

Остроумова О.Д. 1,2 , Кочетков А.И. 1 , Араблинский Н.А. 3 , Шаталова Н.А. 4 , Романовский Р.Р. 5 , Кириченко А.А. 1

- ¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
- ² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
- ³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
- ⁴ ГАУЗ МО «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации», Московская обл., Звенигород, Россия
- ⁵ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления?

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой один из важнейших факторов риска развития инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульта, когнитивных нарушений и деменции, а также хронической болезни почек. В настоящее время особое внимание уделяется повышенной вариабельности артериального давления (ВАД) как новому фактору риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Имеющаяся доказательная база клинических исследований свидетельствует о важности снижения не только непосредственно артериального давления, но и повышенной ВАД, так как это обеспечивает существенное улучшение прогноза и снижение риска развития осложнений для пациентов. Данная позиция закреплена в согласительных документах по ведению пациентов с АГ. Среди антигипертензивных препаратов уникальной способностью снижать все типы ВАД (межвизитную, междневную, суточную) обладает фиксированная комбинация (ФК) амлодипин/периндоприл, которая, согласно действующим клиническим рекомендациям, относится также к ФК первой линии, показанным к назначению большиству пациентов с АГ. Отличительной особенностью ФК амлодипин/периндоприл является большое количество данных, полученных в исследованиях, проведенных в условиях повседневной клинической практики, в которых подтверждена как ее высокая антигипертензивная эффективность, так и способность снижать повышенную ВАД. В связи с этим ФК амлодипин/периндоприл может быть рекомендована широкому кругу пациентов с АГ для достижения контроля АД и улучшения прогноза.

Ключевые слова Артериальная гипертония; сердечно-сосудистые осложнения; вариабельность артериального

давления; амлодипин; периндоприл

Для цитирования Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Arablinsky N.A., Shatalova N.A., Romanovsky R.R., Kirichen-

ko A.A. What do we Mean by "Ideal" Blood Pressure Control? Kardiologiia. 2021;61(7):68–78. [Russian: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Араблинский Н.А., Шаталова Н.А., Романовский Р.Р., Кириченко А.А. Что мы понимаем под «идеальным» контролем артериального давления?

Кардиология. 2021;61(7):68-78].

Автор для переписки Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ртериальная гипертония (АГ) остается ведущим моди-Афицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от всех причин в глобальном масштабе [1, 2]. К настоящему времени достигнут существенный прогресс в изучении эпидемиологии, патофизиологии и рисков, ассоциированных с АГ, а также подготовлена обширная доказательная база роли снижения артериального давления (АД) в улучшении прогноза и снижении заболеваемости и смертности [1,2]. В соответствии с этим разработано большое количество эффективных и хорошо переносимых стратегий изменения образа жизни и антигипертензивной терапии (АГТ) в различных подгруппах пациентов. Несмотря на это, реальная частота достижения и удержания АД в целевом диапазоне остается в мире на низком уровне, что влечет рост бремени сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [1, 2].

Уровень АД и риск развития неблагоприятных исходов

Повышенное АД вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность. Это, в частности, показано в мета-анализе [3] 61 проспективного наблюдательного исследования, объединившего 958 074 человек. Авторы установили, что повышение офисного систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. у лиц в возрасте 40–69 лет ведет к более чем двукратному увеличению смертности от инсульта и в 2 раза повышает риск смерти от прочих сосудистых осложнений, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС).

Связь между уровнем офисного АД и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта продемонстрирована, в частности, в проспективном когортном



исследовании Cardiovascular Health Study [4], в которое вошли 5 888 человек в возрасте 65 лет и старше. Средний период наблюдения в работе составил 6,7 года. Обнаружено, что увеличение офисного САД и ДАД повышает риск развития ИМ соответственно на 24% (отношение рисков [ОР] 1,24; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,15–1,35) и 13% (ОР 1,13; 95% ДИ 1,04–1,22), а инсульта – на 34% (ОР 1,34; 95% ДИ 1,21–1,47) и 29% (ОР 1,29; 95% ДИ 1,17–1,42). В международном многоцентровом исследовании INTERHEART [5] наличие АГ в анамнезе способствовало повышению риска развития ИМ почти в 2 раза (отношение шансов [ОШ] 1,91; популяционный риск 17,9%; p<0,0001).

Роль АГ в повышении риска развития инсульта подтверждена в исследовании INTERSTROKE [6]. Среди 10 ведущих факторов риска развития инсульта АГ была главным и важнейшим, встречаясь у 64% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, повышая риск развития ишемического инсульта почти в 3 раза (ОР 2,78; 95% ДИ 2,50-3,10), а геморрагического – более чем в 4 раза (ОР 4,09; 95% ДИ 3,51-4,77) [7–9]. Важно подчеркнуть, что повышенное АД в среднем возрасте ведет к увеличению риска развития инсульта при переходе пациента в категорию пожилых, т.е. оказывает отсроченный неблагоприятный эффект, что обнаружено в ходе анализа данных Фрамингемского исследования [10]. Так, у пациентов в возрасте 60 лет повышение САД на одно стандартное отклонение в течение предшествующих 9 лет вело к повышению 10-летнего риска развития инсульта у мужчин в 1,9 раза, а у женщин – в 1,7 раза. Аналогичное повышение САД в анамнезе у пациентов в возрасте 70 лет ассоциировалось с увеличением 10-летнего риска развития инсульта у мужчин и женщин, соответственно в 1,3 и 1,7 раза. Обнаружена и более долгосрочная неблагоприятная прогностическая значимость АГ в отношении риска развития инсульта – у мужчин в возрасте 70 лет увеличение САД на одно стандартное отклонение в предыдущие 10-19 лет вело к повышению риска данного цереброваскулярного осложнения на 42-51% [10].

Отрицательное влияние повышенного АД на риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений всесторонне изучено в исследовании Е. Rapsomaniki и соавт. [11], в которое вошли 1,25 млн человек в возрасте \geq 30 лет, $\frac{1}{5}$ из них получали АГТ, у участников исследования отсутствовали другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Медиана периода наблюдения составила 5,2 года. Авторы установили, что наименьший риск развития ССО во всех анализируемых возрастных группах (30–59 лет, 60–79 лет, 80 лет и старше) имели лица с уровнем САД 90–114 мм рт. ст. и ДАД 60–74 мм рт. ст. Повышение САД на каждые

20 мм рт. ст. и ДАД на 10 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением риска развития стабильной стенокардии (ОР 1,41 и 1,28 соответственно), нестабильной стенокардии (ОР 1,25 и 1,21 соответственно), ИМ (ОР 1,29 и 1,21 соответственно), внезапной сердечной смерти (ОР 1,26 и 1,21 соответственно), сердечной недостаточности (ОР 1,27 и 1,23 соответственно), транзиторных ишемических атак (ОР 1,15 и для САД, и для ДАД), ишемического инсульта (ОР 1,35 и 1,30 соответственно), субарахноидального кровоизлияния (ОР 1,43 и 1,42 соответственно), геморрагического инсульта (ОР 1,44 и 1,50 соответственно) и ССО в целом (ОР 1,26 и 1,23 соответственно). Пациенты с АГ в возрасте 30 лет на протяжении дальнейшей жизни имели больший риск (63,3%) развития ССЗ по сравнению с лицами с нормальным $A\Delta$ (46,1%). Кроме того, у первых данные осложнения дебютировали на 5,0 года раньше, чем у вторых. У людей в возрасте 30 лет ведущими причинами ассоциированного с АГ сокращения количества лет жизни без ССЗ были стабильная и нестабильная стенокардия (43% в структуре такого уменьшения лет жизни), у лиц в возрасте 80 лет такими главными причинами были стабильная стенокардия и сердечная недостаточность (19%).

Еще одним осложнением, с которым тесно ассоциирована АГ, является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1, 2]. Такая связь доказана в упоминавшемся Фрамингемском исследовании [12], в ходе которого 3757 мужчин и 4472 женщины, исходно не имевшие ХСН, наблюдались с 1971 по 1996 г., составив 124262 пациенто-лет. Принципиально важно, что риск дебюта ХСН в течение жизни у пациентов с АД ≥160/100 мм рт. ст. увеличивался в 2 раза в сравнении с таковым у лиц с уровнем АД <140/90 мм рт. ст. Кроме того, согласно эпидемиологическим данным, АГ как изолированно, так и в сочетании с ИБС предшествует развитию ХСН в 70% случаев как у мужчин, так и у женщин [13]. В возрастной группе 30-62 лет АГ представляет собой наиболее частую причину развития ХСН [13]. В целом ХСН у пациентов с АГ регистрируется в 6 раз чаще, чем у лиц с нормальным АД | 13 |.

АГ повышает риск развития когнитивных нарушений и деменции [1, 2]. В рамках Honolulu Heart Program [14] изучалась связь между уровнем АД в среднем возрасте и риском деменции (сосудистой и при болезни Альцгеймера) в пожилом возрасте. В подгрупповой анализ вошли 3703 мужчины, которые участвовали в базовом исследовании в 1965–1971 гг. и затем в 1991 г. были повторно обследованы для выявления деменции. Было обнаружено, что среди участников, не получавших АГТ, риск развития деменции при ДАД 90–94 мм рт. ст. в сравнении с ДАД 80–89 мм рт. ст. был выше 3,8 раза



(ОШ 3,8; 95% ДИ 1,6–8,7), а при ДАД \geq 95 мм рт. ст. – выше в 4,3 раза (ОШ 4,3; 95% ДИ 1,7–10,8). Сходные закономерности обнаружены и для САД: по сравнению с уровнем в диапазоне 110–139 мм рт. ст. его значения \geq 160 мм рт. ст. повышали риск развития деменции почти в 5 раз – ОШ 4,8 (95% ДИ 2,0–11,0). Следует отметить, что связь между АД и деменцией у пациентов, получавших АГТ, не выявлена.

Сходные данные о связи АГ и деменции получены и в ретроспективном когортном исследовании R. A. Whitmer и соавт. [15]. Его участники проходили первичное обследование в период $1964-1973\,\mathrm{гr.}$, на тот момент их возраст составлял от $40\,\mathrm{дo}\,44\,\mathrm{лет.}$ Повторный анализ в динамике медицинской документации для выявления деменции проводился в $1994-2003\,\mathrm{rr.}$ Авторы выявили взаимосвязь между АГ в анамнезе и вероятностью возникновения деменции — OP 1,24 ($95\%\,\mathrm{ДИ}\,1,04-1,48$).

АГ представляет собой прогностически неблагоприятный фактор в отношении развития когнитивной недостаточности [1, 2]. Здесь, в частности, примечательны данные исследования ARIC [16], в котором изучалось влияние АГ у лиц в возрасте 48-67 лет на состояние когнитивных функций через 20 лет периода наблюдения. Визит включения происходил в 1987–1989 гг., последующие 3 визита - с интервалом в 3 года, а пятый визит - в 2011-2013 гг. Исходные данные тестирования когнитивных функций были получены во время визита 2, затем – на визитах 4 и 5. Когнитивные тесты состояли из теста отсроченного воспроизведения слов, теста замены цифровых символов, теста интеллекта Векслера (Wechsler) и теста беглости речи. Результаты всех тестов преобразовывались в специальный интегрированный показатель – Z-оценку. Было установлено, что исходное наличие АГ статистически значимо ассоциировалось с дополнительным снижением глобального когнитивного функционирования по данным Z-оценки (-0.056 [95% ДИ -0.100 — -0.012]), сходная тенденция наблюдалась и при наличии предгипертонии (САД 120-139 мм рт. ст. или ДАД 80-89 мм рт. ст.) в анамнезе (-0.040 [95% ДИ -0.085 — -0.005]). Следует отметить, что пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты (АГП), демонстрировали менее выраженное снижение когнитивных функций в сравнении с людьми с АГ, которые не получали АГТ (Z-оценка соответственно 0,050; 95% ДИ 0,003-0,097 и 0,079; 95% ДИ 0,002-0,156). Кроме того, исходное наличие показаний к началу АГТ, согласно критериям JNC-8 (Eighth Joint National Committee hypertension guidelines), ассоциировалось с более выраженными когнитивными нарушениями в сравнении с лицами, у которых такие показания отсутствовали (-0,044; 95% ДИ -0,085 — -0,003). Авторы также показали, что у представителей европеоидной расы увеличение САД на каждые 20 мм рт. ст. сопровождалось дополнительным ухудшением состояния когнитивных функций (0,048; 95% ΔM –0,074 — –0,022).

Еще одним осложнением АГ является хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 2]. Одной из работ, доказавшей такие взаимосвязи, явился мета-анализ С. Garofalo и соавт. [17], объединивший 16 когортных исследований и 315 321 человека с исходно сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м²). В течение 6,5 года наблюдения СКФ снизилась у 6,6% человек. Наличие АГ и даже предгипертонии (трактовавшейся как САД 120-139 мм рт. ст. и/или ДАД 80-89 мм рт. ст.) статистически значимо ассоциировалось со снижением СКФ – относительный риск (ОтнР) соответственно 1,76 (95% ДИ 1,58-1,97) и 1,19 (95% ДИ 1,07-1,33). В дополнение к этому увеличение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. также было ассоциировано с увеличением риска снижения СКФ – ОтнР соответственно 1,08 (95% ДИ 1,04–1,11) и 1,12 (95% ДИ 1,04–1,20). АГ также ассоциирована с повышенным риском развития терминальной стадии ХБП [18]. В проспективном наблюдательном популяционном исследовании в Китае с участием 158365 человек и периодом наблюдения около 9 лет (исходный визит в 1991 г., динамика оценивалась в 1999-2000 гг.) показано, что риск развития терминальной стадии ХБП растет пропорционально степени повышения АД: при предгипертонии ОР 1,30 (95% ДИ 0,98–1,74), при АГ 1-й степени ОР 1,47 (95% ДИ 1,06– 2,06) и при АГ 2-й степени ОР 2,60 (95% ДИ 1,89-3,57; р для тренда <0,001).

Снижение АД – главный фактор снижения риска развития ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений

Поскольку АГ представляет собой предиктор ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений, совершенно закономерно ожидать, что АГТ будет способствовать снижению риска для пациента и улучшению прогноза. Это положение общепризнано и не вызывает сомнений, закреплено в действующих рекомендациях [1, 2] и имеет под собой обширную доказательную базу.

В частности, в мета-анализе [19] 123 рандомизированных контролируемых исследований по влиянию АГТ на прогноз (613815 пациентов) установлено, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. ассоциируется со статистически значимым уменьшением риска развития тяжелых ССО в виде сочетания ИМ, внезапной смерти, процедур реваскуляризации, инсультов и ХСН (ОР 0,80; 95% ДИ 0,77–0,83), ИБС (ОР 0,83; 95% ДИ 0,78–0,88), инсульта (ОР 0,73; 95% ДИ 0,68–



0,77), сердечной недостаточности (OP 0,72; 95% ДИ 0,67-0,78), а также смерти от всех причин (OP 0,87; 95% ДИ 0,84-0,91).

АГТ способна снижать риск развития деменции [20]. Здесь следует привести данные мета-анализа N. Levi Marpillat и соавт. [20], в котором изучалось влияние АГП на когнитивное функционирование (19 исследований) и риск деменции (11 исследований) у пациентов с АГ без цереброваскулярных и неврологических заболеваний в анамнезе. В результате авторы обнаружили, что у пациентов, получавших АГТ, произошло статистически значимое улучшение состояния когнитивных функций – снижение риска развития деменции на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,89–0,94) в сравнении с больными, которым такая терапия назначена не была.

Применение АГП оказывает благоприятное влияние и на прогноз заболевания почек [21, 22]. Так в мета-анализе J. Lv и соавт. [21] было продемонстрировано, что более интенсивное снижение АД у пациентов с АГ, ХБП и протеинурией обеспечивает снижение риска развития почечной недостаточности (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62–0,86). В другом мета-анализе [22] обнаружено, что оптимальным уровнем снижения АД, при котором риск прогрессирования ХБП наименьший, является диапазон САД 110–129 мм рт. ст., и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) статистически значимо замедляют ухудшение функции почек (ОР 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84).

Вариабельность АД как фактор риска развития осложнений

Кроме абсолютных значений уровня АД, в клинической практике важную роль играют его отклонения от среднего уровня за тот или иной промежуток времени, или вариабельность АД (ВАД) [23]. В настоящее время повышенная ВАД признана новым фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [24-37]. В настоящее время общепризнанная классификация ВАД отсутствует. Российскими экспертами предложена следующая классификация ВАД [38]: ритмические колебания АД (beat-tobeat variability); краткосрочная ВАД, которая включает ВАД в рамках одного визита к врачу, и суточная ВАД – ВАД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД (СМАД), включая ВАД отдельно в периоды бодрствования и сна; среднесрочная ВАД, или ВАД в разные дни; долгосрочная ВАД, включающая ВАД «от визита к визиту», или межвизитную ВАД, и сезонную ВАД [38].

Интерес к ВАД как фактору риска развития осложнений существенно возрос после публикации результатов исследования ASCOT-BPLA, посвященных ВАД

[24, 39]. В нем анализировалось влияние на риск развития инсульта и ИМ трех видов ВАД – в рамках визита, суточной и межвизитной ВАД [24]. Было обнаружено, что межвизитная вариабельность САД представляет собой сильный статистически значимый предиктор развития как инсульта, так и ИМ, независимый от уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов (ОР для верхнего дециля в отношении инсульта 3,25; 95% ДИ 2,32-4,54; p<0,001). Межвизитная вариабельность ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем такой показатель САД. В исследовании ASCOT также было обнаружено, что вариабельность САД в рамках визита аналогичным образом служит предиктором развития инсульта и ИМ, хотя значимость ВАД в ходе одного визита и уступала прогностической ценности долгосрочной ВАД между визитами [24].

Предиктивная ценность межвизитной ВАД в отношении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений изучалась в мета-анализе К.М. Diaz и соавт. [40]. Как обнаружили авторы, увеличение межвизитной вариабельности САД на каждые 5 мм рт. ст. ведет к повышению риска развития ИБС на 27%, инсульта — на 17% и смерти от всех причин — на 22%.

Эффекты суточной ВАД на риск развития ССО широко исследовались в 1990-2000-е гг., и продемонстрирована роль повышенной ВАД как в дневные, так и ночные часы в отношении таких осложнений [37, 41]. В 2007 г. опубликована работа [37], в которой в числе прочих факторов риска оценивали и влияние суточной ВАД на риск развития осложнений АГ. Обнаружено, что вариабельность (в виде стандартного отклонения, SD) среднедневного САД и ДАД, средненочного САД служит независимым предиктором развития как коронарных, так и цереброваскулярных осложнений. Вариабельность средненочного ДАД представляла собой независимый фактор риска развития коронарных, в отличие от цереброваскулярных, осложнений [37]. Большое значение вариабельности суточного САД в качестве предиктора инсульта и ИМ обнаружено также в цитировавшемся ранее исследовании ASCOT [24, 39], хотя вариабельность суточного САД также оказалась менее значимой, чем межвизитная ВАД [24, 39].

В 2014 г. вышел в свет систематический обзор и метаанализ L. J. Мепа и соавт. [42], в который вошли 19 исследований (от 169 до 8 938 пациентов), в нем изучалась предиктивная значимость различных индексов вариабельности суточного АД. Авторы выявили, что средняя реальная вариабельность САД служит независимым предиктором гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии и болезни мелких сосудов головного мозга, причем обнаруженные взаимосвязи оставались ста-



тистически значимыми после поправки на уровень АД и сопутствующие факторы риска (p<0,05).

Кроме того, опубликованы результаты исследования [43], в котором на основании данных Американского регистра ветеранов войны изучалась взаимосвязь межвизитной ВАД с ССО, смертностью от всех причин и риском развития терминальной стадии ХБП. В это исследование вошли 2 865 157 человек, а период наблюдения составлял приблизительно 9 лет. Среди прочих результатов авторы обнаружили, что межвизитная вариабельность САД статистически значимо взаимосвязана с ССЗ, а при многофакторном анализе при переходе от 2-го к 4-му квартилю SD ее связь с ИБС, инсультом, ХБП и смертностью от всех причин прогрессивно увеличивалась.

Неблагоприятная прогностическая значимость в отношении прогрессирования ХБП выявлена и для суточной ВАД [44]. В китайском исследовании С-STRIDE [44] изучали взаимосвязь между риском перевода больного на диализ или необходимостью в трансплантации почки с взвешенным стандартным отклонением САД в течение суток у 1421 пациента с ХБП I–IV стадий (средняя СКФ 50.5 ± 29.3 мл/мин/1.73 м²). Медиана периода наблюдения составляла 4.9 года. Частота комбинированной конечной точки статистически значимо возрастала по мере увеличения квартиля ВАД (р=0,005), и ВАД ассоциировалась с риском развития таких исходов (ОР 1.47; 95% ДИ 1.08-2.36) независимо от среднесуточного, среднедневного и средненочного САД.

Повышенная ВАД взаимосвязана с риском развития деменции, что было показано, в частности, в корейском ретроспективном популяционном исследовании [45], в которое вошли 7844814 человек, исходно не имевших деменции и совершивших как минимум 3 визита к врачу в период 2005-2012 гг. В работе анализировалась межвизитная ВАД, которую оценивали по показателям «вариабельность, не зависимая от средних», «коэффициент вариации» и «стандартное отклонение (SD)». Медиана периода наблюдения составляла 6,2 года. В течение периода наблюдения было зарегистрировано 165 112 случаев деменции при болезни Альцгеймера, 27 443 случая сосудистой деменции и 200 574 случаев других ее типов. Авторы обнаружили линейную взаимосвязь между повышением ВАД и частотой развития деменции. При использовании показателя «вариабельность, не зависимая от средних» было обнаружено, что у больных с наивысшим его квартилем в сравнении с остальными пациентами риск прочих типов деменции был статистически значимо выше, такая взаимосвязь наблюдалась как при оценке только вариабельности ДАД (ОР 1,06; 95% ДИ 1,04-1,07), только вариабельности

САД (ОР 1,09; 95% ДИ 1,08–1,11), так и одновременно имевших наивысшие квартили вариабельности САД и ДАД (ОР 1,18; 95% ДИ 1,16–1,19). Аналогичные результаты были получены для деменции на фоне болезни Альцгеймера и для сосудистой деменции при использовании других индексов межвизитной ВАД. Авторы пришли к выводу, что ВАД является независимым предиктором деменции и может рассматриваться в качестве мишени для терапии в целях снижения распространенности этого наиболее тяжелого типа когнитивных нарушений среди населения. Сходные взаимосвязи межвизитной ВАД и риска развития деменции были обнаружены и другими авторами [46, 47].

Имеются данные [48], что АГП, отчасти влияя на ВАД, способны снижать риск развития деменции. В рамках проспективного популяционного когортного исследования среди 6 537 пожилых пациентов (средний возраст 79 лет) анализировалась частота новых случаев деменции и оценивалось влияние АГП на риск развития последней с поправкой на ВАД. Медиана периода наблюдения составляла 8,4 года. В результате было обнаружено, что наименьший риск развития деменции после поправки на межвизитную ВАД наблюдался у пациентов, принимавших недигидропиридиновые антагонисты кальция (ОР 0,56; 95% ДИ 0,31–1,00; p=0,05) и петлевые диуретики (ОР 0,45; 95% ДИ 0,22–0,93; p=0,03).

Подчеркивает существенную значимость повышенной ВАД для практики и то, что на данный параметр обращается особое внимание в действующих рекомендациях и согласительных документах [1, 2, 49]. Так, в клинических рекомендациях Минздрава России по АГ (2020 г.) [1] эксперты рассматривают наличие ВАД в рамках визита к врачу как показание к суточному и домашнему мониторированию АД, которые позволяют оценить колебания АД в течение суток и в разные дни. В конце 2018 г. Российское кардиологическое общество опубликовало Меморандум [49] по принятым в этом же году Европейским рекомендациям по АГ [2]. В Меморандуме есть специальный подраздел, посвященный месту ВАД в клинической практике в настоящее время. В центре внимания экспертов, в частности, находится межвизитная ВАД, которая, как записано в документе, может отражать индивидуальный ответ на лечение, приверженность терапии, ее эффективность, а также характеризует качество контроля АД в целевом диапазоне на фоне АГТ и ассоциируется с повышенным риском развития ССО, в первую очередь, инсульта, коронарных осложнений и смерти. В связи с этим необходимо стремиться к меньшему из возможных значений межвизитной ВАД при применении АГП. В Меморандуме [49] также указано, что независимое прогностиче-



ское значение имеет и ВАД, рассчитываемая по данным домашнего мониторирования АД. Аналогичным образом при АГТ следует применять препараты, обеспечивающие наименьшие значения ВАД. Наконец, определенную предиктивную ценность несет и суточная ВАД, ее детальные взаимосвязи с прогнозом еще предстоит установить.

«Идеальный» антигипертензивный препарат

Из представленных данных становится очевидным, что для эффективной терапии и улучшения прогноза у пациентов с АГ должны применяться АГП, которые, с одной стороны, обеспечивают достижение и удержание целевого уровня АД, а с другой, способны снижать ВАД, поскольку именно при сочетании данных эффектов АГП будет достигаться максимальное благоприятное влияние на прогноз и снижение риска развития ССО, цереброваскулярных и почечных осложнений. Согласно обновленным клиническим рекомендациям Минздрава России по АГ (2020 г.) [1] и действующим Европейским рекомендациям по диагностике и лечению $A\Gamma(2018\,r.)[2]$, большинству пациентов показано назначение двухкомпонентной комбинированной АГТ уже на старте лечения, причем в виде фиксированных комбинаций – ФК («стратегия одной таблетки»). Одной из стартовых схем первой линии является ФК ингибитора АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция. В дальнейшем будут рассмотрены возможности одной из таких ФК – сочетания периндоприла и амлодипина (препарат Престанс, «Сервье», Франция) как непосредственно в снижении АД и достижении его целевых уровней, так и в уменьшении ВАД.

Эффективность и безопасность ФК амлодипин/периндоприл изучались в открытом исследовании, выполненном в условиях клинической практики AVANT'AGE. В нем принимали участие пациенты с АГ, у которых ранее не были достигнуты целевые уровни АД [50]: в работу включались пациенты с АГ в отсутствие контроля АД на фоне применения предшествующей АГТ или с низкой приверженностью к АГТ и/или ее непереносимостью (7032 пациента в возрасте от 21 до 98 лет, средний возраст 62,4±11,5 года, 58% мужчин). Ранее АГТ с приемом 1, 2, 3 и ≥4 АГП получали соответственно 74,4, 19,9, 4,8 и 0,9% пациентов. Назначаемые дозы ФК амлодипин/периндоприл составляли, соответственно, 5/5 мг (46,4%), 5/10 мг (11,7%), 10/5 мг (24,6%), 10/10 мг (17,3%). В конце периода наблюдения уровни САД и ДАД статистически значимо снизились соответственно на 20,3±12,4 и 11,3±9,6 мм рт. ст. При этом контроля и САД, и ДАД достигли 76,4% пациентов. У пациентов с ожирением или избыточной массой тела, той категории больных, у которых подходы к АГТ вызывают существенные сложности, АД также статистически значимо снизилось: САД на $20,6\pm11,9$ и $20,5\pm11,3$ мм рт. ст., ДАД – на $11,7\pm8,9$ и $11,9\pm8,7$ мм рт. ст. соответственно.

В другое проспективное открытое исследование SYMBIO [51] вошли 2 132 пациента (средний возраст 60,8±11,9 года, 49% женщин) с неконтролируемой АГ $(A\Delta \ge 140/90 \text{ мм рт. ст. или } \ge 130/80 \text{ мм рт. ст. при на-}$ личии сахарного диабета и/или высокого риска развития ССО). В момент включения в исследование больные, получавшие ингибиторы АПФ (77% пациентов) и/или антагонисты кальция (59%) отдельно или в комбинации, переводились на ФК амлодипин/периндоприл. Период наблюдения составил 3 мес. Исходно офисное САД и ДАД находились на уровне 158,5±17,5 и 93,6 \pm 9,8 мм рт. ст. соответственно. Через 3 мес АД статистически значимо снизилось до 132,9±10,6/ 80,6±6,3 мм рт. ст., причем 74% пациентов достигли целевого уровня АД. Среди пациентов с АГ 1-й степени целевой уровень АД отмечен в 84% случаев, среди больных с АГ 2-й степени – в 72%, а с 3-й – в 52% случаев. Переносимость ФК амлодипин/периндоприл характеризовалась как благоприятная. Авторы пришли к выводу, что ФК амлодипин/периндоприл продемонстрировала очень высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость, в связи с чем может быть рекомендована для широкого применения.

Как известно, с риском развития осложнений в большей степени связан уровень $A\Delta$, измеренный при суточном мониторировании [1,2], поэтому крайне важно, чтобы $A\Gamma\Pi$ обеспечивал антигипертензивный эффект согласно данным СМА Δ . Следует отметить, что Φ K амлодипин/периндоприл реализует такой эффект и имеет соответствующую доказательную базу [34,39,52].

Так, в еще одном наблюдательном исследовании, проведенном в условиях клинической практики PEARL [52], изучалась антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/периндоприл у 10335 амбулаторных пациентов (средний возраст 61 год, 4852 мужчины) с неконтролируемой АГ. Исходное офисное АД достигало 159,8/94,3 мм рт. ст. Период наблюдения составил 3 мес. Из 10335 участников исследования СМАД было выполнено у 262; СМАД проводили трижды (исходно, через 1 и 3 мес АГТ с применением ФК амлодипин/периндоприл). В ходе исследования обнаружено, что среднесуточное АД статистически значимо снизилось на 18,5/8,4 мм рт. ст. (с 146,1/84,3 мм рт. ст. до 127,6/75,9 мм рт. ст. через 3 мес; р<0,001). Терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл продемонстрировала очень хороший профиль безопасности - каких-либо неожиданных и/или серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано.



Обсуждая преимущества ФК амлодипин/периндоприл, необходимо обратить внимание на ее хорошо доказанную способность снижать повышенную ВАД и тем самым оказывать дополнительное благоприятное влияние на прогноз. Центральной работой в этом плане является упоминавшееся ранее крупное исследование ASCOT [34].

В качестве параметров, описывающих межвизитную ВАД, в исследовании ASCOT применялся показатель SD (standard deviation – стандартное отклонение) и CV (coefficient of variation – коэффициент вариации). Значения обоих параметров ВАД принимали статистически значимо (p<0,0001) меньшее значение в группе амлодипин/периндоприл, по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик [39]. Такие различия были связаны с высокодостоверной (р<0,0001) разницей в пользу комбинации амлодипин/периндоприл по влиянию на максимальный уровень САД при относительно небольшой разнице в среднем уровне минимального САД в обеих группах. Необходимо отметить, что число пациентов, у которых хотя бы в рамках одного визита, начиная от 6 мес и до конца периода наблюдения, САД достигало ≥180 мм рт. ст., в группе атенолол/тиазидный диуретик было в 2 раза больше, чем в группе амлодипин/периндоприл (19 и 9% соответственно). Кроме того, число пациентов, у которых на протяжении периода наблюдения (от 6 мес и далее) САД хотя бы на одном визите составляло ≥200 мм рт. ст., в группе атенолол/тиазидный диуретик было в 2,5 раза больше [39].

Следовательно, комбинация амлодипин/периндоприл обеспечивала более стабильный антигипертензивный эффект, более эффективно снижала среднее и максимальное САД и вариабельность САД между визитами. Аналогичные результаты были получены и в отношении ДАД [39].

Что касается краткосрочной ВАД, то, как следует из результатов исследования ASCOT, в группе атенолол/тиазидный диуретик среднее значение SD САД в течение одного визита равнялось 5,91 мм рт. ст. (95% ΔM 5,87-5,94), а в группе амлодипин/периндоприл оно было статистически значимо ниже (p<0,0001) -5,42 мм рт. ст. (95% ДИ 5,38-5,45). При этом SD САД, иными словами, вариабельность САД внутри визита, на каждом визите в группе амлодипин/периндоприл была ниже, чем в группе атенолол/тиазидный диуретик [39]. Коэффициент вариации снизился в группе амлодипин/периндоприл уже к 6-й неделе и затем продолжал уменьшаться, достигнув минимума уже к 6 мес, и далее на протяжении всего периода наблюдения (5 лет) оставался на таком уровне [39]. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинация амлодипина/периндоприла статистически значимо снизила вариабельность САД

внутри визита, а терапия с применением комбинации атенолол/тиазидный диуретик не влияла на вариабельность САД внутри визита. Имеющиеся данные свидетельствуют о возможности снижения вариабельности САД внутри визита (краткосрочной вариабельности САД) на фоне АГТ с применением ФК амлодипин/периндоприл.

В исследовании ASCOT также выполняли сравнительный анализ влияния на суточную ВАД двух комбинаций АГП на протяжении суток при помощи СМАД. Анализ данных ABPM-substudy [39] показывает, что вариабельность (SD, CV) САД и ДАД в дневные часы в группе амлодипин/периндоприл была статистически значимо меньше, чем в группе атенолол/тиазидный диуретик. Аналогичные тенденции обнаружены и в отношении вариабельности (SD, CV) САД и ДАД в ночные часы [39].

Следует обратить внимание, что снижение ВАД в исследовании ASCOT происходило на фоне монотерапии амлодипином (первые недели, согласно дизайну исследования, пациенты получали монотерапию), и затем эта тенденция статистически значимо усилилась после добавления к амлодипину периндоприла. Это свидетельствует, что ингибитор АПФ периндоприл способен снижать не только уровень, но и вариабельность АД. Важно отметить, что у ингибиторов АПФ практически отсутствует влияние на ВАД [53], и только один их представитель - периндоприл - дает такой эффект, что и обусловило мощное снижение межвизитной ВАД в данном исследовании в группе ФК амлодипин/периндоприл. Результаты исследования ASCOT указывают на важную роль добавления периндоприла к амлодипину в контексте снижения межвизитной ВАД.

Таким образом, комбинация амлодипин/периндоприл уменьшает ВАД (между визитами, суточную и внутри визита) в сравнении с комбинацией атенолол/тиазидный диуретик. Поправка на снижение ВАД (особенно ВАД между визитами) объясняет выявленные в исследовании ASCOT различия по частоте развития инсультов и ИМ между группами в пользу схемы лечения амлодипином/периндоприлом [39].

Эффективность ФК амлодипин/периндоприл широко изучалась в исследованиях, выполненных в условиях клинической практики, в том числе на территории Российской Федерации.

С точки зрения возможностей снижения повышенной ВАД рассматриваемой ФК заслуживают внимания данные регистра ВАД [54] – международного проспективного наблюдательного исследования с участием амбулаторных пациентов с АГ. Период наблюдения в этой работе составлял 1 год. В нашей стране проведение регистра координировало Российское медицинское об-



щество по АГ. В России в регистр вошли 1066 пациентов. В ходе анализа данных пациентов, получавших ФК амлодипин/периндоприл (препарат Престанс), было обнаружено статистически значимое (p<0,0001) снижение межвизитной вариабельности САД и ДАД (показатель SD) в сравнении с исходными показателями (соответственно для САД и ДАД – 14,7/7,4 мм рт. ст.) на 8-м месяце до 5,7/4,4 мм рт. ст. и 12-м месяце терапии до 3,6/3,0 мм рт. ст. Среди пациентов, не принимавших ФК амлодипин/периндоприл, аналогичные показатели ВАД имели исходные значения -8.9/5.1 мм рт. ст.; на 8-м месяце – 7,7/4,3 мм рт.ст; на 12-м месяце – 7,1/3,5 мм рт. ст. Следует отметить, что снижение вариабельности САД в группе ФК амлодипин/периндоприл было статистически значимо (р<0,0001) более выраженным $(11,1\pm2,6 \text{ мм рт. ст.})$, чем в группе иной терапии (1,8±0,7 мм рт. ст.).

Еще одним исследованием, выполненным в условиях повседневной клинической практики, в котором изучались антигипертензивная эффективность и безопасность ФК амлодипин/периндоприл (препарат Престанс) и ее влияние на внутри- и межвизитную ВАД у пациентов с АГ, стала российская открытая наблюдательная несравнительная программа КОНСТАНТА [55]. В ней участвовали 830 врачей амбулаторного звена из 113 населенных пунктов нашей страны. В программу КОНСТАНТА входили пациенты с эссенциальной АГ в возрасте ≥18 лет, не имеющие противопоказаний к назначению ингибиторов А $\Pi\Phi$ и антагонистов кальция. Доза ФК амлодипин/периндоприл определялась лечащим врачом исходя из уровня АД и количества принимаемых препаратов. Период наблюдения составил 3 мес. В общей сложности в исследовании приняли участие 2617 пациентов с АГ (средний возраст $59,1\pm10,5$ года), которые относились к категории высокого или очень высокого риска развития ССО. Исходно АГТ получали 93,4% пациентов, причем 77,9% – комбинированную. Результаты программы КОНСТАНТА свидетельствуют о быстром и мощном антигипертензивном эффекте ФК амлодипин/периндоприл: статистически значимое снижение офисного САД и ДАД (соответственно на $18,3\pm12,7/9,0\pm7,4$ мм рт. ст.) произошло через 2 нед после начала терапии с применением данной комбинации. Через 1 мес снижение САД/ДАД достигло $27,0\pm14,1/13,2\pm8,6$ мм рт. ст., через 2 мес – 32,5±14,2/15,8±9,1 мм рт. ст. и, наконец, через 3 мес составило $36,0\pm14,1/17,2\pm9,4$ мм рт. ст. Кроме того, терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл отличалась высокой эффективностью в отношении достижения целевого АД. Так, через 2 нед после начала приема рассматриваемой ФК целевого уровня АД достигли почти 25% больных, через 1 мес - 50%, а в конце периода наблюдения частота достижения целевого АД была выше 80%. Терапия с применением ФК обеспечивала статистически значимое снижение внутривизитной ВАД уже в первый месяц лечения (от визита 1 к визиту 3) с выходом на плато при дальнейшем наблюдении. Снижение межвизитной ВАД для визитов с неизменной терапией составляло 4,2±2,1 мм рт. ст. для САД и 2,6±1,4 мм рт. ст. для ДАД. Важно отметить, что терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл также имела очень хороший профиль переносимости. Авторы пришли к выводу, что рассматриваемая ФК позволяет достигать целевого АД у более чем 80% пациентов с ранее неконтролируемой АГ в клинической практике и сопровождается уменьшением внутри- и межвизитной ВАД [55].

Еще одним крупнейшим российским исследованием, выполненным в клинической практике (n=4113), в котором изучалась ФК амлодипин/периндоприл, явилась открытая многоцентровая обсервационная несравнительная программа ПРОРЫВ [56]. В программу входили пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ с неоптимальным контролем $A\Delta - CA\Delta > 140$ мм рт. ст. и/или ДАД >90 мм рт. ст., несмотря на прием любых АГП, в том числе из двух- и трехкомпонентных комбинаций. Период наблюдения равнялся 3 мес. Исходный уровень офисного АД составлял в среднем 167,1/97,6 мм рт. ст. Применение ФК амлодипин/периндоприл обеспечило быстрое снижение АД в среднем на 37,1/17,5 мм рт. ст. до 130,0/80,1 мм рт. ст. Необходимо подчеркнуть, что антигипертензивная эффективность изучаемой ФК оставалась очень высокой вне зависимости от пола и возраста пациентов, а также наличия у них ИБС или сахарного диабета. Через 3 мес терапии с применением ФК амлодипин/периндоприл целевой уровень АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 88,5% больных, ранее получавших антигипертензивную монотерапию, а среди тех, кто исходно применял комбинации из 2 и 3 АГП, - в 80,8 и 70,2% случаев соответственно. Среди выводов по программе ПРОРЫВ особое внимание обращается на отличную переносимость данной ФК. Следовательно, перевод с моно- или комбинированной АГТ на ФК амлодипин/периндоприл в условиях клинической практики обеспечивает быстрый и мощный антигипертензивный эффект у всех пациентов, не достигших целевого АД на различных вариантах предшествующей АГТ, включая комбинированную [56].

ФК амлодипин/периндоприл изучалась также в открытом несравнительном исследовании ПРОРЫВ-2 [57], в котором анализировалось ее влияние на различные виды ВАД (в виде показателя SD), в том числе на междневную ВАД у пациентов с исходно неконтро-



лируемой на фоне терапии АГ. В исследование включали пациентов, у которых лечащий врач в условиях клинической практики принимал решение отменить исходную неэффективную АГТ (офисное АД >140/90 мм рт. ст. во время визита отбора, усредненное дневное АД по результатам СМАД >135/85 мм рт. ст. в ходе визита включения) и назначить ФК амлодипин/периндоприл в дозе, которую считал необходимой исходя из уровня АД и количества использовавшихся ранее АГП. В работу не включались пациенты с офисным АД ≥180/110 мм рт. ст. Период наблюдения составлял 3 мес. Всего в исследование ПРОРЫВ-2 вошли 90 больных с АГ (средний возраст $52,7\pm12,2$ года). До перевода на ФК амлодипин/периндоприл пациенты принимали следующие $A\Gamma\Pi$: ингибиторы $A\Pi\Phi - 7\%$ пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина ІІ - 12%, антагонисты кальция – 17%, бета-адреноблокаторы – 29%, диуретики – 12%. Различные ФК исходно получали 10 больных. Терапия с применением ФК амлодипин/периндоприл обеспечила высоко статистически значимое (p<0,001) снижение как уровня $A\Delta$ по данным самоконтроля АД больными, так и вариабельности САД/ДАД (утро + вечер): на 5.3/4.0 и 4.8/3.8 мм рт. ст. через 1 и 3 мес лечения соответственно [57].

Заключение

Таким образом, исходя из представленных данных, можно сделать вывод, что ФК амлодипин/периндоприл

(препарат Престанс, «Сервье», Франция) отличается высокой антигипертензивной эффективностью и благоприятнымпрофилем безопасности терапии, причем мощный антигипертензивный эффект препарата не зависит от исходной степени повышения АД. Препарат Престанс выпускается в четырех различных дозировках амлодипина и периндоприла: 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг и 10+10 мг, что позволяет существенно повысить персонализацию титрования дозы и индивидуализировать подход к каждому пациенту, в том числе с учетом уровня повышения АД.

Престанс также имеет уникальную способность уменьшать ВАД в различных ее вариантах (межвизитная, суточная, внутривизитная), тем самым обеспечивая уменьшение риска развития ССО у пациентов с АГ и создавая предпосылки для повышения продолжительности и качества их жизни. Препарат Престанс также входит в число комбинированных АГП первой линии у пациентов с АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [1,2], и с учетом имеющейся у него общирной доказательной базы эффективности и безопасности он может быть рекомендован широкому кругу пациентов с данным заболеванием для достижения контроля АД и улучшения прогноза.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 01.05.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. KP62. 2020. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687]
- 2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- 3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. 2002;360(9349):1903–13. PMID: 12493255
- Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M, Savage PJ, Levine D et al. Association Between Blood Pressure Level and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. Archives of Internal Medicine. 2001;161(9):1183–92. DOI: 10.1001/archinte.161.9.1183
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Donkor ES. Stroke in the 21 st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. Stroke Research and Treatment. 2018;2018:3238165. DOI: 10.1155/2018/3238165

- Wajngarten M, Silva GS. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. European Cardiology Review. 2019;14(2):111–5. DOI: 10.15420/ecr.2019.11.1
- Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(1):15–39. DOI: 10.1212/CON.00000000000000416
- Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. Journal of Neurology. 2021;268(3):785–95. DOI: 10.1007/s00415-019-09443-5
- Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PWF, Kase CS et al. Elevated Midlife Blood Pressure Increases Stroke Risk in Elderly Persons: The Framingham Study. Archives of Internal Medicine. 2001;161(19):2343–50. DOI: 10.1001/archinte.161.19.2343
- 11. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. The Lancet. 2014;383(9932):1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106(24):3068–72
- 13. Málek F. Arterial hypertension and chronic heart failure. Cor et Vasa. 2013;55(3):e259–63. DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.04.002
- 14. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging



- study. Neurobiology of Aging. 2000;21(1):49–55. DOI: 10.1016/S0197-4580(00)00096-8
- Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology. 2005;64(2):277–81. DOI: 10.1212/01. WNL.0000149519.47454.F2
- Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. JAMA Neurology. 2014;71(10):1218–27. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
- 17. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. American Journal of Kidney Diseases. 2016;67(1):89–97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.027
- Reynolds K, Gu D, Muntner P, Kusek JW, Chen J, Wu X et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. Journal of the American Society of Nephrology. 2007;18(6):1928–35. DOI: 10.1681/ ASN.2006111199
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I, Bachoud-Levi A-C, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. Journal of Hypertension. 2013;31(6):1073–82. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53
- 21. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association Journal. 2013;185(11):949–57. DOI: 10.1503/cmaj.121468
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: A Patient-Level Meta-Analysis. Annals of Internal Medicine. 2003;139(4):244–52. DOI: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006
- 23. Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2012;8(6):810–8. [Russian: Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(6):810-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818
- 24. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. The Lancet. 2010;375(9718):895–905. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60308-X
- Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. ISRN Hypertension. 2013;2013:398485. DOI: 10.5402/2013/398485
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-Hour Blood Pressure Mean and Variability to Severity of Target-Organ Damage in Hypertension. Journal of Hypertension. 1987;5(1):93–8. DOI: 10.1097/00004872-198702000-00013
- 27. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Journal of Hypertension. 2001;19(11):1981–9. DOI: 10.1097/00004872-200111000-00008
- 28. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood Pressure Variability and Organ Damage in a General Population: Results from the PAMELA Study. Hypertension. 2002;39(2):710–4. DOI: 10.1161/hy0202.104376

- McMullan CJ, Bakris GL, Phillips RA, Forman JP. Association of BP Variability with Mortality among African Americans with CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2013;8(5):731–8. DOI: 10.2215/CJN.10131012
- 30. Kawai T, Ohishi M, Kamide K, Nakama C, Onishi M, Ito N et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function. Hypertension Research. 2013;36(3):232–9. DOI: 10.1038/hr.2012.162
- 31. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship Between Short-Term Blood Pressure Variability and Large-Artery Stiffness in Human Hypertension: Findings From 2 Large Databases. Hypertension. 2012;60(2):369–77. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197491
- Schutte AE, Schutte R, Huisman HW, van Rooyen JM, Fourie CM, Malan NT et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: The SAB-PA Study. Hypertension Research. 2011;34(10):1127–34. DOI: 10.1038/hr.2011.104
- 33. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly. American Journal of Hypertension. 2007;20(7):720–7. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.001
- 34. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
- 35. Parati G, Ulian L, Santucciu C, Omboni S, Mancia G. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. Journal of Hypertension. 1995;13(Suppl 4):S27–34. DOI: 10.1097/00004872-199512002-00005
- 36. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. Journal of Hypertension. 1993;11(10):1133–7. DOI: 10.1097/00004872-199310000-00019
- Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. American Journal of Hypertension. 2007;20(2):154–61. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017
- 38. Ostroumova O.D., Borisova E.V., Pavleeva E.E. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. Kardiologiia. 2017;57(11):68–75. [Russian: Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68-75]. DOI: 10.18087/cardio.2017.11.10056
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of β-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. The Lancet Neurology. 2010;9(5):469–80. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1
- Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension. 2014;64(5):965–82. DOI: 10.1161/HY-PERTENSIONAHA.114.03903
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ et al. Long-Term Prognostic Value of Blood Pressure Variability in the General Population: Results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension. 2007;49(6):1265–70. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708
- 42. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? American Journal of Hypertension. 2014;27(1):46–55. DOI: 10.1093/ajh/hpt142



- 43. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K et al. Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(13):1375–86. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.054
- 44. Wang Q, Wang Y, Wang J, Zhang L, Zhao M, Wang X et al. Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Kidney Disease Progression in Patients With Chronic Kidney Disease: Results From C-STRIDE. Journal of the American Heart Association. 2020;9(12):e015359. DOI: 10.1161/JAHA.120.015359
- Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Lee S-P, Jeong S-M et al. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. Hypertension. 2020;75(4):982–90. DOI: 10.1161/HY-PERTENSIONAHA.119.14033
- 46. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A et al. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: A population-based cohort study. PLOS Medicine. 2019;16(11):e1002933. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002933
- Rouch L, Vidal J-S, Hoang T, Cestac P, Hanon O, Yaffe K. Systolic blood pressure postural changes variability is associated with greater dementia risk. Neurology. 2020;95(14):e1932–40. DOI: 10.1212/ WNL.000000000010420
- Tully PJ, Dartigues J-F, Debette S, Helmer C, Artero S, Tzourio C. Dementia risk with antihypertensive use and blood pressure variability: A cohort study. Neurology. 2016;87(6):601–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002946
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L. et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/ European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):131–42. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):131-42]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
- 50. Zhang Y, Ly C, Yannoutsos A, Agnoletti D, Mourad J-J, Safar ME et al. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANT'AGE study. Journal of the American Society of Hypertension. 2013;7(2):163–9. DOI: 10.1016/j.jash.2013.01.006
- 51. Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šidlo R. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine

- in Patients with Arterial Hypertension. Clinical Drug Investigation. 2012;32(9):603–12. DOI: 10.1007/BF03261915
- Nagy VL. Twenty-Four-Hour Ambulatory Blood Pressure Reduction with a Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination. Clinical Drug Investigation. 2013;33(7):469–76. DOI: 10.1007/s40261-013-0086-9
- 53. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2010;375(9718):906–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8
- 54. Ostroumova O.D. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. Systemic Hypertensions. 2014;11(4):9–16. [Russian: Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2014;11(4):9-16]
- 55. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. Kardiologiia. 2013;53(6):25–34. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013;53(6):25–34]
- 56. Karpov Yu.A., Deev A.D. Uncontrolled arterial hypertension new possibilities in solving problems of increasing the effectiveness of treatment. Kardiologiia. 2012;52(2):29–35. [Russian: Карпов Ю.А., Деев А.Д. Неконтролируемая артериальная гипертония новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012;52(2):29-35]
- 57. Gorbunov V.M., Karpov Yu.A., Deev A.D. PRORYV 2 study: Part II. The effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/ amlodipine on the variability of blood pressure and the quality of life of patients with initially uncontrolled arterial hypertension. Atmosphere. Cardiology News. 2014;2:3–10. [Russian: Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертонией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014;2:3-10]