

Вариабельность артериального давления. Коротко о важном

О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков

Определение. Под вариабельностью артериального давления (ВАД) подразумевают отклонения артериального давления (АД) от среднего уровня за определенный промежуток времени [1].

Классификация [2]

I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).

II. Краткосрочная ВАД (short-term blood pressure variability):

1) ВАД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability);

2) суточная ВАД, определяемая методом суточного мониторинга АД, включая ВАД отдельно в периоды бодрствования и сна.

III. Среднесрочная ВАД (mid-term blood pressure variability), или ВАД в разные дни (day-to-day blood pressure variability).

IV. Долгосрочная ВАД (long-term blood pressure variability):

1) ВАД "от визита к визиту" (visit-to-visit blood pressure variability), или межвизитная ВАД;

2) сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее.

Прогностическая значимость повышенной ВАД:

1) увеличение риска [3–11]:

- смертности от всех причин;
- сердечно-сосудистой смертности;
- инфаркта миокарда;
- инсульта (ишемического и геморрагического);

Ольга Дмитриевна Остроумова – докт. мед. наук, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр" ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, профессор кафедры клинической фармакологии и преподавательницы внутренних болезней ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" МЗ РФ (Сеченовский университет).

Алексей Иванович Кочетков – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", ассистент кафедры болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: Остроумова Ольга Дмитриевна, ostroumova.olga@mail.ru

– прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции;

– развития сердечной недостаточности;

– прогрессирования хронической болезни почек;

2) ассоциация с поражением органов-мишеней:

– сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение упругоэластических свойств миокарда левого желудочка) [12–15];

– почек (микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) [12, 15, 16];

– головного мозга (когнитивные нарушения, поражение белого вещества головного мозга, снижение перфузии) [17–22];

– сосудов (атеросклеротические бляшки в сонных артериях, увеличение жесткости сосудистой стенки, повышение скорости пульсовой волны) [23–26].

Увеличение рисков смертности и развития неблагоприятных исходов ассоциировано с повышением всех видов ВАД, однако наиболее неблагоприятным в прогностическом плане считают повышение межвизитной ВАД [2, 3].

Методы измерения ВАД (по [2], с сокращениями)

Условия измерения АД	Суточная ВАД	Среднесрочная ВАД	Межвизитная ВАД
Метод измерения АД	СМАД	СКАД, СМАД в течение >48 ч	Рутинное измерение АД на приеме у врача, СКАД
Временной интервал	Каждые 15–20 мин в течение 24 ч	Несколько дней, для СКАД обычно 5–7 последовательных дней	Недели, месяцы, годы

Обозначения: СКАД – самоконтроль АД (пациентом), СМАД – суточное мониторирование АД.

Единицы измерения ВАД: стандартное отклонение от среднего (SD) или родственные SD индексы [1].

Патогенетические механизмы повышения ВАД. На сегодняшний день известно по крайней мере 6 основных патогенетических механизмов повышения ВАД [27–30]:

1) повышение жесткости артерий;

2) нарушение функционирования барорефлекса дуги аорты и каротидного синуса;

3) влияние ангиотензина II (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего ее тканевого звена);

4) активация симпатической нервной системы;

5) дисфункция эндотелия, влияние эндотелина, дефицит оксида азота;

6) старение, в том числе сосудистое.

Важное значение в возникновении повышенной ВАД имеют все перечисленные механизмы, однако ключевую роль играют первые два из них.

В ситуации, когда магистральные артерии становятся более жесткими и теряют свою податливость и эластичность, может снижаться реакция барорецепторов на колебания АД, поскольку стенка жесткого сосуда хуже поддается растяжению. Следствием повышения жесткости сосудов являются нарушение функционирования барорефлекса, активация симпатической нервной системы, дисрегуляция АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение ВАД.

Суть барорефлекса заключается в том, что при растяжении стенки аорты или сонной артерии на фоне повышенного АД подавляется активность симпатической нервной системы, в результате чего уменьшается ЧСС, снижается сопротивление периферических артерий, подавляется активность РААС [27]. При нарушении функционирования барорефлекса дуги аорты и каротидного синуса снижается реакция барорецепторов на колебания АД и ослабляются механизмы его демпфирования. Такая патологическая перестройка барорефлекторного аппарата приводит к хронической стимуляции симпатической нервной системы, дисбалансу адренергической и вагусной активности, что, в свою очередь, способствует развитию дисрегуляции АД и ЧСС. Итогом повышенных осцилляций систолического АД при данной величине ударного объема и является увеличение ВАД [27].

Влияние антигипертензивной терапии на ВАД. Антигипертензивная терапия может приводить к снижению как уровня АД, так и ВАД, при этом эффекты не только разных классов антигипертензивных лекарственных средств, но и разных представителей одного и того же класса могут существенно различаться [2, 31–33].

В каких исследованиях было выявлено снижение ВАД на фоне лечения комбинацией периндоприл/амлодипин? В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) было выявлено снижение межвизитной, суточной и внутривизитной ВАД на фоне приема комбинации антагониста кальция амлодипина с периндоприлом в сравнении с комбинацией β-блокатора атенолола с тиазидным диуретиком [33].

Снижение ВАД на фоне лечения фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла аргинина (Престанс, “Сервье”, Франция) в условиях реальной

клинической практики в РФ констатировано в серии российских наблюдательных исследований и программ, таких, например, как регистр ВАД (проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией с периодом наблюдения 1 год), открытые наблюдательные программы КОНСТАНТА (Комбинированная терапия артериальной гипертензии ПрестанСом – основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей терапией), ПРЕВОСХОДСТВО, наблюдательные исследования ТАНГО, ПРОРЫВ 2 [34–38].

Механизмы снижения ВАД на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла аргинина (Престанс). Препарат Престанс подавляет все механизмы формирования повышенной ВАД. Особенно выраженным является влияние этой фиксированной комбинации на жесткость сосудов: на фоне терапии Престансом уменьшается жесткость и повышается эластичность сосудов [37, 39–41]. Данный эффект достигается за счет того, что оба компонента Престанса (и периндоприла аргинин, и амлодипин) оказывают антиатеросклеротический эффект, улучшают функцию эндотелия и увеличивают синтез оксида азота [39]. Кроме того, периндоприл снижает концентрацию в сосудистой стенке провоспалительных биологически активных веществ, которые способствуют синтезу коллагеновых волокон, придающих жесткость сосудам, а также, являясь высоколипофильным препаратом (т.е. хорошо распределяясь в тканях), блокирует тканевый компонент образования ангиотензина II и, проникая в жировую ткань, в которой синтезируется большое количество гормоноподобных веществ, негативно воздействующих на состояние сосудов, подавляет их образование [37]. Важной особенностью периндоприла, отличающей его от других ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, является его способность существенно повышать уровень брадикинина [42]. Это также представляет собой один из механизмов контроля ВАД, поскольку брадикинин оказывает комплексное положительное влияние на стенку сосудов, снижает их жесткость путем увеличения синтеза простагландинов, демонстрирует антиоксидантный и вазодилатирующий эффект, что, в свою очередь, обеспечивает нормальное функционирование барорецепторного аппарата магистральных артерий [43, 44]. Уникальными свойствами второго компонента фиксированной комбинации Престанс – амлодипина являются его сверхдлительное действие, обеспечивающее надежный контроль над избыточными колебаниями АД в течение суток, а также способность улучшать состояние эндотелия [45].

Благодаря описанным механизмам действия компонентов фиксированной комбинации Престанс на фоне ее приема достигается оптимальное сочетание контроля АД и снижения повышенной ВАД.

Список литературы

- Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(6):810-8.
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология 2017;57(11):68-75.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 Mar;375(9718):895-905.
- Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016 Aug;354:i4098.
- Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman WC, Louis TG, Davis BR, Oparil S. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2015 Sep;163(5):329-38.
- Eguchi K, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *American Journal of Hypertension* 2012 Sep;25(9):962-8.
- Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen Ch, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang J, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *American Journal of Hypertension* 2014 Jan;27(1):46-55.
- Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. Кардиология 2015;8:68-75.
- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsumi K, Satoh H, Imai Y. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008 Dec;52(6):1045-50.
- Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2012 Feb;59(2):212-8.
- Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension* 2013 Jan;61(1):61-9.
- Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007 Aug;50(2):325-32.
- Ozawa M, Tamura K, Okano Y, Matsushita K, Ikeya Y, Masuda S, Wakui H, Dejima T, Shigenaga A, Azuma K, Ishigami T, Toya Y, Ishikawa T, Umemura S. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension* 2009 Nov;31(8):669-79.
- Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012 Jun;59(6):1132-8.
- Ciobanu AO, Gherghinescu CL, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Guberna S, Cinteza M, Vinereanu D. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes. *Maedica (Buchar)* 2013 Jun;8(2):129-36.
- Nishimura M, Kato Y, Tanaka T, Todo R, Tone A, Yamada K, Ootani S, Kawabe Y, Yoshizumi H, Hoshiyama Y. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Hypertension Research* 2013 Aug;36(8):705-10.
- Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertension Research* 2001 Jan;24(1):19-24.
- Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension* 2007 Jul;20(7):720-7.
- Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Hirano M, Inoue R, Hashimoto T, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Asayama K, Hosokawa A, Totsumi K, Hoshi H, Hosokawa T, Sato H, Imai Y. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline. The Ohasama study. *Hypertension* 2014 Jun;63(6):1333-8.
- Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P; ISSYS Investigators. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015 Sep;66(3):634-40; discussion 445.
- Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *American Journal of Hypertension* 2014 Oct;27(10):1257-67.
- Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Борисова Е.В. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2018;10(1):17-23.
- Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension* 2001 Nov;19(11):1981-9.
- Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Aono Y, Hashimoto T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2007 Aug;25(8):1704-10.
- Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2006 Jul;20(7):529-36.
- Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settimi L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012 Aug;60(2):369-77.
- Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Schillaci G. Chapter 12. Arterial stiffness and blood pressure variability. In: *Early Vascular Aging (EVA). New directions in cardiovascular protection 2015*. Nilsson PM, Laurent S, Olsen MH, editors. Amsterdam, Netherlands: Academic Press; 2015: 117-28.
- Chenniappan M. Blood pressure variability: assessment, prognostic significance and management. *The Journal of the Association of Physicians India* 2015 May;63(5):47-53.
- Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2000;35(7 Suppl 4):S15-9.

30. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *The Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.) 2018 Jul;20(7):1133-7.
31. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 Mar;375(9718):906-15.
32. Rothwell PM, Webb AJ. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011 Oct;42(10):2860-5.
33. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010 May;9(5):469-80.
34. Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра variability артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2014;11(4):9-16.
35. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология* 2013;53(6):25-34.
36. Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/ амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. *Терапевтический архив* 2017;89(8):29-36.
37. Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледаева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология* 2017;57(3):31-8.
38. Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2014;2:3-10.
39. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A, Oz BS, Erinc K, Karaeren H, Celebi H, Isik E. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Medical Science Monitor* 2009 Jul;15(7):PI41-5.
40. Ferrari R. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: insight into perindopril cardiovascular protection. *European Heart Journal Supplements* 2008;10(G):G13-20.
41. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead EG Jr, Mason PE. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1999 Jan;31(1):275-81.
42. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: *in vitro* and *in vivo* studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2007 Dec;21(6):423-9.
43. Partovian C, Benetos A, Pommiers JP, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *American Journal of Physiology* 1998 May;274(5):H1423-8.
44. Safar ME, Benetos A. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *American Journal of Hypertension* 2003 Mar;16(3):249-58.
45. Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, Numabe A, Takishita S, Matsuoka H. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999 Jul;26(7):500-4.

Blood Pressure Variability. Important Things Briefly

O.D. Ostroumova and A.I. Kochetkov