вариабельность САД и/или ДАД в разные дни, утреннего САД и ДАД, различия между утренними и вечерними значениями САД и ДАД являлись независимыми предикторами смерти от любых заболеваний и риска развития фатальных и нефатальных ССО. Выявлена также прогностическая значимость вариабельности ДАД в вечернее время в отношении общей смертности [22]. В свете изложенного крайне важным представляется, что терапия престансом в условиях клинической практики приводила к достоверному снижению всех параметров, характеризующих вариабельность АД по СКАД.

Прогностическая значимость вариабельности АД между визитами не вызывает сомнений [4, 5, 19, 20]. Результаты исследования NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Survey) [5] с участием 956 обследованных продемонстрировали, что вариабельность САД между визитами $>4,80$ мм рт.ст. ассоциируется с 57% повышением общей смертности. В настоящем субанализе зафиксировано, что лечение престансом позволяет достоверно снизить вариабельность САД между визитами до уровня менее 4,8 мм рт.ст. (в конце периода наблюдения она составила в среднем 3,8 мм рт.ст.). Снижение вариабельности САД между визитами на фоне лечения престансом обнару-

жено ранее и в других российских исследованиях, выполненных в условиях клинической практики [24, 25].

Заключение

Назначение престанса уже в начале лечения больным АГ, как и перевод пациентов с недостаточно эффективной моно- или комбинированной АГТ на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина (престанс), — рациональный путь оптимизации АГТ, который обеспечивает снижение уровня и вариабельности АД по данным как ИПВ, так и СКАД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oschepkova EV, Shal'nova SA, Yarovaya EB, Konradi AO on behalf of participants of the research. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;10:4-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens J*. 2013;31:1281-1357. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151>
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*. 2015;X(1):3-30. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;X(1):3-30. (In Russ.)].
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E., Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375:895-905. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
5. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. 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. *J Hypertension*. 2011;57:160-166. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162255>
6. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson ML, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman CW, Louis GT, Davis BR, and Oparil S for the ALLHAT Collaborative Research Group. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure and mortality: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):329-338. <https://doi.org/10.7326/M14-2803>
7. Tai C, Sun Y, Dai N, Xu D, Chen W, Wang J, Protogerou A, van Sloten TT, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability: a meta-analysis of 77,299 patients. *J Clin Hypertens. (Greenwich)*. 2015;17(2):107-115. <https://doi.org/10.1111/jch.12484>
8. Dahlöf B., Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
9. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology*. 2010;9:469-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)
10. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:906-915. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60235-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60235-8)
11. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke*. 2011;42:2860-2865. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566>
12. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate The Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012;59:212-218. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
13. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, and Imai Y. Home Blood Pressure Variability as Cardiovascular Risk Factor in the Population of Ohasama. *Hypertension*. 2013;61(1):61-69. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138>
14. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимова Э.Э., Смирнова Е.П., Белоусов Д.Ю. и группа исследователей (аналитическая группа исследования ПИФАГОР). Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12(3):11-18. [Leonova MV, Belousov IuB, Shteinberg LL, Alimova EE, Smimova EP, Belousov DYu and group of

- researchers analytical group of PIFAGOR IV study. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):11-18. (In Russ.).
15. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А. И.А., Чазова И.Е., Шлякто Е.В. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. [Boyotsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova Y.V., Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Chazova IE, Shlyakhto EV. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
 16. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:1289-1299. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283531eaf>
 17. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*. 2010;55:1301-1303. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150771>
 18. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449-456. 104. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19:801-807. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4aed>
 19. Chenniappan M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2015;63:47-53.
 20. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>.
 21. Горбунов ВМ. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(6):810-818. [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacother. Card*. 2012;8(6):810-818. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818>
 22. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study. *Hypertension*. 2012;59:212-218. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
 23. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. 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. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>
 24. Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):9-16. [Ostroumova OD. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):9-16. (In Russ.)].
 25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ходорович Н.А. от имени врачей — участников программы КОНСТАНТА. Оптимизация лечения больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике: роль фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (результаты российской наблюдательной программы КОНСТАНТА). *Терапевтический архив*. 2015;3:66-70. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YUV, Khodorovich NA on behalf of physicians participating in the CONSTANTA program. Optimization of treatment in hypertensive patients in real clinical practice: Role of a fixed-dose perindopril A and amlodipine combination (Results of the Russian observational CONSTANTA trial). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;3:66-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587366-70>

Поступила 07.06.17