

Значение вариабельности артериального давления в клинической практике. Возможности амлодипина в снижении внутривизитной вариабельности артериального давления (по результатам российской программы «ВАРИАЦИЯ»)

О.Д.Остроумова^{1, 2}, О.В.Бондарец¹, Т.Ф.Гусева¹

¹Кафедра факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В статье рассмотрено значение разных видов вариабельности артериального давления (АД) как независимого фактора риска развития инсульта и инфаркта миокарда при артериальной гипертензии. Приведены результаты российской наблюдательной программы (1500 пациентов) о влиянии терапии амлодипином на внутривизитную вариабельность АД в условиях реальной клинической практики. Согласно полученным результатам, амлодипин в дозе 5–10 мг уже через 1 мес лечения достоверно снижает внутривизитную вариабельность систолического и диастолического АД у лиц обоего пола. Его влияние на краткосрочную вариабельность диастолического АД имеет дозозависимый характер.

Ключевые слова: вариабельность артериального давления, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, амлодипин.

The value of blood pressure variability in clinical practice. Opportunities of amlodipine in reducing blood pressure variability (based on the Russian program «VARIATIONS»)

O.D.Ostroumova, O.V.Bondarets, T.F.Guseva

Summary

The article discusses the importance of different types of variability in blood pressure (BP) as an independent risk factor for stroke and myocardial infarction in patients with arterial hypertension. The results of the Russian observation program (1500 patients) on the impact of amlodipine show BP variability in real clinical practice. According to the results, amlodipine 5–10 mg after 2 weeks of treatment significantly reduces the variability of systolic and diastolic blood pressure in both sexes. His influence on the short-term variability in diastolic blood pressure is dose-dependent.

Key words: variability of blood pressure, hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, amlodipine.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – проф., д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Бондарец Ольга Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Гусева Татьяна Федоровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Артериальное давление (АД) – естественно изменяющийся показатель. У здоровых лиц физиологическая адаптация к физическим или эмоциональным стимулам, естественно, приводит к изменению АД. Вариабельность АД – это колебания АД, превышающие физиологические. Различают несколько видов вариабельности АД, в том числе [1]:

1. Вариабельность АД в рамках визита: это колебания клинического АД (измеряемого на плечевой артерии) при сравнении 3 последовательных измерений АД в ходе одного визита к врачу. Различия (вариабельность) значений АД в таком случае называют вариабельностью в рамках одного визита к врачу (within-visit variability). Такую вариабельность называют также краткосрочной.

2. Суточная вариабельность АД: это колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы, или, правильнее, в периоды сна и бодрствования), по данным амбулаторного суточного мониторирования АД превышающие суточные физиологические колебания АД.

3. Вариабельность АД «от визита к визиту» или между визитами: различия по величине клинического («плечевого») АД между визитами (visit-to-visit variability). Вариабельность АД между визитами определяют на основании повторных измерений АД с интервалами в несколько недель или месяцев. Ее часто называют долгосрочной вариабельностью АД.

4. Вариабельность АД в разные дни (обычно 7 последовательных дней; day-to-day).

5. Вариабельность АД в разные недели (weak-to-weak).

6. Вариабельность АД в разные сезоны (зима–весна–лето–осень).

Вариабельность АД (любой из ее видов) определяется как SD (стандартное отклонение) нескольких измерений или как коэффициент вариации (coefficient of variation – CV), равный результату деления стандартного отклонения на среднее значение АД. Однако, поскольку было установлено, что SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с уровнем АД, не прекращаются попытки вывести коэффициент, который отражал бы вариабельность АД, но не зависел от уровня АД [1]. Таким коэффициентом, в частности, является VIM – variation independent of mean (коэффициент вариации, независимый от средних значений) [1].

В последние годы к вариабельности АД привлечено огромное внимание. Это обусловлено результатами исследования Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). ASCOT является центральным исследованием, в котором выявлено влияние вариабельности АД на риск инсульта и других осложнений артериальной гипертензии (АГ). В исследовании ASCOT было две ветви – по снижению АД [ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm)] и по снижению липидов [ASCOT-LLA (lipid lowering arm)]. В программу ASCOT-BPLA были включены 19 257 больных АГ. Одна половина (9639 человек) в дальнейшем получала комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция (АК) III поколения амлодипина с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) пери-

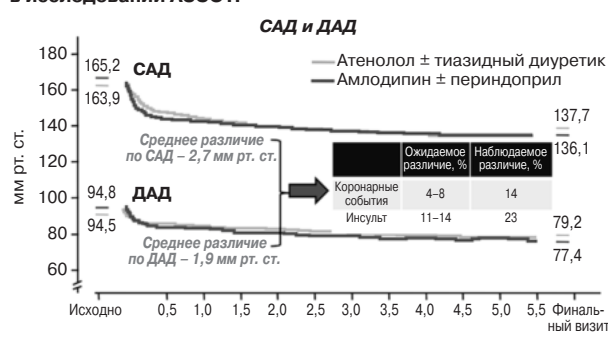
ндоприлом, а вторая половина (9618 человек) – комбинацию β-адреноблокатора (β-АБ) атенолола с тиазидным диуретиком бендрофлуметиазидом [2, 3]. Помимо согласия участвовать в исследовании было три критерия включения в программу ASCOT-BPLA [2, 3]: АГ исходно с АД >160/100 мм рт. ст. без лечения или более 140/90 мм рт. ст. на фоне лечения одним или большим количеством антигипертензивных препаратов, возраст более 40 и менее 80 лет, наличие как минимум трех факторов риска развития сердечно-сосудистых событий. К этим факторам риска относились [2, 3]: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), наличие патологических отклонений на электрокардиограмме (патологический зубец Q, блокада левой ножки пучка Гиса, изменения сегмента ST или зубца T ишемического генеза), сахарный диабет (СД) типа 2 (не требующий инсулинотерапии), поражение периферических артерий, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе (включая транзиторные ишемические атаки) не менее чем 3 мес назад, мужской пол, возраст более 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, регулярное курение, отношение концентрации общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности в плазме крови более 6, раннее (до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин) развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников первой линии. Главной задачей программы ASCOT-BPLA (первичная конечная точка) было сравнение частоты развития нефатальных инфарктов миокарда (с клиническими проявлениями и без них) и всех случаев смерти от ИБС на фоне стандартного («старого») режима антигипертензивной терапии (β-АБ ± диуретик) и современного режима лечения (АК±ИАПФ) [2, 3]. Во второстепенные задачи программы ASCOT-BPLA (вторичные конечные точки) в том числе входило сравнение влияния двух антигипертензивных режимов терапии на частоту развития фатальных и нефатальных инсультов. После рандомизации пациенты в зависимости от того, в какую группу они были включены, начинали получать либо 5 мг амлодипина, либо 50 мг атенолола [2, 3]. В последующем при недостижении целевого уровня АД (менее 140 мм рт. ст. для систолического АД – САД и менее 90 мм рт. ст. для диастолического АД – ДАД для больных без СД и САД <130 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст. для больных СД) необходимая корректировка терапии осуществлялась через 6 нед, 3, 6 и 12 мес. В начале производили удвоение дозы первоначально назначенных препаратов: амлодипина – до 10 мг, атенолола – до 100 мг. На следующей ступени переходили уже к комбинированной терапии: к амлодипину добавляли периндоприл в дозе 4 мг, к атенололу – бендрофлуметиазид 1,25 мг + препарат калия. В дальнейшем дозу периндоприла увеличивали до 8 мг, а бендрофлуметиазида – до 2,5 мг. Наконец, если и на такой терапии упомянутые целевые уровни АД не были достигнуты, добавляли третий препарат – доксазозин ГИТС в дозе 4 мг с последующим увеличением дозы до 8 мг. В конце исследования комбинированную антигипертензивную терапию получали 77,8% больных. При этом в группе амлодипина в 68,4% использовалась комбинация амлодипина с периндоприлом, а в группе атенолола – в 55,7% комбинация атенолола с бендрофлуметиазидом.

В октябре 2004 г. Наблюдательный комитет по безопасности рекомендовал досрочно прекратить ASCOT-BPLA, поскольку продолжение лечения атенолол ± тиазидный диуретик очевидно увеличивало вероятность развития неблагоприятных исходов по сравнению с лечением амлодипин ± периндоприл. Координационный комитет принял эти рекомендации, и закрытие исследования началось в декабре 2004 г., при этом средний период наблюдения составил 5,4 года. В том числе было обнаружено значительное и достоверное ($p < 0,0001$) различие по частоте инсультов [3]. Так, на фоне лечения амлодипин ± периндоприл частота фатальных и нефатальных инсультов оказалась на 23% ниже (относительный риск 0,77, 95% доверительный интервал – ДИ – 0,66–0,89) по сравнению с тера-

пией атенолол ± диуретик [3]. Эти различия оказались характерными не только для всех больных в целом, но и для отдельных подгрупп – пациентов, страдающих и не страдающих СД, курильщиков и некурящих, больных с избыточной массой тела и с нормальной, пациентов старше и моложе 60 лет, мужчин и женщин, имеющих и не имеющих ГМЛЖ, больных с наличием сосудистых осложнений в анамнезе и без них, пациентов с сохраненной и нарушенной функцией почек, лиц, имеющих и не имеющих проявления метаболического синдрома, т.е. полученный в ходе исследования эффект имеет системный характер и должен, по всей видимости, иметь универсальный механизм(-ы) объяснения [3]. В исследовании ASCOT режим лечения с применением амлодипина и периндоприла привел к выраженному снижению АД (среднее плечевое АД снизилось по сравнению с исходным уровнем на 27,5/17,7 мм рт. ст.); рис. 1. Это снижение было достоверно больше, чем в группе β-АБ и диуретика: среднее различие по САД составило 2,7 мм рт. ст., а по ДАД – 1,9 мм рт. ст. [3]. Для такого различия по плечевому САД вычисленная польза в отношении снижения риска коронарных событий находится в интервале от 4 до 8%, а для инсульта – от 11 до 14%. Однако в исследовании ASCOT режим с применением амлодипина и периндоприла снизил риск коронарных событий на 14% и риск инсульта – на 23% по сравнению с другим активным лечением! Каким образом можно объяснить это практически в 2 раза более выраженное против ожидаемого благоприятное действие режима с применением амлодипина и периндоприла на риск инсульта и инфаркта миокарда? Следовательно, существуют еще какие-то механизмы благоприятного воздействия комбинации периндоприла и амлодипина на сердечно-сосудистый риск. Именно тогда и начали изучать роль вариабельности АД в развитии инсульта и инфаркта миокарда, а также возможности антигипертензивных препаратов уменьшать вариабельность АД.

Было проанализировано влияние на риск инсульта и инфаркта миокарда у больных АГ трех видов вариабельности АД – вариабельность АД в рамках визита, суточная вариабельность АД и вариабельность АД между визитами [1]. Выявлено, что среднее САД было достоверным, но слабым предиктором развития и инсульта, и инфаркта миокарда [1]. В то же время межвизитная вариабельность САД была сильным достоверным предиктором развития как инсульта, так и инфаркта миокарда, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД имела меньшее прогностическое значение, чем вариабельность САД. Представляет интерес тот факт, что прогностическая значимость вариабельности САД между визитами была высокой для пациентов любого возраста, однако максимальной она была в наиболее молодой подгруппе (57 лет и моложе). Прогностическую значимость вариабельности САД между визитами в исследовании ASCOT оценивали также в зависимости от достигнутого на фоне антигипертензивной терапии уровня САД [1].

Рис. 1. Снижение АД и сердечно-сосудистые события в исследовании ASCOT.



Для этого всех пациентов разделили на несколько подгрупп (исходя из среднего уровня САД на фоне лечения). Установлено, что вариабельность САД между визитами была сильным предиктором риска инсульта во всех подгруппах, однако наиболее сильное прогностическое значение она имела в подгруппе больных с наименьшим достигнутым на фоне антигипертензивной терапии средним уровнем САД (менее 142,8 мм рт. ст.); $p=0,006$. Это отмечено в отношении разных параметров, характеризующих вариабельность АД: как SD, так и VIM. Представляет интерес тот факт, что прогностическая значимость вариабельности САД между визитами в этой подгруппе пациентов в отношении риска ИБС была хотя и достоверной, но менее значимой, чем в отношении риска инсульта [1].

Прогностическая значимость вариабельности АД в рамках визита к врачу (within-visit) ранее была практически не изучена. Впервые в исследовании ASCOT было выявлено, что вариабельность САД в рамках визита – достоверный, хотя и слабый предиктор развития инсульта и других осложнений АГ [1], хотя значимость вариабельности АД в рамках одного визита (краткосрочная вариабельность АД) и уступает прогностической ценности вариабельности АД между визитами (долгосрочной вариабельности АД) [1]. Прогностическая значимость краткосрочной вариабельности, так же как и долгосрочной, выше у пациентов с более низкими значениями САД на фоне лечения, а также у более молодых пациентов (возраст 57 лет и моложе) [1].

В свете изложенного особый интерес представляет влияние разных антигипертензивных препаратов на вариабельность АД. В крупнейшем метаанализе, проведенном A.Webb и P.Rothwell (2010 г.), сравнивали, в том числе, эффект антигипертензивных препаратов (АК, петлевых диуретиков, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II – БРА, β -АБ) на долгосрочную вариабельность АД [4]. На рис. 2 представлен метаанализ исследований, в которых на протяжении всего периода наблюдения не допускалось назначения второго антигипертензивного препарата [4, 5]. Сравнивали эффект монотерапии соответствующим классом антигипертензивных препаратов против плацебо. Только АК и диуретики достоверно снижали вариабельность САД между визитами по сравнению с плацебо (см. рис. 2) [4, 5]. У других классов (ИАПФ, БРА и β -АБ) достоверного влияния на вариабельность САД по сравнению с плацебо не обнаружено. На рис. 2 для сравнения представлены результаты влияния этих антигипертензивных препаратов на уровень САД. Обращает внимание тот факт, что диуретики и β -АБ оказывают одинаковый гипотензивный эффект в отношении САД (-9,23 мм рт. ст., 95% ДИ -12,1-- -6,3 мм рт. ст. для диуретиков, -9,81 мм рт. ст., 95% ДИ -12,6-- -7,0 мм рт.ст. для β -АБ), однако, как уже было сказано, диуретики при этом достоверно снижают вариабельность САД, а β -АБ на нее не влияют. Следовательно, влияние разных классов антигипертензивных препаратов в отношении вариабельности АД может отличаться от их антигипертензивного эффекта [4, 5]. Сходное, хотя и менее выраженное, влияние разных классов антигипертензивных препаратов было выявлено и в отношении вариабельности ДАД [4, 5].

Очевидно, что в отношении снижения АД все антигипертензивные препараты имеют дозозависимый эффект. Поэтому можно предположить, что и эффект антигипертензивных препаратов в отношении вариабельности АД может носить дозозависимый характер. В метаанализ [5] были включены более 50 исследований, где сравнивали эффект одной дозы какого-то антигипертензивного препарата против более высокой дозы того же препарата (рис. 3). Оказалось, что применение более высоких доз АК ассоциируется с достоверно меньшей вариабельностью САД между визитами (см. рис. 3), тогда как, напротив, более высокие дозы β -АБ – с достоверно большей вариабельностью САД [5]. У диуретиков, ИАПФ, БРА дозозависимого эффекта на вариабельность САД не найдено (см. рис. 3) [5].

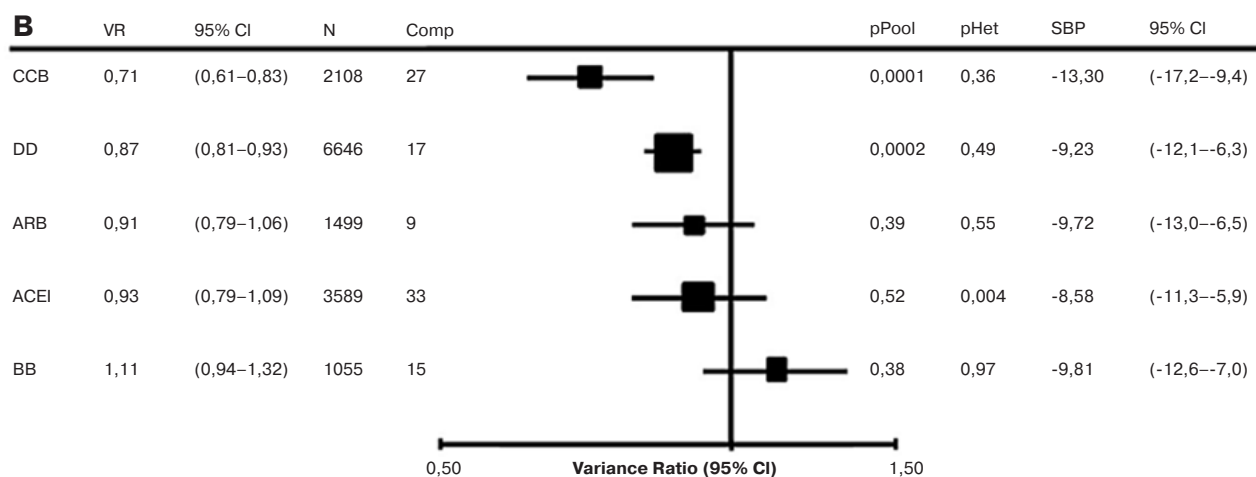
В настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы комбинированной антигипертензивной терапии [5]. В этой связи гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций антигипертензивных препаратов на долгосрочную вариабельность АД. Опубликован метаанализ, в который был включен ряд исследований определенного дизайна [5]. Дизайн включенных в этот метаанализ исследований был следующим:

1) антигипертензивный препарат А vs комбинация антигипертензивных препаратов А+В;

2) антигипертензивный препарат А vs комбинация антигипертензивных препаратов АВ.

Оценивали эффект добавления антигипертензивного препарата В к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам. Обнаружено, что только добавление АК к другим антигипертензивным препаратам обеспечивает значительное и достоверное снижение вариабельности САД (рис. 4) [5]. Добавление других классов антигипертензивных препаратов (непетлевые диуретики, ИАПФ, БРА, β -АБ) достоверного влия-

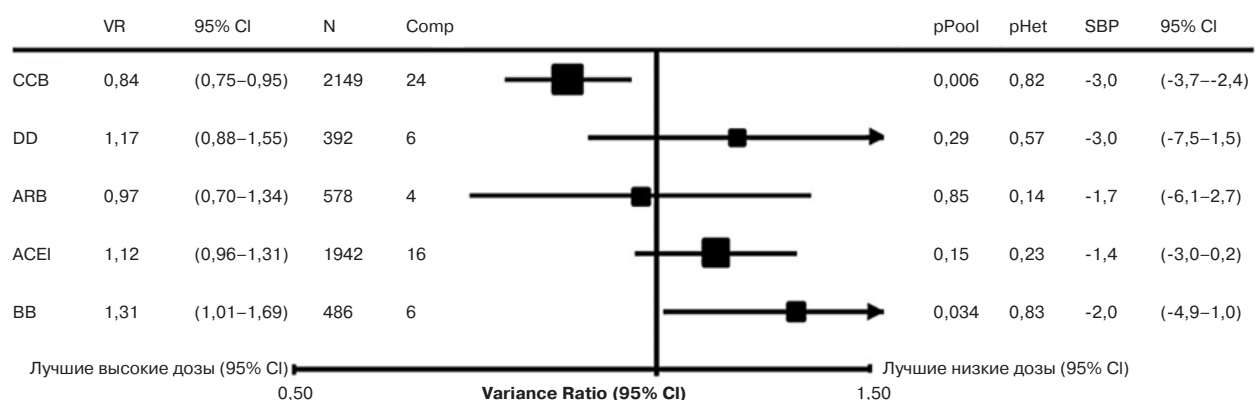
Рис. 2. Эффект разных классов антигипертензивных препаратов на вариабельность АД.



Примечание. Здесь и далее в рис. 3, 4: CCB – АК; DD – диуретики; ARB – БРА; ACEI – ИАПФ; BB – β -АБ; SBP – САД; CI – ДИ.

Rothwell PM, Webb AJS. Stroke 2011; 42: 2860–65.

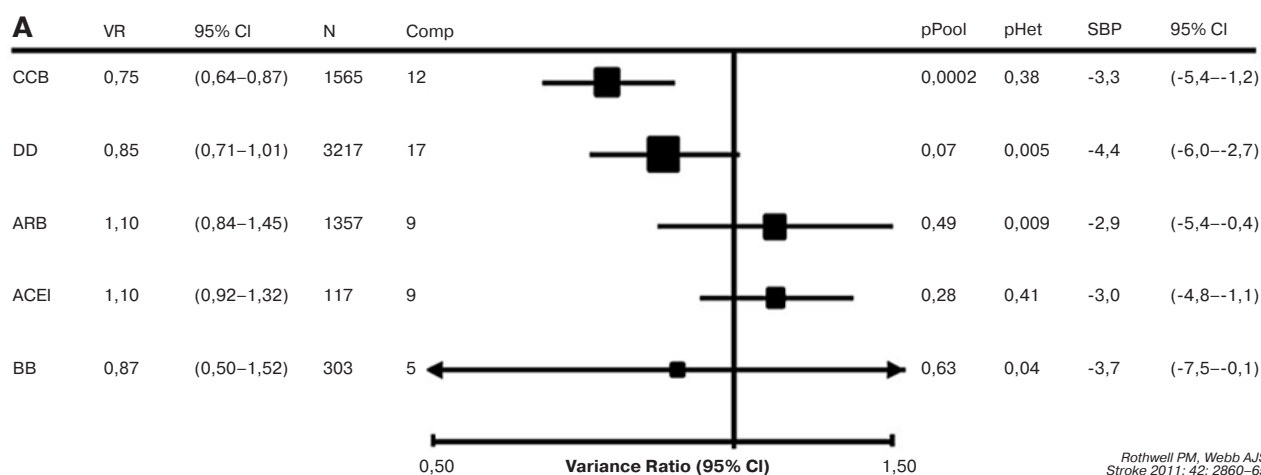
Рис. 3. Эффект дозы разных классов антигипертензивных препаратов на вариабельность АД.



Дизайн включенных в метаанализ исследований: монотерапия
Более высокие дозы vs более низкие дозы исследуемых препаратов

Rothwell PM, Webb AJS. Stroke 2011; 42: 2860–65.

Рис. 4. Эффект от присоединения разных классов антигипертензивных препаратов на вариабельность АД.



Rothwell PM, Webb AJS. Stroke 2011; 42: 2860–65.

ния на вариабельность САД не оказывало (см. рис. 4) [5]. Обращает внимание тот факт, что при этом β -АБ оказывали даже несколько больший эффект на уровень САД ($-3,7$ мм рт. ст., 95% ДИ $-7,5$ – $-0,1$ мм рт. ст.) по сравнению с АК ($-3,3$ мм рт. ст., ДИ $-5,4$ – $-1,2$ мм рт. ст.); см. рис. 4. Результаты этих же исследований были проанализированы по-другому. Теперь оценивали препарат А: изменится или не изменится вариабельность САД при добавлении к нему любых других антигипертензивных препаратов. Выявлено, что добавление любых других классов антигипертензивных медикаментов (диуретиков, β -АБ, ИАПФ, БРА) к АК не приводит к снижению вариабельности САД между визитами (VR, 1,06; 0,83–1,34, $p=0,6469$), хотя уровень САД, естественно, снижается ($-5,8$ мм рт. ст.) [5]. Напротив, добавление любых других антигипертензивных препаратов к ИАПФ обеспечивало достоверное снижение вариабельности САД между визитами (VR, 0,72; 0,61–0,86, $p=0,0003$, Δ уровня САД= $-4,7$ мм рт. ст.) [5]. Добавление других антигипертензивных лекарств к диуретикам, β -АБ, БРА не приводило к достоверным изменениям вариабельности САД (диуретики, VR, 0,83, 0,59–1,16; β -АБ, VR, 0,81, 0,53–1,25; БРА, VR, 0,93, 0,80–1,07) [5].

В то же время в литературе отсутствуют данные о влиянии антигипертензивных препаратов из разных групп на внутривизитную вариабельность АД. Это определило проведение российской программы «ВАРИАЦИЯ», в которой приняли участие более 400 врачей из 45 городов России. Целью данной наблюдательной программы была оценка влияния препарата амлодипин (Нормодипин®, «Гедеон Рихтер») у пациентов с гипертонической болезнью на уровень АД и внутривизитную вариабельность АД в условиях реальной клинической практики. Всего были отобраны данные по более чем 4 тыс. больных АГ, которым лечащий врач добавил амлодипин в связи с тем, что на фоне текущей антигипертензивной терапии не было достигнуто целевое АД (менее 140/90 мм рт. ст.). В настоящий анализ, который является пилотным, включены результаты 1500 пациентов. Доза амлодипина выбиралась на усмотрение лечащего врача. Дигидропиридиновый АК (амлодипин) был выбран потому, что, по литературным данным (см. выше), он достоверно уменьшает межвизитную вариабельность АД как в монотерапии, так и при присоединении к любым другим классам антигипертензивных препаратов. Срок наблюдения в программе – 1 мес.

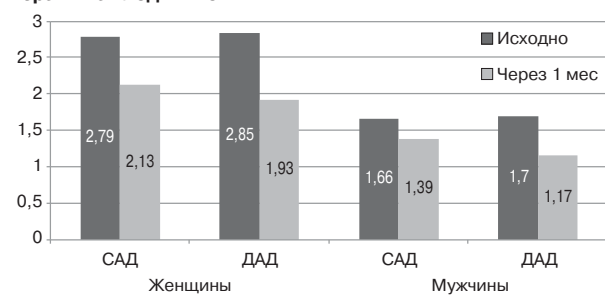
Критерии включения в программу:

1. Письменное предоставление информированного согласия на обработку данных.
2. Возраст больных 40–75 лет.
3. Гипертоническая болезнь II и III стадии и АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии.

Критерии не включения:

1. Клинически значимое (по мнению врача) заболевание сердца, сосудов, эндокринной системы (СД типа 1 и 2 при уровне гликированного гемоглобина более 7%), крови, печени, иммунологическое заболевание, нарушение обмена веществ, заболевания легких, гематологические, психические и неврологические заболевания.
2. Злокачественная опухоль в анамнезе за последние 5 лет.
3. Хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций).
4. Злоупотребление лекарствами или алкоголем в анамнезе.
5. Гиперчувствительность к исследуемому препарату.
6. АВ-блокада 2 и 3-й степени, синдром слабости синусового узла, частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин или более 100 уд/мин.
7. Поздние стадии нарушения периферического кровообращения.
8. Одновременный прием или прием в течение предшествующих 3 мес какого-либо лекарственного средства, находящегося на стадии клинического испытания.

Рис. 5. Снижение вариабельности САД и ДАД на фоне терапии амлодипином.



9. Использование каких-либо других антигипертензивных лекарственных средств в ходе исследования. Разрешается использование по потребности клофелина и/или каптоприла, и/или нифедипина не чаще 1 раза в неделю.

10. Прием дигидропиридиновых АК (кроме нифедипина короткого действия не чаще 3 раз в неделю) в течение как минимум 12 нед до включения в программу.

11. Одновременный прием системных глюкокортикостероидов и других лекарственных средств, повышающих АД.

В этот фрагмент программы включены данные 1500 больных в возрасте от 39 до 84 лет, из них 37,1% мужчин, 62,9% женщин с достигнутой степенью АГ 1–3. Из них с АГ 1-й степени – 77%, 2-й степени – 20%, 3-й степени – 3%. До назначения амлодипина монотерапию получали 39%, 52% больных ранее была назначена комбинация из 2 антигипертензивных препаратов, и 9% пациентов принимали 3 антигипертензивных препарата.

Доза амлодипина 10 мг была назначена 61% больных, 5 мг – 37%, а 2% пациентов врачи прописали амлодипин в дозе 2,5 мг.

Исходно средний уровень САД составил $158,7 \pm 5,7$ мм рт. ст., через 1 мес отмечено его достоверное ($p < 0,0001$) снижение до $131,0 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($-27,7 \pm 4,8$ мм рт. ст.). ДАД снизилось с $93,0 \pm 1,9$ до $80,3 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($-12,7 \pm 3,0$ мм рт. ст., $p < 0,0001$). Достижение целевого АД через 1 мес приема амлодипина зафиксировано у 74% больных.

Вариабельность САД достоверно ($p < 0,05$) снизилась с $3,10 \pm 0,17$ до $2,56 \pm 0,34$ мм рт. ст. ($-0,539 \pm 0,017$ мм рт. ст.), а ДАД – с $2,57 \pm 0,09$ до $1,91 \pm 0,13$ мм рт. ст. ($-0,658 \pm 0,009$ мм рт. ст., $p < 0,05$).

Поскольку ранее было выявлено, что влияние дигидропиридиновых АК на вариабельность АД является дозозависимым [4, 5], мы проанализировали внутривизитную вариабельность АД в данной популяции больных в зависимости от назначенной дозы амлодипина 5 или 10 мг (1 и 2-я подгруппы соответственно). Исходная вариабельность САД у больных в 1-й подгруппе составила $2,05 \pm 0,009$ мм рт. ст., через 1 мес она достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась до $1,32 \pm 0,011$ мм рт. ст. ($-0,73 \pm 0,008$ мм рт. ст.), тогда как у пациентов 2-й подгруппы исходно она была больше – $2,40 \pm 0,013$ мм рт. ст., через 1 мес она также достоверно снизилась – до $1,59 \pm 0,011$ мм рт. ст. ($-0,81 \pm 0,010$ мм рт. ст.). Различия между группами в степени влияния разных доз амлодипина на вариабельность САД недостоверны.

Вариабельность ДАД у пациентов 1-й группы достоверно не изменилась через 1 мес лечения (исходно $2,31 \pm 0,46$ мм рт. ст., через 1 мес – $2,1 \pm 0,19$ мм рт. ст.). В то же время у больных 2-й группы отмечено достоверное снижение вариабельности ДАД (исходно $1,59 \pm 0,002$ мм рт. ст., через 1 мес – $1,27 \pm 0,008$ мм рт. ст., $-0,32 \pm 0,002$ мм рт. ст.), и, таким образом, различия между группами статистически достоверны.

Мы также проанализировали внутривизитную вариабельность у больных АГ в зависимости от пола. Представляет интерес тот факт, что исходные значения вариабельности САД и ДАД у женщин ($2,79 \pm 0,027$ и $2,85 \pm 0,017$ мм рт. ст. соответственно) были достоверно выше, чем у мужчин ($1,66 \pm 0,009$ и $1,70 \pm 0,006$ мм рт. ст. соответственно). На фоне терапии амлодипином у лиц обоего пола выявлено достоверное снижение вариабельности как САД

(до $2,13 \pm 0,008$ у женщин и до $1,39 \pm 0,002$ мм. рт. ст. у мужчин), так и ДАД (до $1,93 \pm 0,005$ у женщин и до $1,17 \pm 0,003$ мм рт. ст. у мужчин); рис. 5.

Таким образом, амлодипин в дозе 5–10 мг уже через 1 мес лечения достоверно снижает внутривизитную вариабельность САД и ДАД у лиц обоего пола. Его влияние на краткосрочную вариабельность ДАД имеет дозозависимый характер.

Сведения о побочных эффектах, приведенные в амбулаторных картах, позволяют констатировать наличие отеков нижних конечностей в 2,1% случаев (32 больных, все – на дозе 10 мг амлодипина), сведений о других побочных эффектах в медицинской документации не представлено.

Литература

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.

2. Sever PS, Dabholkar B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.

3. Dabholkar B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

4. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.

5. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.

6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка

Д.А. Яхонтов¹, Д.А. Деришева¹, Л.Ф. Гуляева²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

²ФГБУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск

Резюме

Цель исследования – оценка взаимосвязи уровней альдостерона и натрийуретического пептида (НУП) плазмы с вариантами полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) при различной массе миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. Обследованы 63 мужчины с АГ в сочетании с ИБС; в том числе 32 с признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца и 31 мужчина с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Оценивали концентрации альдостерона и НУП плазмы во взаимосвязи с характером полиморфизма гена альдостеронсинтазы.

Результаты. Установлено, что генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ. Уровень НУП плазмы в группе больных с ГЛЖ было в 2,1 раза выше, чем в группе лиц с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Для больных с ГЛЖ характерны: генотип CYP11B2 T/C (62,5% случаев), выявление аллели T (в 1,3 раза чаще, чем у пациентов без ГЛЖ) и более редкие, чем при нормальной массе миокарда, вариант CYP11B2 T/T, а также выявление аллели C.

Заключение. У пациентов с АГ и ИБС целесообразным представляется внедрение в практику популяционного генетического анализа для оценки вероятности формирования ГЛЖ на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, натрийуретический пептид, альдостерон, полиморфизм генов, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Aldosterone synthase gene polymorphism in patients with hypertension combined ischemic heart disease with in various left ventricular mass

DA.Yahontov, DA.Derisheva, LF.Gulyaeva

Summary

Study purpose – assessment of the relationship of levels of aldosterone and natriuretic peptide plasma aldosterone synthase gene polymorphism variants in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with arterial hypertension (AH) at different left ventricular mass.

Materials and methods. The study involved 63 male with hypertension and CHD; there were 32 men with signs of left ventricular hypertrophy (LVH) and 31 men with coronary artery disease with hypertension with a normal index of left ventricular mass. Evaluated the concentrations of aldosterone and plasma natriuretic peptide (NUP) in the relationship with characteristic of aldosterone synthase gene polymorphism.

Results. It is established that the genotype CYP11B2 T/C is associated with increased levels of aldosterone and signs of left ventricular hypertrophy. The level of LVC in the signs of LVH group was 2,1 fold higher than in patients without LVH. For patients with evidence of left ventricular hypertrophy is characterized by: the genotype of CYP11B2 T/C (62,5% of cases), the identification of the T allele (1,3 times more likely than patients without evidence of LVH) and more rarely than with normal index of left ventricular mass occurs variant CYP11B2 T/T and more rarely prevalent allele C.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and hypertension, it is reasonable to implement in practice population genetic analysis to assess the probability the formation of left ventricular hypertrophy in the early stages of the disease.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, natriuretic peptide, aldosterone, gene polymorphism, heart left ventricle myocardial hypertrophy.

Сведения об авторах

Яхонтов Давид Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. курсом доказательной медицины каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Деришева Дарья Александровна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Гуляева Людмила Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБУ НИИМБ СО РАН