

Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT)

Владимир Михайлович Горбунов*

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

В настоящей статье дан критический анализ результатов, полученных в крупном клиническом исследовании SPRINT. Основной акцент сделан на использованные в нем методы измерения артериального давления (АД).

Целью исследования SPRINT было доказательство преимущества снижения систолического АД (САД) < 120 мм рт.ст. у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании был включен 9361 больной с высоким риском ССО, но без диабета или инсульта в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу стандартного лечения с целевым значением САД < 140 мм рт.ст. и интенсивного лечения с целевым значением < 120 мм рт.ст. В группе интенсивного лечения наблюдали высокосущественное снижение общей смертности (на 27%) и ССО (на 25%) в сравнении с группой контроля. Положительный эффект был настолько значителен, что исследование было досрочно прекращено, когда средний срок наблюдения составил лишь 3,3 года (при запланированном сроке 5 лет).

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании вместо традиционного измерения клинического АД применялось так называемое автоматическое офисное измерение (АОБП). Известно, что метод АОБП дает в среднем более низкие результаты, чем традиционные измерения, причем разница может быть значительна. В статье дан обзор работ, целью которых была объективная оценка полученных в исследовании SPRINT результатов. По-видимому, если бы измерение клинического АД в контрольной группе проводилось общепринятым способом, то средние величины САД составили бы около 150 мм рт.ст., что значительно превышает современное пороговое значение 140 мм рт.ст. Это может быть объяснено большей частотой ССО в контрольной группе. В группе интенсивного лечения уровень клинического САД составил бы 132-136 мм рт.ст., что существенно не отличается от его порогового значения.

Результаты исследования SPRINT не дают достаточных оснований для пересмотра существующих целевых значений АД. АОБП является специфической разновидностью клинического измерения АД, его пороговые значения составляют около 135/85 мм рт.ст., однако, нуждаются в дальнейшем уточнении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исследование SPRINT, клиническое артериальное давление, автоматическое офисное измерение артериального давления, целевые значения артериального давления.

Для цитирования: Горбунов В.М. Проблемы оценки результатов измерения артериального давления в современных клинических исследованиях (на примере исследования SPRINT). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018;14(1):122-130. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130

Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results)

Vladimir M. Gorbunov*

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

The article presents a critical analysis of the results of a large clinical trial SPRINT. The focus is on the issues related to the blood pressure (BP) measurement in this trial.

The aim of SPRINT trial was to prove the benefit of reducing systolic BP (SBP) below 120 mm Hg in high-risk hypertensive patients. A total, 9,631 high-risk participants without history of diabetes mellitus or stroke were randomly allocated to a standard treatment group (target SBP < 140 mm Hg) or an intensive treatment group (target SBP < 120 mm Hg). Significantly lower rates of all-cause mortality (by 27%) and cardiovascular events (by 25%) were observed in the intensive treatment group, compared to the standard treatment one. Therefore, the intervention was stopped early, after a mean follow-up of 3.3 years (instead of 5 years, as specified in the study protocol).

However, the SPRINT study used an unusual method of clinical BP measurement, the so-called automatic office BP (AOBP) measurement. An important feature of AOBP is that it provides significantly lower BP values, compared to the conventional clinic BP measurement. This article reviews the publications which aimed to provide an independent evaluation of the SPRINT results. It appears that if traditional clinic BP measurement was used in SPRINT, the mean SBP level in the control group could be approximately 150 mm Hg, which is substantially higher than the generally accepted threshold of 140 mm Hg. This could explain a higher prevalence of cardiovascular events in the control group. The estimated SBP level in the intensive treatment group (132-136 mm Hg) is not very different from the standard threshold.

Therefore, the SBP target in the treatment of hypertension remains unchanged at < 140 mm Hg. AOBP is a specific subtype of the clinic BP measurement. The currently proposed AOBP threshold (135/85 mm Hg) warrants further investigation.

Key words: hypertension, SPRINT trial, clinic blood pressure, automated office blood pressure, target blood pressure levels.

For citation: Gorbunov V.M. Problems of Evaluating Blood Pressure Measurement in Modern Clinical Trials (the case of SPRINT Study Results). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(1):122-130. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-122-130

Received / Поступила: 31.08.2017
Accepted / Принята в печать: 03.10.2017

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
vgorbunov@gnicpm.ru

До определенного момента как рутинное ведение больных артериальной гипертонией, так и научные исследования в этой области базировались исключительно на результатах традиционных (офисных) измерений артериального давления (АД). С начала 1980-х годов в практику все активнее стал внедряться метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Впоследствии достойную конкуренцию этому весьма информативному методу составил самоконтроль АД (СКАД). В 2000 г. вышел первый согласительный документ, посвященный СКАД [1].

Основные научные и практические аспекты использования СМАД и СКАД были достаточно подробно описаны в специальных Рекомендациях по измерению АД [2,3]. Несколько позже были созданы

отдельные Рекомендации для каждого из методов. Интересно, что выход Рекомендаций по СКАД [4, 5] предшествовал появлению аналогичных документов по СМАД [6, 7], хотя последнее начало использоваться на практике значительно ранее. Таким образом, сформировалась «классическая» триада методов измерения АД, сравнительная характеристика которых впервые была приведена в консенсусе 2000 г. (табл. 1) [1]. Согласно этой таблице амбулаторные методы измерения имеют многообразные и значительные преимущества перед офисным измерением АД. И, следовательно, «СМАД или СКАД настоятельно рекомендуются для точной диагностики в большинстве, если не во всех случаях подозрения на артериальную гипертонию (АГ)» [8].

Table 1. Comparative characteristics of the three main methods for measuring blood pressure (adapted from [1], with changes and additions)

Таблица 1. Сравнительная характеристика трех основных методов измерения АД (адаптировано из [1], с изменениями и дополнениями)

Параметр	Клиническое измерение	СМАД	СКАД
Общая характеристика	Подвержено тревожной реакции	Измерения при различных уровнях физической и интеллектуальной активности	Измерения в относительно стабильных условиях
Погрешность измерений	Весьма вероятна	Маловероятна	Возможна
Количество измерений	Небольшое	Большое	Достаточно большое
Воспроизводимость результатов	Низкая	Высокая	Высокая
Оценка циркадных колебаний и вариабельности АД	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме в дневное время
Оценка ночного АД	Невозможна	Возможна	Возможна некоторыми приборами
Использование для длительного контроля за уровнем АД	Невозможно	Невозможно	Возможно
Оценка эффективности антигипертензивных препаратов	Серьезно затруднена ввиду тревожной реакции больного, «эффекта плацебо», феномена регрессии к среднему	Может быть затруднена ввиду феномена регрессии к среднему	Возможна
Формальная информативность в оценке эффективности лечения	Уступает СМАД	Наибольшая	Уступает СМАД
Оценка равномерности эффекта препаратов	Невозможна	Возможна	Возможна в ограниченном объеме
Обследование больных, резистентных к антигипертензивной терапии	Не дает результата	Возможно	Возможно
Диагностика ГБХ	Невозможна	Возможна	Возможна
Выявление СНЛ АГ	Невозможно	Возможно	Возможно
Повышение приверженности больного к лечению	Неясно	Неясно	Возможно
Экономия средств при лечении больных АГ	–	Возможна	Возможна
Прогностическая ценность	Малая	Высокая	Уступает СМАД
Корреляция с признаками ПОМ АГ	Слабая	Сильная	Сильная

СМАД – суточное мониторирование АД, СКАД – самоконтроль АД, ГБХ – гипертония «белого халата», АГ – артериальная гипертония, СНЛ – скрытая неэффективность лечения, ПОМ – поражение органов-мишеней

Иная картина вырисовывается при постановке вопроса о целевых уровнях АД. Несмотря на наличие значительного количества исследований, посвященных СМАД, до сих пор отсутствуют данные сравнительных проспективных рандомизированных исследований у больных, терапевтические решения у которых принимаются на основе традиционных измерений, либо СМАД; целевые значения для результатов СМАД окончательно не установлены [9]. Для показателей СКАД в уточнении нуждаются не только целевые уровни АД, но и нормативы [10]. Дополнительной проблемой является выработка оптимальной схемы СКАД у больных, получающих длительную антигипертензивную терапию.

Таким образом, проблема целевых уровней АД в различных исследованиях и Рекомендациях в настоящее время может обсуждаться только для офисных измерений [11]. Однако, как мы увидим, получаемые во многих исследованиях дополнительные результаты амбулаторных измерений АД не должны игнорироваться.

Данные эпидемиологических исследований, показавших что линейная зависимость между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) сохраняется даже при значениях АД ниже традиционных диагностических пороговых значений (12), породили гипотезу о том, что у больных с высоким риском ССО может быть целесообразно достижение АД, существенно более низкого, чем современные пороговые уровни 140/90 мм рт.ст. Обоснованием этой гипотезы послужил тот факт, что у данной категории пациентов значительный положительный эффект может быть достигнут даже при небольшом снижении относительного риска. Результаты немногочисленных специально спланированных исследований на эту тему (в том числе, у больных с сочетанием АГ и сахарного диабета [13-17]) дали противоречивые результаты и не позволили сформулировать сколько-нибудь обоснованные рекомендации по целевым уровням АД.

С тем большим вниманием медицинской общественностью были восприняты результаты исследования SPRINT, в котором, казалось бы, наконец были получены весьма убедительные доказательства в пользу снижения систолического АД (САД) < 120 мм рт.ст. у специально отобранных пациентов с высоким риском ССО [18]. Положительный эффект был настолько значителен, что исследование было досрочно прекращено, когда средний срок наблюдения составил лишь 3,3 года (при запланированном сроке 5 лет). Наиболее значительные предварительные результаты были объявлены 11 сентября 2015 г. [19], а уже на следующий день о важности полученных данных оповестили своих читателей New York Times [20] и Washington Post [21].

В исследование было включено 9361 больных с высоким риском ССО, но без диабета или инсульта в анамнезе. Уровень клинического САД должен был быть ≥ 130 мм рт.ст. Пациенты были рандомизированы в две группы: контрольную группу стандартного лечения с целевым значением САД < 140 мм рт.ст. и интенсивного лечения с целевым значением < 120 мм рт.ст. В результате в группе «интенсивного» лечения наблюдали высокозначимое снижение общей смертности (на 27%) и ССО (на 25%) в сравнении с группой контроля. Первичная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, развитие сердечной недостаточности и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Эти данные были опубликованы в New England Journal of Medicine с предисловием главного редактора: «Это клиническое исследование изменит существующую практику, мы гордимся этой публикацией, показывающей преимущества оперативной независимой экспертизы (peer-review) и подготовки к печати, которую прошла статья. Информация теперь общедоступна, авторская интерпретация результатов, анализ и клиническое обсуждение доступны для изучения и комментариев» [21].

Не замедлило последовать и подробное обсуждение результатов SPRINT, что неудивительно из-за важности вопроса. В задачу данной публикации не входит подробное изложение аргументов «за» и «против» внедрения результатов исследования в рутинную практику, отметим лишь, что сторонники исследования, прежде всего, отмечали высокую статистическую мощность и достоверность полученных различий, а также репрезентативность выборки – около 16 млн. жителей США соответствуют критериям включения SPRINT. «Скептики» обращали внимание на исключение больных с сахарным диабетом, что не дает возможности прямого сопоставления полученных данных с результатами аналогичных исследований, в частности – ACCORD. Приводились и другие контраргументы: использование слишком «мягких» критериев диагностики сердечной недостаточности (СН) при включении, в то же время в группе «интенсивного» лечения значительно чаще использовались диуретики, что могло маскировать симптомы СН; отсутствие различий в отношении риска инсульта в двух группах, что находится в противоречии с достигнутыми уровнями АД; большая частота побочных эффектов в группе «интенсивного» лечения. Ряд возражений относился непосредственно к проблеме измерения АД: 1) включенные пациенты уже получали антигипертензивную терапию, следовательно, их исходный уровень АД неясен; 2) в протоколе исследования SPRINT была заложена слишком большая разница между целевыми значениями САД в двух группах (120 и 140 мм рт.ст.),

поэтому полученные результаты не дают ясного ответа на вопрос какие же целевые уровни САД следует в итоге рекомендовать [22].

Каждый из этих и других [23] клинических и формально-логических вопросов требовал бы отдельного серьезного обсуждения, если бы не оставшийся вначале в тени факт использования в исследовании SPRINT необычного метода клинического измерения АД. Выше мы привели некоторые соображения, связанные с измерением АД, однако нижеизложенные обстоятельства намного более серьезны и заставляют изменить взгляд на полученные результаты.

Как же измерялось АД в исследовании SPRINT? Исходная публикация [18] как будто не дает оснований для каких-либо сомнений: «Подбор доз антигипертензивных препаратов проводился на основании среднего из трех измерений в офисе в положении сидя, после 5 мин отдыха; измерения выполнялись автоматическим прибором Model 907 Omron Healthcare... В группе стандартного лечения доза *уменьшалась*, если САД было <130 мм рт.ст. или в пределах 135-139 мм рт.ст. на двух последовательных визитах. Через 1 год САД в группе интенсивного лечения составило в среднем *121,4 мм рт.ст.*, в группе стандартного лечения – *136,2 мм рт.ст.*». Впоследствии, однако, было сделано уточнение [24]: «Измерения АД выполнялись автоматическим прибором *в отсутствие медицинского персонала*. Все центры исследования SPRINT использовали Omron 907, который программировался на 5-минутный перерыв, после чего выполнялись 3 измерения. Несоблюдение этих условий может с большой вероятностью привести к переоценке уровня АД». Это незначительное, на первый взгляд, обстоятельство кардинально меняет ситуацию – в исследовании использовалось не традиционное клиническое измерение, а другой метод – так называемое «автоматическое офисное измерение АД» (АОБП) [25]! Как известно, в Рекомендациях 2016 г. [8] АОБП рассматривается как самостоятельная разновидность офисного измерения. Характерные для данного метода относительно низкие уровни АД напомнили G. Parati и соавт. [26] о давних исследованиях G. Alam и F. Smirk [27] по изучению «базального» АД. Тем самым исследование SPRINT, казалось бы, устремленное в будущее, парадоксальным образом отсылает нас к изысканиям более чем 70-летней давности!

Как известно, эти авторы впервые продемонстрировали, что измеряемый в обычных условиях «казуальный» уровень АД складывается из относительно стабильного «базального» уровня и изменчивого «дополнительного» (supplemental) АД (последнее приблизительно соответствует современному понятию «эффект белого халата»). Базальное АД измерялось в спокойном, хорошо отапливаемом помещении. Па-

циенты специальным образом инструктировались: необходимо было принять удобную, спокойную позу, не думать о беспокоящих проблемах (with the mind blank) в течение получаса или немного более продолжительного периода, во время которого выполнялись измерения. Не допускались разговоры и (как правило) присутствие третьих лиц. Измерения АД проводились с интервалом в несколько мин с целью «привыкания» пациентов к процессу. В конце периода «привыкания» измерения проводились с интервалом в 1 мин. Базальным АД считали минимальное значение из трех последовательных измерений, выполненных в конце исследования. Очевидно, что наличие современных технологий делает многие предосторожности, использованные в давнем исследовании, необязательными. Согласно The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement [28] «При использовании автоматических осциллометрических приборов пациент должен находиться в спокойной обстановке. Измерения проводятся в положении сидя (без специального периода отдыха). Устройство программируется на измерения с интервалами в 1-2 мин. Первое измерение производится в присутствии медицинского работника, который проверяет положение манжеты и валидность результата. После этого пациент остается один, а прибор автоматически выполняет последующие измерения. ВpTRU автоматически отбрасывает первое измерение и усредняет последующие пять».

Однако АОБП ассоциируется с необычно низкими уровнями АД. Напомним, что G. Alam и F. Smirk зафиксировали у многих добровольцев базальные уровни САД менее 90 мм рт.ст. По авторитетному мнению G. Parati и соавт. [26] результаты АОБП также никоим образом не отражают уровень 24-часового АД (этот вопрос мы еще рассмотрим подробнее ниже). Как же в таком случае сравнить результаты SPRINT с аналогичными исследованиями?

Прежде всего, необходимо уточнить – каким образом в этих других исследованиях измерялось АД? Как видно из табл. 2, только в ACCORD использовался прибор (Omron 907), который теоретически мог быть запрограммирован для АОБП. Однако это маловероятно, поскольку методика АОБП привлекла к себе серьезное внимание в 2010 г. [34], когда основные результаты исследования ACCORD уже были опубликованы. Ни протоколы, ни различные публикации результатов этого исследования не содержат сведений о каких-либо особенностях измерения АД, в частности, в отсутствие медицинского персонала [11].

Таким образом, способ измерения АД в SPRINT отличался от всех аналогичных исследований, однако косвенное сравнение полученных результатов все же возможно.

Table 2. Automatic/semi-automatic instruments for measurement of blood pressure in large clinical trials (adapted from [11])

Таблица 2. Автоматические/полуавтоматические приборы для измерения АД в крупных клинических исследованиях (адаптировано из [11])

Исследование	Прибор	Присутствие врача	Ссылки
ACCORD	Omron, Model 907	Да	The ACCORD Study Group, 2010 [29]
SPS3	Colin BP-8800C	Да	The SPS3 Study Group, 2013 [30]
SPRINT	Omron, Model 907	Нет	The SPRINT Research group, 2015 [18]
HOT	Visomat OZ	Да	L. Hansson с соавт., 1998 [31]
TROPHY	HEM-705CP, Omron	Да	S. Julius с соавт., 2006 [32]
ONTARGET	HEM-705CP, Omron	Да	P. Verdecchia с соавт., 2012 [33]
TRANSCEND	HEM-705CP, Omron	Да	P. Verdecchia с соавт., 2012 [33]

Как отмечено выше, с целью достижения большей объективности результатов, авторы исследования SPRINT стремились избежать эффекта «белого халата». Эта специфическая тревожная реакция была описана еще в весьма давних исследованиях с применением внутриартериального измерения АД; представляется, что эти данные также могут быть использованы для интерпретации результатов АОВР. Одно из самых ранних исследований зафиксировало тревожную реакцию ≈ 10 мм рт.ст. для САД и ≈ 6 мм рт.ст. для диастолического артериального давления (ДАД) [35] – проводилось непрерывное внутриартериальное мониторирование АД, одновременно на другой руке без предварительного оповещения пациента выполнялись традиционные измерения. В более позднем широко известном исследовании у больных с мягкой АГ величина тревожной реакции, вызванной «внезапным» появлением врача составила в среднем 20 мм рт.ст. [36]. Максимальный подъем АД (27 ± 12 мм рт.ст. для САД (!) отмечался в течение первых 1-4 мин, но и к 10 мин наблюдения выраженного снижения АД не происходило.

В последнее время выполнено ряд важных исследований, в которых проводилось «прямое» сравнение результатов традиционного измерения и АОВР [11]. По-видимому, первое из них [34] показало, что результаты АОВР сопоставимы, а, возможно, и ниже, чем среднеедневное амбулаторное АД; разница же с результатами традиционного измерения может достигать 20 (!) мм рт.ст. Недавнее исследование у 353 больных, получавших антигипертензивную терапию, дало разницу 16 мм рт.ст. [37]. В популяционной выборке в г. Брно были установлены, казалось бы, меньшие различия в результатах измерения АД двумя методами: пороговому значению офисного АД 140/90 мм рт.ст. приблизительно соответствовали показатели АОВР 131/85 мм рт.ст. [38]. Однако и эти результаты свидетельствуют о недостаточном контроле

АД в группе стандартного лечения исследования SPRINT [11]. Напомним, что средний уровень САД в этой группе (предположительно по данным АОВР) составил 136 мм рт.ст., что соответствует повышенному уровню АД по данным традиционных измерений.

Исходя из вышеизложенного S.E. Kjeldsen и соавт. [11] делают следующие выводы: 1) результаты измерения АД в исследовании SPRINT не могут быть напрямую сопоставлены с результатами аналогичных исследований; 2) Уровень АД в группе «интенсивного» лечения был бы выше, если бы проводилось традиционное офисное измерение. Насколько выше – предстоит уточнить, т.к. имеющиеся к настоящему времени данные противоречивы. В любом случае, полученное значение не будет значительно отличаться от целевого значения САД 140 мм рт.ст., указанного во всех современных Рекомендациях по АГ (по мнению цитируемых авторов с наибольшим основанием можно говорить о целевом значении < 136 мм. рт. ст., что курьезным образом совпадает с уровнем САД, достигнутым в группе стандартного лечения SPRINT!).

Второй метод оценки результатов АОВР в SPRINT основан на результатах субисследования у 876 пациентов, в котором проводилось СМАД [39]. К сожалению, СМАД выполнялось только на 27 нед исследования, следовательно, отсутствует информация об исходных уровнях амбулаторного АД. С другой стороны, вошедшие в субисследование больные по своим клиническим характеристикам не отличались от основной группы и, что особенно важно, наличие СМАД, которое в SPRINT выполнялось вполне рутинно, дает возможность сопоставления результатов с данными исследований, в которых хотя бы у части пациентов выполнялись как офисные измерения, так и СМАД.

Результаты сопоставления основных параметров СМАД в двух группах лечения оказались «ожидаемы». 24-часовое, дневное и ночное САД в среднем в группе

Table 3. Results of measuring clinical and daytime blood pressure (mmHg) in some studies (adapted from [26] with significant reduction)

Таблица 3. Результаты измерения клинического и дневного АД (мм рт.ст.) в некоторых исследованиях (адаптировано из [26] со значительными сокращениями)

Исследование	Группа	Возраст	N	Клиническое САД/ДАД		Дневное САД/ДАД		Кл.-Дн.	Метод
SPRINT (34)	Интенсивного лечения	72	443	120	66	127	72	-7/-6	АОВР
	Стандартного лечения	72	433	135	74	139	78	-4/-4	
ELSA	Исходно	57	1670	164	102	144	90	20/12	Осциллометрический метод
	АГТ	57	1670	140	85	135	84	5/1	
PAMELA	<65	46	1438	128	82	123	79	5/3	Осциллометрический метод
	65-74	69	400	148	83	128	79	20/4	

АГТ – на фоне антигипертензивной терапии, Кл.-Дн. – разность усредненных значений клинического и дневного АД,

АОВР – клиническое АД определялось на основании автоматического офисного измерения

интенсивной терапии было достоверно ниже, чем в контрольной (табл. 3). Хорошо известно, что снижение офисного АД под действием антигипертензивных препаратов сопровождается параллельным, хотя и меньшим по абсолютной величине снижением амбулаторного АД [40].

Однако совершенно нестандартная картина вырисовывается при сопоставлении данных офисного и амбулаторного АД. Как известно практически во всех клинических и когортных исследованиях, включавших подгруппы пациентов, у которых дополнительно про-

водилось СМАД, это соотношение было одинаково: усредненное дневное АД было ниже, чем результаты традиционного измерения [26] (исключение составляют только лица с клиническим АД порядка 115/70 мм рт.ст. и ниже [41]). Данная закономерность ярко проявилась, в частности, в крупном популяционном исследовании PAMELA [42], в исследовании ELSA (единственный пока случай, когда данные СМАД были получены у всех рандомизированных пациентов как исходно, так и на фоне антигипертензивной терапии [43]). В исследовании же SPRINT соотношение ре-

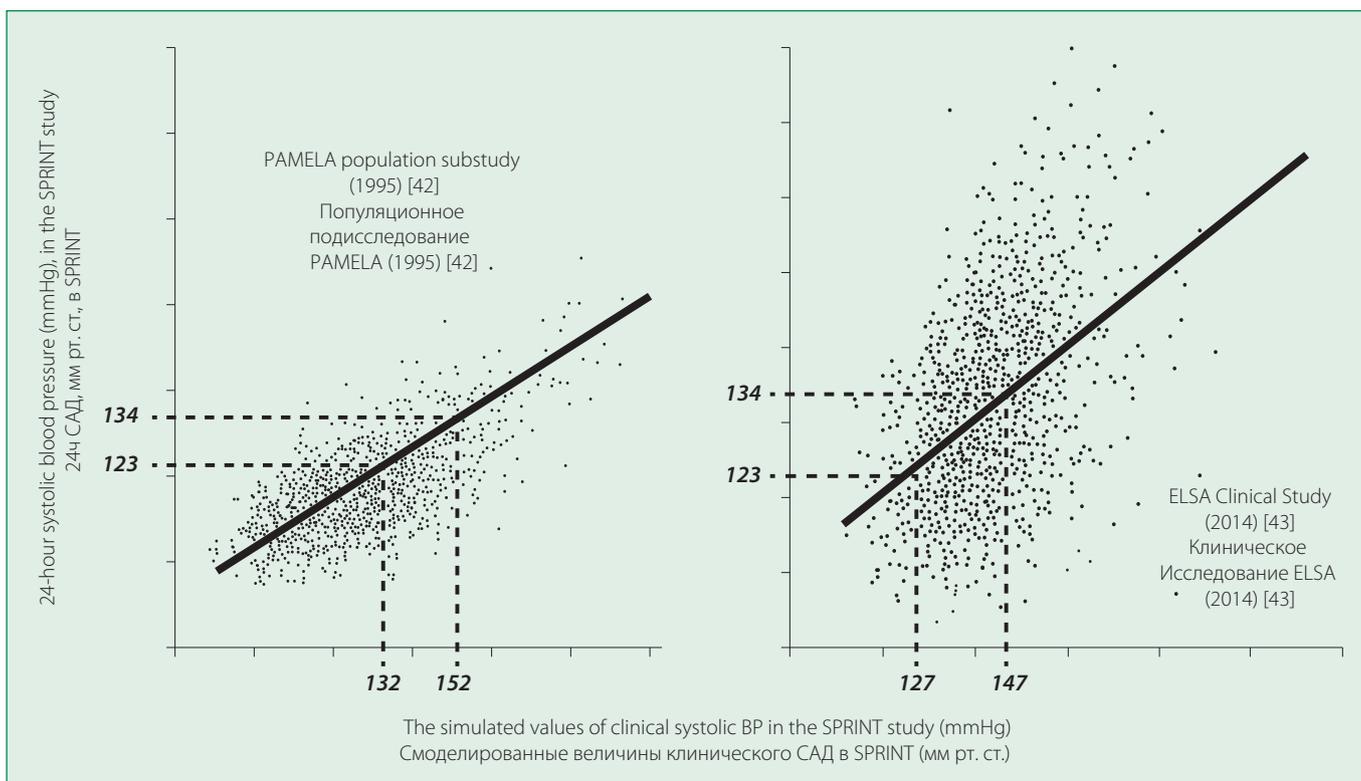


Figure 1. The relationship between clinical and 24-hour systolic blood pressure (adapted from [26])

Рисунок 1. Взаимосвязь клинического и суточного САД (адаптировано из [26])

зультатов офисного и амбулаторного АД в обеих группах было обратным (табл. 3). Крайне важно отметить также, что в группе стандартного лечения показатели САД превышали общепринятые в настоящее время нормативы: (130 мм рт.ст. для 24-часового и 135 для дневного АД), что явно свидетельствует о недостаточной эффективности лечения в контрольной группе.

Для ориентировочной оценки – каковы могли бы быть уровни офисного АД в исследовании SPRINT в том случае, если бы измерение проводили традиционно, G. Parati и соавт. [26] применили регрессионный анализ. Были использованы: а) величины 24-часового АД, достигнутые в группах интенсивного и стандартного лечения SPRINT (123 и 134 мм рт.ст., соответственно); б) диаграммы взаимосвязи результатов измерения офисного и амбулаторного АД в исследованиях PAMELA и ELSA (рис. 1). В группе стандартного лечения «предсказанный» уровень клинического АД оказался весьма высоким (152 мм рт.ст. на основании исследования PAMELA и 147 мм рт.ст. – на основании данных ELSA). В группе интенсивного лечения «предсказанные» значения составили бы 132 и 127 мм рт.ст., соответственно. Аналогичные цифры могли бы быть выведены из результатов исследования LIFE (подгруппа, в которой проводилось СМАД [26]). Исходя из этих результатов, G. Parati и соавт. [26] делают «уничжительный» вывод: «если «перевести» результаты SPRINT на «обычный язык» исследований, посвященных АГ, то были доказаны всего-навсего преимущества достижения уровня САД при лечении ≈ 127 -132 мм рт.ст. при контролируемом 24-часовом АД по сравнению с результатом ≈ 147 -152 мм рт.ст. при плохо контролируемом 24-часовом АД».

Можно ли полностью согласиться со столь категоричным выводом? Нам кажется, что нет, и для этого есть несколько причин. Во-первых, представленный анализ носит слишком «косвенный» характер; воспроизводимость оценки гипотетического офисного АД оказалась ограниченной.

Во-вторых, заслуживают внимания результаты исследования, проведенного в Канаде (стране, где метод АОВР получил наибольшее распространение [44]). 3627 больных старше 65 лет наблюдались в течение в среднем $4,9 \pm 1,0$ лет, всего было зарегистрировано 271 фатальных и нефатальных ССО. Статистически значимое увеличение относительного риска ССО (1,66; доверительный интервал [ДИ] – 1,09 – 2,54) наблюдалось при исходных значениях САД в диапазоне 135-144 мм рт.ст. Аналогичные значения относительного риска были получены для больных с ДАД в диапазоне 80-89 мм рт.ст. (1,72; ДИ 1,21-2,45). Отсюда выводятся условные нормативы АОВР 135/85 мм рт.ст., которые не столь уж значительно отличаются от традиционных нормативов для офисных измере-

ний АД (как раз в пределах погрешности, которая получилась в регрессионном анализе в [26])! По мнению G. Stergiou et al. [40] эти данные в целом подтверждают корректность результатов исследования SPRINT, необходима лишь небольшая поправка при их оценке.

В-третьих, спорным является и положение о том, что абсолютные величины клинического АД должны при любых обстоятельствах быть выше, чем результаты амбулаторных измерений. Например, в проводившемся в 2012-2014 гг. в НИИЦ ПМ исследовании «Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками» [46] в когорте больных, обследованных летом в Иваново ($n=392$), мы наблюдали обратное соотношение – клиническое САД/ДАД составило в среднем $129,7 \pm 12,6 / 77,6 \pm 9,8$ мм рт.ст., а дневное АД по данным СМАД – $135,4 \pm 13,6 / 83,6 \pm 9,8$ мм рт.ст. В исследовании HOT уровни среднедневного и клинического АД были примерно одинаковы [26].

В-четвертых (об этом неоднократно говорилось на XXVII Европейском конгрессе по АГ и кардиоваскулярной профилактике), методика измерения АД в исследовании SPRINT нуждается в уточнении. В какой степени она соответствует процедуре АОВР, описанной в существующих Рекомендациях [28]?

Но, даже с учетом приведенных контраргументов, нельзя не признать справедливость критиков исследования SPRINT, указавших на использование нестандартной методики измерения офисного АД [11, 26]. Какие же выводы можно сделать из вышеизложенного? По-видимому, результаты исследования SPRINT не дают достаточных оснований для пересмотра целевых значений офисного АД 140/90 мм рт.ст. [47]. Одним из следствий этого, на наш взгляд, является также то, что полностью сохраняют свое значение так называемые фенотипы АД с их «классическими» определениями, основанными на стандартных нормативах офисного АД и СМАД (норма, стабильная АГ, гипертензия «белого халата», маскированная АГ). Напомним, что, согласно Европейским Рекомендациям по СМАД (6) выявление двух последних фенотипов является основным показанием к применению данного диагностического метода.

Безусловно, в протоколах научных исследований должна быть тщательно «прописана» методика измерения АД. На примере обсуждения исследования SPRINT мы видели, как изменилось восприятие полученных данных после того, как выяснилось, что вместо традиционного офисного измерения АД фактически выполнялось АОВР.

В то же время АОВР является весьма специфической разновидностью клинического АД. Для АОВР предложены специальные нормативы, отличные от таковых для традиционных измерений АД – 135/85 мм рт.ст. [44]. Вполне возможно, что эти пороговые уровни будут еще уточняться и, скорее всего, в сторону уменьшения.

В настоящее время существует несколько методов измерения АД (и их разновидностей [8]). Пороговые

значения для их результатов различны, и четкое представление об этом важно для практической деятельности современного врача.

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

Disclosures. The author claims that there is no potential conflict of interests requiring disclosure in this article.

References / Литература

1. Asmar R., Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens.* 2000;18:493-508.
2. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2005;23(4):697-701. doi: 10.1097/01.hjh.0000163132.84890.
3. Recommendations for Blood Pressure Measurements in Humans and Experimental Animals. Part I: Blood Pressure Measurement in Humans. A statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Circulation.* 2005;111:697-716. doi: 10.1161/01.ATV.0000158419.98675.d7.
4. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2008 Aug;26(8):1505-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
5. Parati G., Stergiou G. S., Asmar R., et al. on behalf of ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010 Dec;24(12):779-85. doi: 10.1038/jhh.2010.54.
6. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring Ambulatory blood. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2013;31:1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
7. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R. et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014; 32:1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
8. Stergiou G.S., Parati G., Vlachopoulos C., et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions. Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016; 34:1665-177. doi: 10.1097/HJH.0000000000000969.
9. Redon J., Lurbe E. Ambulatory blood pressure monitoring is ready to replace clinic blood pressure in the diagnosis of hypertension: con side of the argument. *Hypertension.* 2014;64:1169-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03883.
10. Niiranen T.J., Asayama K., Thijs L., et al. International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-driven thresholds for home BPM: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension.* 2013;61:27-34. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00100.
11. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.N., Mancia G. Unattended Blood Pressure Measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial Implications for Entry and Achieved Blood Pressure Values Compared With Other Trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
12. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
14. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
15. Odden M.C., McClure L.A., Sawaya B.P., et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Sub-cortical Strokes trial. *Hypertension.* 2016;67:63-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06480.
16. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:613-22. doi: 10.1097/HJH.0000000000000881.
17. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels-overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
18. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-16. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
19. Kolata G. Study testing blood pressure says go lower. *New York Times.* September 12; 2015.
20. Bernstein L. Federal researches urge older adults to aim for much lower blood pressure. *Washington Post.* September 12; 2015.
21. Drazen J.M., Morrissey S., Campion E.W., Jarcho J.A. A SPRINT to the Finish. *N Engl J Med.* 2015;373:2174-5. doi: 10.1056/NEJMe1513991.
22. Taylor A.A., Mancia G. The SPRINT Trial Pros and Cons. *American College of Cardiology* 02.12.2015; (Parts I - II). Available at: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/12/01/10/04/the-sprint-trial-pros>. Checked by Jan 31, 2018.
23. Zanchetti A., Liu L., Mancia G. et al. ESH-CHL-SHOT trial investigators. Continuation of the ESH-CHL-SHOT trial after publication of the SPRINT: rationale for further study on blood pressure targets of antihypertensive treatment after stroke. *J Hypertens.* 2016;34:393-396. doi: 10.1097/HJH.0000000000000853.
24. Schiffrin E.L., Calhoun D.A., Flack J.M. SPRINT proves that lower is better for nondiabetic high-risk patients, but at a price. *Am J Hypertens.* 2016;29:2-4. doi: 10.1093/ajh/hpv190.
25. Kjeldsen S.E., Lund-Johansen P., Nilsson P.M., Mancia G. Unattended blood pressure measurements in the Systolic Blood Pressure Intervention trial: implications for entry and achieved blood pressure values compared with other trials. *Hypertension.* 2016;67:808-12. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07257.
26. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G., Zanchetti A. SPRINT Blood Pressure Sprinting Back to Smirk's Basal Blood Pressure? *Hypertension.* 2017;69:15-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08216.
27. Smirk F.H. Casual and basal blood pressures IV. Their relationship to the supplemental pressure with a note on statistical implications. *Br Heart J.* 1944;6:176-82.
28. Daskalopoulou S.S., Rabi D.M., Zarnke K.B., Dasgupta K. et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(5):549-68. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.016.
29. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575-85. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.
30. The SPS3 Study Group. Effects of blood pressure targets in patients with recent lacunar strokes. *Lancet.* 2013;382:507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
31. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351:1755-62. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.
32. Julius S., Nesebitt S.D., Egan B.M., et al. Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97. doi: 10.1056/NEJMoa060838.
33. Verdecchia P., Dagenais G., Healey J. et al. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease Investigators. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease studies. *J Hypertens.* 2012;30:1004-14. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283522a51.
34. Myers M.G., Godwin M., Dawes M., Kiss A. et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension.* 2010;55:195-200. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141879.
35. Lund-Johansen P. Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Medica Scand.* 1967;181(suppl. 482):2-101.
36. Mancia G., Bertinieri G., Grassi G., et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2:695-8. doi: 10.1016/S0140-6736(83)92244-4.
37. Filipovsky J., Seidlerova J., Kratochvil Z., et al. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *J Blood Pressure.* 2016;25(4):228-34. doi: 10.3109/08037051.2015.1134086.
38. Wohlfahrt P., Cifkova R., Movsisyan N., et al. Threshold for diagnosing hypertension by automated office blood pressure using random sample population data. *J Hypertens.* 2016;34:2180-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000001076.

39. Drawz P., Pajewski N., Bates J. et al. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure - results from the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) ambulatory blood pressure study. *Hypertension*. 2016;69(1):42-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08076.
40. Mancia G., Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to anti-hypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2004;22:435-45.
41. Zanchetti A. White coat hypertension: the history of the irresistible, resistible ascent of a misnomer. In: Mancia G., Grassi G., Parati G., Zanchetti A, eds. *White Coat Hypertension*. Heidelberg, Germany: Springer; 2015:137-147.
42. Mancia G., Sega R., Bravi C., De Vito G. et al. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens*. 1995;13(12 pt 1):1377-90.
43. Mancia G., Facchetti R., Parati G., Zanchetti A. Effect of long-term antihypertensive Treatment on white-coat hypertension. *Hypertension*. 2014;64:1388-98. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04278.
44. Myers M., Kacsorowsky J., Paterson J.M., et al. Thresholds for Diagnosing Hypertension Based on Automated Office Ambulatory Blood Pressure Measurements and Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2015;66:489-495. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05782.
45. George S., Stergiou G.S., Doumas M., et al. Important practice lessons from the SPRINT study beyond the blood pressure goal: All well-known and now confirmed. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;16:1933-40. doi: 10.1016/j.jash.2016.06.002.
46. Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA, et al. Seasonal changes in hemodynamic parameters in patients with controlled arterial hypertension and high normal arterial pressure in two regions of the Russian Federation with different climatic characteristics. Part 3. Main results of the study of 1630 patients. *Profilakticheskaja Medicina*. 2015;18(6):78-86 (In Russ.) [Смирнова М.И., Горбунов В.М., Волков Д.А., и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 3. Основные результаты исследования 1630 пациентов. *Профилактическая Медицина*. 2015;18(6):78-86].
47. Kjeldsen S.E., Mancia G. Unobserved automated office blood pressure measurement in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT): systolic blood pressure treatment target remains below 140 mmHg. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(2):79-80. doi: 10.1093/ehjcvp/pww002.

About the Author:

Vladimir M. Gorbunov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторе:

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, НМИЦПМ