

Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления

Е.А. Троицкая, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Троицкая Е.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского университета дружбы народов (РУДН); Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников (ФПК МР) РУДН; Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН.

Контактная информация: Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

Резюме

Феномен вариабельности артериального давления (АД) изучается достаточно давно, однако в последнее время в научной литературе ему уделяется повышенное внимание. Это обусловлено появлением результатов многочисленных исследований, подтверждающих значение показателя вариабельности АД для прогнозирования сердечно-сосудистого риска; при этом влияние различных показателей вариабельности на сердечно-сосудистый риск неодинаково, что обусловлено разными патофизиологическими механизмами, лежащими в их основе. Интерес к показателю вариабельности АД вызван, в том числе, серией работ, проведенных Р. Rothwell и соавторами, основанных на анализе изменения вариабельности АД в гетерогенных популяциях, в частности на анализе исследования ASCOT-BPLA, в котором продемонстрирована высокая значимость межвизитной вариабельности показателей АД для прогнозирования инсульта и коронарных событий. В свете полученных данных вариабельность показателей АД представляется новой перспективной мишенью для антигипертензивной терапии. Статистически значимое снижение этого показателя свидетельствует о стабильности достигнутого результата лечения. Наиболее убедительная доказательная база в этом отношении накоплена для комбинации амлодипина и периндоприла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, антигипертензивная терапия, блокаторы кальциевых каналов.

Evolution of the views on importance of blood pressure variability

E.A. Troitskaya, Yu.V. Kotovskaya, Zh.D. Kobalava
Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

Corresponding author: Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

Abstract

The phenomenon of variability of blood pressure (BP) has been studied for a long time, but recently, it has made a comeback in scientific literature. This is mostly due to the fact that numerous studies have confirmed the importance of BP variability in predicting cardiovascular risk, although the effect of various parameters of variability does not have the same level of cardiovascular risk due to different underlying pathophysiological mechanisms. Interest in BP variability is due to and based on a series of studies carried out by P. Rothwell et al., who analyzed variability in BP in heterogeneous populations. In particular, the analysis of the ASCOT-BPLA trial showed high significance of intervisit variability of BP and predicted stroke and coronary events. In light of

these data, the variability of BP is a promising new target for antihypertensive therapy. A statistically significant decrease of this index indicates the stability of the achieved results following treatment. The most convincing evidence in this respect, are those for the combination of amlodipine and perindopril.

Key words: arterial hypertension, blood pressure variability, antihypertensive therapy, calcium channel blockers.

Статья поступила в редакцию: 13.12.12. и принята к печати: 09.01.13.

Введение

Давно доказано, что риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больного артериальной гипертензией (АГ) зависит не только от абсолютного уровня артериального давления (АД), но и от колебаний АД на протяжении различных промежутков времени, так называемой вариабельности АД. Феномен вариабельности АД известен достаточно давно: уже в 70-х годах прошлого столетия обсуждалось клиническое значение этого показателя для пациентов с АГ [1, 2]. Под вариабельностью АД понимают изменения АД с течением времени; именно временные интервалы между измерениями положены в основу классификации вариабельности АД. При этом вариабельность можно оценивать на протяжении минут, дней, недель и даже месяцев [3]. Причины вариабельности АД достаточно многообразны: часть из них отражает лишь вероятные погрешности измерений, что ранее давало повод относиться к феномену вариабельности АД как к случайному фактору. Однако некоторые показатели вариабельности, обсуждаемые в данном обзоре, отражают состояние механизмов, отвечающих за регуляцию АД, и, возможно, имеют значение в прогнозировании ССО. Многие исследования подтверждают, что показатель вариабельности АД имеет большое клиническое значение: именно он связан с такими феноменами, как АГ «белого халата», «маскированная» АГ, эпизодическая АГ, а также определяет такие характеристики суточного мониторирования АД (СМАД), как утренний подъем АД и изменение АД в ночное время. Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований и метаанализов, вопрос о значении феномена вариабельности суточного АД длительно оставался открытым: является ли она всего лишь маркером или независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий? Значение вариабельности офисного АД, вариабельности 24-часового АД, оцененного при СМАД, и вариабельности АД при самоконтроле АД (СКАД) для прогнозирования сердечно-сосудистого риска обсуждается давно, но результаты остаются противоречивыми. В основе различных показателей вариабельности лежат различные патофизиологические механизмы. В последние годы на первый план выходит феномен вариабельности клинического АД

или так называемой межвизитной вариабельности. Имеются достаточно убедительные доказательства, что она является независимым прогностическим фактором возникновения ССО, а также может служить новой мишенью для терапевтических вмешательств.

Основные варианты вариабельности АД и методы их расчета

Вариабельность АД — многофакторный показатель, на который оказывают влияние физическая активность, психологические факторы, приверженность к антигипертензивной терапии, нейрогуморальный статус. Основными детерминантами вариабельности АД являются возраст, среднее АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) и пол, а также вариабельность ЧСС. Спонтанные колебания АД в течение суток играют большую роль в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, что было продемонстрировано в экспериментальных моделях. Независимая связь между высокой вариабельностью АД и клиническими исходами выявлена в клинических и эпидемиологических исследованиях [4]. Точный анализ вариабельности АД в течение суток имеет бесспорное патофизиологическое значение для понимания механизмов, вовлеченных в гомеостатический контроль АД в норме и при таких заболеваниях, как эссенциальная и вторичная АГ, застойная сердечная недостаточность (СН), сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП). Этот показатель позволяет судить о повреждении органов-мишеней, обусловленном высоким АД, и прогрессировании в них изменений с течением времени. Наконец, это может быть полезным инструментом при оценке эффективности антигипертензивного лечения [5].

Существуют разные подходы к классификации вариабельности АД. В узком смысле под этим термином понимают отклонения от кривой изменения АД в течение суток [6]. В зарубежной литературе часто встречается расширенное толкование понятия. Под этим термином могут описываться циркадианные и другие ритмические изменения АД, а также некоторые характеристики СМАД. В основу современной классификации, которая приведена в таблице 1, положены временные интервалы, на

Таблица 1

**КЛАССИФИКАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВРЕМЕННЫХ ИНТЕРВАЛОВ ИЗМЕРЕНИЯ [7]**

Показатели	
Вариабельность	1. Кратковременная: От удара к удару (измеряется инвазивно с помощью специального прибора); От измерения к измерению = вариабельность суточного АД (СМАД)*; Вариабельность офисного АД = внутривизитная. 2. Средней продолжительности: от дня ко дню (СКАД)*. 3. Долговременная: от визита к визиту = межвизитная или вариабельность клинического АД (традиционные измерения)*. 4. Сезонная (все методы измерения).

Примечание: * — доказанная взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями или признаками поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии; АД — артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; СКАД — самоконтроль артериального давления.

протяжении которых оценивается показатель вариабельности АД.

Все упомянутые показатели вариабельности рассчитываются по величине стандартного отклонения от соответствующих измерений АД. Применяются также более сложные методы анализа, к которым относится расчет коэффициента вариации (соотношение между SD и средним АД), а также расчет «истинной средней вариабельности АД» (ARV_{24}), который, возможно, является наиболее точным способом. Этот индекс усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и таким образом учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения. Использование данных методик позволяет исключить из анализа наложение суточного ритма и выполнить более точный расчет вариабельности АД. Несмотря на внешнюю схожесть методов расчета, получаемые индексы отражают разные механизмы регуляции кровообращения и несут различную информацию, клиническая значимость которой еще недостаточно изучена. Так, 24-часовая вариабельность АД зависит в основном от нейрогуморальных механизмов; важную роль играют также факторы внешней среды и барорефлексы [6]. С другой стороны, вариабельность клинического АД, или межвизитная вариабельность, в наибольшей степени связана со сложным взаимодействием различных регуляторных механизмов и необходимостью организма реагировать на «вызовы» окружающей среды; приходится также иметь в виду различия в условиях измерения АД [7].

Основные механизмы вариабельности артериального давления

Вариабельность АД — многокомпонентный феномен, зависящий от активности человека, пси-

хологических факторов, ответа на антигипертензивное лечение и состояния нервной и гуморальной систем. Детерминанты вариабельности АД были изучены в нескольких популяционных исследованиях: чаще всего к ним относят возраст, АД, ЧСС, пол и изменение регуляции со стороны центральной и периферической нервной системы [8, 9].

Необходимо более подробно остановиться на механизмах вариабельности АД.

1. Поведенческие факторы. Существуют доказательства того, что резкая динамическая физическая нагрузка и эмоциональный стресс могут повышать АД и усиливать его колебания, тогда как другие состояния (сон, пищеварение и прочее) приводят к его снижению. Большую роль играет так называемая гипертония «белого халата». Недавние исследования показали, что прессорный ответ на измерение АД сфигмоманометром связан со сложными изменениями активности симпатической нервной системы. Вероятно, этот ответ обусловлен центральной регуляцией из диэнцефальной области, отвечающей, в том числе, за эмоции и поведенческие реакции.

2. Барорефлекторные механизмы. Колебания АД связаны с изменениями дыхания, а также ритмическими изменениями центральной вегетативной регуляции, основанной на барорефлекторных механизмах. Действительно, рефлексы артериальных барорецепторов, как было показано в экспериментальных моделях, являются своеобразным буфером для спонтанной вариабельности АД. Их инактивация при повреждении каротидного синуса и аортальных нервов приводит к значительному повышению выраженности колебаний АД.

3. Гуморальные механизмы. Наконец, в возникновении колебаний большое значение имеют такие гуморальные факторы, как ангиотензин, эндотелин, оксид азота, брадикинины, инсулин. Возможно

наличие связи между вариабельностью АД и остаточной симпатической активностью [5].

Поражение органов-мишеней, артериальная ригидность, дисфункция вегетативной нервной системы и нарушение барорефлекторной активности являются предвестниками сердечно-сосудистых осложнений и в то же время повышают вариабельность АД. В связи с этим ранее обсуждалось, что этот показатель является скорее маркером имеющейся патологии, а не независимым предиктором ССО. Однако в последнее время появляется все больше доказательств независимого прогностического значения показателя межвизитной вариабельности АД [10, 11].

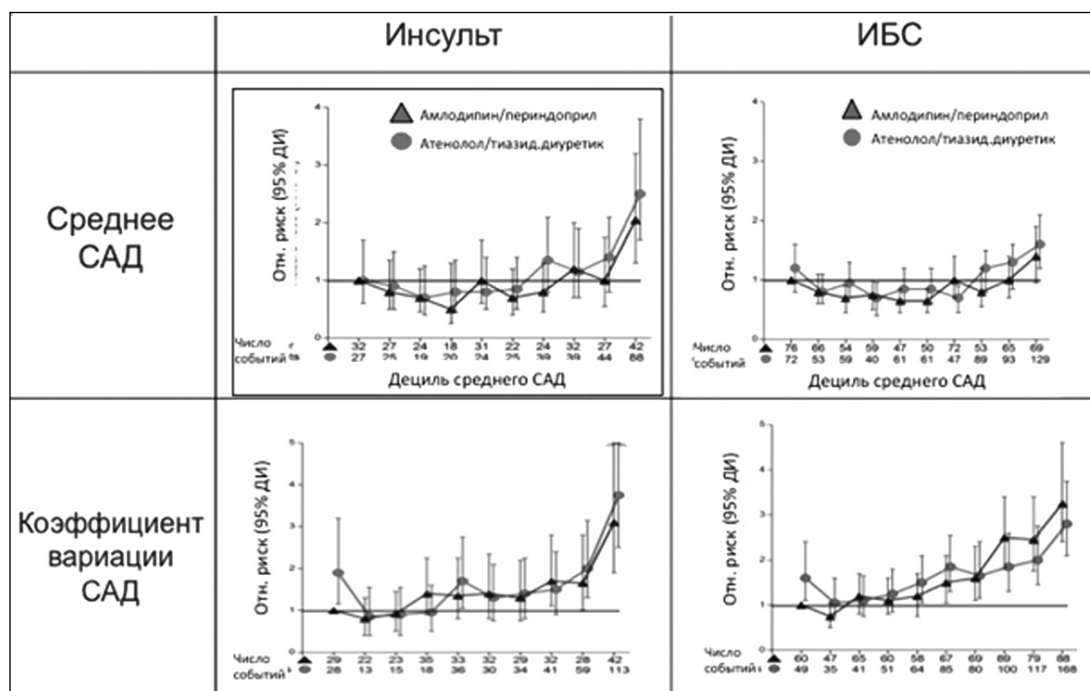
Значение показателя межвизитной вариабельности АД: доказательная база

Ведутся споры относительно того, какой тип вариабельности АД лучше всего предсказывает дальнейшие сердечно-сосудистые события: давно известна роль вариабельности суточного АД, в недавно проведенном исследовании Finn-Home Study изучалась прогностическая значимость вариабельности АД при СКАД [12], но в настоящее время на первый план по прогностической значимости выходит вариабельность клинического АД, или так называемая межвизитная вариабельность АД. Интерес к этому показателю вызван серией работ, проведенных Р. Rothwell, основанных на анализе

гетерогенных популяций, в частности на анализе исследования ASCOT-BPLA и более раннего исследования UK-TIA [13, 14].

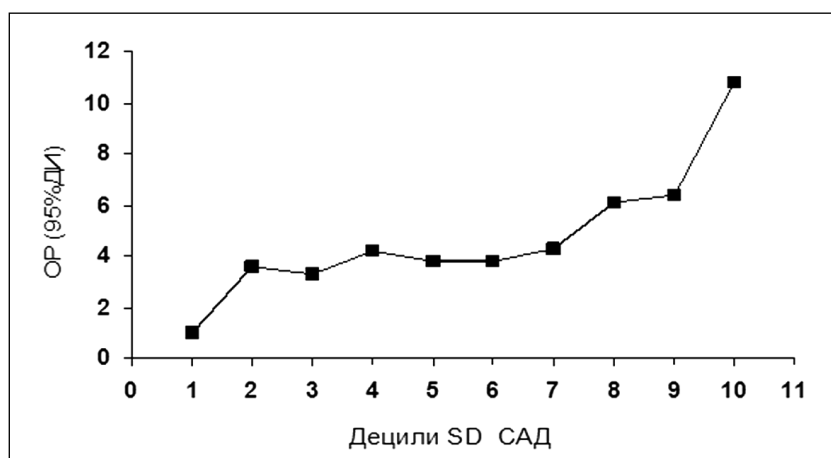
Исследование ASCOT, которое проходило в Великобритании, Ирландии и скандинавских странах (1998–2000), — первое крупнейшее исследование, продемонстрировавшее разницу между сердечно-сосудистыми исходами, которую нельзя было объяснить только различием в динамике АД. В исследование было рандомизировано 19257 больных неосложненной АГ с тремя и более факторами риска. Одна из групп получала терапию β-блокатором (ББ) атенололом в дозе 50 мг, с увеличением до 100 мг, а затем в комбинации с тиазидным диуретиком бендрофлюметиазидом-К 1,25 и 2,5 мг. В другой группе применялся более современный режим на основе амлодипина в стартовой дозе 5 мг, с увеличением до 10 мг, а затем в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприлом 4 и 8 мг (все препараты назначались 1 раз в сутки). В дальнейшем при необходимости в обеих группах присоединялся альфа-блокатор доксазозин в дозе 4–8 мг. Не менее двух раз на визиты пришли 18530 пациентов в течение периода наблюдения (в среднем 10 визитов) с 6-го месяца после начала и до конца исследования. Вариабельность АД от визита к визиту определялась как стандартное отклонение между показателями давления на визитах. АД определялось трижды на

Рисунок 1. Среднее систолическое артериальное давление, его вариабельность и риски развития инсульта и ишемической болезни сердца в исследовании ASCOT-BPLA



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь; ДИ — доверительный интервал.

Рисунок 2. Относительный риск инсульта в децилях стандартного отклонения систолического артериального давления по данным семи первых визитов в исследовании UK-TIA



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

каждом из визитов, что позволило оценить внутри-визитную вариабельность давления. Также проводилась оценка вариабельности АД в подгруппе больных с результатом суточного мониторинга АД (СМАД).

Межвизитная вариабельность АД была более мощным предиктором развития как инсульта, так и коронарных событий в обеих группах лечения, по сравнению со средним АД. При сравнении верхней и нижней части децилей вариабельности между визитами САД выявлено 4-кратное увеличение риска развития инсульта и 2–3-кратное увеличение риска коронарных осложнений (рис. 1) [13].

P. Rothwell и соавторы (2010) провели ретроспективный метаанализ, в который были включены данные исследования ASCOT, а также более раннего исследования UK-TIA (United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial) [15]. Основные результаты, полученные при анализе данных UK-TIA, были протестированы на трех других аналогичных когортах: когорты исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study), Dutch TIA и ASCOT-BPLA [13]. В каждой из когорт TIA межвизитная вариабельность АД была сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта (рис. 2). В то же время прогностическое значение этой разновидности вариабельности резко возрастало при увеличении числа обсчитываемых визитов.

Результаты анализа P. Rothwell и соавторов (2010) показали, что вариабельность клинического САД является сильным предиктором инсульта, сердечной недостаточности, стенокардии и инфаркта миокарда. Прогностическая значимость межвизитной вариабельности САД не зависит от ЧСС и не связана с эффектом «белого халата». Вариабель-

ность АД внутри визита также была, хотя и в меньшей степени, предиктором как церебральных, так и коронарных событий. Такие же закономерности были отмечены при анализе вариабельности АД по данным СМАД и дневного САД, которые указывали на риск церебральных и коронарных событий, но в меньшей степени, чем межвизитная вариабельность. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что именно межвизитная вариабельность АД, а не цифры АД *per se*, оказалась основным предиктором сердечно-сосудистых осложнений в этом крупнейшем по количеству участников исследовании. Следует отметить, что различия в риске развития осложнений между двумя стратегиями лечения объясняются исключительно различием в вариабельности АД [15].

В дальнейшем в анализе P. Rothwell было сделано еще несколько важных выводов: межвизитная вариабельность АД является более мощным предиктором сосудистых событий, чем суточная вариабельность. Ее прогностическая значимость не зависит от среднего АД на протяжении всех визитов в клинику и показателей СМАД.

Вероятно, межвизитная вариабельность АД в большей степени влияет на развитие инсульта, чем вариабельность суточного АД в связи с более тесной связью с так называемой нестабильностью АД, подразумевающей внезапные непредсказуемые колебания АД в ответ на внешние стимулы [15].

Проведенные до исследования P. Rothwell работы по оценке прогностической значимости межвизитной вариабельности АД изучали небольшие выборки, в связи с чем не демонстрировали статистически значимых результатов, однако и в них были выявлены тенденции к влиянию показателей межвизитной вариабельности на риск

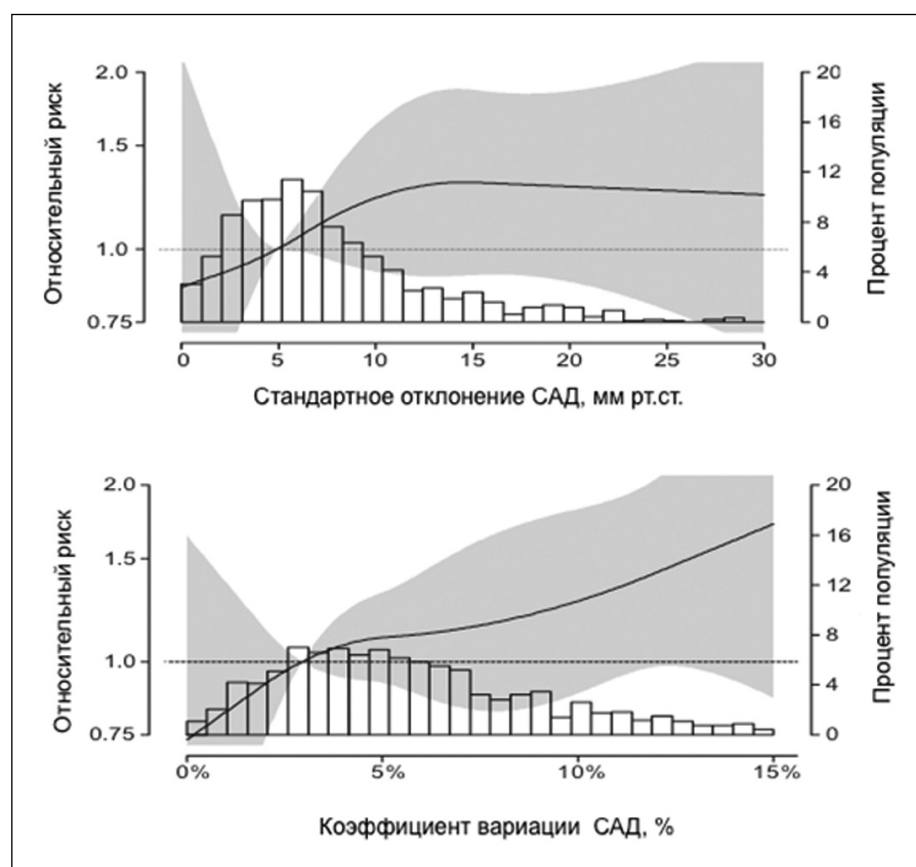
развития ССО. Y. Nata и соавторы (2002) показали, что коэффициент вариации (КВ) клинического САД был несколько выше у 138 пациентов с инсультом, чем в контрольной группе [16], а R.J. Havlik и соавторы (2002) получили слабую связь между вариабельностью САД и повреждением белого вещества мозга [17]. На фоне этих данных исследование Rothwell в 4 крупных когортах предоставляет надежные доказательства того, что межвизитная вариабельность САД является сильным независимым предиктором инсульта и других сосудистых событий. Тем не менее и оно имело некоторые ограничения: во-первых, вариабельность АД в когортах пациентов с транзиторными ишемическими атаками может быть обусловлена неприверженностью к терапии или неадекватной калибровкой приборов измерения. Кроме того, при проведении некоторых расчетов авторы соотносили вариабельность АД с исходами во время периода измерений, однако в исследовании ASCOT и межвизитная, и внутривизитная вариабельность, и вариабельность при СМАД предсказывали сосудистые события после этого периода, а в когорте UK-TIA период измерения и исходы были разделены. У авторов не было данных по применению препаратов и приверженности среди

пожилых пациентов в когорте TIA, а межвизитная вариабельность АД являлась сильным предиктором инсульта в полностью приверженной лечению когорте пациентов ASCOT. Среднее АД на визитах 7–10 не полностью соответствовало обычному АД, но высоко воспроизводилось в когорте UK-TIA, намного больше, чем межвизитное стандартное отклонение САД. И, наконец, все эти находки нельзя перенести на когорту здоровых людей [15].

Другим крупным исследованием прогностического значения межвизитной вариабельности АД является исследование Muntner P. и соавторов (2011), основанное на анализе крупной базы NHANES III [18], в котором было показано, что высокая межвизитная вариабельность АД увеличивает риск смерти в течение 14 лет наблюдения (рис. 3).

Анализ, проведенный Muntner и соавторами, также имел несколько ограничений. Во-первых, группы измерений АД проводились в неодинаковых условиях: вначале в домашних условиях исследователем-ассистентом, затем дважды в передвижных исследовательских центрах врачом-исследователем (при дальнейшем анализе эти различия не оказали влияния на результаты). Другим возможным ограничением является небольшое

Рисунок 3. Связь между стандартным отклонением систолического артериального давления и коэффициентом вариации и общей смертностью в течение 14 лет наблюдения



Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

количество измерений АД (всего 3), что может привести к неточной оценке межвизитной вариабельности. К тому же только 956 из 2174 участникам было проведено 3 измерения АД. Это препятствовало проведению анализа по подгруппам и изучению причин смертности [18].

В Honolulu Heart Program [19] межвизитная вариабельность САД ассоциировалась с повышенным риском коронарных событий даже после устранения факторов, способных повлиять на эти результаты. Межвизитная вариабельность АД является независимой детерминантой развития когнитивных нарушений у пожилых пациентов с высоким риском развития ССО, что продемонстрировано в исследовании Nagai M. и соавторов (2012), в котором участвовал 201 пожилой пациент с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом межвизитная вариабельность измерялась на протяжении 12 визитов; когнитивную функцию оценивали по шкалам MMSE и GDS [20].

Учитывая высокую прогностическую роль межвизитной вариабельности АД, интересной представляется связь этого показателя с традиционными факторами риска, в частности, с характеристиками артериальной ригидности. Считается, что артериальная ригидность может быть одним из факторов, приводящих к повышению вариабельности АД. В исследовании P. Muntner и соавторов (2011) пульсовое давление и пожилой возраст были независимо связаны с высокой межвизитной вариабельностью САД [18]. H.T. Lee и соавторы (2011) в качестве маркера ригидности артериальной стенки предложили оценивать индекс артериальной жесткости, который можно использовать в качестве предиктора сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ. Этот показатель характеризует не только собственно артериальную ригидность, но и вариабельность АД в течение дня, отражая состояние вегетативной нервной системы. H.T. Lee и соавторы провели исследование для выявления взаимосвязей между индексом артериальной ригидности и вариабельностью АД у пациентов с АГ при использовании СМАД. В исследовании принимали участие 644 пациента, не получавшие антигипертензивную терапию. Исследование продемонстрировало, что вариабельность АД является независимым фактором повышения индекса артериальной ригидности [21].

Значение других показателей вариабельности

Как уже упоминалось ранее, другие показатели вариабельности АД, главным образом вариабельность суточного АД, также играют определенную роль в прогнозировании сердечно-сосудистого риска, что было показано в нескольких крупных

исследованиях, включая исследование ASCOT. В исследовании K. Eguchi и соавторов (2009) ночная вариабельность АД при СМАД была мощным предиктором ССО, не зависящим от других переменных. Хотя аномальные колебания АД в течение суток предсказывали осложнения, они зависели от клинического и среднесуточного АД [22]. Также было показано, что ночная вариабельность АД является значительным предиктором будущих ССЗ (рис. 4).

Наиболее наглядно значение межсезонной вариабельности АД продемонстрировало исследование PAMELA, выявившее изменения клинического, домашнего и суточного АД в зависимости от времени года: наименьшие значения регистрировались летом, а наибольшие — зимой [7, 23]. В дальнейшем на основании данного исследования G. Mancía с соавторами (2007) провели анализ вариабельности АД в общей популяции и оценили ее влияние на долгосрочный риск смерти. Была продемонстрирована статистически значимая обратная зависимость между риском сердечно-сосудистой и общей смерти и колебаниями АД в дневное и ночное время. После учета действия побочных факторов вариабельность ДАД, оцениваемая по стандартному отклонению, оказалась более значимым предиктором и сердечно-сосудистой, и общей смертности (рис. 5) [24].

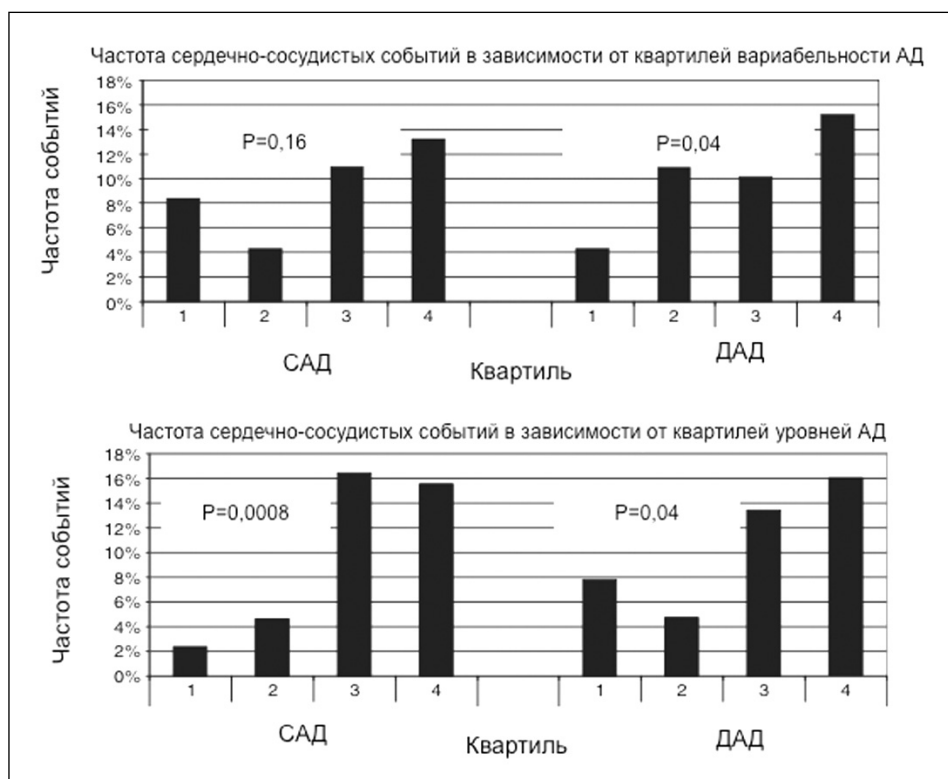
В исследовании PAMELA долгосрочный риск сердечно-сосудистой смерти напрямую был связан с суточными, дневными и ночными колебаниями САД и ДАД. Разница между дневным и ночным АД была обратно связана с риском фатальных сердечно-сосудистых событий. Показано, что прогностические возможности вариабельности АД значительно выше, чем у соотношения дневного и ночного АД и среднесуточной величины ДАД [24].

Прогностическая значимость вариабельности АД при СКАД изучена в исследовании Ohasama, продемонстрировавшем статистически значимое повышение смертности от инсульта на фоне повышения вариабельности АД, а также в исследовании FINN-Home study, в котором показано, что высокая вариабельность АД и ЧСС при СКАД является независимым предиктором ССО. Рекомендовано их определение при оценке сердечно-сосудистого риска [12].

Возможности медикаментозной терапии

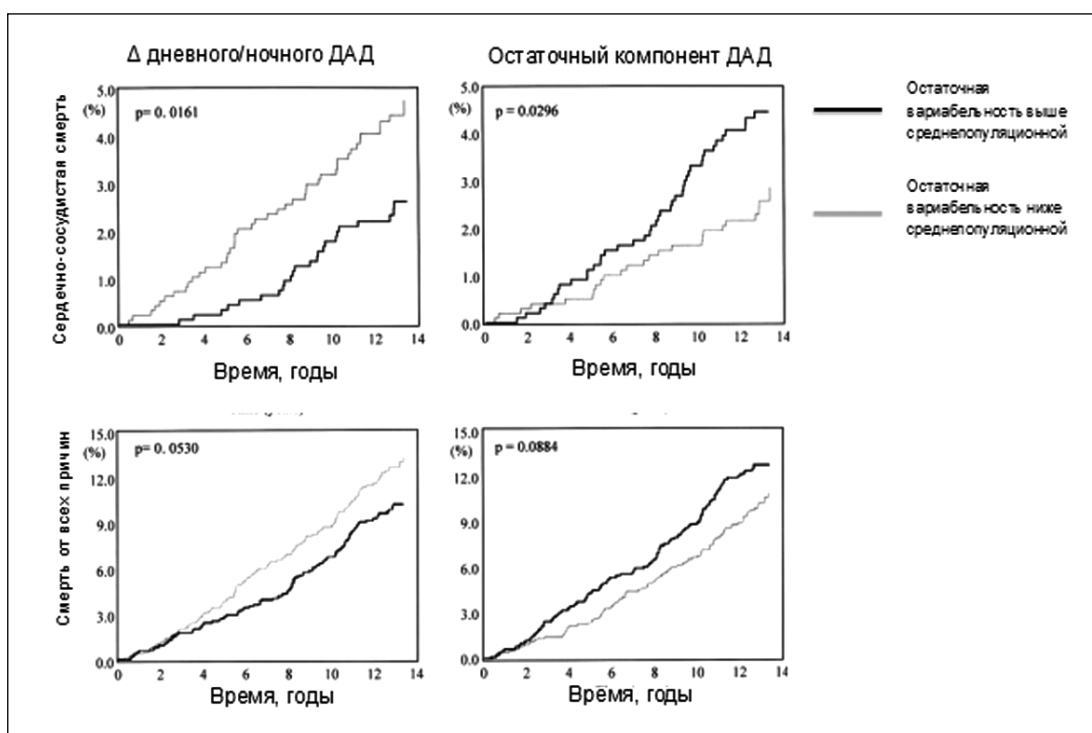
Исходя из вышеизложенного очевидно, что снижение вариабельности АД, в особенности вариабельности клинического АД, может рассматриваться как одна из целей антигипертензивной терапии. Учитывая значимость симпатической активности в возникновении колебаний, можно предположить,

Рисунок 4. Частота развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от квартилей вариальности ночного и суточного артериального давления в исследовании К. Eguchi и соавторов (2011)



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Рисунок 5. Кривые выживаемости в зависимости от вариальности диастолического артериального давления и остаточной вариальности выше и ниже среднепопуляционного уровня в исследовании PAMELA



Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление.

что препараты с центральной симпатолитической активностью должны улучшать показатели вариабельности. Кроме того, инактивация симпатической активности может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка, улучшению метаболических показателей и тканевой перфузии. Все эти эффекты должны позволить обеспечить пациентам с АГ более выраженную защиту сердечно-сосудистой системы, чем простое снижение АД [5].

Современные проблемы оценки влияния антигипертензивной терапии на вариабельность суточного АД демонстрирует исследование X-CELLENT — мультицентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с 4 параллельными ветвями терапии, включавшем 2370 пациентов с эссенциальной АГ. После четырехнедельного периода отбора и приема плацебо 1762 пациента были рандомизированы к приему 1,5 мг индапамида замедленного высвобождения, 8 мг кандесартана или 5 мг амлодипина. При оценке показателя вариабельности АД и ЧСС использовались средние значения АД и стандартное отклонение. Все 3 препарата значимо снижали систолическое дневное, ночное и среднесуточное АД ($p < 0,001$), но только амлодипин и индапамид замедленного высвобождения существенно снижали вариабельность САД. При этом амлодипин снижал вариабельность для всех трех значений АД преимущественно за счет снижения САД и вариабельности ЧСС, а индапамид — вариабельность дневного и

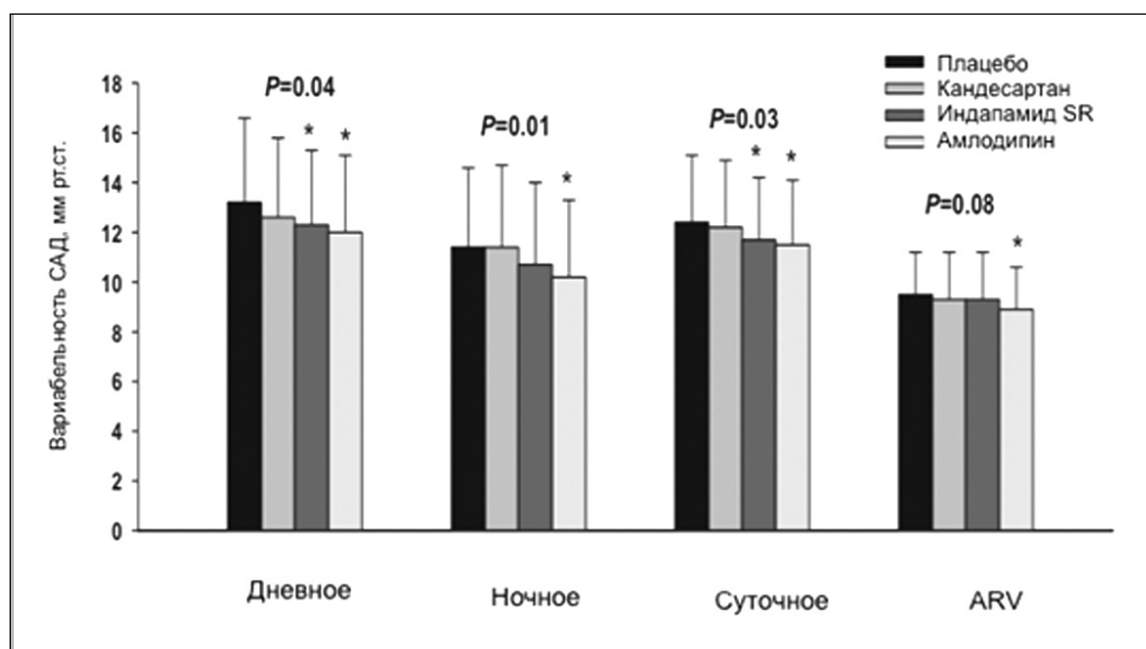
среднесуточного САД, главным образом за счет уменьшения вариабельности ЧСС в ночное время и снижения среднего АД (рис. 6).

Исследование показало, что влияние амлодипина на вариабельность АД определялось снижением АД и влиянием на вегетативную нервную систему, в то время как механизмы влияния индапамида до конца не изучены; предполагается его влияние на артериальную ригидность. Основным ограничением исследования X-CELLENT являлась малая выборка и относительно небольшая продолжительность исследования [8].

Возможности влияния антигипертензивной терапии на межвизитную вариабельность АД продемонстрированы в исследованиях P. Rothwell. По данным исследования ASCOT-BPLA, вариабельность АД между визитами была всегда ниже у больных, получавших амлодипин + периндоприл по сравнению с группой получавших атенолол с бендрофлюметиазидом [14, 15]. Как уже ранее указывалось, в исследовании ASCOT у больных АГ, получавших лечение амлодипин + периндоприл, по сравнению с больными, получавшими лечение атенолол + бендрофлюметиазид, было снижение риска инсульта на 23 % и коронарных осложнений на 13 % (рис. 7).

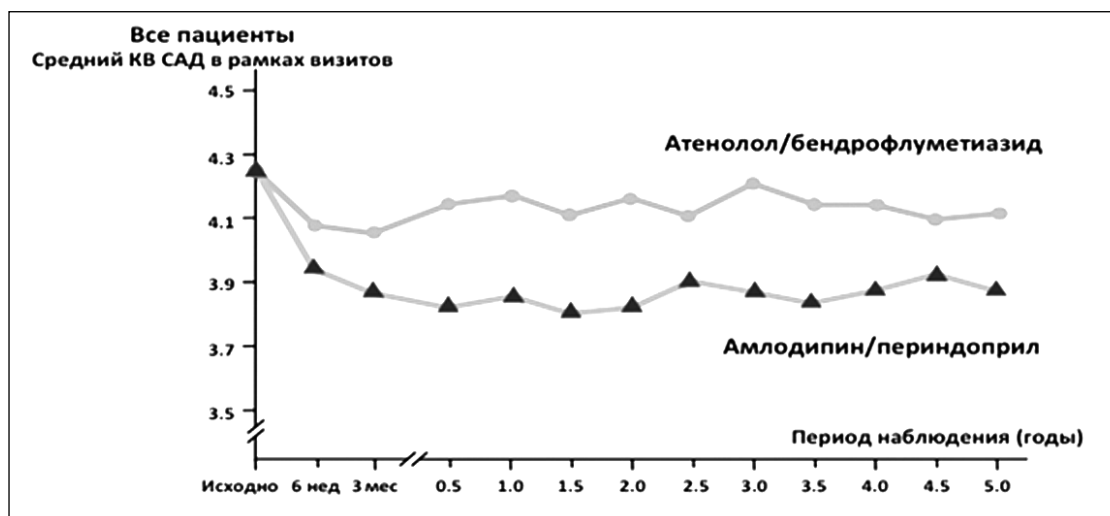
Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на вариабельность АД было проанализировано в метаанализе, проведенном P. Rothwell и соавторами (2010). Анализ 389 исследований

Рисунок 6. Сравнение вариабельности систолического артериального давления после трехмесячного курса различных режимов антигипертензивной терапии



Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ARV (average real variability) — истинная средняя вариабельность артериального давления.

Рисунок 7. Снижение variability артериального давления на фоне приема комбинации амлодипина и периндоприла в исследовании ASCOT-BPLA



Примечание: КВ — коэффициент вариации (отношение variability артериального давления к среднему значению артериального давления к среднему значению АД); САД — систолическое артериальное давление.

показал, что блокаторы кальциевых каналов (БКК) обладали несомненным преимуществом перед другими классами антигипертензивных препаратов относительно уменьшения показателя variability АД; также эффективность была доказана для петлевых диуретиков. Эти результаты подтверждались и в исследованиях с параллельными группами, и в перекрестных исследованиях, и в дозозависимых протоколах [25].

Недавний метаанализ данных рандомизированных исследований, сравнивавших эффективность различных антигипертензивных режимов друг с другом и с плацебо показал, что БКК и тиазидные диуретики снижают variability АД, а ББ и иАПФ, напротив, повышают ее. Однако в исследовании P. Muntner (2011) было показано, что все антигипертензивные препараты, независимо от класса, приводят к росту межвизитной variability АД. Возможным объяснением этого факта может быть низкая приверженность к приему препаратов. Несомненно, для уточнения механизмов, лежащих в основе variability АД и возможных методов лечения, требуются новые исследования [18].

По данным анализа 398 интервенционных исследований по снижению АД, БКК снижали variability АД между пациентами (соотношение между вариациями АД при лечении и исходными вариациями АД), тогда как ББ, иАПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АРА II) повышали это отношение variability. В метаанализе 21 проспективного исследования по выявлению событий снижение отношения variability уменьшало риск инсульта, но не инфаркта миокарда. Это преимущество дополняло

благоприятный эффект от снижения среднего АД. Авторы расценили этот результат как доказательство важности показателя variability АД для определения мишеней терапии и обозначили дальнейший механизм уменьшения риска инсульта при приеме антигипертензивных препаратов, не зависящий от их влияния на среднее АД. Слабым местом этих данных является то, что variability АД между пациентами только приблизительно соответствует межвизитной variability АД [26]. Помимо стандартной антигипертензивной терапии, в последние годы обсуждается значение статинов для снижения variability.

Значение variability АД

- Повышенная variability и нестабильность АД являются факторами риска сосудистой деменции. Можно предположить, что для уменьшения частоты сосудистой деменции в популяции следует назначать препараты, снижающие variability АД.

- У пациентов с высокой variability АД, возможно, будет достигнут более благоприятный эффект при назначении препаратов, уменьшающих variability АД, например БКК.

- Пациентам, получающим антигипертензивную терапию, у которых, несмотря на высокую приверженность к терапии и хороший контроль среднего САД, сохраняется высокая variability САД, назначение препаратов, снижающих variability АД, может оказать более благоприятный эффект.

- Влияние различных препаратов на variability АД может определяться, в том числе, индивидуальными особенностями пациента, в связи с

чем необходимо проводить мониторинг и подбор лечения в каждом отдельном случае.

▪ Обсуждается значение статинов для снижения вариабельности АД и возможности их назначения с другими препаратами, влияющими на вариабельность для повышения эффективности профилактики инсульта.

▪ Вариабельность АД может быть дополнительным фактором, затрудняющим оценку взаимосвязи между повышением уровня воспалительных маркеров (например, С-реактивного белка) и риском сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Вариабельность АД — сложный многокомпонентный феномен, отражающий колебания АД в течение различных промежутков времени. Прогностическая значимость вариабельности офисного АД, а также вариабельности 24-часового АД, оцененного при СМАД, и вариабельности АД при СКАД изучается достаточно давно, однако данные относительно их значения противоречивы. В последние годы на первый план выходит феномен вариабельности клинического АД или так называемая межвизитная вариабельность. До недавнего времени значение этого показателя недооценивалось, однако результаты последних проведенных исследований позволяют говорить о его значимости в оценке сердечно-сосудистого риска и прогнозировании ССО. И хотя имеющиеся данные по вариабельности клинического АД противоречивы, роль межвизитной вариабельности АД обсуждается в большинстве имеющихся исследований, и именно этот показатель, вероятно, имеет большое прогностическое значение в отношении развития ССО. Большинство исследований признают независимую прогностическую ценность этого показателя, некоторые рекомендуют рассматривать его в качестве нового фактора риска ССЗ наряду с традиционными факторами. Неоднозначность имеющихся данных свидетельствует о необходимости проведения новых рандомизированных исследований с жесткими конечными точками. Тем не менее уже сейчас можно рассматривать межвизитную вариабельность АД как фактор риска развития ССЗ, позволяющий прогнозировать долгосрочный риск осложнений, а также как новую мишень для антигипертензивной терапии, требующую тщательного изучения и нового подхода. Исследования феномена вариабельности АД раскрывают новые горизонты влияния на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Rosner B., Polk B. The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes // *Chronic Dis.* — 1979. — Vol. 32, № 6 — P. 451–461.
2. Шаварова Е.К., Муфтеева Э.Т., Кобалава Ж.Д. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: эволюция взглядов // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — Т. 15, № 3. — С. 314–319 / Shavarova E.K., Muftteeva E.T., Kobalava Z.D. Cardiovascular risk in patients with arterial hypertension: an evolution of views // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 314–319 [Russian].
3. Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375, № 9718. — P. 938–948.
4. Wittke E., Fuchs S.C., Fuchs F.D. et al. Association between different measurements of blood pressure variability by ABP monitoring and ankle-brachial index // *BMC Cardiovasc. Disorders.* — 2010. — Vol. 10. — P. 10–55.
5. Grassi G., Mancia G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35, № 7, suppl. 4. — P. 15–19.
6. Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Абакумов Ю.Е., Батутина А.М. Вариабельность систолического и диастолического артериального давления при артериальной гипертензии: клиническая значимость, возможные патогенетические механизмы // *Кардиоваск. тер. профилактик.* — 2003. — № 2. — С. 91–94. / Ostroumova O.D., Guseva T.F., Abakumov Y.E., Batutina A.M. Systolic and diastolic blood pressure variability in arterial hypertension: clinical significance and possible pathogenetic mechanisms // *Cardiovascular Therapy and Prevention [Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika].* — 2003. — № 2. — P. 91–94 [Russian].
7. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин // *Рос. кардиол. журн.* — 2012. — № 5. — С. 98–104. / Gorbunov V.M. Blood pressure variability — a new target for antihypertensive therapy: focus on fixed combination of amlodipine and perindopril arginine // *Russian Journal of Cardiology [Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal].* — 2012. — № 5. — P. 98–104 [Russian].
8. Zhang Y., Agnoletti D., Blacher J., Safar M.E. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability // *Hypertension.* — 2011. — Vol. 58, № 2. — P. 155–160.
9. Frattola A., Mancia G., Parati G., Rienzo M. Blood pressure variability. Importance in research and in clinical hypertension // *Arq. Bras. Cardiol.* — 1996. — Vol. 67, № 2. — P. 131–133.
10. Hansen T.W., Li Y., Staessen J.A. Blood pressure variability remains an elusive predictor of cardiovascular outcome // *Am. J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 3–4.
11. Горбунов В.М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных с артериальной гипертензией // *Кардиология.* — 1997. — Т. 37. — С. 66–69. / Gorbunov V.M. The value of different types of blood pressure variability in hypertensive patients // *Cardiology [Kardiologiya].* — 1997. — Vol. 37. — P. 66–69 [Russian].
12. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-Home Study // *Hypertension.* — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 212–218.

13. Poulter N.R., Wedel H., Dahlof B. et al. for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, № 9489. — P. 907–913.

14. Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1991. — Vol. 54, № 12. — P. 1044–1054.

15. 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. — Vol. 375, № 9718. — P. 895–905.

16. Hata Y., Muratani H., Kimura Y. et al. Office BP variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy // *J. Hum. Hypertens*. — 2002. — Vol. 16, № 2. — P. 141–146.

17. Havlik R.J., Foley D.J., Sayer B., Masaki K., White L., Launer L.J. Variability in midlife systolic BP is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33, № 1. — P. 26–30.

18. Muntner P., Schimbo D., Tonelli M., Reynolds K., Arnett D.K., Oparil S.. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994 // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 160–166.

19. Grove J.S., Reed D.M., Yano K., Hwang L.J. Variability in systolic blood pressure — a risk factor for coronary heart disease? // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 145, № 9. — P. 771–776.

20. Nagai M., Hoshida S., Ishikawa J., Shimada K., Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease // *J. Hypertens*. — 2012. — Vol. 30, № 8. — P. 1556–1563.

21. Lee H.T., Lim Y.H., Kim B.K. et al. The relationship between ambulatory arterial stiffness index and blood pressure variability in hypertensive patients // *Korean Circ. J.* — 2011. — Vol. 41, № 5. — P. 235–240.

22. Eguchi K., Ishikawa J., Hoshida S. et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens*. — 2009. — Vol. 22, № 1. — P. 46–51.

23. Sega R., Cesana G., Bombelli M. et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population // *J. Hypertens*. — 1998. — Vol. 16, № 11. — P. 1585–1592.

24. Mancia G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49, № 6. — P. 1265–1270.

25. Rothwell P.M., Webb A., Fischer U., Mehta Z. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375, № 9718. — P. 906–915.

26. Pucci G., Schillaci G. The importance of instability and visit-to-visit variability of blood pressure // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 8, № 8. — P. 1095–1097.