

Остроумова О. Д.^{1,2}, Борисова Е. В.³, Павлеева Е. Е.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава РФ, Москва

³ ГБУЗ «ГКБ имени Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ. МЕЖВИЗИТНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность артериального давления, межвизитная вариабельность артериального давления, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Борисова Е. В., Павлеева Е. Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология. 2017;57(11):68–75.

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрено современное состояние проблемы вариабельности артериального давления (АД). Обсуждаются вопросы классификация и методов диагностики. Приведены данные литературы о прогностической значимости межвизитной вариабельности АД и влиянии на нее разных режимов антигипертензивной терапии. Представлена доказательная база в отношении возможности фиксированной комбинации амлодипин/периндоприл в снижении межвизитной вариабельности АД.

Ostroumova O. D.^{1,2}, Borisova E. V.³, Pavleeva E. E.²

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ E. O. Muchin City clinical hospital, Moscow, Russia

BLOOD PRESSURE VARIABILITY. VISIT-TO-VISIT BLOOD PRESSURE VARIABILITY

Keywords: arterial hypertension; blood pressure variability; antihypertensive treatment; fixed-dose drug combinations; perindopril; amlodipine.

For citation: Ostroumova O. D., Borisova E. V., Pavleeva E. E. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. Kardiologiya. 2017;57(11):68–75.

SUMMARY

The article is devoted to the modern state of the problem of blood pressure variability (BPV). Along with discussion of classification and methods of diagnosis it contains data on prognostic value of visit-to-visit BPV. We have also reviewed effect on BPV of various regimens of antihypertensive therapy and presented evidence base supporting ability of amlodipine/perindopril fixed dose combination to lower visit-to-visit BPV.

Под вариабельностью артериального давления (АД) подразумевают отклонения АД от среднего уровня за определенный промежуток времени [1]. Вариабельность АД выражают стандартным отклонением (SD) от среднего или родственными SD индексами [1]. Научный и практический интерес к проблеме вариабельности АД резко вырос, начиная с 2010 г., когда появились несколько публикаций результатов исследования ASCOT-BPLA, посвященных вариабельности АД [2, 3]. В этом исследовании у больных артериальной гипертонией (АГ) было проанализировано влияние на риск развития инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) трех видов вариабельно-

сти АД – в рамках визита, суточной и между визитами [2]. Было выявлено, что вариабельность систолического АД (САД) является сильным предиктором развития инсульта и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) диастолического АД (ДАД) также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариабельность САД. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариабельность САД в рамках визита – достоверный предиктор развития инсульта и ИМ, хотя значение вариабельности

АД в рамках одного визита и уступало прогностической ценности вариабельности АД между визитами (долгосрочной вариабельности АД) [2]. Влияние суточной вариабельности АД, как САД, так и ДАД, на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) широко изучалось в 1990–2000-е годы, когда и была выявлена прогностическая значимость повышенной вариабельности АД, как в дневные, так и в ночные часы в отношении риска развития осложнений АГ [4, 5]. Большое значение вариабельности САД по суточному мониторингу АД (СМАД) как предиктора инсульта и ИМ обнаружено и в исследовании ASCOT, хотя вариабельность САД в течение суток также оказалась прогностически менее значимой, чем межвизитная вариабельность САД [2].

Кроме того, в исследовании ASCOT впервые сравнивали влияние комбинации антагониста кальция (АК) амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом и комбинации β-адреноблокатора ателолола с тиазидным диуретиком на разные виды вариабельности АД [3]. Оказалось, что по сравнению с комбинацией ателолола и тиазидного диуретика комбинация амлодипина и периндоприла уменьшает вариабельность АД (между визитами, суточную и внутри визита). Более того, поправка на влияние комбинации амлодипин/периндоприл на вариабельность АД (особенно на вариабельность АД между визитами) полностью объясняет выявленные в исследовании ASCOT различия по частоте развития инсультов и ИМ в пользу комбинации амлодипина/периндоприла [3].

Результаты исследования ASCOT трудно переоценить. По мнению N. Poulter [6], «это означает необходимость коренного пересмотра наших представлений об АД как факторе риска развития ССО, а также о том, как мы должны измерять, контролировать и мониторировать АД».

Со времени выхода публикаций исследования ASCOT, посвященных вариабельности АД, прошло 7 лет. Что изменилось за эти годы? Как развивается проблема вариабельности АД с научных и методологических позиций? Как это повлияло на клиническую практику в разных странах и, прежде всего, в Российской Федерации? В данной статье мы постараемся осветить эти вопросы.

Классификация

Один из важных вопросов – классификация вариабельности АД. В те годы, когда появились результаты ASCOT, впервые обратили пристальное внимание, что существуют разные виды вариабельности АД, и они имеют разное прогностическое значение [2, 3]. Уже в те годы сложилась практика классифицировать виды вариабельности АД по временным промежуткам – краткосрочная, среднесрочная, долгосрочная [1, 7]. Следует

признать, что в настоящее время, как и раньше, общепризнанная классификация вариабельности АД отсутствует. Однако в последние годы предприняты попытки разных авторов представить свои классификации типов вариабельности АД [8, 9]. Так, M. Chenniappan [8] в 2015 г. выделил 3 вида вариабельности – вариабельность АД в очень короткие промежутки времени; вариабельность в короткие промежутки времени, или суточная вариабельность АД; долгосрочная вариабельность АД, в которую он объединяет вариабельность АД в разные дни, в разные визиты к врачу и сезонную вариабельность АД. Вариабельность АД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability), т. е. колебания АД при сравнении нескольких последовательных традиционных измерений в ходе одного визита к врачу, в данной классификации отсутствует. Под вариабельностью АД в очень короткие промежутки времени автор понимает так называемую beat-to-beat variability, в русскоязычной литературе «ритмические колебания АД», связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом [1]. Эта разновидность вариабельности АД изучается преимущественно в фундаментальных научных исследованиях, ее практическая значимость требует уточнения. S. L. Stevens и соавт. [9] в 2016 г. также предложили разделять вариабельность АД на долгосрочную, среднесрочную и краткосрочную. В данной классификации, в отличие от классификации, предложенной M. Chenniappan, отсутствует вариабельность АД в очень короткие промежутки времени. Кроме того, вариабельность АД в разные дни, которая определяется на основании данных самоконтроля АД (СКАД), обычно 5–7 последовательных дней, отнесена в среднесрочную, а не долгосрочную как у M. Chenniappan. И в этой классификации не упоминается вариабельность АД в рамках одного визита к врачу, что, по нашему мнению, неправильно, поскольку в исследовании ASCOT была верифицирована ее прогностическая значимость как дополнительного фактора риска развития осложнений при АГ [2, 3]. Поэтому мы предлагаем следующую классификацию вариабельности АД:

1. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).
2. Краткосрочная вариабельность АД:
 - вариабельность АД в рамках одного визита к врачу;
 - суточная вариабельность АД, определяемая методом СМАД, включая вариабельность АД отдельно в периоды бодрствования и сна;
 - среднесрочная вариабельность АД, или вариабельность АД в разные дни.
3. Долгосрочная вариабельность АД:
 - вариабельность АД «от визита к визиту», или межвизитная вариабельность АД;

Таблица 1. Основные методологические аспекты определения и прогностическая значимость разных типов вариабельности АД

Параметр	Суточная вариабельность АД	Вариабельность АД в разные дни	Межвизитная вариабельность АД
Метод измерения АД	СМАД	СКАД, СМАД в течение ≥ 48 ч	Обычное измерение АД на приеме у врача, СКАД
Временной интервал	Каждые 15–20 мин в течение 24 ч	Несколько дней, для СКАД обычно 5–7 последовательных дней	Недели, месяцы, годы
Прогностическая значимость	↑ Субклиническое поражение органов-мишеней. ↑ ССО (в том числе ИМ и инсульты) и сердечно-сосудистая смертность. ↑ Общая смертность. ↑ Микроальбуминурия и протеинурия. ↓ СКФ		

АД – артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; СКАД – самоконтроль артериального давления; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

- сезонная вариабельность АД (известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее [1, 7]).

В основе нашей классификации также лежит принцип разделения вариабельности АД по временным промежуткам, но главным являются различия в прогностическом значении разных видов вариабельности [1–9].

В последние годы усилия ученых и клиницистов сосредоточены на 3 видах вариабельности АД, которые продолжают активно изучаться: суточная вариабельность АД, вариабельность АД в разные дни и межвизитная вариабельность АД [8, 9]. Основные методологические аспекты их определения и прогностическая значимость представлены в таблице 1.

Межвизитная вариабельность АД

Межвизитная вариабельность – это отклонения АД от среднего уровня, регистрируемые в течение длительных промежутков времени (недели, месяцы и даже годы) [1, 7]. На практике оценивается на основании традиционных клинических измерений АД врачом. Эта разновидность вариабельности АД определяется как SD или коэффициент вариации (CV), равный SD/M , где M – среднее значение АД [1, 7]. Однако, поскольку SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с усредненным уровнем АД, для описания межвизитной вариабельности АД предложен и более точный коэффициент VIM (variation independent of mean), не зависящий от уровня АД [10]. VIM вычисляется по формуле SD/M^X . Величина возведения в степень (X) определяется для каждой выборки отдельно на основании подгонки кривой по следующему графику: по оси Y откладывается SD, по оси X – средние величины АД. Подгонка проводится с таким условием, чтобы коэффициент корреляции между SD и средними величинами АД равнялся нулю [1]. Очевидно, что такие сложные расчеты являются прерогативой крупных научных исследований. В клинической практике чаще всего используют показатель SD [9, 11, 12].

Перенос основного внимания на прогностическую значимость именно долгосрочной (межвизитной) вариабельности АД произошел в 2010–2011 гг. после публикаций исследования ASCOT [2, 3], когда впервые было обнаружено, что межвизитная вариабельность САД является самым надежным (из трех анализируемых в исследовании ASCOT видов вариабельности АД) прогностически значимым предиктором развития инсульта, ИМ, стенокардии, сердечной недостаточности (езде $p < 0,001$), независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения, а также от возраста и пола пациентов. Вариабельность САД «от визита к визиту» имела большее прогностическое значение в отношении развития ишемического инсульта ($p < 0,001$), чем геморрагического. Сходные закономерности выявлены и для долгосрочной вариабельности (вариабельности между визитами) ДАД, хотя она имела меньшее прогностическое значение, чем межвизитная вариабельность САД. Представляет интерес, что прогностическая значимость вариабельности САД между визитами была высокой для всех пациентов (независимо от возраста и достигнутого на фоне лечения уровня АД), однако максимальной она была в наиболее молодой подгруппе (<57 лет) и у больных с достигнутым на фоне лечения уровнем САД менее 142,8 мм рт. ст. [2, 3].

Одним из главных вопросов для клинической практики являются нормы межвизитной вариабельности АД. Хотя общепризнанные нормы не определены до настоящего времени, многие годы ориентиром служило значение SD САД менее 4,8 мм рт. ст. Это было выявлено в популяционном исследовании NHANES III, которое охватывает данные наблюдения 956 человек как с АД, так и с нормальным АД в возрасте старше 20 лет во время трех различных визитов за период с 1988 по 1994 г. В среднем период наблюдения составил 14 лет, всего за этот период констатировано 240 смертей [11]. Вариабельность АД рассчитывали, основываясь на среднем значении второго и третьего измерения на каждом визите. Повышенная вариабельность САД (SD и CV) между визитами ассо-

цировалась с повышенной общей смертностью: SD САД 4,80–8,4 мм рт. ст. vs <4,80 мм рт. ст. (относительный риск – ОР 1,57 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 2,18); SD САД >8,35 мм рт. ст. vs <4,80 мм рт. ст. (ОР 1,50 при 95% ДИ от 1,03 до 2,18). Достоверных корреляций между общей смертностью и вариабельностью ДАД между визитами в этом исследовании не обнаружено [11]. Основным ограничением данного исследования является то, что в него были включены не только больные с АГ, но и лица с нормальным АД. В то же время нормы вариабельности с большой долей вероятности могут различаться у больных АГ и у лиц без АГ. Это исследование не позволило также определить ориентировочные нормальные значения вариабельности ДАД.

В 2015 г. также Р. Muntner и соавт. [12] опубликовали важнейшую для клинической практики работу, которая позволяет предложить ориентировочные нормы межвизитной вариабельности САД и ДАД именно для пациентов с АГ. Авторы проанализировали данные 25 814 пациентов с АГ, участвовавших в исследовании ALLHAT, у которых за первые 28 мес наблюдения отсутствовали ССО. Средний возраст этих пациентов составил 66 лет, 52% – мужчины, все больные получали антигипертензивные препараты (АГП). Вариабельность АД рассчитывали как SD от уровня АД на 7 визитах (через 6, 9, 12, 16, 20, 24, 28 мес), оценивали развитие ССО (смерть от ишемической болезни сердца – ИБС или нефатальный ИМ, общая смертность, инсульт, сердечная недостаточность) начиная с 28-го месяца и до конца наблюдения в активной фазе ALLHAT. За период наблюдения (2,7–2,9 года, максимум 5,7 года) было зафиксировано 1194 случая смерти от ИБС или нефатальных ИМ, 606 случаев инсульта и 921 случай развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). В многофакторном анализе после поправок на множество факторов (в том числе, на возраст, пол, курение, наличие ряда сопутствующих заболеваний, значения ряда биохимических показателей, в том числе характеризующих функцию почек и липидный обмен, антигипертензивную терапию – АГТ и средний уровень АД) было выявлено, что ОР у пациентов с SD САД $\geq 14,4$ мм рт. ст. vs <6,5 мм рт. ст. составил 1,30 (при 95% ДИ от 1,06 до 1,59) для фатальной ИБС или нефатального ИМ ($p=0,006$), 1,58 (при 95% ДИ от 1,32 до 1,90) – для смерти от всех причин ($p<0,001$), 1,46 (при 95% ДИ от 1,06 до 2,01) – для инсульта ($p=0,013$) и 1,25 (при 95% ДИ от 0,97 до 1,61) – для ХСН ($p=0,084$). Следовательно, у больных АГ повышенная (>14,4 мм рт. ст.) межвизитная вариабельность САД ассоциирована с достоверно большим риском смерти от всех причин, смерти от ИБС, нефатального ИМ и инсульта. Кроме того, обнаружено, что ОР у пациентов с SD ДАД $\geq 8,3$ мм рт. ст. vs <4,2 мм рт. ст. составил 1,36 (при 95% ДИ от 1,12 до 1,65)

для фатальной ИБС или нефатального ИМ ($p=0,003$), 1,47 (при 95% ДИ от 1,23 до 1,75) – для смерти от всех причин ($p<0,001$), 1,38 (при 95% ДИ от 1,02 до 1,85) – для инсульта ($p=0,060$) и 1,33 (при 95% ДИ от 1,04 до 1,69) – для ХСН ($p=0,009$). Следовательно, у больных АГ повышенная (>8,3 мм рт. ст.) межвизитная вариабельность ДАД ассоциирована с достоверно большим риском смерти от всех причин, смерти от ИБС, нефатального ИМ и сердечной недостаточности [12].

Основываясь на результатах этого крупного исследования [12], у больных АГ мы рекомендовали бы использовать в качестве ориентировочных нормальных значений межвизитной вариабельности АД следующие: SD САД <6,5 мм рт. ст., SD ДАД <4,2 мм рт. ст.

Актуальность проблемы межвизитной вариабельности АД, установленная в исследовании ASCOT, уже получила практическое применение в рекомендациях по лечению АГ. Так, в рекомендациях Национального института клинического мастерства (NICE) [13], вышедших в августе 2011 г., содержится специальная глава, посвященная измерениям вариабельности АД, в которой даны указания использовать SD путем усреднения нескольких измерений АД (за несколько визитов). В этих рекомендациях подчеркивается важность данного параметра с прогностической точки зрения.

За прошедшие годы научный и практический интерес к проблеме межвизитной вариабельности АД только вырос. Появился целый ряд публикаций, наиболее важной из которых можно считать систематический обзор и мета-анализ от 2016 г. [9]. Авторы, основываясь на полнотекстовых публикациях на английском языке, найденных в базах данных Medline, Embase, Cinahl, Web of Science за период до 15 февраля 2016 г., обнаружили 24 публикации, посвященные прогностической значимости межвизитной вариабельности САД, которые и вошли в мета-анализ. Общее количество участников в этих исследованиях составляло от 457 до 122 636, а период наблюдения – от 2 514 до 490 544 пациенто-лет. Повышенная межвизитная вариабельность САД была ассоциирована с риском смерти от всех причин (ОР 1,15 при 95% ДИ от 1,09 до 1,22), смерти от ССО (ОР 1,18 при 95% ДИ от 1,09 до 1,28), ССО (ОР 1,18 при 95% ДИ от 1,07 до 1,30), ИБС (ОР 1,10 при 95% ДИ от 1,04 до 1,16) и инсульта (ОР 1,15 при 95% ДИ от 1,04 до 1,27) [9].

Влияние АГТ на межвизитную вариабельность АД

Ввиду огромной прогностической значимости вариабельности АД между визитами как самостоятельного фактора риска развития осложнений и смерти изучено влияние разных АГП и их комбинаций на долгосрочную

вариабельность АД [14, 15]. В крупнейшем мета-анализе, проведенном А. Webb и соавт. [14], сравнивали эффект АГП (антагонисты кальция, непетлевые диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II – АРА, β -адреноблокаторы) на долгосрочную вариабельность АД [14]. Первым этапом авторы провели мета-анализ исследований, в которых на протяжении всего периода наблюдения не допускалось назначения второго АГП [14, 15]. Они сравнивали эффект монотерапии соответствующего класса АГП против плацебо. Согласно полученным данным, только дигидропиридиновые антагонисты кальция и диуретики достоверно снижали вариабельность САД между визитами по сравнению с плацебо. Сходное, хотя и менее выраженное влияние АГП разных классов было выявлено и в отношении вариабельности ДАД [14, 15].

В настоящее время все приоритеты в отношении лечения больных АГ отданы комбинированной АГТ [16, 17]. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния различных комбинаций АГП на долгосрочную вариабельность АД. В мета-анализ были включены данные ряда исследований определенного дизайна [15]. Оценивали эффект добавления АГП «В» к ранее назначенным любым другим АГП. Обнаружено, что только добавление антагонистов кальция к другим АГП обеспечивает значительное и достоверное снижение межвизитной вариабельности САД [15]. Добавление же АГП других классов (непетлевые диуретики, ингибиторы АПФ, АРА, β -адреноблокаторы) достоверного влияния на межвизитную вариабельность САД не оказывало [15]. Результаты этих же исследований были проанализированы по-другому. Оценили препарат «А»: изменится или не изменится межвизитная вариабельность САД при добавлении к нему любых других АГП. Выявлено, что добавление любых других классов АГП (диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, АРА) к антагонистам кальция не приводит к снижению вариабельности САД между визитами [15]. Конечно, ограничением данного мета-анализа, как и абсолютного большинства других, является то, что оценивали влияния классов АГП, тогда как эффекты разных представителей одного и того же класса могут существенно различаться.

Поэтому самый большой интерес и самое большое значение клинических позиций и позиций доказательной медицины имеет прямое сравнение влияния двух различных комбинаций АГП на вариабельность АД. Это и было сделано в исследовании ASCOT [3], в котором сравнивали влияние комбинации антагониста кальция амлодипина с ингибитором АПФ периндоприлом и комбинации β -адреноблокатора атенолола с тиазидным диуретиком. Значения обоих анализируемых параметров

(SD и CV), характеризующих межвизитную вариабельность АД, были достоверно ($p < 0,0001$) меньше в группе амлодипин \pm периндоприл, чем в группе атенолол \pm тиазидный диуретик [3].

Очевидная эффективность комбинации амлодипина с периндоприлом в исследовании ASCOT привела к созданию фиксированной комбинации этих препаратов. В России она называется престанс («Servier», Франция) и появилась в октябре 2010 г. Престанс имеет 2 показания – АГ и ИБС. Он выпускается в 4 вариантах соотношения доз, что, безусловно, очень удобно в клинической практике: амлодипин 5 мг/периндоприла аргинин 5 мг, амлодипин 5 мг/периндоприла аргинин 10 мг, амлодипин 10 мг/периндоприла аргинин 5 мг, амлодипин 10 мг/периндоприла аргинин 10 мг.

За 7 лет применения престанса в России накоплен огромный практический опыт по снижению долгосрочной вариабельности АД на фоне терапии престансом в условиях российской клинической практики. Так, имеются данные специального регистра, регистра ВАД (проспективного, наблюдательного регистра амбулаторных пациентов с АГ с периодом наблюдения 1 год) [18]. Всего в регистр ведущими специалистами в области АГ из 38 городов Российской Федерации включены 1066 пациентов (43% мужчины, средний возраст больных $54,9 \pm 10,6$ года). На визите включения 100% пациентов получали АГТ, в связи с недостаточной эффективностью которой новая схема лечения была назначена 68% больных, из них 48% пациентов – престанс, остальным пациентам – другие АГП (β -адреноблокаторы – 17%, диуретики – 15%, антагонисты кальция – 14%, АРА – 4%, ингибиторы АПФ – 2%). При анализе подгруппы больных, получавших престанс, выявлено, что межвизитная вариабельность (SD) САД достоверно ($p < 0,0001$) снизилась к 3-му визиту и далее к 4-му визиту, при этом значения SD САД на заключительном визите составили $3,7 \pm 2,7$ мм рт. ст., что ниже рекомендуемых (менее 4,8 мм рт. ст.). Снижение SD САД в группе престанса к заключительному визиту через год составило $12,2 \pm 3,4$ мм рт. ст. В отношении SD ДАД отмечены такие же закономерности – достоверное ($p < 0,0001$) снижение на 3-м и 4-м визитах. В подгруппе пациентов, получавших другую АГТ, также выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение SD САД и ДАД на 3-м и 4-м визитах, однако снижение SD САД составило всего $3,6 \pm 1,7$ мм рт. ст., что достоверно ($p < 0,01$) меньше, чем в подгруппе престанса ($12,2 \pm 3,4$ мм рт. ст.). Кроме того, в этой подгруппе значения SD САД на заключительном визите составили $5,5 \pm 4,3$ мм рт. ст., что выше рекомендуемого безопасного уровня (менее 4,8 мм рт. ст.). Специально проведенный анализ регистра ВАД в отношении пациентов с сочетанием АГ и ИБС, АГ и сахар-

ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ АД ВСЕГДА ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

ПРЕСТАНС

ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН + АМЛОДИПИН

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ



125047, РФ, Москва, ул. Лесная, д. 7
Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01
www.servier.ru



Краткая справочная информация по безопасности – Периндоприла аргинин + амлодипин

СОСТАВ: Престанс в таблетках 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих, соответственно, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 5 мг / амлодипина 10 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 5 мг, периндоприла аргинина 10 мг / амлодипина 10 мг. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца (ИБС); стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью: Необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс противопоказан пациентам с клиренсом креатинина (КК) менее 60 мл/мин. Пациенты с почечной недостаточностью: Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Дети и подростки: Престанс не следует назначать детям и подросткам до 18 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Гиперчувствительность к периндоприлу или любому другому ингибитору АПФ, к амлодипину или другим препаратам дигидропиридинового ряда, или к любому вспомогательному веществу; ангионевротический отек в анамнезе на фоне терапии ингибитором АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; второй и третий триместр беременности (подорожная информация расположена в разделе «Применение при беременности и в период кормления грудью»), тяжелая артериальная гипотензия, шок, включая кардиогенный, обструкция выходящего тракта левого желудка (напр. клинически значимый стеноз аорты); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда, почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП или десенсибилизации. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. Нейтропения/гранулоцитопения/анемия. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аплоурицинов или проксимамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови. Беременность. Необходимо прекратить лечение. В случае необходимости нужно назначить другую гипотензивную терапию. Артериальная гипотензия. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии и у пациентов со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и АД лечение может быть продолжено. Митральный стеноз/аортальный стеноз/плевротическая обструктивная кардиомиопатия. Использовать с осторожностью. Сердечная недостаточность. Использовать с осторожностью. Нарушение функции почек. Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходимо регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Почечная недостаточность. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа. Почечная недостаточность. При появлении жуткости или значительного повышения активности «печеночных ферментов» на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата. Для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Эпические различия. У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства. Гиперкалиемия. Лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови и пациентов с почечной недостаточностью, в возрасте старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременным приемом калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производные, фуросемид, триамтерен, амilorид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применяющих другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Сахарный диабет. В течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Гипергликемический криз. Эффективность и безопасность не установлены. Пожилые пациенты. Повышение дозы с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не рекомендуются сочетания: калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, препараты лития, эстрамустин, дантролен (внутривенное введение), грейпфрут или грейпфрутовый сок. Сочетания препаратов, требующие особого внимания: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты более 3 г/сут, гипогликемические средства гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулины, индукторы цитохрома СYP3A4, ингибиторы цитохрома СYP3A4, бекломет, Сочетания препаратов, требующие внимания: диуретики (тиазидные и петлевые), симпатомиметические средства, препараты золота, гипотензивные средства, вазодилаторы, кортикостероиды, тетрациклиды, н-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин), амфотериин, трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные вещества, прокаинамид, **БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ:** Препарат не рекомендуется применять в первом триместре беременности и при кормлении грудью. Препарат противопоказан во втором и третьем триместрах беременности. **ОБТИВАНИЕ СТОП:** Обратное снижение подвижности сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТУ, ТРЕБУЮЩУЮ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ:** Вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Частот: Сонливость, головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушение зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия, одышка, кашель, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, зуд, сыпь, экзантема, отеки/отечность, мышечные спазмы, отек, повышенная утомляемость, астения. **Нечасто:** аллергические реакции, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, ринит, бронхоспазм, изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта, тремор, гипестезия, депрессия, обмороч, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, англоидия, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость, крапивница, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, мигрень, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, недомогание, боль, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Редко:** спутанность сознания, повышение концентрации билирубина. **Очень редко:** лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, гипертоническая, периферическая нейропатия, гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, аритмия, инсульт, васкулит, зонофильная пневмония, панкреатит, гипералгезия десен, гастрит, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом), цитоплитический или холестазический гепатит, отек Квинке, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, экfolиативный дерматит. **Фоточувствительность, острая почечная недостаточность. Нечеточенной частоты:** гипотония, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия. **Дополнительные данные по амлодипину:** Зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Таблетки, содержащие 5 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 5 мг периндоприла аргинина + 10 мг амлодипина, 10 мг периндоприла аргинина + 5 мг амлодипина. По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке) на российский предприятие ООО «Сервис» По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 30 флаконов в картонном поддоне с чекниками для флаконов, с равным количеством инструкций по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. По 3 флакона с равным количеством инструкций по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-000836/10.

На правах рекламы.

ного диабета выявил такие же закономерности [18]. Полученные результаты регистра ВАД свидетельствуют, что АГТ снижает межвизитную вариабельность САД и ДАД в условиях клинической практики. При этом влияние фиксированной комбинации престанс на межвизитную вариабельность САД и ДАД превосходит таковое для других АГП.

С целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности престанса и его влияния на вариабельность АД (прежде всего, межвизитную) у больных с АГ в клинической практике проведена российская программа КОНСТАНТА (Комбинированная терапия артериальной гипертензии престансом – основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей терапией), в которой приняли участие 830 врачей амбулаторного звена из 113 городов и населенных пунктов России [19]. Программа была организована как открытое наблюдательное несравнительное исследование, в которое были включены 2617 больных с эссенциальной АГ (64% женщины) в возрасте 18 лет и старше (средний возраст $59,1 \pm 10,5$ года, средняя длительность заболевания $11,6 \pm 7,9$ года) без противопоказаний к назначению ингибиторов АПФ и антагонистов кальция. Доза препарата престанс в исследовании КОНСТАНТА определялась врачом в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Среди включенных пациентов 62% имели абдоминальное ожирение, 24% курили, 78% – с сопутствующей дислипидемией, 14% – с сахарным диабетом, 40% – с ИБС, 24% – с ХСН, 15% перенесли инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку. В итоге все больные имели высокий/очень высокий риск развития ССО. После достижения целевого АД на фоне уже не изменявшейся терапии вариабельность САД составляла $4,31 \pm 2,21$ мм рт. ст., ДАД – $2,58 \pm 1,12$ мм рт. ст. Авторы делают вывод, что оптимизация терапевтического режима с использованием препарата престанс позволяет не только достигать целевого АД у более 80% больных с ранее неконтролируемой АГ в клинической практике, но и сопровождается уменьшением межвизитной вариабельности АД [19].

Влияние периндоприла аргинина/амлодипина на вариабельность АД, в том числе межвизитную, также оценивалось в специальном субанализе российской наблюдательной программы ПРЕВОСХОДСТВО [20]. В под-

групповой анализ были включены 483 пациента (средний возраст $57,9 \pm 10,8$ года, 34% мужчины) с неконтролируемой АГ, как нелеченные, так и получавшие антигипертензивную моно- или комбинированную терапию в составе свободных или фиксированных комбинаций 2–3 АГП, и которым врачи в качестве коррекции АГТ решали назначить престанс. Период наблюдения составил 24 нед. 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%). Для рассматриваемой группы пациентов из 483 человек межвизитная вариабельность САД (по измерениям АД врачами на визитах) составила $15,7 \pm 5,0$ мм рт. ст. на этапе В1–В3, далее в интервале В3–В5 она снизилась и достигла $3,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.

Важность выбора АГП с учетом доказанности его влияния на вариабельность АД, прежде всего межвизитную, закреплена в упоминаемых выше рекомендациях Национального института клинического мастерства (NICE) [13]. В этих рекомендациях отмечается целесообразность применения научно-обоснованных препаратов для уменьшения вариабельности АД.

Таким образом, повышенная межвизитная вариабельность САД и ДАД, особенно САД, является важным самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска развития ССО и цереброваскулярных осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности. АГТ способна снижать межвизитную вариабельность АД, однако разные АГП и разные комбинации АГП неодинаково влияют на межвизитную вариабельность АД, что следует учитывать в клинической практике при выборе схемы лечения больных АГ. Наибольшей доказательной базой относительно снижения межвизитной вариабельности АД обладает комбинация ингибитора АПФ периндоприла с дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином. Назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (препарат престанс) больным АГ уже при начале лечения, как и перевод с недостаточно эффективной моно- или комбинированной АГТ на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина – рациональный путь оптимизации АГТ в условиях клинической практики, который обеспечивает снижение не только АД, но и межвизитной вариабельности САД и ДАД.

Сведения об авторах:

Остроумова О. Д. – д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава РФ, Москва.

Борисова Е. В. – кардиолог 1-го кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е. О. Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы.
 Павлеева Е. Е. – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва.
 E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Information about the author:

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gorbunov V.M. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacother Card* 2012;8 (6):810–818. Russian (Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8 (6): 810–818).
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta-blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–480.
- Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:154–161.
- Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. 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;49:1265–1270.
- Poulter N.R. Can we improve BP control rates? Lessons from the Health Survey for England 2006. *Medicographia* 2010;32 (3):227–234.
- Ostroumova O.D. The variability of blood pressure and the risk of complications in arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2012;10:91–97. Russian (Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2012;10:91–97).
- Chenniappan M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *J Assoc Physicians India* 2015;63:47–53.
- Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354: Aug 9;354: i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
- Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: Clarity for clinical practice. *Hypertension* 2010;56:179–181.
- Muntner P., Shimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011;57:160–166.
- Muntner P., Whittle J., Lynch A.I. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality. *Ann Intern Med* 2015;163:329. doi:10.7326/M14–2803
- National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE Clinical Guidelines 128. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults; August 2011; www.nice.org.uk/guidance/CG128. LANCET. NICE. 2011 Guidelines for Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>. (accessed Jan 8, 2015).
- Webb A.J. S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of anti-hypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375: 906–915.
- Rothwell P.M., Webb A.J. S. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42:2860–2865.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/eh1151
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; X (1):3–30. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник* 2015; X (1):3–30).
- Ostroumova O.D. 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. Russian (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).
- Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. on behalf of physicians participating in the CONSTANTА program. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril A/amlopidine in real clinical practice: organization and main results of the CONSTANTА program. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Лукьянова Е. А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. *Kardiologija* 2013;53 (6):25–34). Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприла А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013;53 (6):25–34).
- Ostroumova O.D. The effect of single-pill combination of perindopril arginine/amlopidine on the level and variability of blood pressure according to office measurement and the home blood pressure monitoring: subanalysis of PREVOSKHODSTVO (SUPERIORITY). *Terapevticheskii arkhiv* 2017;8:29–36. Russian (Остроумова О. Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. *Терапевтический архив* 2017;8:29–36).

Поступила 26.07.17 (Received 26.07.17)