

# Вариабельность артериального давления у пациентов на программном гемодиализе: прогностическая значимость и возможности медикаментозной коррекции

А.С. Токарева, Н.Ю. Боровкова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

Настоящий обзор посвящен современному состоянию проблемы variability артериального давления (ВАД) у пациентов на программном гемодиализе. Обсуждаются вопросы классификации и клинической значимости отдельных индексов ВАД. Приведены результаты когортных и рандомизированных исследований, посвященных влиянию высокой ВАД на прогноз и выживаемость пациентов на гемодиализе, а также возможностям различных классов гипотензивных препаратов в коррекции ВАД у диализных пациентов.

*Ключевые слова:* гемодиализ, variability артериального давления, антигипертензивная терапия, индексы variability.

*Для цитирования:* Токарева А.С., Боровкова Н.Ю. Variability артериального давления у пациентов на программном гемодиализе: прогностическая значимость и возможности медикаментозной коррекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (4): 91–97. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000534

## Blood pressure variability in hemodialysis patients: prognostic significance and treatment possibilities

A.S. Tokareva, N.Yu. Borovkova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

A present review is devoted to the current state of the problem of blood pressure variability (BPV) in hemodialysis patients. The BPV classification and clinical significance of BPV metrics are discussed. The results of cohort and randomized studies on the high BPV influence on outcomes in hemodialysis patients, as well as on the possibilities of antihypertensive drugs in the treatment of high BPV in dialysis patients, are presented.

*Keywords:* hemodialysis, blood pressure variability, antihypertensive drugs, variability metrics.

*For citation:* Tokareva A.S., Borovkova N.Yu. Blood pressure variability in hemodialysis patients: prognostic significance and treatment possibilities. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (4): 91–97. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000534

АГТ – антигипертензивная терапия  
АД – артериальное давление  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
ВАД – variability артериального давления  
ГД – гемодиализ  
ДАД – диастолическое АД

ДИ – доверительный интервал  
ОР – отношение рисков  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САД – систолическое АД  
ССС – сердечно-сосудистое событие  
β-АБ – β-адреноблокатор

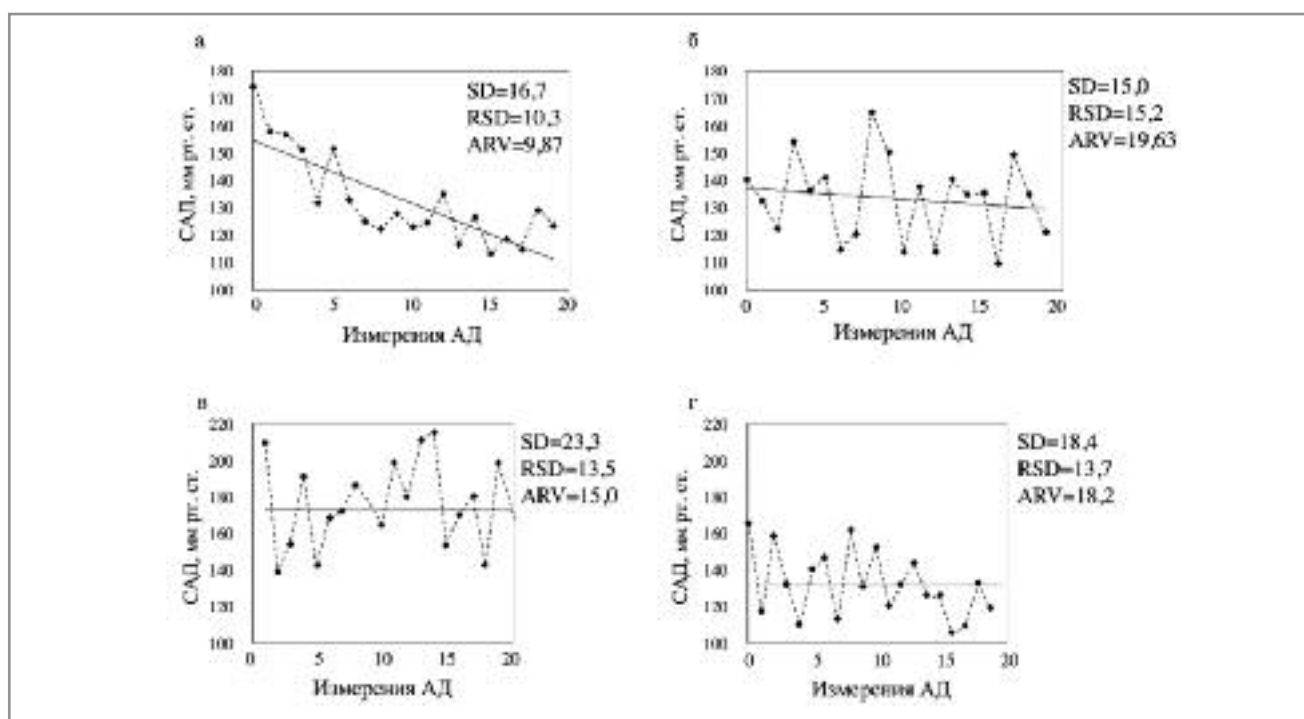
Распространенность артериальной гипертензии у пациентов на программном гемодиализе (ГД), по данным диализных центров, достигает 95% [1]. В условиях отсутствия адекватной коррекции артериальная гипертензия является независимым фактором риска гипертрофии левого желудочка, запускающим механизм патологического ремоделирования миокарда еще на начальных стадиях хронической болезни почек [2]. Структурные изменения миокарда приводят к ухудшению его функции, клиническими последствиями являются нарушения ритма сердца и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [3].

Вместе с тем риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на ГД ассоциирован не только с абсолютными значениями артериального давления (АД), но и с его избыточными колебаниями в течение определенных промежутков времени – высокой variability [4]. Именно временные интервалы, на протяжении которых оценивается АД, положены в основу современной классификации variability АД (ВАД), определяют патогенетический смысл различных типов ВАД и их роль в прогнозировании сер-

дечно-сосудистых осложнений (**табл. 1**) [5, 6]. ВАД представляет собой интегральный гемодинамический показатель, который объединяет влияние гуморальных и нейрорефлекторных систем, разнообразные поведенческие факторы, а также индивидуальный ответ на проводимую антигипертензивную терапию (АГТ) [7, 8].

Известно, что высокая ВАД влияет на поражение органов-мишеней даже при нормальном уровне АД [9]. Несмотря на это, продолжительное время считалось, что ВАД скорее является маркером имеющейся патологии, нежели независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Однако в настоящий момент большинство исследований признает самостоятельную прогностическую ценность этого показателя.

Высокой ВАД способствуют широко распространенные среди диализных пациентов сердечно-сосудистые осложнения [3, 10], повышенная активность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), нарушения барорефлекторного контроля [11], уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации на дей-



**Сравнение индексов ВАД у пациентов:** а – с тенденцией к снижению АД; б – без значимой тенденции к снижению АД; в – с высоким средним арифметическим АД; г – с меньшим значением среднего арифметического АД.

ствие прессорных стимулов [12]. Значительный вклад в повышение ВАД вносит и интермиттирующий характер ГД, приводящий к нефизиологическим колебаниям АД во время процедуры заместительной почечной терапии за счет изменения объема внеклеточной жидкости и концентрации электролитов, отсутствию ночного снижения АД и постепенному нарастанию систолического АД (САД) в междиализный период [13].

В качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) ВАД потенциально имеет большее значение среди пациентов, получающих лечение программным ГД, нежели в общей популяции. В ретроспективном исследовании J. Wang и соавт. долгосрочная вариабельность САД у диализных пациентов составила 10,7 мм рт. ст. [14]. Аналогичный результат получен при апостериорном анализе данных французского исследования FOSIDIAL\*, где индекс вариабельности для САД равен 10,43 мм рт. ст. [15]. И в том, и в другом случае показатели ВАД для пациентов на ГД были существенно выше среднего значения ВАД в общей популяции, составляющего 6,8 мм рт. ст. [16].

Дополнительные сложности в оценке ВАД создает отсутствие пороговых значений вариабельности у пациентов на ГД, а также множество индексов ВАД, прогностическая ценность которых нуждается в дальнейшем изучении.

\*FOSIDIAL (FOSInopril in DIALysis) – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффектов фозиноприла на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов на ГД с гипертрофией левого желудочка.

*Сведения об авторах:*

Боровкова Наталья Юрьевна – д.м.н., доц., проф. каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика. ORCID: 0000-0001-7581-4138

## Расчетные индексы ВАД в клинической практике

Большинство показателей вариабельности описывается величиной стандартного отклонения от среднего значения АД (SD) или родственными SD индексами. Эти параметры широко доступны для расчета в клинической практике, не требуют специальных знаний по математическому моделированию, легко воспроизводимы и дают общее представление о колебаниях АД в краткосрочной перспективе (табл. 2) [5, 17]. С целью оценки ВАД применяются также более сложные методы анализа, к которым относятся расчет остаточного стандартного отклонения АД (RSD), истинная средняя вариабельность АД (ARV) и вариабельность, не зависящая от среднего уровня АД (VIM).

Так, в рамках изучения среднесрочной и долгосрочной ВАД может наблюдаться тенденция к снижению АД с течением времени на фоне проводимой АГТ. В таких случаях использование индекса SD приводит к переоценке ВАД, в то время как показатель RSD способен нивелировать вклад динамики АД в величину вариабельности. На рисунке, а, б демонстрируются варианты изменения АД на примере двух гипотетических пациентов: один из них имеет тенденцию к снижению АД с течением времени, а другой – нет. В первом случае значение RSD существенно меньше SD (10,3 мм рт. ст. против 16,7 мм рт. ст.), что позволяет предположить, что большая часть наблюдаемой вариабельности, рассчитанной с помощью индекса SD, обусловлена общей тенденцией к снижению АД, а не истинной вариабельностью. Во втором

*Контактная информация:*

Токарева Анастасия Сергеевна – аспирант каф. госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика. Тел.: +7(910)887-72-99; e-mail: toktokareva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0640-6848

**Таблица 1. Классификация ВАД у пациентов на ГА [5, 6]**

Тип ВАД	Характеристика	Расчетные индексы
Ритмические колебания АД	Изменения АД «от удара к удару», связанные с автономным функционированием сердечно-сосудистой системы и дыхательным циклом; требуют инвазивных методов оценки	SD
Краткосрочная ВАД	Колебания офисного АД при сравнении нескольких измерений в рамках одного визита к врачу	SD, CV
Среднесрочная ВАД	ВАД в течение суток, определяемая методом суточного мониторирования АД, с изолированной оценкой ВАД в периоды бодрствования и сна	SD, CV, ARV, SDdn
	Изменения АД «от дня ко дню», определяемые методом самостоятельного контроля АД в течение 5–7 последовательных дней	SD, CV, RSD, VIM, ARV, MMD
Долгосрочная ВАД	Вариабельность АД «от визита к визиту»	SD, CV, RSD, VIM, ARV, MMD
	Сезонные колебания АД	SD, CV, RSD, VIM, ARV, MMD

*Примечание.* Согласно современным представлениям к ВАД не относятся циркадные ритмы и величина утреннего подъема АД. Каждый тип ВАД может включать как междиализный период, так и сеанс ГД, т.е. оценивать интрадиализную ВАД.

**Таблица 2. Индексы ВАД [5, 17]**

Расчетный индекс	Интерпретация
M	Mean Среднее арифметическое значение АД: $M = \frac{\sum_{i=1}^n АД_i}{n}$ , где $i$ – номер измерения, $n$ – количество измерений АД
SD	Standard deviation Величина стандартного отклонения, зависит от среднего уровня АД: $SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n АД_i - M^2}{n-1}}$
SDdn	SD day/night Величина стандартного отклонения, рассчитанная с поправкой на фактическую продолжительность дневного и ночного периодов: $SDdn = (SD \text{ день} \times \text{продолжительность дня} + SD \text{ ночь} \times \text{продолжительность ночи}) / (\text{суммарная продолжительность дня и ночи})$
CV	Coefficient of variation Коэффициент вариаций АД: $CV = SD/M \times 100\%$
RSD	Residual standard deviation Остаточное стандартное отклонение АД: $RSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n АД_i - z_i^2}{n-2}}$ , где $z_1, z_2, \dots, z_n$ являются подобранными значениями из линейной регрессии АД в зависимости от времени
ARV	Average real variability Истинная средняя вариабельность АД, представляет собой усредненную абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями с учетом последовательности, в которой они выполнялись: $ARV = \frac{1}{\sum w} \sum_{i=1}^{n-1} w (АД_{i+1} - АД_i)^2$ , где $w$ – интервал между измерениями
VIM	Variability independent of mean Вариабельность, не зависящая от среднего уровня АД; определяется для каждой выборки отдельно и вычисляется по формуле: $VIM = SD/M^y$ , где $y$ – показатель, получаемый путем математического моделирования графика функции АД от времени
MMD	Maximum minus minimum difference Разница между максимальным и минимальным значением уровня АД

*Примечание.* В англоязычной литературе индекс SDdn также известен как wSD (weighted SD) – величина взвешенного стандартного отклонения. Среднее арифметическое АД не относится к индексам ВАД, но является необходимым для расчета прочих показателей.

же примере значения SD и RSD практически совпадают (15,2 и 15,0 мм рт. ст. соответственно). Принципиальным недостатком расчета RSD является предположение о линейной зависимости АД от времени, которая может не совсем точно отражать характер изменений, наблюдаемых в реальной клинической практике.

В качестве альтернативы родственным SD индексам для количественной оценки ВАД используется показатель ARV,

усредняющий абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями. ARV учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения, и имеет меньшую чувствительность к относительно низкой частоте измерений АД на протяжении исследования. При наличии тенденции к снижению АД с течением времени ARV будет иметь меньшее значение, чем соответствующий индекс SD, и не будет зависеть от линейного характера зависимости

Таблица 3. Актуальные исследования различных типов ВАД в популяции диализных пациентов

Авторы	Тип ВАД, используемые индексы	Характер исследования, размер выборки	Конечные точки	Эффект лекарственных препаратов	Выводы
T. Chang и соавт., 2014 [27]	Межвизитная ВАД, CV САД, ARV САД	Апостериорный анализ данных НЕМО Study ** (n=1844)	Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин	Да/β-АБ рассматривались как единый класс	Высокая ВАД ассоциирована с риском общей смертности (ОР 1,18; 95% ДИ 1,02–1,36; $p<0,005$ ) Имеет место зависимость риска ССС от ВАД, однако связь недостоверна (ОР 1,10; 95% ДИ 0,89–1,37); АГТ с использованием ИАПФ ( $p=0,03$ ), β-АБ ( $p=0,01$ ), БКК ( $p<0,001$ ) ассоциирована с более высокой ВАД. ВАД имеет более сильное предиктивное значение у пациентов с преддиализным САД<140 мм рт. ст.
T. Shafi и соавт., 2014 [24]	Межвизитная ВАД, SD	Перспективное когортное исследование (n=11 291)	Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин, ССС	Да/β-АБ и блокаторы РААС рассматривались как единый класс	ВАД связана с риском общей смертности (ОР 1,18; 95% ДИ 1,13–1,22; $p<0,001$ ); ВАД повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 1,18; 95% ДИ 1,12–1,24; $p<0,001$ ) ВАД и риск ССС (ОР 1,10; 95% ДИ 1,07–1,14; $p<0,001$ ) фактором, ассоциированным с более высокой ВАД, были схемы АГТ с блокаторами РААС (ОР 1,84; 95% ДИ 0,15–3,52; $p<0,03$ ) и комбинация блокаторов РААС с β-АБ (ОР 5,20; 95% ДИ 3,83–6,56; $p<0,001$ )
V. Selvarajah и соавт., 2014 [20]	Межвизитная ВАД, SD, CV, VIM	Перспективное исследование (n=203)	Общая смертность	Не изучался	Высокая ВАД, оцененная с помощью VIM, связана с риском общей смертности (ОР 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16; $p<0,005$ )
J. Flythe и соавт., 2014 [23]	Интрадиализная ВАД	Ретроспективное исследование (n=6320)	Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин	Не изучался	Высокая ВАД повышает риск общей смертности (ОР 1,26; 95% ДИ 1,08–1,47; $p=0,001$ ) и смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 1,32; 95% ДИ 1,01–1,72; $p=0,04$ )
N. Norigoka и соавт., 2015 [21]	Межвизитная ВАД, ARV, SD, CV	Ретроспективное исследование (n=32)	Прогрессирование стеноза аортального клапана	Не изучался	Высокая межвизитная переменная интрадиализного САД и ДАД ассоциирована с прогрессированием стеноза аортального клапана ( $p<0,05$ )
Y. Cheng и соавт., 2016 [22]	Долгосрочная (каждые 3 мес в течение года)	Перспективное когортное исследование (n=137)	Дисфункция сосудистого доступа (тромбоз/стеноз артериовенозной фистулы) в течение 12 мес	Не изучался	С дисфункцией сосудистого доступа связаны высокие значения дневной переменности САД (ОР 1,734; 95% ДИ 1,043–2,881; $p=0,034$ ) и ночной переменности САД (ОР 1,709; 95% ДИ 1,219–2,396; $p=0,002$ )
Y. Wang и соавт., 2018 [28]	Долгосрочная (в течение 1 года), SD, CV, VIM	Ретроспективное когортное исследование (n=99)	Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин в течение 10 лет	Не изучался	Увеличение CV преддиализного САД ассоциировано с общей (ОР 1,80; 95% ДИ 1,11–2,92; $p<0,05$ ) и сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,71; 95% ДИ 1,01–2,90; $p<0,05$ )

Таблица 3. Актуальные исследования различных типов ВАД в популяции диализных пациентов (Окончание)

Авторы	Тип ВАД, используемые индексы	Характер исследования, размер выборки	Конечные точки	Эффект лекарственных препаратов	Выводы
Y. Feng и соавт., 2018 [18]	Краткосрочная ВАД, SD, CV, ARV	Проспективное исследование (n=10 344)	Смертность от сердечно-сосудистых причин	Не изучался	SD и CV не продемонстрировали сильной предсказательной способности в отношении конечных точек (p=0,647 и p=0,098 соответственно) Индекс ARV САД независимо связан с риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,143; 95% ДИ 1,022–1,279; p=0,019)
R. Liao и соавт., 2018 [19]	Краткосрочная ВАД, CV, ARV, MMD	Ретроспективное когортное исследование (n=526)	ССС	Да/БКК, блокаторы РААС, эффект β-АБ отдельно не оценивался	Применение БКК ассоциировано с меньшей ВАД (p=0,002) Только высокие значения ARV интрадиализного САД (p=0,024) связаны с риском ССС
C. Loutchadis и соавт., 2019 [26]	Краткосрочная ВАД, SD, wSD, CV, ARV	Проспективное перекрестное исследование (n=38)	Степень снижения ВАД	Небivolол и ирбесартан	Небivolол снижал краткосрочную вариабельность САД (p=0,090) и вариабельность ДАД (p=0,014) в большей степени, чем ирбесартан. Ни один из препаратов не влиял на ночную ВАД

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

АД от времени (см. рисунок, а). Напротив, больший показатель ARV будет свидетельствовать о значительной разности АД в соседних измерениях (см. рисунок, б). Независимую связь высоких значений ARV и риска сердечно-сосудистой смертности диализных пациентов продемонстрировали проспективное исследование Y. Feng и соавт. и ретроспективное когортное исследование R. Liao и соавт., в которых предсказательная способность AVR превосходила прочие показатели ВАД [18, 19].

Положительная корреляция большинства индексов ВАД со средними уровнями АД оказывает негативное влияние на точность оценки истинной вариабельности. Частичное решение этой проблемы дает применение коэффициента вариации АД (CV), который в меньшей степени зависит от абсолютных значений АД при малом количестве измерений. Для долгосрочной оценки ВАД используется индекс VIM, не зависящий от среднего уровня АД, который представляет собой преобразование SD путем математического моделирования, нивелирующего корреляцию SD с абсолютным уровнем АД. На рисунке, в, г представлен пример двух пациентов с разными уровнями среднего арифметического АД. Несмотря на то, что ВАД, измеренная с помощью SD, выше у пациента с более высоким средним уровнем АД, индекс CV одинаков у обоих пациентов, а индекс VIM выше у пациента с меньшим значением среднего АД. Последнее позволяет говорить о более высокой ВАД у второго пациента (см. рисунок, г). Прогностическая значимость данного индекса была подтверждена в проспективном исследовании V. Selvarajah и соавт., где значения VIM были ассоциированы с высоким риском общей смертности в популяции диализных пациентов (отношение рисков – ОР 1,09; 95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,16; p<0,005) [20].

Таким образом, лишь совместное использование описанных индексов позволяет выполнить точную оценку ВАД, исключив из анализа наложение суточных колебаний и влияние абсолютных значений АД.

### Влияние АГТ на ВАД

В настоящее время накоплено достаточно данных о связи как краткосрочной, так и долгосрочной ВАД с риском неблагоприятных ССС, общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции диализных пациентов (табл. 3). Также ряд исследований продемонстрировал достоверное влияние долгосрочной ВАД на скорость прогрессирования клапанных пороков сердца и риск дисфункции сосудистого доступа у пациентов на ГД [21, 22].

Таким образом, нормализация показателей ВАД у пациентов на ГД является потенциальной мишенью АГТ. Вероятные механизмы влияния гипотензивных препаратов на ВАД включают в себя снижение среднего уровня АД, модуляцию регуляторной функции симпатoadренальной системы и повышение чувствительности барорецепторного рефлекса, а также улучшение показателей артериальной жесткости [23]. Кроме того, уровень ВАД у пациентов, получающих гипотензивные препараты, может отражать как индивидуальный ответ на проводимое лечение и эффективность различных схем АГТ, так и приверженность пациента терапии. Однако, несмотря на очевидную практическую значимость таких работ, этой проблеме посвящено ограниченное число исследований.

Анализируя связь характера проводимой АГТ и межвизитной ВАД, T. Shafi и соавт. приходят к выводу, что фактором, ассоциированным с более высокой ВАД, яв-

ляются схемы АГТ с блокаторами РААС (ОР 1,84; 95% ДИ 0,15–3,52;  $p < 0,03$ ) и комбинацией блокаторов РААС с  $\beta$ -адреноблокаторами –  $\beta$ -АБ (ОР 5,20; 95% ДИ 3,83–6,56;  $p < 0,001$ ). Напротив, АГТ без использования  $\beta$ -АБ и блокаторов РААС связана с более низкими значениями ВАД и, следовательно, с меньшим риском общей и сердечно-сосудистой смертности (ОР -2,04; 95% ДИ -3,77 – -0,31;  $p = 0,02$ ). Полученным результатам авторы исследования дают несколько возможных объяснений. С одной стороны, отсутствие непосредственного контроля за правильностью приема гипотензивных препаратов могло привести к тому, что высокодиализируемые лекарственные вещества назначались перед сеансом ГД. С другой стороны, пациенты, нуждающиеся в совместном приеме блокаторов РААС и  $\beta$ -АБ, изначально характеризуются большей распространенностью сердечно-сосудистых осложнений, что уже является предиктором высокого риска неблагоприятных ССС [24].

Влияние особенностей АГТ на краткосрочную ВАД доказано в упомянутом выше исследовании R. Liao и соавт., включавшем 526 пациентов на программном ГД. В зависимости от получаемых гипотензивных препаратов пациенты разделены на пять групп: группа блокаторов кальциевых каналов (БКК) либо комбинация БКК с препаратами, не относящимися к блокаторам РААС; группа блокаторов РААС либо комбинация РААС с не-БКК; группа совместного приема БКК и блокаторов РААС; группа без БКК и блокаторов РААС; группа пациентов, не получающих АГТ.

Важной особенностью исследования явилось то, что класс БКК представлен конкретными препаратами: амлодипином и нифедипином длительного действия. Использование БКК связано с более эффективным контролем краткосрочной ВАД (CV:  $p = 0,002$ ; ARV:  $p = 0,0498$ ; MMD:  $p = 0,017$ ). С высокой ВАД было ассоциировано количество получаемых гипотензивных препаратов. ВАД значительно выше у пациентов, получающих 3–4 препарата (ОР 5,17; 95% ДИ 3,88–6,46;  $p < 0,001$ ), 5 и более препаратов (ОР 9,13; 95% ДИ 6,87–11,38;  $p < 0,001$ ) [19]. Наблюдаемые эффекты БКК в контроле краткосрочной ВАД могут быть связаны с их влиянием на периферическое сосудистое сопротивление: так, амлодипин вызывает вазодилатацию и тем самым улучшает эндотелиальную функцию посредством стимуляции секреции оксида азота. Длительный период полураспада и низкая способность проходить через диализные мембраны также играют важную роль в нормализации профиля АД [25].

Недостатком упомянутых исследований являются оценка эффекта АГТ вне зависимости от способности отдельных препаратов проходить через диализные мембраны и нивелирование факта внутриклассовой гетерогенности  $\beta$ -АБ и блокаторов РААС.

В рандомизированном перекрестном исследовании С. Lotradis и соавт. изучалось влияние вазоактивного небиволола и ирбесартана на параметры краткосрочной ВАД у пациентов с интрадиализной гипертензией. После регистрации исходных параметров ВАД 38 пациентов рандомизированы на 5 мг небиволола и 150 мг ирбесартана с двухнедельным периодом вымывания до начала приема второго препарата. Оба препарата достоверно снижали уровни АД после процедуры ГД, а также САД и диастолическое АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД. Индексы вариабельности САД были ниже на фоне лечения небивололом, нежели ирбесартаном, по сравнению с исходным уровнем (SD:  $p = 0,090$  для небиволола против  $p = 0,706$  для ирбесартана; SDdn:  $p = 0,053$  для небиволола против  $p = 0,805$  для ирбесартана). Показатели ДАД снижались при приеме небиволола и увеличивались при приеме ирбесартана, что приводило к значительным различиям между двумя препаратами (SD:  $p = 0,014$ ; SDdn:  $p = 0,029$ ). В ночное время индексы ВАД не изменились ни для одного из препаратов [26]. Полученные данные показали, что гиперактивация симпатoadренальной системы может быть ключевым фактором, влияющим на ВАД у пациентов с интрадиализной гипертензией. Принимая во внимание небольшой объем исследования, есть все основания считать, что при увеличении числа пациентов различия между сравниваемыми препаратами также будут расти.

## Заключение

Независимое прогностическое значение долгосрочной ВАД для оценки риска неблагоприятных ССС у пациентов на ГД делает этот показатель новой перспективной мишенью для АГТ. Однако в настоящее время сопоставление и интерпретацию результатов различных исследований затрудняют отсутствие конкретных пороговых значений ВАД для диализной популяции, обилие индексов для анализа ВАД и преимущественно ретроспективный характер научных работ.

В качестве возможных направлений дальнейшей разработки проблемы можно рассмотреть оценку влияния вазоактивных  $\beta$ -АБ на межвизитную ВАД, уточнение роли жесткости сосудистой стенки и показателей центрального АД в патогенезе ВАД у пациентов на ГД. Высокую актуальность приобретут исследования, посвященные дальнейшему изучению возможностей медикаментозной коррекции высокой ВАД у диализных пациентов и выбору оптимальных индексов, обладающих высокой воспроизводимостью и тесной связью с риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. US Renal Data System. USRDS 2018 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2018;2:228.
2. Albeshri MA, Alsallum MS, Sindi S, et al. Hospitalization rate and outcomes in patients with left ventricular dysfunction receiving hemodialysis. *Int J Gen Med*. 2018;11:463-72. doi: 10.2147/IJGM.S179206
3. Mavrakanas TA, Charytan DM. Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(6):536-44. doi: 10.1097/MNH.0000000000000280
4. Quarles LD. Reducing cardiovascular mortality in chronic kidney disease: something borrowed, something new. *J Clin Invest*. 2013;123(2):542-3. doi: 10.1172/JCI67203
5. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):810-8 [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(6): 810-8 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2012-8-6-810-818
6. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. *Кардиология*. 2017;57(11):68-75. [Ostroumova OD, Borisova EV, Pavleeva EE. Blood Pressure Variability. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability. *Kardiologiya*. 2017;57(11):68-75 (In Russ.)] doi: 10087/cardio.2017.11.10056
7. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Эволюция представлений о значении вариабельности артериального давления. Ар-

- териальная гипертензия. 2013;19(1):6-17 [Troitskaya EA., Kotovskaya YV, Kobalava ZD. Evolution of the views on importance of blood pressure variability. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2013;19(1):6-17 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-6-17
8. Flythe JE, Brunelli SM. Blood pressure variability among chronic dialysis patients: recent advances in knowledge. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):163-9. doi: 10.1097/MNH.000000000000107
  9. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):938-48. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60309-1
  10. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J*. 2019;12(5):702-20. doi: 10.1093/ckj/sfz011
  11. Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic Nervous System Function and Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients. *Semin Dial*. 2013;26(3):333-43. doi: 10.1111/sdi.12093
  12. Gutiérrez-Adrianzén OA, Moraes ME, Almeida AP, et al. Pathophysiological, cardiovascular and neuroendocrine changes in hypertensive patients during the hemodialysis session. *J Hum Hypertens*. 2015;29(6):366-72. doi: 10.1038/jhh.2014.93
  13. Karpetas A, Loutradis C, Bikos A, et al. Blood pressure variability is increasing from the first to the second day of the interdialytic interval in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2017;35(12):2517-26. doi: 10.1097/HJH.0000000000001478
  14. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(5):340-9. doi: 10.1016/j.jash.2014.02.004
  15. Rossignol P, Cridlig J, Lehert P, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a strong predictor of cardiovascular events in hemodialysis: insights from FOSIDIAL. *Hypertension*. 2012;60(2):339-46. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190397
  16. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, et al. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension*. 2017;69(4):599-607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603
  17. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098
  18. Feng Y, Li Z, Liu J, et al. Association of short-term blood pressure variability with cardiovascular mortality among incident hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2018;40(1):259-64. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456456
  19. Liao R, Li J, Xiong Y, et al. Association of Peridialysis Blood Pressure and Its Variability with Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(4):1352-62. doi: 10.1159/000492595
  20. Selvarajah V, Pasea L, Ojha S, et al. Pre-Dialysis Systolic Blood Pressure-Variability Is Independently Associated with All-Cause Mortality in Incident Haemodialysis Patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e86514. doi: 10.1371/journal.pone.0086514
  21. Norioka N, Iwata S, Yanagi S, et al. Higher visit-to-visit intra-dialytic blood pressure is associated with the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2016;31(9):1491-6. doi: 10.1007/s00380-015-0756-z
  22. Cheng Y, Zhang F, Zhu J, et al. Influence of blood pressure variability on the life of arteriovenous fistulae in maintenance hemodialysis patients. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016;62(2):129-37. doi: 10.3233/CH-151959
  23. Flythe JE, Brunelli SM. Blood pressure variability and dialysis: variability may not always be the spice of life. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):650-3. doi: 10.1681/ASN.2013111237
  24. Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche K, et al. DEcIDE Network Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Predialysis Systolic BP Variability and Outcomes in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):799-809. doi: 10.1681/ASN.2013060667
  25. Umemoto S, Ogihara T, Matsuzaki M, et al. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial. *Hypertens Res*. 2016;39(1):46-53. doi: 10.1038/hr.2015.104
  26. Loutradis C, Bikos A, Raptis V, et al. Nebivolol reduces short-term blood pressure variability more potently than irbesartan in patients with intradialytic hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(7):1001-10. doi: 10.1038/s41440-018-0194-2
  27. Chang TI, Flythe JE, Brunelli SM, et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis. *J Hum Hypertens*. 2014;28(1):18-24. doi: 10.1038/jhh.2013.49
  28. Wang Y, Qin Y, Fan X, et al. Variability in Predialysis Systolic Blood Pressure and Long-Term Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(1):115-24. doi: 10.1159/000487111

Поступила 06.11.2019