

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.12-008.331.1

## Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца

В. А. Бражник<sup>1,2</sup>, Л. О. Минушкина<sup>2</sup>, А. С. Галявич<sup>3</sup>,  
Н. Р. Хасанов<sup>3</sup>, М. А. Чичкова<sup>2</sup>, Е. Д. Космачева<sup>4</sup>,  
Д. А. Затейщиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

### Контактная информация:

Минушкина Лариса Олеговна,  
ФГБУ ДПО «Центральная  
государственная медицинская  
академия» Управления делами  
Президента Российской Федерации,  
ул. Маршала Тимошенко, д. 19,  
стр. 1А, Москва, Россия, 121359.  
E-mail: minuushkina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
08.05.20 и принята к печати 15.12.20.*

### Резюме

**Целью исследования** была оценка возможной ассоциации межвизитной вариабельности артериального давления (АД) и риска неблагоприятных исходов у больных артериальной гипертензией (АГ) после эпизода острого коронарного синдрома. **Материалы и методы.** В статье проанализированы данные о 1456 больных (средний возраст  $65,6 \pm 12,17$  года, 875 (60,1 %) мужчин), выписанных из стационара после эпизода острого коронарного синдрома и наблюдавшихся в течение 1 года в 4 сосудистых центрах Москвы, Астрахани, Казани и Краснодара в 2014–2017 годах. При выписке больных и на 25-й, 90-й, 180-й и 360-й день после выписки регистрировали АД, частоту сердечных сокращений и неблагоприятные события. О межвизитной вариабельности АД судили по коэффициенту VIM (variation independent of mean). **Результаты.** Вариабельность систолического АД за период наблюдения составила  $7,81 \pm 0,226$  мм рт. ст., вариабельность диастолического АД —  $9,89 \pm 0,577$  мм рт. ст. За время наблюдения в группе было зарегистрировано 110 случаев смерти от любой причины, 63 коронарные смерти, 130 повторных нефатальных коронарных событий, 33 ишемических инсульта. Снижение вариабельности АД было ассоциировано с приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция ( $10,21 \pm 6,45$  и  $7,99 \pm 4,70$  мм рт. ст.,  $p = 0,024$ ) и тиазидных диуретиков ( $10,34 \pm 6,59$  и  $7,63 \pm 9,63$  мм рт. ст.,  $p = 0,049$ ). Многофакторный анализ показал, что высокая долгосрочная вариабельность АД является более значимым фактором, ассоциированным с уровнем общей смертности, чем исходная тяжесть АГ и даже факт достижения целевого АД. Риск

ишемического инсульта у больных АГ был ассоциирован с такими факторами, как наличие фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, анамнез инсульта и высокая межвизитная вариабельность АД. **Заключение.** Межвизитная вариабельность АД является важной характеристикой контроля за АД и ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсульта у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, межвизитная вариабельность, острый коронарный синдром

Для цитирования: Бражник В. А., Минушкина Л. О., Галявич А. С., Хасанов Н. Р., Чичкова М. А., Космачева Е. Д., Затеишчиков Д. А. Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Артериальная гипертензия. 2021;27(2):206–215. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-206-215

## Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome

V. A. Brazhnik<sup>1,2</sup>, L. O. Minushkina<sup>2</sup>, A. S. Galyavich<sup>3</sup>,  
N. R. Khasanov<sup>3</sup>, M. A. Chichkova<sup>2</sup>, E. D. Kosmacheva<sup>4</sup>,  
D. A. Zateyshchikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital № 51, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>4</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

### Corresponding author:

Larisa O. Minushkina,  
Central State Medical Academy  
of Department of Presidential Affairs,  
19 b. 1A, Marshal Timoshenko str.,  
Moscow, 121359 Russia.  
E-mail: minushkina@mail.ru

Received 8 May 2020;  
accepted 15 December 2020.

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to assess the possible association of visit-to-visit blood pressure (BP) variability and the risk of adverse outcomes in hypertensive (HTN) patients after acute coronary syndrome. **Design and methods.** We analyzed data of 1,456 patients (mean age  $65,6 \pm 12,2$  years, 875 (60,1 %) men) discharged from the hospital after acute coronary syndrome and followed up for 1 year in 4 vascular centers in Moscow, Astrakhan, Kazan and Krasnodar in 2014–2017. BP, heart rate, and adverse events were recorded on the day of discharge and on days 25, 90, 180 and 360 after discharge. The visit-to-visit BP variability was assessed by the VIM coefficient (variation independent of mean). **Results.** The systolic BP variability was  $7,81 \pm 0,226$  mm Hg, diastolic BP variability was  $9,89 \pm 0,577$  mm Hg during follow-up. In total, 110 deaths from any cause, 63 coronary deaths, 130 repeated non-fatal coronary events, 33 ischemic strokes were recorded. A decrease in BP variability was associated with the dihydropyridine calcium antagonists ( $10,21 \pm 6,45$  and  $7,99 \pm 4,70$  mm Hg,  $p = 0,024$ ) and thiazide diuretics ( $10,34 \pm 6,59$  and  $7,63 \pm 9,63$  mm Hg,  $p = 0,049$ ). Multivariate analysis showed that high long-term variability of BP is a more significant factor associated with the overall mortality rate than the initial severity of HTN and even the fact of achieving target BP. The risk of ischemic stroke in patients with HTN was associated with factors such as atrial fibrillation, heart failure, a history of stroke, and high visit-to-visit BP variability. **Conclusions.** Visit-to-visit BP variability is an important characteristic of BP control and is associated with the risk of death from any causes and stroke in patients with coronary heart disease.

**Key words:** hypertension, visit-to-visit variability, acute coronary syndrome

For citation: Brazhnik VA, Minushkina LO, Galyavich AS, Khasanov NR, Chichkova MA, Kosmacheva ED, Zateyshchikov DA. Visit-to-visit blood pressure variability in patients after acute coronary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(2):206–215. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-2-206-215

## Введение

Долговременная (или межвизитная) вариабельность артериального давления (АД) активно изучается в последнее десятилетие. Она рассчитывается на основании данных амбулаторного контроля АД и характеризует качество контроля АД. Клиническая значимость межвизитной вариабельности АД была показана в таких исследованиях, как ASCOT [1], COLM [2], ALLHAT [3], где именно высокая вариабельность АД обуславливала высокий риск осложнений. Накоплено много данных и о значении вариабельности АД при сахарном диабете [4]. Значение вариабельности АД у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) изучено меньше, практически нет исследований о значении вариабельности АД у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

**Целью исследования** стала оценка возможной ассоциации межвизитной вариабельности АД и риска неблагоприятных исходов у больных артериальной гипертензией (АГ) после эпизода ОКС.

## Материалы и методы

В данном исследовании проанализирован материал многоцентрового регистра пациентов с ОКС ОРАКУЛ II. Всего в исследование было включено 1843 больных из 4 центров (Москва, Казань, Краснодар и Астрахань). 40 пациентов были потеряны для наблюдения. Конечную группу наблюдения составили 1803 больных, наблюдавшихся до 360-го дня после выписки из стационара или до смерти. Исследование зарегистрировано в базе данных clinicaltrials.gov — NCT04068909. Проведение исследования одобрено решением заседания Этического комитета ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» (с 2015 года — «Центральная государственная медицинская академия») Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 14/14 от 20.10.2014). В представленный анализ вошли данные 1456 больных, выписанных из стационара после эпизода ОКС (индексного события) с АГ. Визиты наблюдения проводились при выписке из стационара, а также на 25-й, 90-й, 180-й и 360-й день после выписки. В эти сроки регистрировались развивающиеся неблагоприятные исходы заболевания (все случаи смерти от любых причин, повторные коронарные события, инсульты, получаемая пациентами терапия — группы препаратов, конкретные препараты, дозы, регулярность приема) и данные об АД и частоте сердечных сокращений. В качестве конечных точек исследования рассматривались смерть от любых причин, коронарную смерть, все повторные коронарные события (коронарные

смерти и повторные нефатальные эпизоды ОКС), все случаи инсульты (фатальные и нефатальные). Причины смерти уточнялись по данным аутопсий, выписок из историй болезни и амбулаторных карт.

Антигипертензивная терапия проводилась лечащими врачами пациентов в соответствии с принятыми в РФ рекомендациями.

Средний возраст больных составил  $65,6 \pm 12,2$  года. В группе было 875 (60,1 %) мужчин и 581 (39,9 %) женщин. В группе было 176 (12,1 %) больных АГ 1-й степени, 327 (22,5 %) больных АГ 2-й степени и 953 (65,5 %) больных АГ 3-й степени по данным измерения АД при поступлении (независимо от факта приема антигипертензивных препаратов, в том числе учитывалась достигнутая степень АГ на терапии). Среди включенных пациентов 1000 (68,7 %) получали антигипертензивную терапию до поступления в стационар, достигали целевых значений АД до поступления в стационар 353 (24,2 %) больных, 663 (45,5 %) больных отмечали кризовое течение АГ. 456 (31,3 %) поступили в стационар с диагнозом ОКС с подъемом ST. ИБС до поступления в стационар была диагностирована у 1080 (74,2 %) больных, инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 431 (29,6 %), хроническая сердечная недостаточность до поступления в стационар — у 766 (52,6 %), у 246 (16,9 %) было известно о наличии фибрилляции предсердий, у 181 (12,4 %) — о перенесенном инсульте, у 88 (6,0 %) — об аортальном стенозе, у 344 (23,6 %) — о сахарном диабете.

Межвизитная вариабельность АД оценивалась по величине коэффициента VIM (variation independent of mean), полученного при приведении кривых среднего АД и стандартного отклонения систолического и диастолического АД. Данные об уровне систолического и диастолического АД регистрировались при выписке и на каждом из 4 визитов наблюдения в течение года.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 23.0. Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их стандартное отклонение. Распределение величин было проверено на соответствие нормальному по критерию Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk). Если распределение показателя соответствовало нормальному, сравнение средних величин проводилось по t-критерию Стьюдента. Для оценки значимости их различия использовали тесты Манна–Уитни (Mann–Whitney) и Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis). Дисcrete величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали

величину  $p$  для двухстороннего его варианта. Анализ выживаемости и влияющих на нее факторов проводился методом Каплана–Мейера (Kaplan–Meyer). В качестве основного статистического критерия использовался критерий Log Rank.

Оценка независимости влияния клинических и генетических показателей проводилась методом логистической регрессии. Параметры, продемонстрировавшие статистическую значимость в ходе однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. Многофакторный анализ проводили бинарной логистической регрессией, которая проводилась с использованием метода Уилкса (Wilks).

## Результаты

*Динамика значений артериального давления за период наблюдения*

При выписке из стационара 93,8 % больных достигли уровня систолического АД ниже

140 мм рт. ст. В конце периода наблюдения целевые значения АД достигали 78,3 % пациентов. В таблице 1 представлены результаты данных о терапии, рекомендованной после выписки из стационара, и терапии, получаемой пациентами в конце периода наблюдения (на визите в 360-й день или последнем зарегистрированном визите у умерших пациентов). Из таблицы 1 видно, что большинству больных при выписке рекомендовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и  $\beta$ -адреноблокаторы. Большинство больных при опросе заявляли, что принимают препараты регулярно, однако доля больных, получающих эти группы препаратов, снизилась к концу наблюдения.

На рисунке 1 представлена динамика АД после выписки из стационара.

Следует отметить, что средние значения АД после выписки становились выше, что характеризует худший контроль АД после выписки из стационара.

Таблица 1

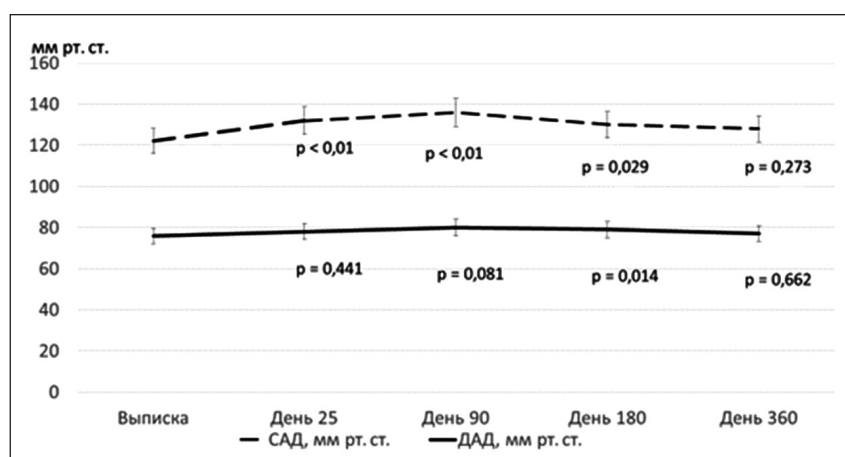
ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ, НА МОМЕНТ ВЫПИСКИ И НА МОМЕНТ ПОСЛЕДНЕГО ВИЗИТА

| Группа препаратов                        | При выписке из стационара | Последний известный визит* | $p$ -значение <sup>(2-3)</sup> | Принимают постоянно |
|------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1                                        | 2                         | 3                          | 4                              | 5                   |
| ИАПФ или БРА                             | 1360 (93,4 %)             | 1147 (78,8 %)              | < 0,0001                       | 870 (75,8 %)        |
| $\beta$ -адреноблокаторы                 | 1312 (90,1 %)             | 1052 (72,3 %)              | < 0,0001                       | 879 (83,6 %)        |
| Тиазидные диуретики                      | 570 (39,1 %)              | 340 (23,4 %)               | < 0,0001                       | 322 (94,7 %)        |
| Дигидропиридиновые антагонисты кальция   | 356 (24,5 %)              | 270 (18,5 %)               | < 0,0001                       | 227 (84,1 %)        |
| Недигидропиридиновые антагонисты кальция | 15 (1,0 %)                | 22 (1,5 %)                 | 0,2247                         | 21 (95,5 %)         |
| Моксонидин                               | 32 (2,2 %)                | 19 (1,3 %)                 | 0,0641                         | —                   |
| Доксазозин                               | 3 (0,2 %)                 | 2 (0,13 %)                 | 0,06417                        | —                   |

**Примечание:** ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина;

\* — визит на 360-й день или последний зарегистрированный визит у умерших пациентов.

Рисунок 1. Динамика артериального давления после выписки из стационара



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Значение  $p$  определено для сравнения с предыдущим визитом.

Таблица 2

**ДОСТИГНУТЫЙ К МОМЕНТУ ПОСЛЕДНЕГО ВИЗИТА  
НАБЛЮДЕНИЯ УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ НАБЛЮДЕНИЯ**

| Исход                             | Систолическое АД, мм рт. ст. | р-значение (по сравнению с группой без НИ) | Диастолическое АД, мм рт. ст. | р-значение (по сравнению с группой без НИ) |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| Хороший исход (n = 1326)          | 122,2 ± 11,72                |                                            | 75,9 ± 6,27                   |                                            |
| Смерть от любой причины (n = 110) | 126,4 ± 7,58                 | 0,125                                      | 77,3 ± 10,42                  | 0,139                                      |
| Коронарная смерть (n = 63)        | 124,5 ± 7,21                 | 0,709                                      | 77,3 ± 10,81                  | 0,360                                      |
| Все коронарные события (n = 130)  | 125,3 ± 6,79                 | 0,390                                      | 75,7 ± 5,50                   | 0,985                                      |
| Инсульт (n = 33)                  | 126,4 ± 10,34                | 0,113                                      | 9,9 ± 21,97                   | 0,526                                      |

**Примечание:** АД — артериальное давление; НИ — неблагоприятный исход.

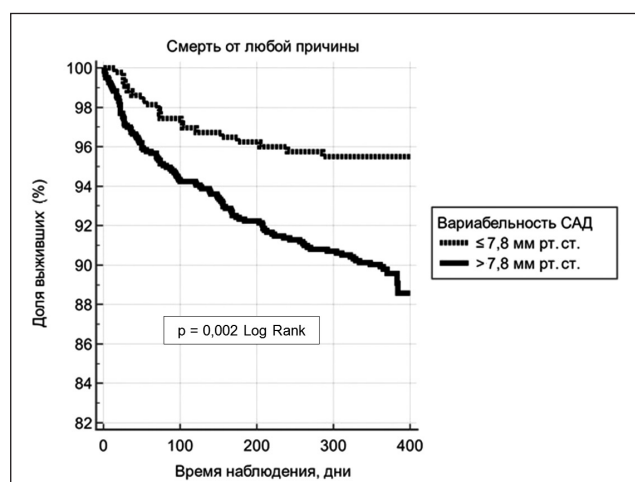
Таблица 3

**МЕЖВИЗИТНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ У БОЛЬНЫХ  
С РАЗЛИЧНЫМИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ НАБЛЮДЕНИЯ**

| Исход                             | Вариабельность систолического АД | р-значение (по сравнению с группой без НИ) | Вариабельность диастолического АД, мм рт. ст. | р-значение (по сравнению с группой без НИ) |
|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Хороший исход (n = 1326)          | 7,8 ± 5,02                       |                                            | 9,8 ± 8,41                                    |                                            |
| Смерть от любой причины (n = 110) | 14,3 ± 6,40                      | 0,005                                      | 9,9 ± 6,45                                    | 0,300                                      |
| Коронарная смерть (n = 63)        | 10,6 ± 6,90                      | 0,057                                      | 9,7 ± 5,60                                    | 0,216                                      |
| Все коронарные события (n = 130)  | 9,9 ± 6,02                       | 0,243                                      | 10,1 ± 23,40                                  | 0,138                                      |
| Инсульт (n = 33)                  | 15,2 ± 14,84                     | 0,025                                      | 9,9 ± 21,97                                   | 0,066                                      |

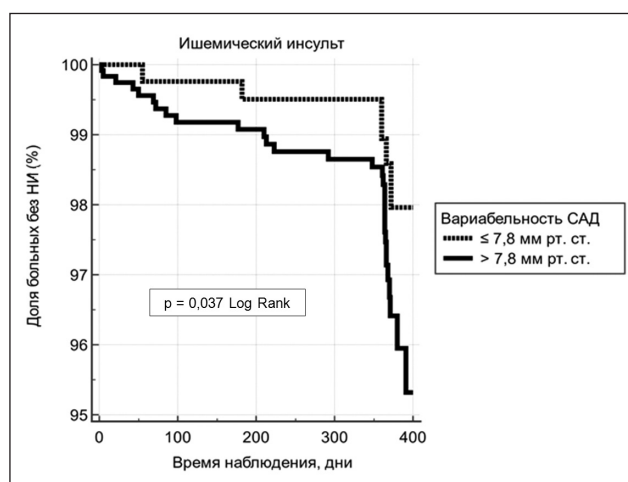
**Примечание:** АД — артериальное давление; НИ — неблагоприятный исход.

**Рисунок 2. Выживаемость больных с высокой и низкой вариабельностью систолического артериального давления**



**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление.

**Рисунок 3. Риск ишемического инсульта у больных с разной вариабельностью систолического артериального давления**



**Примечание:** НИ — неблагоприятный исход; САД — систолическое артериальное давление.

Вариабельность систолического АД за период наблюдения составила  $7,81 \pm 0,226$  мм рт. ст., вариабельность диастолического АД —  $9,89 \pm 0,577$  мм рт. ст.

При анализе межвизитной вариабельности у больных в зависимости от получаемой ими терапии оказалось, что снижение вариабельности было ассоциировано с приемом дигидропиридиновых антагонистов кальция ( $10,21 \pm 6,45$  и  $7,99 \pm 4,70$  мм рт. ст.,  $p = 0,024$ ) и тиазидных диуретиков ( $10,34 \pm 6,59$  и  $7,63 \pm 9,63$  мм рт. ст.,  $p = 0,049$ ).

#### *Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов*

За время наблюдения в группе было зарегистрировано 110 случаев смерти от любой причины, 63 коронарные смерти, 130 повторных нефатальных коронарных событий, 33 ишемических инсульта. В таблицах 2 и 3 представлены данные о межвизит-

ной вариабельности АД у больных с различными неблагоприятными исходами наблюдения.

Как видно из представленных таблиц, достигаемый уровень АД у больных с различными неблагоприятными исходами существенно не отличался от показателей больных с благоприятным прогнозом. Вариабельность систолического АД у умерших от любых причин, а также у больных, перенесших инсульт за время наблюдения, была существенно выше, чем у больных с хорошими исходами.

Пациенты были разделены на группы с высокой и низкой вариабельностью АД по медиане показателя ( $7,88$  мм рт. ст.). На рисунках 2 и 3 представлены кривые Каплана–Мейера, построенные по отношению к риску смерти и риску инсульта для групп больных с высокой ( $> 7,88$  мм рт. ст.) и низкой ( $\leq 7,88$  мм рт. ст.) вариабельностью АД.

Кривые выживаемости для этих двух типов неблагоприятных исходов отличались существенно.

Таблица 4

#### ФАКТОРЫ, НЕЗАВИСИМО АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ СМЕРТИ ОТ ЛЮБОЙ ПРИЧИНЫ

| Фактор                                           | Однофакторный анализ       |               | Многофакторный анализ       |              |
|--------------------------------------------------|----------------------------|---------------|-----------------------------|--------------|
|                                                  | ОШ [95 % ДИ]               | p-значение    | ОШ [95 % ДИ]                | p-значение   |
| Мужской пол                                      | 1,675 [1,145–2,449]        | 0,008         | 0,454 [0,095–2,176]         | 0,323        |
| <b>Возраст (увеличение на 10 лет)</b>            | <b>2,212 [1,857–2,635]</b> | <b>0,007</b>  | <b>3,038 [1,129–8,172]</b>  | <b>0,028</b> |
| <b>СН 2–4-го класса по Killip</b>                | <b>4,397 [2,944–6,569]</b> | <b>0,0001</b> | <b>6,799 [1,550–29,824]</b> | <b>0,011</b> |
| Степень АГ                                       | 1,761 [1,184–2,619]        | 0,005         | 2,295 [0,490–10,745]        | 0,221        |
| Достижение целевого АД                           | 0,535 [0,364–0,785]        | 0,0001        | 0,716 [0,132–3,866]         | 0,691        |
| Анамнез ИБС                                      | 2,960 [1,585–5,528]        | 0,008         | 0,476 [0,057–3,972]         | 0,491        |
| ФП                                               | 2,851 [1,921–4,232]        | 0,001         | 0,887 [0,219–3,596]         | 0,866        |
| <b>Анамнез СН</b>                                | <b>3,463 [2,147–5,585]</b> | <b>0,0001</b> | <b>2,124 [1,019–3,792]</b>  | <b>0,027</b> |
| Анамнез инсульта                                 | 1,306 [0,777–2,195]        | 0,313         | Фактор в анализ не включен  |              |
| СД                                               | 1,856 [1,249–2,758]        | 0,002         | 1,071 [0,255–4,497]         | 0,928        |
| Гиперхолестеринемия                              | 1,476 [0,962–2,263]        | 0,076         | Фактор в анализ не включен  |              |
| Периферический атеросклероз                      | 2,107 [1,433–3,098]        | 0,001         | 1,036 [0,257–4,179]         | 0,961        |
| <b>Аортальный стеноз</b>                         | <b>3,352 [2,011–5,585]</b> | <b>0,0001</b> | <b>2,637 [1,259–5,524]</b>  | <b>0,010</b> |
| ХБП                                              | 2,017 [1,370–2,970]        | 0,001         | 1,162 [0,580–2,328]         | 0,673        |
| ЧКВ при индексном событии                        | 0,475 [0,320–0,706]        | 0,018         | 0,594 [0,319–1,106]         | 0,101        |
| <b>VIM САД <math>&gt; 7,88</math> мм рт. ст.</b> | <b>1,753 [1,078–2,852]</b> | <b>0,024</b>  | <b>4,379 [1,632–11,749]</b> | <b>0,001</b> |
| <b>Прием ИАПФ/сартанов</b>                       | <b>0,307 [0,209–0,450]</b> | <b>0,001</b>  | <b>0,162 [0,076–0,346]</b>  | <b>0,001</b> |
| Прием дигидропиридиновых антагонистов кальция    | 0,593 [0,319–1,100]        | 0,097         | Фактор в анализ не включен  |              |
| Прием недигидропиридиновых антагонистов кальция  | 0,048 [0,000–86,069]       | 0,427         | Фактор в анализ не включен  |              |
| <b>Прием <math>\beta</math>-адреноблокаторов</b> | <b>0,263 [0,179–0,387]</b> | <b>0,001</b>  | <b>0,203 [0,093–0,445]</b>  | <b>0,001</b> |
| Прием тиазидных диуретиков                       | 0,088 [0,012–0,643]        | 0,017         | 1,599 [0,063–40,400]        | 0,776        |

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СН — сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное вмешательство; САД — систолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

**ФАКТОРЫ, НЕЗАВИСИМО АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

| Фактор                                          | Однофакторный анализ        |               | Многофакторный анализ      |              |
|-------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------|--------------|
|                                                 | ОШ [95 % ДИ]                | р-значение    | ОШ [95 % ДИ]               | р-значение   |
| Мужской пол                                     | 1,460 [0,736–2,899]         | 0,279         | Фактор в анализ не включен |              |
| Возраст (увеличение на 10 лет)                  | 1,635 [1,222–2,187]         | 0,001         | 1,005 [0,704–1,435]        | 0,980        |
| СН 2–4-го класса по Killip                      | 2,450 [1,204–4,986]         | 0,013         | 2,238 [0,781–6,409]        | 0,133        |
| Степень АГ                                      | 1,568 [0,795–3,091]         | 0,194         | Фактор в анализ не включен |              |
| Достижение целевого АД                          | 0,458 [0,228–0,921]         | 0,028         | 0,702 [0,315–1,563]        | 0,386        |
| Анамнез ИБС                                     | 1,582 [0,653–3,833]         | 0,302         | Фактор в анализ не включен |              |
| <b>ФП</b>                                       | <b>3,815 [1,912–7,614]</b>  | <b>0,0001</b> | <b>2,680 [1,070–6,710]</b> | <b>0,013</b> |
| <b>Анамнез СН</b>                               | <b>4,333 [1,788–10,502]</b> | <b>0,001</b>  | <b>2,175 [1,006–4,845]</b> | <b>0,015</b> |
| <b>Анамнез инсульта</b>                         | <b>3,907 [1,922–7,942]</b>  | <b>0,001</b>  | <b>2,370 [1,016–5,530]</b> | <b>0,046</b> |
| СД                                              | 0,482 [0,169–1,371]         | 0,171         | Фактор в анализ не включен |              |
| Гиперхолестеринемия                             | 1,886 [0,851–4,182]         | 0,118         | Фактор в анализ не включен |              |
| Периферический атеросклероз                     | 2,429 [1,223–4,824]         | 0,011         | 1,302 [0,559–3,036]        | 0,538        |
| Аортальный стеноз                               | 0,530 [0,072–3,888]         | 0,532         | Фактор в анализ не включен |              |
| ХБП                                             | 2,617 [1,287–5,320]         | 0,008         | 1,306 [0,557–3,063]        | 0,539        |
| <b>ЧКВ при индексном событии</b>                | <b>0,470 [0,231–0,955]</b>  | <b>0,037</b>  | <b>2,042 [1,007–4,581]</b> | <b>0,042</b> |
| <b>VIM САД &gt; 7,88 мм рт. ст.</b>             | <b>3,335 [1,201–6,050]</b>  | <b>0,038</b>  | <b>2,857 [1,632–5,458]</b> | <b>0,043</b> |
| Прием ИАПФ/сартанов                             | 0,719 [0,332–1,556]         | 0,418         | Фактор в анализ не включен |              |
| Прием дигидропиридиновых антагонистов кальция   | 0,688 [0,233–2,032]         | 0,498         | Фактор в анализ не включен |              |
| Прием недигидропиридиновых антагонистов кальция | 2,390 [0,319–17,899]        | 0,396         | Фактор в анализ не включен |              |
| Прием β-адреноблокаторов                        | 0,539 [0,256–1,134]         | 0,103         | Фактор в анализ не включен |              |
| Прием тиазидных диуретиков                      | 1,411 [0,625–3,183]         | 0,407         | Фактор в анализ не включен |              |
| <b>Терапия антикоагулянтами</b>                 | <b>0,723 [0,558–0,956]</b>  | <b>0,035</b>  | <b>0,638 [0,312–0,937]</b> | <b>0,048</b> |

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; СН — сердечная недостаточность; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное вмешательство; САД — систолическое артериальное давление; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Для остальных неблагоприятных событий таких различий выявлено не было.

Для оценки независимости влияния межвизитной вариабельности АД на риск неблагоприятных исходов был проведен многофакторный и однофакторный регрессионный анализ.

Многофакторный анализ показал, что высокая долгосрочная вариабельность АД является более значимым фактором, ассоциированным с уровнем общей смертности, чем исходная тяжесть АГ и даже факт достижения целевого АД (табл. 4). Среди препаратов, влияющих на уровень АД, самостоятель-

ным протективным значением обладали лечение ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина, а также β-адреноблокаторами. Кроме того, для больных АГ, перенесших эпизод обострения ИБС, в качестве независимых факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятного исхода, были возраст больных, наличие аортального стеноза и сердечной недостаточности.

Риск ишемического инсульта у больных АГ был ассоциирован с такими факторами, как наличие фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, анамнез инсульта, высокая межвизитная вариабель-

ность АД (табл. 5). Протективными факторами были терапия антикоагулянтами и проведение чрескожного коронарного вмешательства при индексной госпитализации.

### Обсуждение

Межвизитная вариабельность АД может рассматриваться как один из тех показателей, которые характеризуют долговременные колебания АД на фоне лечения и характеризуют степень контроля АД. На сегодняшний день доказано, что высокая вариабельность АД может быть ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Так, например, ассоциация высокой межвизитной вариабельности с уровнем общей смертности у пациентов с гипертонической болезнью была показана в большом популяционном исследовании в Китае при наблюдении за более чем 250 тысячами больных АГ [5]. Есть данные и о значении вариабельности АД у больных ИБС. В исследовании STABILITY у больных со стабильной ИБС анализировали межвизитную вариабельность АД в течение года наблюдения. Оказалось, что риск первичной конечной точки исследования (смерть от любой причины, сердечно-сосудистые заболевания или инсульт) существенно выше у больных верхнего квартиля по систолическому АД и минимален в нижнем квартиле [6]. В другом исследовании на группе из 3912 больных ИБС по данным 24 месяцев наблюдения была показана ассоциация между высокой долговременной вариабельностью систолического АД и скоростью роста атером коронарных артерий. Кроме того, у больных, отнесенных в группу верхнего квартиля вариабельности систолического АД, риск сердечно-сосудистых осложнений оказался значимо выше. Вариабельность диастолического АД, как и в нашем исследовании, не была ассоциирована с риском осложнений [7].

Исследований о значении вариабельности АД у больных с ОКС меньше. В небольшом японском исследовании, где на группе из 172 больных была изучена межвизитная вариабельность АД у больных с ОКС, средние значения АД при выписке из стационара и значения вариабельности АД, вычисленной как VIM (125 и 9,8 мм рт. ст.), были близки к данным, полученным в нашем исследовании. Высокая вариабельность систолического АД при этом коррелировала с риском повторных коронарных событий [8]. В другом исследовании на группе из 323 больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом ST, проанализировали долговременную вариабельность АД на протяжении 3 лет наблюдения. Вариабельность АД оценивали по величине стандартного отклонения АД. При этом вариабельность АД ока-

залась в этой группе выше, чем в нашей (медиана показателя 12,3 мм рт. ст.). В обследованной нами группе вариабельность АД оказалась ниже, что может быть связано с другим способом ее расчета (оценка по величине стандартного отклонения), а также более коротким сроком наблюдения после ОКС [9]. Следует отметить, что именно VIM считается одним из наиболее информативных показателей вариабельности АД, значение которого не зависит от средних значений АД и количества произведенных измерений АД [10].

Данных о прогностическом значении вариабельности АД у больных с ОКС немного. В одном из исследований на группе из 260 больных было показано, что высокая вариабельность систолического АД у больных с ОКС ассоциирована с многососудистым поражением коронарных артерий, уровнем инсулинорезистентности и более высоким риском повторных коронарных событий [11].

Еще в одном исследовании проанализировали суточную вариабельность АД по данным АД мониторингирования у больных с ОКС. У больных с высокой вариабельностью АД при наблюдении было зарегистрировано больше гипертонических кризов, эпизодов острой левожелудочковой недостаточности и формирования сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Уровень общей смертности у больных с высокой и низкой вариабельностью АД не отличался [12].

В нашем исследовании высокая межвизитная вариабельность АД была ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсультов. Вариабельность диастолического АД прогностического значения не имела.

Данные об ассоциации высокой вариабельности АД с риском инсульта противоречивы. Ранее в одном из когортных исследований на группе из 5951 больных АГ не было выявлено ассоциации долгосрочной вариабельности АД с риском инсульта, а наиболее существенным предиктором острого нарушения мозгового кровообращения оказался уровень диастолического АД [13]. С другой стороны, в метаанализе исследований ASCOT и ALLHAT риск повторного инсульта оказался существенно выше у больных, отнесенных к группе верхнего квартиля по вариабельности АД (17,8% за время наблюдения), по сравнению с лицами, отнесенными к группе самого низкого квартиля (10,3%) [14].

Ассоциация между повышением вариабельности АД и риском инсульта была показана в метаанализе 20 исследований с числом участников от 281 до 114900. Особенностью метаанализа было уравнивание групп больных с высокой и низкой вариабельностью АД по основным факторам риска. При этом

риск инсульта в течение длительного наблюдения все равно оказался выше у больных с высокой межвизитной вариабельностью АД [15].

Высокая межвизитная вариабельность АД может быть ассоциирована с повышением риска выявления фибрилляции предсердий у больных АГ. Это может объяснять и более высокий риск инсульта у больных с высокой вариабельностью АД [16].

Следует также отметить, что в нашем исследовании межвизитная вариабельность АД оказалась более значимым предиктором неблагоприятных исходов, чем достижение целевого значения АД по данным однократного измерения или тяжесть АГ.

Тот факт, что в отношении инсульта наряду с межвизитной вариабельностью оказало влияние лечение антикоагулянтами, указывает на значимый вклад фибрилляции предсердий, в отличие от общей смертности, где значимыми факторами риска оказались неприменение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и  $\beta$ -адреноблокаторов. Вероятно, это можно объяснить тем, что смертность в данной группе связана с прогрессированием сердечной недостаточности и фатальными аритмиями.

### Ограничение исследования

К ограничениям исследования относится его наблюдательный характер. В условиях наблюдательного исследования и свободного изменения терапии лечащими врачами пациентов невозможно проведение стандартизации групп по всем изучаемым показателям. Эти ограничения лишь отчасти могут быть разрешены проведением многофакторного регрессионного анализа.

### Заключение

Межвизитная вариабельность АД является важной характеристикой контроля АД и ассоциирована с риском смерти от любых причин и инсульта у больных, перенесших обострение ИБС.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469–480. doi:10.1016/S1474-4422(10)70066-1
2. Rakugi H, Ogihara T, Saruta T, Kawai T, Saito I, Teramukai S et al. Preferable effects of olmesartan/calcium channel blocker to olmesartan/diuretic on blood pressure variability in very elderly hypertension: COLM study subanalysis. *J Hypertens.* 2015;33(10):2165–2172. doi:10.1097/HJH.0000000000000668

3. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):329–338. doi:10.7326/M14-2803
4. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C et al. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation.* 2013;128(12):1325–1334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717
5. Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, Fong DYT, Choi EPH, Lam CLK. Association of visit-to-visit variability of systolic blood pressure with cardiovascular disease, chronic kidney disease and mortality in patients with hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(5):943–953. doi:10.1097/HJH.0000000000002347
6. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2813–2822. doi:10.1093/eurheartj/ehx250
7. Clark D, Nicholls SJ, St John J, Elshazly MB, Ahmed HM, Khraishah H et al. Visit-to-visit blood pressure variability, coronary atheroma progression, and clinical outcomes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(5):437–443. doi:10.1001/jamacardio.2019.0751
8. Gondo K, Miura S, Suematsu Y, Shiga Y, Kuwano T, Sugihara M et al. Association between visit-to-visit variability in blood pressure and cardiovascular events in hypertensive patients after successful percutaneous coronary intervention. *J Clin Med Res.* 2015;7(7):545–550. doi:10.14740/jocmr2173w
9. Soh MS, Park JS, Seo KW, Yang HM, Lim HS, Choi BJ et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability in patients with ST-elevation myocardial infarction predicts long-term cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens.* 2019;33(4):259–266. doi:10.1038/s41371-019-0176-0
10. Hoshida S. Clinical implication of visit-to-visit blood pressure variability. *Hypertens Res.* 2018;41(12):993–999. doi:10.1038/s41440-018-0107-4
11. Li SN, Luo Y, Li GL, Huang HF, Chen PA, Liu Z. The association of insulin resistance, blood pressure variability and severity of acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(8):609–612.
12. Hassan AKM, Abd-El Rahman H, Mohsen K, Dimitry SR. Impact of in-hospital blood pressure variability on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1252–1259. doi:10.1111/jch.13107
13. Tully PJ, Debette S, Dartigues JF, Helmer C, Artero S, Tzourio C. Antihypertensive drug use, blood pressure variability, and incident stroke risk in older adults: Three-City Cohort Study. *Stroke.* 2016;47(5):1194–1200. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012321
14. Kim BJ, Kwon SU, Wajsbrot D, Koo J, Park JM, Jeffers BW. Relationship of inter-individual blood pressure variability and the risk for recurrent stroke. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):e009480. doi:10.1161/JAHA.118.009480
15. Wang H, Li M, Xie SH, Oyang YT, Yin M, Bao B et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Sci.* 2019;39(5):741–747. doi:10.1007/s11596-019-2100-9
16. Lee SR, Choi YJ, Choi EK, Han KD, Lee E, Cha MJ et al. Blood pressure variability and incidence of new-onset atrial fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension.* 2020;75(2):309–315. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13708

**Информация об авторах**

Бразжник Виктория Алексеевна — кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы», доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-4144-4719, e-mail: vabrazhnik@bk.ru;

Минушкина Лариса Олеговна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-4203-3586, e-mail: minushkina@mail.ru;

Галявич Альберт Сарварович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4510-6197;

Хасанов Нияз Рустемович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7760-0763, e-mail: ybzip@mail.ru;

Чичкова Марина Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-6314-1781, e-mail: m.chichkova@mail.ru;

Космачева Елена Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5690-2482, e-mail: kosmachova\_h@mail.ru;

Затейщиков Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы», заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-7065-2045, e-mail: dz@bk.ru.

**Author information**

Viktoria A. Brazhnik, MD, PhD, Chief Physician, City Clinical Hospital No. 51 of the DZ of Moscow, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0003-4144-4719, e-mail: vabrazhnik@bk.ru;

Larisa O. Minushkina, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0002-4203-3586, e-mail: minushkina@mail.ru;

Albert S. Galyavich, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Cardiology, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-4510-6197;

Niyaz R. Khasanov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Kazan State Medical University, ORCID: 0000-0002-7760-0763 e-mail: ybzip@mail.ru;

Marina A. Chichkova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0001-6314-1781, e-mail: m.chichkova@mail.ru;

Elena D. Kosmacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-5690-2482, e-mail: kosmachova\_h@mail.ru;

Dmitry A. Zateyshchikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Primary Vascular Department, City Clinical Hospital No. 51 DZ of Moscow, Head, Department of Therapy, Cardiology and Functional Diagnostics, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, ORCID: 0000-0001-7065-2045, e-mail: dz@bk.ru.