

# Высокая межвизитная вариабельность клинического систолического АД – предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Л.А. Бабаева

Российский университет дружбы народов, Москва

**Цель.** Изучить прогностическое значение межвизитной вариабельности клинического АД у больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.

**Материал и методы.** Ретроспективный анализ пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ХСН II-IV функционального класса (NYHA) с ФВ < 40% и исходной концентрацией NT-proBNP > 400 пмоль/л, у которых АД измеряли по крайней мере при 7 визитах в течение 18 мес. Межвизитную вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) средних значений АД для 7 последовательных визитов на фоне стабильной терапии. Конечными точками служили смерть от любой причины, госпитализация по поводу ХСН, инфаркт миокарда и инсульт.

**Результаты.** У 100 пациентов (80 мужчин, средний возраст – 64,4±9,3 лет, среднее АД 127,6±15,1/77,9±8,3 мм рт. ст.) межвизитная вариабельность систолического АД варьировалась от 2,3 до 20 мм рт. ст., диастолического АД – от 1,5 до 13,1 мм рт. ст. У 37 пациентов зарегистрировали 47 конечных точек (21 – смерть, 17 – госпитализации по поводу ХСН, 6 – инфаркт миокарда, 3 – инсульт). Группы пациентов, у которых отмечались и отсутствовали сердечно-сосудистые исходы, достоверно отличались по межвизитной вариабельности систолического АД (11,2±4,0 и 9,5±3,5 мм рт. ст., соответственно;  $p < 0,05$ ). По остальным параметрам группы были сопоставимы. Показано неблагоприятное прогностическое значение межвизитной вариабельности систолического АД > 10,9 мм рт. ст. (относительный риск – 1,13, 95% доверительный интервал 1,0–1,27,  $p = 0,03$ ; чувствительность 72,7%, специфичность 80,0%, AUC 0,74,  $p = 0,02$ ).

**Заключение.** У больных с контролируемой АГ и компенсированной ХСН со сниженной ФВ межвизитная вариабельность систолического АД > 10,9 мм рт. ст. является достоверным предиктором неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова.** Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса, межвизитная вариабельность АД.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 32–37.

Накапливаются данные о прогностическом значении межвизитной вариабельности АД в отношении сердечно-сосудистых исходов как в общей популяции, так и в группах высокого риска и на фоне антигипертензивной терапии, в том числе в клинической практике [1–4]. Прогностическое значение межвизитной вариабельности АД наиболее хорошо изучено у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [2,4,5–10], сахарным диабетом и хронической болезнью почек [3,10–11]. Под вариабельностью АД понимают его колебания на протяжении различных промежутков времени. Именно они определяют физиологический и клинический смысл вариабельности АД и отвечают за различия ее регуляторных механизмов [12–14].

При развитии ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка изменяется взаимосвязь АД, особенно систолического и пульсового, с исходами: более благоприятным прогнозом характеризуются пациенты с более высокими показателями вариабельности АД [15–17]. Частично это может быть объяснено тем, что при развитии ХСН более высокое АД отражает более сохраненный сердечный выброс [18]. В первых исследованиях у больных ХСН в основном оценивали вариабельность АД в течение суток, в частности были изучены ее основные характеристики [19], связь с ФВ и NT-proBNP [20], показана взаимосвязь низкой вариабельности суточного АД с тяжелым течением заболевания [21] и ее неблагоприятное прогностическое значение [22].

Детерминанты межвизитной и суточной вариабельности АД принципиально отличаются. В марте 2015 г. впервые опубликованы результаты анализа прогностического значения межвизитной вариабельности АД у пациентов с ХСН со сниженной ФВ, принимавших участие в исследовании HEAAL [23]. Целью нашего ретроспективного исследования было изучить прогностическое значение и предикторы межвизитной вариабельности клинического АД у больных со стабильной ХСН со сниженной ФВ левого желудочка.

## Материал и методы

В ретроспективный анализ прогностического значения межвизитной вариабельности АД были включены данные

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГKB №64

пациентов с контролируемой АГ и стабильной ХСН II-IV функционального класса с ФВ < 40% и исходной концентрацией NT-proBNP > 400 пмоль/л, у которых по крайней мере 7 раз за 18 месяцев измеряли АД при визитах в Клинику внутренних болезней и кардиологии РУДН. Пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы в максимальных переносимых дозах.

Для оценки межвизитной вариабельности АД был выбран период, когда терапия была стабильной на протяжении не менее 2 мес до первого измерения АД, включенного в анализ, и не менялась на протяжении последующих 18 мес.

Измерение АД выполнялось сертифицированным автоматическим осциллометрическим тонометром с 8.00 до 11.00 утра до очередного приема препаратов на одной и той же руке в положении сидя после не менее 5-минутного отдыха. Манжету подбирали индивидуально. У пациентов с окружностью плеча > 32 см использовали манжету большего размера. Проводили 2-3 измерения с интервалом не менее 1 минуты. У пациентов с фибрилляцией предсердий проводили не менее трех измерений. Среднее значение АД принимали за его уровень на данном визите. Межвизитную вариабельность клинического АД оценивали для 7 последовательных визитов и рассчитывали как стандартное отклонение (SD) от среднего и коэффициент вариации (CV; отношение SD к среднему значению АД на этих визитах) [24]. Конечными точками служили смерть от любой причины, госпитализация по поводу ХСН, инфаркт миокарда, инсульт.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 8 с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, однофакторного и многофакторного корреляционного анализа, а также построения ROC-кривых.

## Результаты

**Характеристика пациентов.** В анализ были включены 100 пациентов (табл. 1), в том числе 80 мужчин, в возрасте в среднем  $64,4 \pm 9,3$  лет. Все пациенты получали максимальные переносимые дозы ингибиторов АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторов, 69 – фуросемид ежедневно, 51 – спиронолактон, 89 – аспирин, 42 – дигоксин. Средняя продолжительность ХСН составила около 4 лет. ФВ левого желудочка варьировалась от 19 до 39% и в среднем равнялась  $32,3 \pm 4,3\%$ . У 60 пациентов диагностирована ХСН III функционального класса. Минимальная концентрация NT-proBNP составляла 402 пг/мл, максимальная – 20524 пг/мл, межквартильный размах 2757 пг/мл.

**Частота исходов.** У 37 (37%) пациентов зарегистрировали 47 конечных точек, в том числе смерть – 21, госпитализации по поводу прогрессирования ХСН – 21, инфаркт миокарда – 6 и инсульт – 3. Группы пациентов, у которых отмечались и отсутствовали исходы, не отличались по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию основных факторов риска (курение, сахарный диабет, дислипидемия, абдоминальное ожирение, анамнез ИБС), исходному АД, ФВ левого желудочка и концентрации NT-proBNP (табл. 2). У пациентов с конечными точками были больше продолжительность АГ и ХСН, а также чаще встречался сахарный диабет.

**Прогностическое значение АД и ЧСС.** Среднее исход-

ное АД составило  $127,6 \pm 15,1/77,9 \pm 8,3$  мм рт. ст. (от 98/60 до 160/95 мм рт. ст.), исходная ЧСС –  $72,3 \pm 10,4$  в минуту (от 52 до 104 в минуту). Через 18 мес среднее АД составило  $123,6 \pm 13,6/74,8 \pm 8,9$  мм рт. ст. (от 98/60 до 150/94 мм рт. ст.), ЧСС –  $69,3 \pm 9,1$  в минуту (от 51 до 100 в минуту). Таким образом, достоверных изменений АД и ЧСС за период наблюдения не отмечено. Исходные и конечные значения АД и ЧСС и их изменения не отличались между группами пациентов с конечными точками и без конечных точек (табл. 3).

**Прогностическое значение межвизитной вариабельности АД.** Несмотря на относительно стабильные показатели АД, его межвизитная вариабельность находилась в широком диапазоне и варьировалась для систолического АД от 2,3 до 20,0 мм рт. ст. (в среднем  $10,2 \pm 3,8$  мм рт. ст.), для диастолического АД – от 1,5 до 13,1 мм рт. ст. (в среднем  $6,3 \pm 2,2$  мм рт. ст.). Коэффициент вариации систолического АД в среднем составил  $8,2 \pm 3,0\%$ , диастолического АД –  $5,0 \pm 2,7\%$ .

Широкий диапазон межвизитной вариабельности наблюдался как в группе больных с конечными точками, так и без них. В первой группе межвизитная вариабельность систолического АД варьировалась от 2,5 до 19,2 мм рт. ст., диастолического АД – от 1,6 до 13,1 мм рт. ст., во второй – от 2,3 до 20 мм рт. ст. и от 1,5 до 10,2 мм рт. ст., соответственно. Средние значения межвизитной вариабельности систолического АД в группе больных с конечными точками были достоверно выше, в то время как межвизитная вариабельность диасто-

**ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика группы**

Показатели	Значения
Пол, мужчины/женщины	80/20
Возраст, годы	$64,4 \pm 9,3$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$28,6 \pm 4,9$
Курение, п	28
Сахарный диабет, п	41
Дислипидемия, п	72
Продолжительность АГ, годы	$13,6 \pm 10,5$
ИБС, п	94
Инфаркт миокарда в анамнезе, п	88
Стенокардия напряжения, п	69
Фибрилляция предсердий, п	22
Продолжительность ХСН, годы	$4,3 \pm 2,7$
Функциональный класс, II/III/IV, п	37/60/3
Систолическое АД, мм рт. ст.	$127,6 \pm 15,1$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	$77,9 \pm 8,3$
ЧСС в минуту	$72,3 \pm 10,4$
ФВ левого желудочка, %	$32,3 \pm 4,3$
Медиана (диапазон) NTproBNP, пмоль/л	1200 (402; 20524)
Креатинин, мкмоль/л	$99,3 \pm 22,1$
SD креатинина, мкмоль/л	$9,6 \pm 5,7$
СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$67,9 \pm 16,7$
SD СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$7,3 \pm 5,1$
Общий холестерин, ммоль/л	$5,0 \pm 1,3$
Триглицериды, ммоль/л	$1,6 \pm 0,9$
Холестерин ЛНП, ммоль/л	$3,1 \pm 0,9$
Холестерин ЛВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,4$
HbA <sub>1c</sub> , %	$6,7 \pm 1,2$

Примечание: SD креатинина – межвизитная вариабельность креатинина, SD СКФ – межвизитная вариабельности СКФ, HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

**ТАБЛИЦА 2. Сравнение групп с конечными точками и без них по клинико-демографическим характеристикам**

Показатели	Без конечных точек (n=63)	С конечными точками (n=37)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	51/12 (81,0/19,0)	29/8 (78,4/21,6)
Возраст, годы	64,2±10,1	64,7±7,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,4±5,0	29,0±4,7
Курение, n (%)	19 (30,2)	9 (24,3)
Сахарный диабет, n (%)	21 (33,3)	20 (54,1)**
ИБС, n (%)	60 (95,2)	34 (91,9)
ИМ в анамнезе, n (%)	56 (88,9)	32 (86,5)
Стенокардия напряжения, n (%)	42 (66,7)	27 (73,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (22,2)	8 (21,6)
Продолжительность АГ, годы	12,1±9,2	16,2±12,1*
Продолжительность ХСН, годы	4,1±2,8	4,6±2,6*
Функ. класс, II/III/IV, n	28/34/1	9/26/2
ФВ, %	33,1±3,5	31,0±5,1
Медиана (диапазон) NTproBNP, пмоль/л	993 (403; 10208)	1921 (481; 20524)
Креатинин, мкмоль/л	97,7±21,8	102,1±22,6
SD креатинина, мкмоль/л	9,3±6,4	10,2±3,0
СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,8±21,6	71,1±12,8
SD СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	7,4±6,0	7,1±1,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	5,1±1,5

Примечание: \*p<0,05 критерий Манна-Уитни; \*\*p<0,05 критерий Пирсона  $\chi^2$  ( $\chi^2=4,1$ ). ИМ - инфаркт миокарда

**ТАБЛИЦА 3. Клиническое АД и ЧСС в зависимости от наличия конечных точек**

Показатели	Без конечных точек (n=63)		С конечными точками (n=37)	
	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное
САД, мм рт. ст.	128,4±14,4	122,9±12,2	126,4±16,3	125,6±17,0
ДАД, мм рт. ст.	78,0±8,1	75,6±8,6	75,4±7,7	72,7±9,8
ЧСС в минуту	71,0±10,7	69,1±8,0	74,5±9,8	69,9±12,0

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

лического АД и ЧСС не отличалась между группами (табл. 4).

Фибрилляция предсердий, которая имела у 22 пациентов, могла быть причиной вариабельности АД. Пациенты с фибрилляцией предсердий характеризовались более высокой ЧСС на момент начала анализа и в конце наблюдения, однако значения АД и его межвизитной вариабельности существенно не отличались у больных, страдавших и не страдавших аритмией (табл. 5). Во время исследования зарегистрировали 9 конечных точек у 8 пациентов с фибрилляцией предсердий и 38 конечных точек у 29 пациентов без фибрилляции предсердий.

При однофакторном корреляционном анализе достоверная (p<0,05) связь с исходами была установлена для 4 параметров: сахарного диабета (r=0,20), функционального класса ХСН по NYHA (r=0,21), межвизитной вариабельности систолического АД (r=0,22) и изменения систолического АД за время наблюдения (r=0,34). При проведении нелинейного логистического регрессионного анализа достоверная взаимосвязь с неблагоприятными исходами сохранилась только для межвизитной вариабельности клинического систоличе-

ского АД (относительный риск 1,13, 95% доверительный интервал 1,00-1,27, p=0,03). Не выявлено взаимосвязи исходов с возрастом, концентрацией NT-proBNP, ФВ, систолическим АД, что, возможно, связано с относительно небольшим размером выборки.

Для оценки чувствительности и специфичности прогностического значения межвизитной вариабельности систолического АД и других клинических показателей был проведен ROC-анализ для межвизитной вариабельности систолического АД (рис. 1). При включении в анализ дополнительных показателей, способных оказывать влияние на прогноз, ФВ, концентрация NT-proBNP, доза ингибитора АПФ, систолическое АД и ЧСС) межвизитная вариабельность систолического АД >10,9 мм рт. ст. предсказывала неблагоприятный исход с чувствительностью 72,7% и специфичностью 80% (AUC=0,74, 95% доверительный интервал 0,53-0,94, p=0,02).

*Предикторы межвизитной вариабельности систолического АД.* Были сопоставлены основные показатели пациентов с величиной межвизитной вариабельности САД выше или ниже 10,9 мм рт. ст. Группы оказались сопоставимыми по основным клинико-демографическим показателям, факторам риска, исходному и конечному АД и ЧСС. В группе пациентов с межвизитной вариабельностью АД ниже порогового значения отмечалось достоверное снижение систолического АД в ходе наблюдения, в группе пациентов с межвизитной вариабельностью АД выше порогового значения достоверных изменений АД и ЧСС в ходе исследования не выявлено (табл. 6). При корреляционном и многофакторном регрессионном анализе достоверных предикторов повышения межвизитной вариабельности систолического АД выявлено не было. Таким образом, единственным достоверным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с контролируемой АГ и компенсированной ХСН со сниженной ФВ была межвизитная вариабельность систолического АД >10,9 мм рт. ст.

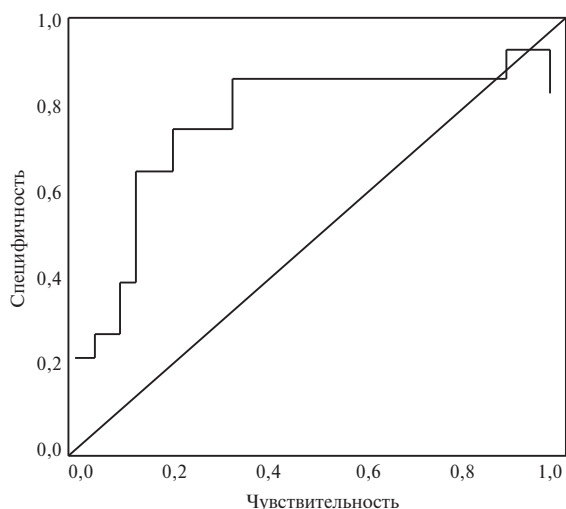
## Обсуждение

Прогностическое значение таких факторов, как возраст, ФК, систолическое АД, ЧСС, ФВ, NT-proBNP, у пациентов с ХСН хорошо изучено [25]. Привлекает к себе внимание оценка колебаний (вариабельности) некоторых из этих показателей при длительном наблюдении на фоне относительно стабильного состояния пациен-

**ТАБЛИЦА 4. Межвизитная вариабельность АД и ЧСС в зависимости от наличия конечных точек**

Показатели	Без конечных точек (n=63)	С конечными точками (n=37)
SD САД, мм рт. ст.	9,5±3,5	11,2±4,0*
SD ДАД, мм рт. ст.	6,3±2,1	6,3±2,5
SD ЧСС в минуту	6,2±2,7	6,9±3,5

Примечание: SD САД – межвизитная вариабельность САД, SD ДАД – межвизитная вариабельность ДАД, SD ЧСС – межвизитная вариабельность ЧСС. \*p<0,05 критерий Манна-Уитни



**Рис. 1. Результаты ROC-анализа для показателя межвизитной варибельности АД у пациентов с конечными точками**

тов и течения ХСН и использования препаратов, оказывающих доказанное действие на прогноза. Мы анализировали межвизитную варибельность клинического АД, значение которой активно изучается у пациентов с АГ [4,7-8]. Полученные нами данные указывают на то, что этот показатель может иметь значение и у больных ХСН со сниженной ФВ. Межвизитная варибельность систолического АД  $>10,9$  мм рт. ст. ассоциировалась со значительным ухудшением прогноза в течение 1,5 лет у больных ХСН со сниженной ФВ.

В исследовании НЕААЛ ретроспективно анализировали межвизитную варибельность АД у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) со сниженной систолической функцией (ФВ $<40\%$ ), получавших лозартан в высокой (150 мг/сут) и низкой (50 мг/сут) дозах. Рассчитывали SD, CV и истинную среднюю варибельность (ARV) АД в течение 6,8 лет (12 визитов). Значение SD составило  $11,05 \pm 4,28$  мм рт. ст., а CV –  $8,8 \pm 3,2\%$ , что согласуется со значениями, полученными в нашем исследовании ( $10,2 \pm 3,8$  мм рт. ст. и  $8,2 \pm 3,0\%$ , соответственно). Как и в нашем исследовании, высокая межвизитная варибельность систолического АД ассоциировалась с повышением риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и смерти (относительный риск 1,023, 95% доверительный интервал 1,013-1,034,  $p < 0,0001$ ), независимо от дозы лозартана [23].

Ранее у пациентов с ХСН изучали в основном суточную варибельность АД, которую оценивали при 24-часовом мониторинге АД. Результаты исследований были противоречивыми, однако позволяли предположить связь низкой варибельности АД с неблагоприятными исходами. Это объясняли нарушением нейрогормональной регуляции, являющейся основным механизмом формирования варибельности АД, а также неспособностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать адаптацию АД при ХСН [26].

Полученные нами данные согласуются с результатами крупного ретроспективного анализа исследования НЕААЛ и подтверждают, что краткосрочная (суточное мониторирование) и межвизитная варибельность АД (клиническое измерение) отражают состояние разных регуляторных систем. Возможное неблагоприятное значение более высокой межвизитной варибельности АД можно объяснить тем, что в условиях ХСН со сниженной ФВ утрачивается способность организма поддерживать стабильный уровень АД и повышается его чувствительность к внешним факторам, в том числе к лечению. Так, авторы анализа НЕААЛ предположили, что у пациентов с ХСН и низкой ФВ параллельно с прогрессированием поражения органов-мишеней развивается фенотип автономной варибельности АД [23].

Обращает внимание, что в нашем исследовании межвизитная варибельность клинического систолического АД была единственным достоверным предиктором неблагоприятных исходов. Отсутствие прогностического значения хорошо известных предикторов неблагоприятного прогноза (возраста, функцио-

**ТАБЛИЦА 5. Сравнительный анализ групп в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП)**

Показатели	Без ФП (n=78)	ФП (n=22)
Возраст, годы	63,8 $\pm$ 9,2	66,4 $\pm$ 9,8
САД исходное, мм рт. ст.	127,0 $\pm$ 15,6	129,9 $\pm$ 13,3
ДАД исходное, мм рт. ст.	77,1 $\pm$ 7,7	80,7 $\pm$ 9,9
ЧСС исходная в минуту	70,8 $\pm$ 9,3	77,7 $\pm$ 12,6*
САД конечное, мм рт. ст.	122,3 $\pm$ 12,8	125,4 $\pm$ 14,6
ДАД конечное, мм рт. ст.	74,8 $\pm$ 8,0	74,8 $\pm$ 10,3
ЧСС конечная в минуту	67,9 $\pm$ 10,1	71,2 $\pm$ 7,6*
SD САД, мм рт. ст.	10,6 $\pm$ 3,8	8,8 $\pm$ 3,6
SD ДАД, мм рт. ст.	6,4 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 2,4
SD ЧСС в минуту	6,3 $\pm$ 2,6	6,8 $\pm$ 3,9
Конечная точка, n (%)	38 (37,2)	9 (36,4)
Смерть	19 (24,4)	2 (9,1)
Госпитализация по поводу ХСН	11 (14,1)	6 (27,3)
Инфаркт миокарда	5 (6,4)	1 (4,5)
Инсульт	3 (3,8)	0

Примечание: \* $p < 0,05$  критерий Манна-Уитни

**ТАБЛИЦА 6. Сравнение групп по основным показателям в зависимости от SD САД (мм рт. ст.)**

Показатели	SD САД $<10,9$ (n=52)	SD САД $>10,9$ (n=48)
Возраст, годы	64,6 $\pm$ 9,3	64,1 $\pm$ 9,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 $\pm$ 5,2	27,7 $\pm$ 4,3
Функциональный класс, II/III/IV, n	17/35/0	20/25/3
ФВ, %	31,5 $\pm$ 4,0	33,2 $\pm$ 4,4
САД, мм рт. ст.	121,9 $\pm$ 12,8	127,3 $\pm$ 9,2*
ДАД, мм рт. ст.	76,2 $\pm$ 5,7	78,2 $\pm$ 5,7
ЧСС в минуту	71,1 $\pm$ 7,0	70,8 $\pm$ 5,6
SD САД, мм рт. ст.	7,3 $\pm$ 2,2	13,3 $\pm$ 2,3
SD ДАД, мм рт. ст.	5,5 $\pm$ 2,1	7,0 $\pm$ 2,0
SD ЧСС в минуту	6,2 $\pm$ 2,6	6,6 $\pm$ 3,3
Конечная точка, n (%)	16 (34,0)	31 (66,0)
Смерть	8 (50,0)	13 (41,9)
Госпитализация по поводу ХСН	5 (31,3)	12 (38,7)
Инфаркт миокарда	2 (12,5)	4 (12,9)
Инсульт	1 (6,25)	2 (6,5)

Примечание: \* $p < 0,05$  между группами

нального класса по NYHA, систолического АД и ЧСС, ФВ и концентрации NT-proBNP) может объясняться несколькими причинами. Несомненным ограничением исследования был небольшой объем выборки. Кроме того, в исследование включали пациентов со сниженной ФВ, высоким содержанием NT-proBNP и II-III функциональным классом по NYHA, т.е. с неблагоприятным прогнозом. ФВ находилась в узком диапазоне. Концентрация NT-proBNP была более вариабельной, однако у всех пациентов превышала пороговое значение, соответствующее неблагоприятному прогнозу.

Фибрилляция предсердий затрудняет точное измерение АД и, следовательно, может способствовать увеличению его колебаний [27]. Однако по данным N. Pagonas и соавт., наличие фибрилляции предсердий не оказывало влияния на точность трехкратного измерения АД осциллометрическим прибором [28]. Мы не выявили достоверных различий АД и межвизитной вариабельности АД у пациентов, страдавших и не страдавших фибрилляцией предсердий.

Мы сопоставили межвизитную вариабельность АД с вариабельностью функции почек, поскольку лечение, особенно ингибиторами АПФ и диуретиками, может повлиять на содержание сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Какой-либо связи межвизитной вариабельности АД и показателей функции почек, а также вариабельности концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации с исходами не выявили.

### Ограничения исследования

Ограничениями исследования были ретроспективный пилотный дизайн и относительно небольшой размер выборки. Кроме того, детально не анализировали характер терапии (время приема и спектр препаратов, длительность действия, дозы). Для подтверждения прогностического значения межвизитной вариабельности АД при ХСН со сниженной ФВ необходимы более крупные проспективные исследования. Ввиду отсутствия данных о ФВ, NT-proBNP, креатинине и скорости клубочковой фильтрации на каждом визите, когда измеряли АД, не представляется возможным оценить прогностическое значение их вариабельности и сопоставить с межвизитной вариабельностью АД.

### Заключение

У больных с компенсированной ХСН со сниженной ФВ, получающих стабильную терапию, наблюдается неоднородность индивидуальной межвизитной вариабельности АД, а межвизитная вариабельность систолического АД >10,9 мм рт. ст. может рассматриваться как один из предикторов неблагоприятных исходов. Для подтверждения прогностического значения межвизитной вариабельности систолического АД у пациентов с компенсированной ХСН со сниженной ФВ необходимо проведение крупного проспективного исследования.

- Muntner P, Joyce C, Levitan EB. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens* 2011;29(12):2332-8.

- 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.
- Rosignol P, Kessler M, Zannad F. Visit-to-visit blood pressure variability and risk for progression of cardiovascular and renal diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:59-64.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
- Zanchetti A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. *Stroke* 2011;42:2722-4.
- Poulter NR, Wedel H., Dahlof B et al. for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other Variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907-13.
- Rothwell PM. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-48.
- Webb A, Fischer 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;375:906-15.
- Poortvliet R, Ford I, Lloyd SM, et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PLoS ONE* 2012;7(12):e52438.
- Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36 (7):1908-12.
- Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2012;220(1):155-9.
- Parati G, Ochoa J, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:143-55.
- Rosner B, Polk B. The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. *J Chronic Dis* 1979;32(6):451-61.
- Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8:810-8.
- Yildiran T, Koc M, Bozkurt A, et al. Low pulse pressure as a predictor of death in patients with mild to advanced heart failure. *Tex Heart Inst J* 2010;37(3):284-90.
- Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. *Heart* 2009;95(1):56-62.
- Ather S, Chan W, Chillar A, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. *Am Heart J* 2011;161(3):567-73.
- Guder G, Frantz S, Bauersachs J, et al. Reverse epidemiology in systolic and non-systolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail* 2009;2(6):563-71.
- Radaelli A, Perlangeli S, Cerutti MC, et al. Altered blood pressure variability in patients with congestive heart failure. *J Hypertens* 1999;17(12):1905-10.
- Portoluppi F, Montanari L, Ferlini M, et al. Differences in blood pressure regulation of congestive heart failure, before and after treatment, correlate with changes in the circulating pattern of atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* 1992;13:990-6.
- Giles TD, Roffidal L, Quiroz A, Sander G, Tresznewsky OJ. Circadian variation in blood pressure and heart rate in nonhypertensive congestive heart failure. *Cardiovasc Pharmacol* 1996;28(6):733-40.
- Gibelin P, Spillner E, Bonnan S, Chevallier T. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003;96(10):955-62.
- Rosignol P, Girerd N, Gregory D, et al. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol* 2015;187:183-9.
- Mena L, Pintos S, Queipo NV. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003;23:505-11.
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
- Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, et al. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(4):333-8.
- Corino VDA, Mainardi LT, Belletti S, Lombardi F. Spectral analysis of blood pressure variability in atrial fibrillation. *Computers in Cardiology* 2008;35:833-6.
- Pagonas N, Schmidt S, Eysel J, et al. Impact of atrial fibrillation on the accuracy of oscillometric blood pressure monitoring. *Hypertension* 2013;62:579-84.

## High visit-to-visit SBP variability is a predictor of adverse outcomes in hypertensive patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction

E.A.Troitskaya, Z.D.Kobalava, Y.V.Kotovskaya, L.A.Babaeva

**Aim.** To evaluate visit-to-visit BP variability (BPV) and its prognostic significance in patients with stable heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF <40%).

**Material and methods.** The study included 100 pts (80

men, age  $64,4 \pm 9,3$  yrs, BP  $127,6 \pm 15,1 / 77,9 \pm 8,3$  mmHg) with stable II-III NYHA class HF (mean EF  $32,3 \pm 4,3\%$ ). Patients received stable treatment with ACE inhibitors, beta-blockers, spironolactone and furosemide. BP was measured with a validated oscillometric device. Visit-to-visit BPV was calculated as SD for 7 visits during 18 months of unchanged therapy. The endpoints included death, myocardial infarction (MI), stroke, hospitalization for HF.

**Results.** Visit-to-visit systolic and diastolic BPV varied from 2.3 to 20.0 mm Hg and from 1.5 to 13.0 mm Hg, respectively. Thirty seven patients achieved 47 endpoints (21 deaths, 17 hospitalizations for HF, 6 MI and 3 strokes). There was no significant difference between groups with and without endpoints in age, gender, history of MI, baseline BP, severity of HF, EF. The patients with endpoints had higher

visit-to-visit systolic BPV ( $11.2 \pm 4.0$  vs  $9.5 \pm 3.5$  mm Hg,  $p < 0.05$ ). Nonlinear logistic regression analysis revealed higher risk of adverse outcomes in patients with higher visit-to-visit systolic BPV (OR 1.13, 95% CI 1.0-1.27,  $p = 0.03$ ). Area under curve (AUC) for visit-to-visit systolic BPV  $> 10.9$  mmHg was 0.74, 95% CI 0.53-0.94 (sensitivity 72.7%, specificity 80%,  $p = 0.02$ ),

**Conclusion.** Systolic visit-to-visit BPV was a strong significant predictor of adverse outcomes in patients with stable HF with reduced EF. The threshold of visit-to-visit systolic BPV  $> 10.9$  mmHg may be used as prognostic criteria in this patient population.

**Key words.** *Arterial hypertension, chronic heart failure, reduced ejection fraction, visit-to-visit BP variability.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 32-37.**