

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В.М. Горбунов*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Современные представления о вариабельности артериального давления

В.М. Горбунов*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Вариабельность артериального давления (ВАД) в современном представлении охватывает несколько показателей, связанных с различными физиологическими факторами. Все эти индексы объединяет расчет с использованием стандартного отклонения от среднего (SD) или более сложных формул, включающих SD. Основными разновидностями ВАД в настоящее время считаются: 24-часовая (определяется на основании суточного мониторирования АД – СМАД), ВАД средней продолжительности (самоконтроль АД – СКАД), долгосрочная ВАД «от визита к визиту» (традиционные измерения АД). В течение многих лет предметом изучения была преимущественно 24-часовая ВАД. В последнее время в научной литературе существенное внимание уделяется оценке ВАД «от визита к визиту». Ретроспективный мета-анализ показал, что в когортах пациентов, перенесших мозговую инсульт либо транзиторную ишемическую атаку, данный показатель был сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором инсульта. В исследовании ASCOT-BPLA вариабельность систолического АД «от визита к визиту» также оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. В течение всего срока наблюдения в группе лечения амлодипином/периндоприлом долгосрочная ВАД была значительно ниже, чем в группе лечения атенололом/диуретиком, что ассоциировалось с меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако, концепция использования ВАД «от визита к визиту» для стратификации риска и контроля эффективности антигипертензивной терапии связана с серьезными ограничениями (основные данные получены в анализах post hoc, трудности объективной оценки прогностической значимости показателей, их зависимость от приверженности лечению и др.). Перспективным методом для анализа ВАД является метод СКАД, который, возможно, представляет собой «золотую середину» между СМАД и традиционными измерениями АД. Для оценки клинической значимости различных параметров ВАД требуются новые, специально спланированные проспективные сравнительные исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, традиционные измерения артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления.

РФК 2012;8(6):810–818

Modern views on the variability of blood pressure

V.M. Gorbunov*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Nowadays conception of blood pressure (BP) variability (BPV) includes a number of indicators related to various physiological factors. All the indexes are calculated with the standard deviation (SD) or more complex formulas, including SD. BPV main varieties are considered a 24-hour BPV (measured by ambulatory BP monitoring – ABPM), midterm BPV (BP self-control or home BP – HBP), and long-term, visit-to-visit, BPV (traditional BP measurement or office BP – OBP). The 24-hour BPV was the main subject of study for many years. Recently significant attention has been paid to the visit-to-visit BPV assessment. Retrospective meta-analysis showed that in a cohort of patients after stroke or transient ischemic attack, this index was a strong and independent (from the average BP level) predictor of stroke. In ASCOT-BPLA study visit-to-visit systolic BPV also was a strong predictor of stroke and coronary events. Long-term BPV in patients of amlodipine/perindopril treatment group was significantly lower than this in patients of atenolol/diuretic group during the follow-up that was associated with a lower risk of cardiovascular complications. However, the concept of visit-to-visit BPV use for risk stratification and monitoring of antihypertensive therapy efficacy is associated with significant limitations (basic data is obtained in the post hoc analysis, difficulties in objective evaluation of prognostic significance of indicators, their dependence on medication adherence, etc.). The HBP self-control is a promising approach to the BPV analysis; it may be the "happy medium" between ABPM and OPB. New-designed prospective comparative studies are needed to evaluate the clinical significance of the various BPV parameters.

Key words: arterial hypertension, blood pressure variability, office blood pressure, ambulatory blood pressure, home blood pressure.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(6):810–818

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Vgorbunov@gnicpm.ru

В течение многих лет известно, что уровень АД у человека подвержен значительным спонтанным колебаниям [1]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД многообразны, но их можно четко разделить на две основные группы. Первая из них отражает возможные погрешности в измерении (несоблюдение техники измерения, недостаточная квалификация измеряющего, неисправный прибор). Другую группу причин можно определить как биологическую ВАД (true biological variability) [2]. Биологическая ВАД многообразна. Прежде всего, вспоминается 24-часовая ВАД, на которую влияет не только снижение АД во время сна, но и физическая активность субъекта в течение суток, а также психоэмоциональные факторы различной интенсивности и продолжительности. АД «вариабельно» и в течение более

коротких отрезков времени — часы, минуты и даже между отдельными сердечными сокращениями (beat-to-beat variability) и в течение более длительных периодов — дни, месяцы, времена года. Наконец, к ВАД можно условно отнести возрастные изменения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Известно, что САД с возрастом увеличивается, а ДАД претерпевает характерные двухфазные изменения [3].

В течение многих лет интерес исследователей был сосредоточен на 24-часовой ВАД. Независимое от среднего уровня АД прогностическое значение этого показателя в отношении риска сердечно-сосудистой смертности было сравнительно недавно подтверждено в крупном исследовании PAMELA [4]. Были разработаны новые, более точные индексы для вычисления суточной ВАД (см. ниже). Несмотря на это, мнение специалистов относительно важности оценки ВАД у больных АГ оставалось скептическим. Считается, что прогностическое значение вышеупомянутых индексов в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при включении в модель усредненных значений

Сведения об авторе:

Горбунов Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических инфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

АД весьма ограничена [5]. Сомнения вызывает также информативность 24-часовой ВАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [6].

Ситуация резко изменилась в марте 2010 г., когда одновременно в журналах Lancet и Lancet Neurology были опубликованы 4 статьи, посвященные ВАД [7–10]. Первым автором в трех публикациях выступил P.M. Rothwell. Научная новизна этих работ заключалась в переносе акцента на значение *долгосрочной* ВАД (так называемой ВАД «от визита к визиту») как предиктора ССО. По мнению N. Poulter [2] «если результаты анализов, включенных в эти публикации верны, то это означает необходимость коренного пересмотра наших представлений об АД как факторе риска ССО, а также о том, как мы должны измерять, контролировать и мониторировать АД». Новая концепция ВАД нашла в научных кругах много сторонников. Следует отметить, однако, что некоторые авторитетные исследователи настроены по отношению к новой «идеологии» достаточно скептически [11, 12].

Определение вариабельности артериального давления

В первой значительной отечественной работе по суточному мониторингованию АД (СМАД) ВАД определяется как «отклонения от кривой суточного ритма» [13]. Это определение превосходно описывает современные методы анализа 24-часовой ВАД, но не может быть применено к используемым в последнее время методам анализа ВАД на основании результатов традиционных измерений АД и самоконтроля АД (СКАД).

Мы предлагаем следующее определение: *ВАД — отклонения АД от среднего уровня, выражаемые стандартным отклонением от среднего (SD) или родственными SD индексами* [14]. Согласно современным представлениям к ВАД не относятся, например, циркадные колебания или утренний подъем АД [15].

Условная классификация вариабельности артериального давления

1. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability), связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом. Эта разновидность ВАД изучается преимущественно в фундаментальных научных исследованиях.

2. ВАД в рамках визита (within-visit variability) — колебания АД при сравнении 3-х (нескольких) последовательных традиционных измерений в ходе одного визита к врачу. Изучена мало, поскольку до настоящего времени анализировалась преимущественно одной исследовательской группой на материале когорт TIA (Transient ischemic attack) и ASCOT [7–10]. Формально эту ВАД можно определить как краткосрочную, одна-

ко нельзя не отметить принципиальные не только количественные, но и качественные отличия от 24-часовой ВАД: на «внутривизитную» ВАД существенное влияние оказывает тревожная реакция на измерение, в то время как результаты СМАД от этого ограничения практически свободны.

3. Для оценки *суточной* ВАД в публикации А.Н. Рогозы и соавт. [13] предлагается отдельно анализировать этот показатель в периоды сна и бодрствования; авторским коллективом на основании статистических методов были разработаны соответствующие нормативы. Действительно, оценка 24-часовой ВАД как SD связана с существенными ограничениями: во-первых, на данный показатель влияют циркадные колебания АД, кроме того, не учитывается последовательность в которой выполнялись измерения. В настоящее время наиболее актуальны два показателя суточной ВАД: рассчитанный с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов (SDdn), и средняя реальная ВАД (average real variability — ARV₂₄). SDdn (G. Bilo и соавт.) [16], рассчитывается по формуле:

$$\frac{(SD_{\text{день}} \times \text{продолжительность «дня»} + SD_{\text{ночь}} \times \text{продолжительность «ночи»}) / \text{суммарная продолжительность «дня» и «ночи»}.$$

Этот метод простейшим образом устраняет влияние перепада «день-ночь» на ВАД. ARV₂₄ (L. Mena и соавт.) [17] усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, в отличие от SD и SDdn учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения. Метод расчета AVR₂₄ близок к методу, некогда предложенному Н. Schachinger (1989), однако учитывает также величину интервалов между измерениями:

$$ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w \cdot (AD_{i+1} - AD_i)$$

(w — интервал между АД_{i+1} и АД_i) — см. рис. 1.

На рисунке 1 представлен способ расчета SDdn, а также проиллюстрированы случаи, в которых этот показатель значительно переоценивает (рисунок слева), либо недооценивает ВАД. В последних двух случаях наиболее точную информацию дает ARV₂₄. Нельзя не отметить, что близкий по смыслу к рассмотренным показателем был предложен еще в цитированной работе А.Н. Рогозы и соавт. [13].

4. Вариабельность АД в разные дни (day-to-day variability). Определяется на основании СКАД (обычно 5–7 последовательных дней). ВАД рассчитывается как SD отдельно для утреннего и вечернего периодов. Измерения, выполненные в течение каждой «сессии» (по 3 утром или вечером) предварительно усредняются [18, 19].

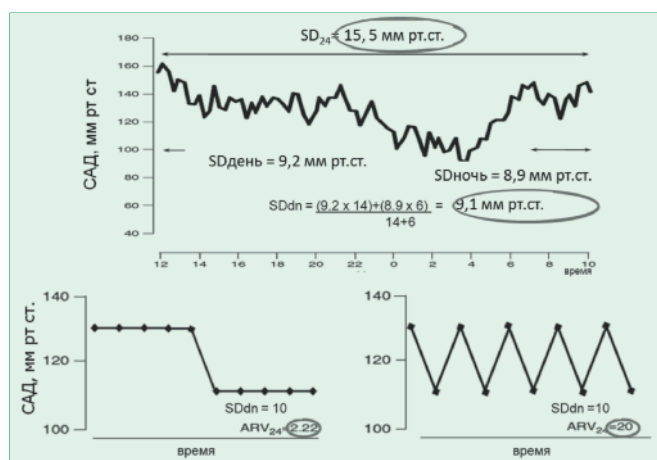


Рисунок 1. Анализ суточной вариабельности АД [5, 18]

ВАД средней продолжительности занимает промежуточное положение между 24-часовой и долгосрочной ВАД. Преимущества такого способа оценки ВАД связаны с общими преимуществами СКАД (доступность, повышение приверженности больных лечению).

5. Долгосрочная ВАД — отклонения АД от среднего уровня, регистрируемые в течение длительных промежутков времени (недели, месяцы). На практике оценивается как ВАД «от визита к визиту» (visit-to-visit variability) на основании традиционных клинических измерений АД. Эта разновидность ВАД определяется как SD или как коэффициент вариации (CV), равный SD/M , где M — среднее значение АД. Однако, поскольку SD и CV хотя и слабо, но достоверно коррелируют с усредненным уровнем АД, для описания ВАД «от визита к визиту» был выведен более точный коэффициент VIM (variation independent of mean), не зависящий от уровня АД [20]. 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. Очевидно, что такие сложные расчеты являются прерогативой крупных научных исследований.

6. Сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие — в зимнее. Сезонная ВАД может определяться всеми доступными методами измерения АД. По-видимому, наиболее перспективным из них является СМАД, поскольку анализ сезонной ВАД должен сочетаться с изучением циркадного ритма АД в разные времена года [21].

Таким образом, основными разновидностями ВАД в настоящее время считаются: 24-часовая (определяется на основании СМАД), ВАД средней продолжительности (СКАД), долгосрочная ВАД «от визита к визиту» (традиционные измерения АД) [15].

Прогностическое значение ВАД

Прогностическое значение 24-часовой ВАД изучалось в течение длительного времени. Ограничениями многих известных исследований были недостаточная статистическая мощность, селективность групп пациентов, использование произвольных нормативов ВАД, учет исключительно фатальных конечных точек. Надо также отметить, что в данном аспекте изучались в основном SD для САД и ДАД, т.е. показатели, включающие компоненты суточного ритма. В базе IDACO [5] прогностическое значение ВАД изучалось как с поправкой на 24-часовое АД, так и без этой поправки. Без поправки (adjusted model) вариабельность САД была достоверно информативна в отношении как общей, так и сердечно-сосудистой смертности ($p \leq 0,04$; табл. 1). При включении в модель 24-часового САД (fully adjusted model) 24-часовая SD и SDdn потеряли прогностическую значимость ($p \geq 0,71$). В то же время показатели вариабельности ДАД сохранили информативность и после поправки на усредненный уровень АД.

В целом все же результаты IDACO показывают ограничения использования ВАД для стратификации риска. Даже наиболее «утонченный» показатель ARV_{24} оказался «на грани» независимой информативности. При анализе комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки абсолютный риск возрастал как с увеличением 24-часового АД, так и ARV_{24} . Однако при учете 24-часового АД ARV_{24} объяснял только 0,1 % риска. Авторы приводят несколько причин, объясняющих ограниченное прогностическое значение ВАД. Во-первых, это трудность учета влияния АГТ на ВАД; во-вторых, ограниченная воспроизводимость (по нашему мнению, однако, это относится только к SD).

Таким образом, краткосрочная вариабельность АД формально является независимым фактором риска ССО. Но при учете усредненных уровней АД информативность этих показателей ограничена. По сравнению с SD ARV_{24} и SDdn точнее описывают ВАД.

В последнее время появились данные о прогностическом значении ВАД, определяемой на основе СКАД. В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД средней продолжительности ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [18]. В финском популяционном исследовании утренняя ВАД оказалась независимым фактором риска ССО [19]. Общим ограничением этих исследований является отсутствие сопоставления с данными СМАД и клинических измерений АД.

Наиболее актуально в настоящее время прогностическое значение долгосрочной ВАД. Первоначальные наблюдения в когорте UK-TIA [23] привели P. Rothwell к гипотезе, что причиной инсультов и транзиторных ишемических атак могут быть, скорее, эпизоды повышения

Таблица 1. Взаимосвязь относительного риска ССО и 24-часовой ВАД [22]

Исходы (число событий)	САД			ДАД		
	SD	SD _{dn}	ARV ₂₄	SD	SD _{dn}	ARV ₂₄
ВАД, мм рт. ст.	15,6	12,2	11,2	11,8	9,1	8,5
СМЕРТНОСТЬ						
Общая (n=1242)						
С поправкой на основные ФР	1,05 (0,98-1,13)	1,13 (1,06-1,21)***	1,14 (1,06-1,22)***	1,11 (1,04-1,19)***	1,17 (1,09-1,24)***	1,12 (1,05-1,19)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,00 (0,94-1,07)	1,08 (1,01-1,15)*	1,11 (1,04-1,18)***	1,09 (1,03-1,16)**	1,16 (1,09-1,23)***	1,13 (1,07-1,19)***
Сердечно-сосудистая (n=487)						
С поправкой на основные ФР	1,11 (1,00-1,24)*	1,13 (1,02-1,26)*	1,23 (1,11-1,36)***	1,21 (1,10-1,34)***	1,24 (1,13-1,36)***	1,27 (1,17-1,38)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,03 (0,93-1,13)	1,08 (1,01-1,15)	1,17 (1,07-1,28)*	1,15 (1,05-1,26)**	1,18 (1,08-1,29)***	1,21 (1,12-1,31)***
ФАТАЛЬНЫЕ/НЕФАТАЛЬНЫЕ СОБЫТИЯ						
Сердечно-сосудистые (n=1049)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,06-1,22)***	1,15 (1,07-1,24)***	1,19 (1,11-1,27)***	1,15 (1,07-1,23)***	1,16 (1,09-1,24)***	1,16 (1,09-1,23)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,02 (0,96-1,09)	1,04 (0,97-1,11)	1,07 (1,00-1,14)*	1,05 (0,99-1,12)	1,07 (1,01-1,14)*	1,07 (1,01-1,13)*
Кардиальные (n=577)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,02-1,24)*	1,11 (1,01-1,23)*	1,11 (1,00-1,22)*	1,10 (1,00-1,20)*	1,11 (1,02-1,21)***	1,10 (1,01-1,20)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	1,03 (0,94-1,12)	1,01 (0,92-1,13)	1,03 (0,94-1,13)	1,02 (0,94-1,11)	1,03 (0,95-1,12)	1,02 (0,94-1,11)
Коронарные (n=421)						
С поправкой на основные ФР	1,11 (0,99-1,24)	1,09 (0,97-1,22)	1,06 (0,94-1,19)	1,07 (0,96-1,19)	1,08 (0,97-1,19)	1,07 (0,97-1,19)
С поправкой на основные ФР и 24АД	0,98 (0,88-1,09)	1,04 (0,93-1,16)	1,03 (0,93-1,14)	1,02 (0,93-1,13)	1,02 (0,92-1,29)	1,02 (0,92-1,12)
Мозговой инсульт (n=457)						
С поправкой на основные ФР	1,13 (1,01-1,26)*	1,16 (1,04-1,30)*	1,25 (1,13-1,39)***	1,22 (1,13-1,35)***	1,22 (1,10-1,35)***	1,26 (1,14-1,38)***
С поправкой на основные ФР и 24АД	0,98 (0,88-1,09)	1,03 (0,92-1,14)	1,10 (1,00-1,21)	1,08 (0,99-1,19)	1,09 (0,99-1,20)	1,14 (1,05-1,23)*

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001; SD, SD_{dn}, AVR₂₄ – см. в тексте
Коронарные события – смерть от ИБС, внезапная смерть, нефатальный инфаркт миокарда и коронарная реваскуляризация;
Кардиальные события – коронарные события+фатальная и нефатальная сердечная недостаточность

АД и, следовательно, ВАД, чем высокие усредненные уровни АД.

Впоследствии эти наблюдения были уточнены и подтверждены на материале четырех когорт пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт [24–27]. Полученные результаты вкратце сводятся к следующему: среднее САД по данным нескольких визитов было достоверным предиктором инсульта во всех когортах, однако ВАД «от визита к визиту» (SD, CV, VIM) оказалась более сильным предиктором, статистическая значимость которого после поправки на усредненный уровень АД не была утеряна (табл. 2).

Возникает вопрос – можно ли проследить такие же закономерности в популяции больных АГ в целом? Для ответа на него в базе данных ASCOT была дополнительно проанализирована взаимосвязь риска ССО, вызванных

ИБС, и инсульта с тремя параметрами ВАД: «внутри-визитной» (3 измерения АД), 24-часовой (в подгруппе 1905 пациентов) и «межвизитной». Дополнительно было проведено сравнение влияния двух использованных схем АГТ (атенолол/тиазидный диуретик и амлодипин/периндоприл) на ВАД. Наконец, для оценки возможного прогностического значения выявленных различий была использована модель Кокса.

Вариабельность САД «от визита к визиту» и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД (рис. 2). На рисунке видно, что риск обоих ССО больше возрастает в верхних децилях CV САД, чем в верхних децилях усредненного САД [7]. ВАД, оценивавшаяся на основании СМАД, и все другие параметры АД («внутривизитная» ВАД, максимальные и ми-

Таблица 2. Риск в верхней децили ВАД относительно нижней децили [7]

Показатель	UK-TIA Aspirin Trial	ASCOT-BPLA trial*		ESPS-1**	Dutch TIA trial
		Группа атенолола/ тиазид	Группа периндоприла/ амлодипина		
SD САД	4,84 (3,03–7,74)	4,29 (1,78–10,36)	4,39 (1,68–11,50)	1,78 (1,21–2,62)	3,53 (1,63–6,87)
CV САД	3,82 (2,54–5,73)	3,51 (1,56–7,93)	3,25 (1,32–8,00)	2,22 (1,52–3,22)	3,41 (1,62–7,19)
VIM САД	3,27 (2,06–5,21)	3,96 (1,66–9,43)	3,57 (1,38–9,19)	1,86 (1,28–2,69)	1,83 (0,76–4,39)

* – с поправкой на усредненную величину АД; ** – только группа плацебо. Данные представлены в виде ОР (95% ДИ)

нимальные значения АД и т.д.) были более слабыми предикторами этих же ССО. Сходные результаты были получены для показателей ДАД, однако их проспективное значение было ниже, чем у показателей САД.

По данным множественного логистического регрессионного анализа ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курильщиц, при фибрилляции предсердий, а также при наличии

в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения атенололом/тиазидным диуретиком оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно ВАД «от визита к визиту», например, CV в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения (рис. 3; [7]). В модели Кокса

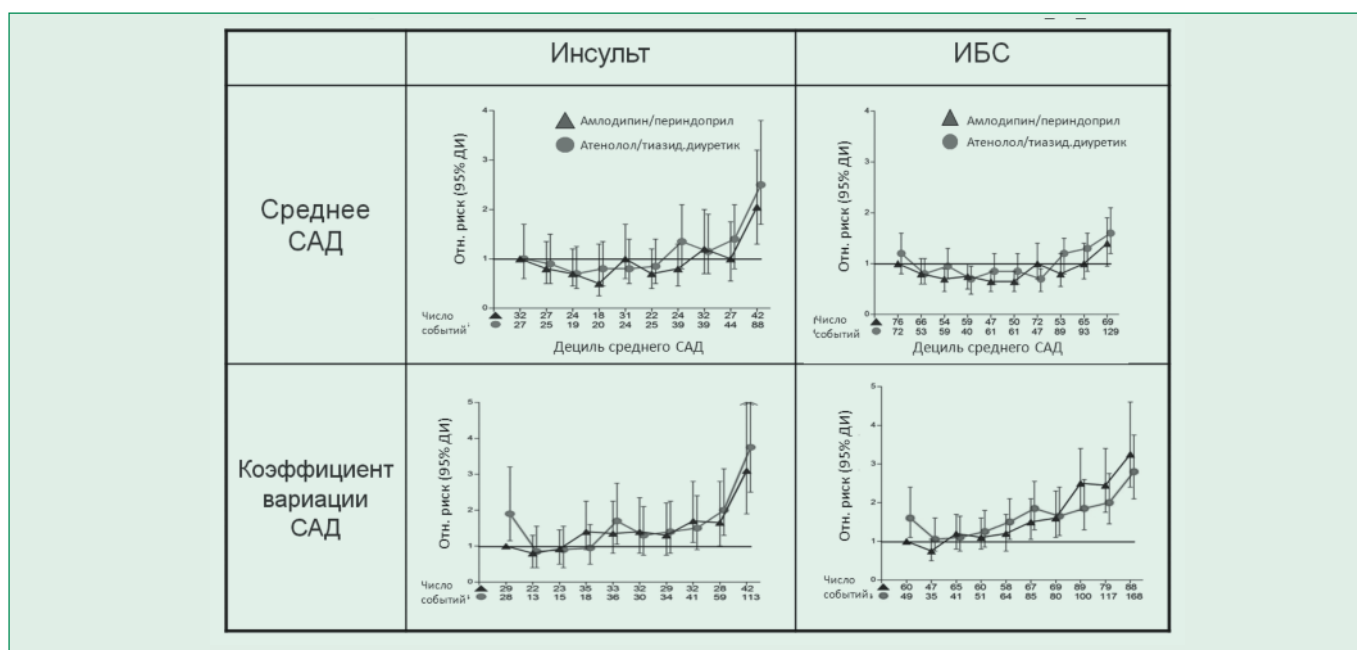


Рисунок 2. Среднее САД, вариабельность САД и риски инсульта и ИБС в исследовании ASCOT-BPLA [7]

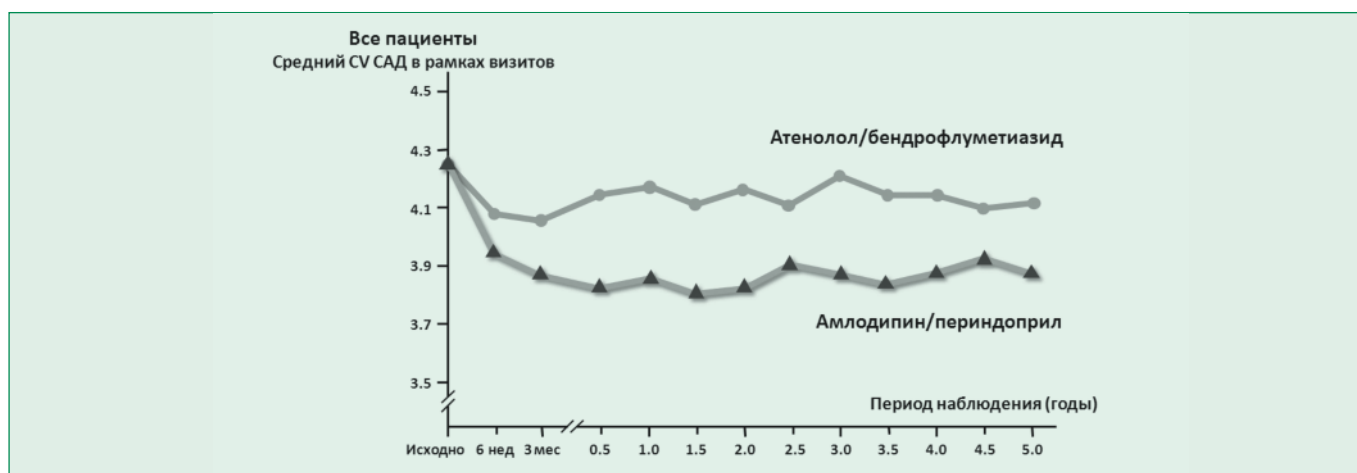


Рисунок 3. ASCOT-BPLA: комбинация амлодипина и периндоприла снижает вариабельность АД [7]

относительный риск инсульта и коронарных ССО в зависимости от рандомизации (амлодипин/периндоприл против атенолол/тиазидный диуретик) составил, соответственно 0,78 и 0,85, что статистически значимо. Значимость сохранялась и после поправки на усредненный уровень САД, однако добавление в модель любого показателя долгосрочной ВАД (SD, CV, VIM) делало различия статистически незначимыми. Таким образом, именно различия в величинах ВАД «от визита к визиту» определяющим образом повлияли на прогноз.

Эти представления нашли подтверждение в некоторых последующих исследованиях. При анализе данных III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III, [28]) было показано, что высокая ВАД САД «от визита к визиту» взаимосвязана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе).

Влияние антигипертензивной терапии на вариабельность артериального давления

Вышеописанные результаты, свидетельствующие о разном влиянии двух схем лечения на ВАД, вновь поставили вопрос о ВАД как о мишени АГТ. Такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако данные последних исследований вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали «способность» традиционных способов регистрации АД (не только клинического измерения АД, но также СМАД и СКАД) при использовании соответствующих методов анализа данных определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП). В настоящее время, безусловно, наиболее актуально использование для этой цели традиционных измерений АД в течение нескольких визитов. С методологической точки зрения важно предварительно рассмотреть соответствующие возможности СМАД и СКАД.

Современные способы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно законченного исследования Y. Zhang и соавт. [29]. Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 мес АГТ, программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: (прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард). Все три «активных» АГП вызывали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесар-

тан снижали 24-часовую ВАД. ARV_{24} (см выше) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и вариабельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной вариабельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

В работе Y. Matsui и соавт. [30] ВАД средней продолжительности (day-by-day variability) оценивалась на основании СКАД. Период наблюдения составил 24 нед, визиты в клинику осуществлялись с интервалом в 4 нед, СКАД перед каждым визитом проводилось в течение 5 последовательных дней. ВАД оценивалась простейшим способом (как SD). Основным результатом данного исследования является тот факт, что добавление антагониста кальция (АК) азелнидипина к лечению блокатором рецепторов ангиотензина II (олмесартан) приводило к значительно большему снижению ВАД (и вариабельности ЧСС), чем добавление дигидрохлортиазида при сходном снижении средних уровней АД в обеих группах. Кроме того, снижение ВАД при лечении азелнидипином было независимо от других факторов, взаимосвязано со снижением скорости пульсовой волны (оценивалась прибором SphygmoCor).

В дополнительном анализе исследования ASCOT был показан преимущественный эффект АК амлодипина и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла на долгосрочную ВАД. Для оценки влияния различных классов АГП на ВАД A. Webb и соавт. [10] провели метаанализ 389 исследований. Несмотря на существенные различия в результатах, включенных в анализ исследований, в целом в наибольшей степени ВАД снижалась под действием АК, на втором месте по выраженности эффекта оказались петлевые диуретики. Наименее благоприятный эффект оказывали β -адреноблокаторы. Серьезным ограничением данного мета-анализа является использование «суррогатного» показателя межиндивидуальной ВАД SD^2 (т.е. в целом по группе) для оценки внутрииндивидуальной ВАД «от визита к визиту» (у конкретного пациента). Однако полученные результаты согласуются с данными о профилактическом влиянии антигипертензивных препаратов в отношении инсульта (наибольший эффект АК и наименьший — β -адреноблокаторов [31]).

Концепция вышеописанного метаанализа была подвергнута серьезной критике в работе G. Mancía и соавт., анализировавших данные исследования ELSA [12]. Как известно, ELSA — проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность влияния атенолола и лацидипина на толщину интима-медиа сон-

ных артерий у больных с мягкой и умеренной АГ. Период наблюдения составил 4 года. Долгосрочная ВАД вычислялась как CV при наличии у пациентов данных измерения клинического АД как минимум на 7 визитах (интервалы — 6 мес), либо 3 СМАД (интервалы — 1 год). Следовательно, были возможны два способа расчета долгосрочной ВАД. ВАД «от визита к визиту» по данным СМАД (не путать с 24-часовой ВАД!) была на 20–25% меньше и слабо коррелировала ($r^2 < 0,022$) с аналогичной ВАД, вычислявшейся на основании клинических измерений. Взаимосвязь между ВАД «от визита к визиту» по данным СМАД и «традиционной» 24-часовой ВАД также была весьма ограниченной ($r^2 < 0,026$), при этом величина последней была в 2–3 раза больше. Авторам не удалось обнаружить существенных различий во влиянии двух АГП на внутрииндивидуальную ВАД. В частности, это относится и к пациентам, получавшим монотерапию (в исследовании было возможно добавление к лечению дигидрохлортиазида). Межиндивидуальная ВАД была значительно больше по величине, чем внутрииндивидуальная, и не отражала с достаточной точностью результатов лечения. По заключению авторов: 1) ВАД «от визита к визиту», определяемая на основании СМАД, значительно отличается от этого же индекса, получаемого на основании традиционных измерений. Возникает вопрос — какой из показателей более важен с клинической точки зрения? 2) Межиндивидуальная ВАД у больных, получающих АГТ, резко отличается от внутрииндивидуальной ВАД и не может точно отражать колебания АД «от визита к визиту» у конкретного пациента.

Вполне вероятно, что результаты этого анализа также не являются «истиной в последней инстанции». В

частности, в статье [12] не изучался наиболее информативный индекс долгосрочной ВАД VIM, лацидипин сравнительно редко, во всяком случае, реже, чем амлодипин применяется в современной практике лечения АГ. Все это лишний раз свидетельствует о методической сложности изучаемой проблемы.

Механизмы ВАД

Вопрос о механизмах ВАД важен не только с теоретической, но и с практической точки зрения. Его рассмотрение позволяет наметить возможности использования различных показателей на практике, а также с известной осторожностью судить о сравнительной клинической ценности этих индексов. ВАД в современном понимании охватывает несколько показателей, связанных с различными физиологическими факторами (рис. 4).

Очень кратковременные колебания АД (секунды, минуты) отражают автономное центральное и рефлекторное регулирование уровня АД [32], а также изменения свойств сосудистой стенки [33]. 24-часовая ВАД в значительной степени зависит от активности субъекта, в том числе от цикла «бодрствование-сон». ВАД «от визита к визиту» может зависеть от многих факторов [11]: изменения АГТ, неточности в измерении АД, приверженность лечению, сезонные колебания АД. Последний фактор может воздействовать двояко: прямое влияние на АД высоких или низких температур окружающей среды или в связи с неправильной в принципе «коррекцией» АГТ в зависимости от погодных факторов [34]. Таким образом, ВАД «от визита к визиту» и сезонная ВАД могут быть взаимосвязаны. Этот факт отражает общую тенденцию к взаимозависимости различных показателей, связанных с измерением АД, которую никогда не

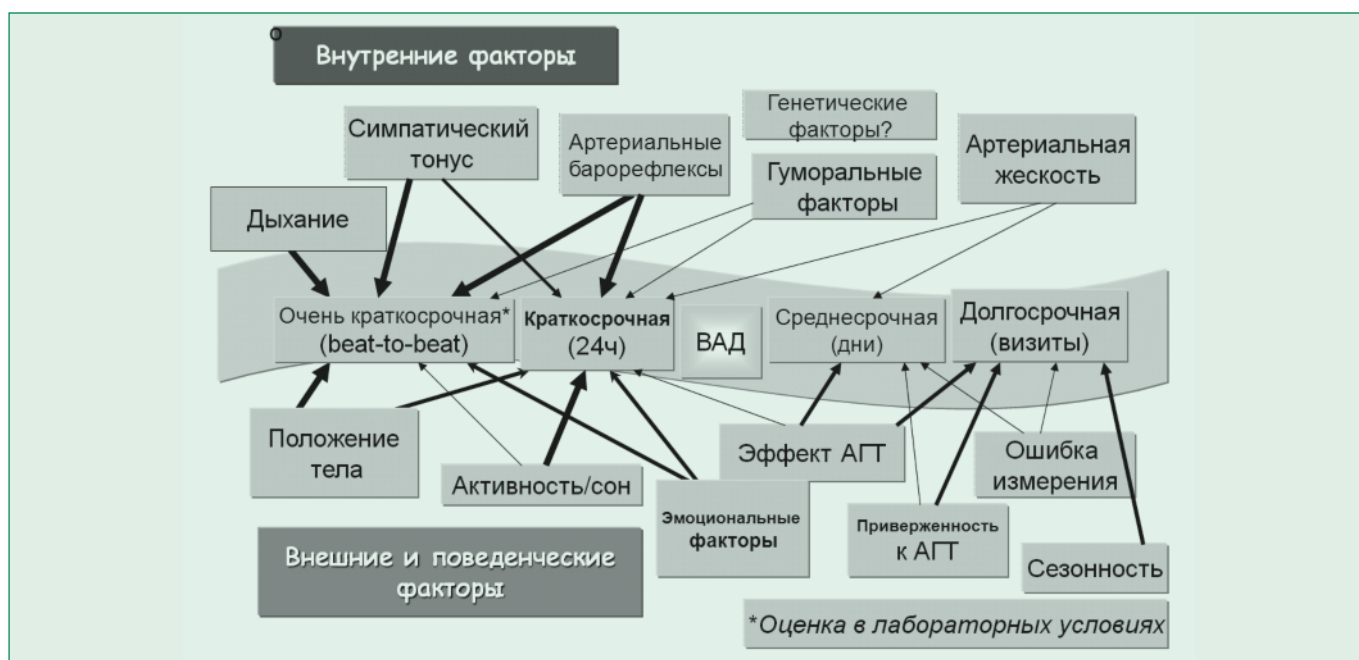


Рисунок 4. Различные виды ВАД и факторы, влияющие на них [11]

следует игнорировать. Безусловно, долгосрочная ВАД отражает и физиологические, спонтанные колебания АД.

ВАД средней продолжительности (day-by-day) занимает промежуточное положение между 24-часовой ВАД и ВАД «от визита к визиту» [11]. С одной стороны, домашние измерения, выполняемые в стандартных условиях, мало зависят от активности пациента. В этом отношении ВАД средней продолжительности ближе к ВАД «от визита к визиту». С другой стороны, «домашняя» ВАД имеет общие черты с 24-часовой ВАД: измерения проводятся в течение относительно короткого отрезка времени, во время которого основные физиологические характеристики больного и схема АГ неизменны. Влияние приверженности АГТ на ВАД средней продолжительности при грамотном выполнении СКАД представляется маловероятным [11]. Поэтому, возможно, оценка ВАД с помощью СКАД является своего рода «золотой серединой» между СМАД и традиционными измерениями АД.

Интересны также возможные механизмы влияния АГП на ВАД. Одним из таких механизмов называют изменения артериальной жесткости. Впрочем, взаимосвязь с артериальной жесткостью легче объяснить применительно к краткосрочной ВАД [11]; труднее показать, каким образом изменения свойств сосудистой стенки могут повлиять на более долгосрочные разновидности ВАД. В частности, в исследовании Y. Matsui и соавт., [30] в процедуре многофакторного анализа, описывающей изменения среднесрочной ВАД, значимость скорости распространения пульсовой волны была на грани статистической достоверности.

Можно попытаться обосновать также данные, свидетельствующие о преимущественном влиянии на ВАД АК. Такой эффект, по-видимому, связан с повышением эффективности автономных регуляторных механизмов, в частности, барорефлекса [11]. Впрочем, это предположение базируется на результатах исследования по изучению краткосрочной и очень краткосрочной ВАД [35]. Поэтому применять его к изучению ВАД «от визита к визиту», например в исследовании ASCOT, следует с большой осторожностью (см. рис. 4).

Заключение

Несмотря на очевидную важность проблемы, ее многие методические аспекты (прогностическое значение, нормативы, распространенность повышенной ВАД в популяции пациентов АГ) нуждаются в дальнейшем изучении. В особенности это относится к показателям, определяемым на основании традиционных измерений АД: (ВАД «от визита к визиту» и внутривизитная ВАД).

Феномен внутривизитной ВАД в настоящее время изучен мало. Долгосрочной ВАД «от визита к визиту» было посвящено несколько крупных исследований, на основании которых P. Rothwell и соавт. [7–10] стремятся

сформулировать новую «идеологию» профилактических мероприятий в области АГ. Однако концепция использования долгосрочной ВАД для оценки риска у пациентов с АГ и как мишени АГТ имеет серьезные ограничения [36]:

1. Основные данные получены в анализах post hoc, что вело к сравнению нерандомизированных групп.

2. Требуется время для сбора информации о ВАД. Это затрудняет изучение прогностического значения показателей (не учитываются случаи «ранних» ССО).

3. Влияние на долгосрочную ВАД приверженности лечению. Сторонники практического использования ВАД «от визита к визиту» парируют это утверждение тем фактом, что закономерности, выявленные в исследовании ASCOT, становятся статистически даже более значимыми, если анализ проводится у всех пациентов, вне зависимости от их приверженности лечению [2]. Однако нельзя забывать, что мы имеем дело с анализом post hoc; кроме того, на долгосрочную ВАД может влиять также время приема АГП.

4. Низкая корреляция с ВАД «от визита к визиту», определяемой на основании СМАД (12). СМАД обладает несомненными преимуществами перед клиническим измерением АД (отсутствие тревожной реакции на измерение, лучшая воспроизводимость результатов и т.д.), и возможно, также лучше оценивает долгосрочную ВАД. Для этого, правда, необходимо выполнение как минимум трех повторных СМАД.

5. Использование межиндивидуальной ВАД как суррогатной меры ВАД «от визита к визиту», в частности, для оценки эффекта различных АГП.

Для решения назревших методических проблем в настоящее время проводится регистр ВАД. Это международный проспективный наблюдательный регистр примерно 13000 амбулаторных больных с подтвержденным диагнозом АГ. Период наблюдения составит 1 год, интервалы между визитами — 4 мес. В России исследование проходит под эгидой Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ).

Основные цели регистра [2]:

1. Дать характеристику пациентов с АГ по следующим показателям:

- а) Демографическим

- б) Клиническому профилю

- в) Принципам ведения больных и зарегистрированным «конечным точкам» после одного года наблюдения.

2. Дать количественную оценку внутрииндивидуальной внутривизитной ВАД и долгосрочной ВАД «от визита к визиту» для САД в зависимости от изученных характеристик больных.

3. Оценить взаимосвязь между вышеописанными видами ВАД и прогнозом пациентов.

4. Изучить влияние ведения больных АГ (включая медикаментозную терапию) на ВАД.

На наш взгляд, весьма актуально также определение нормативов ВАД, оценивающейся на основании традиционных измерений АД (по возможности, на основании анализа конечных точек, либо путем оценки распределения показателя в популяции), и разработка удобных в использовании номограмм или иных «суррогатных» методов для расчета долгосрочной ВАД в клинической практике.

Итак, в настоящее время точная оценка долгосрочной ВАД недоступна для практических врачей. Тем не менее, при ведении больных АГ следует уделить особое внимание тщательному выполнению повторных клинических измерений АД и контролю стабильности антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, весьма информативен также СКАД (не только измерения автоматических приборов, но и дневники пациентов!). Пристального

внимания заслуживают больные, у которых наблюдается значительные колебания уровня АД при повторных измерениях, даже в том случае, если усредненные значения АД у этих пациентов нормальны. Такая «эпизодическая гипертония» может быть индикатором повышенного риска ССО [7]. Задачей научных исследований в ближайшее время должна стать разработка доступных практически врачам методов оценки долгосрочной ВАД. В этом случае измерение ВАД в условиях повседневной клинической практики даст важную дополнительную информацию для оценки общего сердечно-сосудистого риска и эффективности лечения с точки зрения снижения риска ССО (инфарктов миокарда и особенно инсультов) у пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Parati G., Di Rienzo M., Mancia G., Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. Handbook of Hypertension. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1997:117–169.
- Poulter N.R. Can we improve BP control rates? Lessons from the Health Survey for England 2006. *Medicographia* 2010; 32 (3): 227–234.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and United States. *JAMA* 2003;289:2363–9.
- 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;49:1265–70.
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Research* 2010;33:757–766.
- Gorbunov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative information value of different ways of analyzing the results of ambulatory blood pressure monitoring to assess the effectiveness of antihypertensive therapy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003;(1):17–25. Russian (Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2003;(1):17–25).
- 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 β -blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–80.
- Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
- Webb A.J.S., Fisher U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;374:906–15.
- Parati G., Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability? Evidence from day-to-day home blood pressure monitoring. *Hypertension* 2012;59:1091–1093.
- Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effect of antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2012;30:1241–51.
- Arabadzic G.G., editor. Daily monitoring of blood pressure in hypertension (methodological issues). Moscow: RKNPK; 1996. Russian (Арабадзе Г.Г., редактор. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М.: РКНПК; 1996).
- Gorbunov V.M. Modern aspects of the practical use of ambulatory blood pressure monitoring. Moscow, 2012 (in print). Russian (Горбунов В.М. Современные аспекты практического использования суточного мониторирования артериального давления. М., 2012 (в печати)).
- Stergiou G.S., Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. *Hypertension* 2011;57:00–00.
- Bilo G., Giglio A., Styczkiewicz K. et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens* 2007;25:2058–2066.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003; 23: 505–511.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045–1050.
- 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;59:212–218.
- Dolan E., O'Brien E. Blood pressure variability: Clarity for clinical practice. *Hypertension* 2010;56:179–81.
- Cuspidi C., Ochoa J.P., Parati G. Seasonal variations in blood pressure: a complex phenomenon. *J Hypertens* 2012;30:1315–1320.
- Li Y., Thijs L., Hansen T.W. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55(4):1040–8.
- Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F. et al. for the Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925–33.
- 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;54:1044–1054.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987;330:1351–54.
- The Dutch TIA Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–66.
- Poulter N.R., Wedel H., Dahlöf 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;366:907–13.
- Muntner P., Schimbo 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: 160–6.
- Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011;58:155–60.
- Matsui Y., O'Rourke M.F., Hoshida S. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. *Hypertension* 2012;59:1132–8.
- NICE guidelines August 2011; CG127 Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. Available on: www.nice.org.uk/cg127. Date of access: 04/12/2012.
- Mancia G., Parati G., Pomidossi G. et al. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986;8:155–61.
- Parati G., Faini G., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Res* 2006;8:199–204.
- Modesti P.A., Morabito M., Bertolozzi I. et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006;47:155–161.
- Frattola A., Parati G., Castiglioni P. et al. Lacidipine and blood pressure variability in diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 2000;36:622–628.
- Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability. Present and future. *Hypertension* 2012;60:00–00.

Поступила: 22.11.2012
Принята в печать: 23.11.2012