

Сравнительная информативность трех методов измерения артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии

В.М. Горбунов, Р.Г. Оганов, Е.В. Платонова, А.Д. Деев

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Comparative informative value of three blood pressure measurement methods in antihypertensive therapy effectiveness assessment

V.M. Gorbunov, R.G. Oganov, E.V. Platonova, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить сравнительную информативность различных характеристик самоконтроля (СКАД) и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в оценке эффективности длительной антигипертензивной терапии.

Материал и методы. Проведено перекрестное, рандомизированное исследование эналаприла (Э) и дилтиазема (Д) у 22 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в периоде менопаузы. Суточная доза Э — 5-20 мг, Д — 180-360 мг. СМАД выполняли исходно, в конце каждого курса лечения и в промежутке между курсами; СКАД — на протяжении всего исследования. Для оценки воспроизводимости исходных данных изучали источники дисперсии. Индивидуальную информативность характеристик АД изучали, используя ранжирование на основании расстояния Махалонобиса и t-критерия.

Результаты. Доля «ошибки» в дисперсии усредненных показателей СМАД составила 19-40%, усредненных показателей СКАД — 7-22%. Значения t-критерия составили: для усредненных величин СМАД — 3,2-1,2; для усредненных величин СКАД — 1,6-0,6; для коэффициентов конечный эффект/пиковый эффект — 1,7-0,6; для индекса сглаживания 3,6-3,0 и 1,3-0,4 соответственно. С помощью процедуры логистического регрессионного анализа были отобраны следующие независимо информативные переменные: усредненная величина среднего АД для СКАД ($p=0,003$); индекс времени среднего АД ($p=0,0007$) и диастолического АД (ДАД) ($p=0,02$) (СМАД); клиническое ДАД ($p=0,003$). СКАД оказался более «специфичным», чем СМАД в выявлении случаев скрытой неэффективности лечения в утренние часы.

Заключение. Преимуществами СМАД являются высокая формальная информативность и возможность оценки равномерности эффекта антигипертензивных препаратов. СКАД обеспечивает возможность более точно обнаружить «скрытое неблагополучие» лечения. Достоинством СКАД является высокая воспроизводимость получаемых результатов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, самоконтроль артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, индекс сглаживания, скрытая гипертензия.

Aim. To compare informative value of various blood pressure self-control (BPSC) and 24-hour BP monitoring (BPM) characteristics in long-term antihypertensive therapy effectiveness assessment.

Material and methods. A cross-over, randomized trial of enalapril (E) and diltiazem (D) included 22 menopausal women with arterial hypertension (AH). Daily doses were 5-20 mg for E, and 180-360 mg for D. 24-hour BPM was performed at baseline, at the end of each treatment phase, and between the phases; BPSC was performed during the whole study period. Dispersion sources were examined, to assess baseline data reproducibility. Informative values for individual BP parameters were investigated with Mahalanobis distance and t-test ranging.

Results. «Error» prevalence for dispersion of averaged 24-hour BPM data was 19-40%, averaged BPSC data — 7-22%. T test values were 3,2-1,2 for averaged 24-hour BPM data, 1,6-0,6 — for averaged BPSC data, 1,7-0,6 — for final/peak effect indices, 3,6-3,0 and 1,3-0,4 - for smoothness index, respectively. In logistic regression analysis, the following independent informative parameters were identified: averaged mean BP for BPSC ($p=0,003$); time

index for mean BP ($p=0,0007$) and diastolic BP, DBP ($p=0,02$) (24-hour BPM); clinical DBP ($p=0,003$). BPSC was more «specific» than 24-hour BPM in diagnosing masked treatment ineffectiveness in the morning hours.

Conclusion. The benefits of 24-hour BPM include high formal informative value and a chance for assessing evenness of antihypertensive medication effects. BPCS facilitates more precise diagnostics of masked treatment ineffectiveness, and also provides highly reproducible results.

Key words: Arterial hypertension, blood pressure self-control, 24-hour blood pressure monitoring, smoothness index, masked hypertension.

В последнее время метод самоконтроля артериального давления (СКАД) привлекает все большее внимание исследователей. Достоинствами СКАД является возможность получения информации об уровне АД в естественной для пациента обстановке, доступность, малая подверженность результатов тревожной реакции. Применение СКАД позволяет уменьшить количество визитов больного к врачу, учесть естественную спонтанную динамику АД. Высокая прогностическая значимость результатов СКАД доказана в исследовании Ohasama Study [1].

Одной из важных областей практического использования СКАД является оценка эффективности антигипертензивной терапии. По мнению авторов первых Международных Рекомендаций по СКАД [2], использование СКАД для этой цели даже предпочтительнее, нежели суточное мониторирование (СМАД), т.к. результаты СМАД подвержены регрессии к среднему. Однако, как показали исследования, проведенные в ГНИЦ ПМ [3], определение усредненной величины антигипертензивного эффекта не является единственной целью применения СМАД; важнейшим преимуществом данного метода является возможность оценки равномерности действия препаратов. Таким образом, фактор регрессии к среднему, вероятно, не является определяющим для суждения о сравнительной ценности двух способов измерения АД; следует учитывать также объективно имеющиеся возможности более или менее подробного анализа данных СМАД и СКАД.

В связи с этим целью исследования было изучить сравнительную информативность различных характеристик СКАД и СМАД в оценке эффективности длительной антигипертензивной терапии.

Материал и методы

В исследование включались женщины в возрасте 45-59 лет, со стабильной АГ I-II степени согласно классификации ЕОГ/ЕОК [4], если по данным СМАД исходная средняя величина систолического артериального давления (САД_{ср.}) в дневной период была > 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 85 мм рт.ст. Включенные в

исследование пациентки были в периоде менопаузы. Каждая из них подписала информированное согласие на участие в программе.

Было проведено открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Перед включением в программу у больных в течение двух недель была отменена предшествующая антигипертензивная терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препарата) и двух периодов активной терапии длительностью 4 недели для каждого препарата. По завершении первого контрольного периода каждая из пациенток в случайном порядке получала дилтиазем (Д) (Алтиазем-PP, Berlin-Chemie) в дозе 180-360 мг 1 раз/сут. или эналаприл (Э) (Берлиприл, Berlin-Chemie) в дозе 5-20 мг 1 раз/сут. Рандомизация проводилась методом случайных чисел. Увеличение дозы препаратов осуществлялось при уровне АД по данным клинических измерений $> 140/90$ мм рт.ст. после одной недели лечения. По окончании первого курса терапии препарат постепенно отменяли. Второй курс лечения выполняли по аналогичной схеме.

На протяжении всего исследования пациентки выполняли самоконтроль АД (СКАД) с помощью валидизированного автоматического электронного тонометра UA-767PC (A&D, Япония) с функцией памяти на 126 измерений. АД измерялось в положении сидя, после 10 мин отдыха, на одной и той же руке. Измерения проводились утром до завтрака и приема изучаемых препаратов и перед сном по 3 процедуры с минутной паузой между измерениями. Данные из электронного тонометра переносились в персональный компьютер с использованием специального программного обеспечения.

СМАД выполняли аппаратами Spacelabs Medical, США (модели 90207 и 90217). АД в дневное («д») время (7.00-23.00) измерялось с интервалом 15 мин, в ночное («н») время (23.00-7.00) с интервалом 30 мин. У каждой пациентки было проведено 4 СМАД: в начале обоих контрольных периодов и в конце периодов активного лечения Э и Д.

Традиционное измерение АД (ТАД) выполнялось в дни выполнения СМАД, а также после недели лечения каждым из препаратов для контроля эффективности терапии и уточнения дозы.

Из исследования исключались больные с серьезными сопутствующими заболеваниями, требующими медикаментозной терапии. Специфическими критериями исключения в работе были:

- тревожная реакция на СКАД;
- склонность к самостоятельному изменению предписанного лечения на основании результатов СКАД [4];
- регистрация высоких значений АД ($> 200/115$ мм рт.ст.) любым из трех методов измерения;
- недостаточно аккуратное выполнение СКАД ($< 75\%$ от запланированного числа измерений).

Статистический анализ. Статистический анализ дан-

Таблица 1

Антигипертензивная эффективность препаратов по данным трех методов измерения АД ($M \pm m$)

метод	показатель препарат	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)		ЧСС (уд/час.)	
		Д	Э	Д	Э	Д	Э
ТАД	исходно	154,2 $\pm$ 1,4*	147,5 $\pm$ 1,4*	96,7 $\pm$ 0,9	93,8 $\pm$ 0,9	75,7 $\pm$ 0,8	75,4 $\pm$ 0,8
	4 недели	137,1 $\pm$ 2,6*	129,0 $\pm$ 3,0*	83,6 $\pm$ 1,7	83,6 $\pm$ 2,0	68,3 $\pm$ 1,4	71,1 $\pm$ 1,6
СМАДс	исходно	140,3 $\pm$ 1,6	140,2 $\pm$ 1,6	84,5 $\pm$ 0,9	85,3 $\pm$ 0,9	71,8 $\pm$ 0,7	71,3 $\pm$ 0,7
	4 недели	129,4 $\pm$ 2,2	125,0 $\pm$ 2,5	78,5 $\pm$ 1,3	75,7 $\pm$ 1,5	69,6 $\pm$ 1,0	71,0 $\pm$ 1,2
СМАДд	исходно	150,9 $\pm$ 1,6	152,6 $\pm$ 1,6	94,7 $\pm$ 1,0	95,8 $\pm$ 1,0	71,8 $\pm$ 0,7	71,3 $\pm$ 0,7
	4 недели	137,9 $\pm$ 2,2	135,1 $\pm$ 2,6	87,4 $\pm$ 1,2	88,0 $\pm$ 1,0	69,6 $\pm$ 1,0	71,0 $\pm$ 1,2
СМАДн	исходно	135,0 $\pm$ 1,8	134,0 $\pm$ 1,8	79,4 $\pm$ 1,1	80,0 $\pm$ 1,1	66,7 $\pm$ 0,9	66,4 $\pm$ 0,9
	4 недели	125,1 $\pm$ 2,5	119,9 $\pm$ 2,9	74,5 $\pm$ 1,5	70,4 $\pm$ 1,7	65,9 $\pm$ 1,2	66,4 $\pm$ 1,4
СКАДу	исходно	152,4 $\pm$ 0,8	152,2 $\pm$ 0,9	96,4 $\pm$ 0,4	96,2 $\pm$ 0,5	72,4 $\pm$ 0,5	71,7 $\pm$ 0,5
	4 недели	149,2 $\pm$ 0,4	147,9 $\pm$ 0,4	94,8 $\pm$ 0,2	95,0 $\pm$ 0,2	72,9 $\pm$ 0,2	71,1 $\pm$ 0,2
СКАДв	исходно	154,0 $\pm$ 0,8	149,8 $\pm$ 0,9	94,7 $\pm$ 0,5	93,4 $\pm$ 0,6	75,3 $\pm$ 0,6	74,9 $\pm$ 0,6
	4 недели	149,0 $\pm$ 0,4*	141,8 $\pm$ 0,4*	91,2 $\pm$ 0,2	88,7 $\pm$ 0,2	72,0 $\pm$ 0,2	73,7 $\pm$ 0,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ЧСС — частота сердечных сокращений; с — сутки, д — день, н — ночь, у — утро, в — вечер.

ных состоял из двух этапов. На первом этапе была проведена предварительная оценка результатов СКАД и СМАД, на втором этапе — обобщение результатов.

Для анализа результатов СМАД дополнительно были использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций.

Изучали следующие основные группы показателей СМАД:

- усредненные величины суточного профиля (СП) АД и их аналоги: средневзвешенные значения, средние значения АД в специально выделенные «утренние» («у») и «вечерние» («в») периоды; для расчета последних было проанализировано фактическое время выполнения пациентами СКАД и определены медианы времени утренних и вечерних измерений; усредненные характеристики АД определяли в двухчасовом временном «окне» (медиана времени ± 1 час); изучали также средние величины амбулаторного пульсового АД (ПАД);

- показатели «нагрузки давлением» — индекс времени (ИВ);

- показатели вариабельности (ВАР) АД [мм рт.ст.] рассчитывали традиционным способом как SD, этот показатель дополнительно рассчитывали также для ПАД;

- амплитудные и фазные характеристики — месоры, амплитуды, акрофазы и статистические погрешности их определения;

- максимальные и минимальные уровни АД;

- показатели равномерности антигипертензивного эффекта: для вычисления коэффициента конечный эффект/пиковый эффект (КЭ/ПЭ) величину снижения АД относительно исходных данных СМАД в точке, соответствующей КЭ препарата (в момент приема следующей дозы) делили на аналогично рассчитываемую величину снижения АД на пике действия; величины КЭ и ПЭ рассчитывали с применением временных «окон»; для определения КЭ использовали результаты последних 3 часов перед приемом следующей дозы препарата; для определения ПЭ оценивали данные первых 4 часов после приема изучаемой дозы препарата; индекс сглаживания (ИС) вычисляли как величину обратную коэффициенту вариации почасовых разностей уровней АД до лечения и на фоне терапии [6]. Расчет ИС проводили следующим образом: изучали 24 почасовых эффекта препарата (Δ); вычисляли ус-

редненный эффект ($M\Delta$); определяли ВАР эффекта ($SD\Delta$); определяли ИС по формуле: $ИС = M\Delta / SD\Delta$.

Характеристики СМАД рассчитывали отдельно для САД, ДАД и среднего АД. Средние величины, показатели ВАР, ИВ анализировали за 24 часа и отдельно за «д» и «н» периоды, а также в специально выделенные «у» и «в» интервалы, соответствующие времени выполнения пациентами СКАД.

Все показатели, для вычисления которых было необходимо разделение СП АД на «д» и «н» периоды рассчитывали с исключением из анализа «переходных» измерений АД («narrow approach») [7]: «д» — 8.00–22.00, «н» — 0.00–6.00.

Показатели СКАД определяли:

- с учетом а) всех имеющихся измерений [2];

- б) с исключением первого из каждой триады измерений [8]

- отдельно для «у» и «в» периодов;

- для САД, ДАД, среднего АД и ПАД.

Изучали следующие показатели:

- Усредненные величины САД, ДАД, среднего АД и ПАД.

- Показатели равномерности антигипертензивного эффекта. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта при длительном наблюдении использовали методику, аналогичную расчету ИС для СМАД. ВАР антигипертензивного эффекта ($SD \Delta$) оценивали на основании сопоставления двух 7-дневных периодов наблюдения: исходных данных и результатов лечения. ИС определяли по той же формуле, что и при анализе результатов СМАД. Отдельно рассматривали также переменные, используемые для расчета ИС: ВАР эффектов ($SD \Delta$), усредненный эффект ($M \Delta$).

Для обобщения результатов проводили: дискриминантный анализ (процедура PROC DISCR системы SAS 6.12), логистический регрессионный анализ (процедура PROC LOGISTIC), дисперсионный анализ с использованием процедур GLM (General Linear Model — общая линейная модель дисперсионного анализа) и MIXED (дисперсионный анализ смешанного типа). Достоверность различий оценивали с помощью F-критерия Фишера.

Использовали следующие специальные методы статистического анализа:

- «Расстояние Махаланобиса» [9] — возможность на основании тех или иных показателей СКАД и СМАД раз-

личать два класса данных (исходные данные и результаты лечения).

— Пошаговый и логистический регрессионный анализ — определение показателей СКАД и СМАД, дающих независимую информацию для оценки эффективности антигипертензивной терапии.

— Определение «источников дисперсии» — подробный анализ воспроизводимости результатов СМАД и СКАД (влияние тех или иных источников вариации на изучаемые показатели).

Результаты

Исследование полностью закончила 21 пациентка, средний возраст больных — $55,7 \pm 3,7$ лет, средняя длительность АГ — $13,1 \pm 7,5$ лет, менопаузы — $4,9 \pm 3,8$ года и средний индекс массы тела (ИМТ) — $30,8 \pm 4,1$ кг/м².

Группы, начавшие лечение с Э или Д, достоверно не отличались по исходным клиническим, анамнестическим, социальным и демографическим данным ($p=0,12-0,83$). Оба препарата оказывали достоверный антигипертензивный эффект по результатам используемых методов измерения АД. Для ТАД и СМАД, полученные данные логично соответствовали ожидаемым результатам. Согласно СКАД эффект изучаемых препаратов был значительно менее выражен (таблица 1).

Влияние режима проведения СКАД на его результаты. Для объективной оценки результатов СКАД с помощью дисперсионного анализа было изучено влияние типа вмешательства — контрольный период и лечение Д или Э; фактора времени — полный период лечения и последняя неделя, «у» и «в» периоды; количества измерений — только первое измерение либо, напротив, исключение каждого первого измерения из триады; межиндивидуальной ВАР на результаты измерения АД. С помощью математической модели, включавшей 16 вариантов источников вариаций, были отобраны 5 ($p<0,05$), значимых для величин усредненных характеристик СКАД.

Учет всех измерений из полной триады приводил к системному смещению в сторону увеличения значений СКАД по отношению к референсному методу СМАД. Усредненная величина утреннего САД в контрольный период при учете только первого измерения при СКАД составила $156,5 \pm 1,1$ мм рт.ст., а без включения первого измерения — $151,5 \pm 0,7$ мм рт.ст. ($p<0,05$). Среднее значение дневного САД при СМАД исходно было $151,8 \pm 1,6$ мм рт.ст. Поэтому все расчеты в дальнейшем выполнялись с

Таблица 2

Сравнительная воспроизводимость результатов СМАД и СКАД

Метод	Источник дисперсии (%)			
	Ошибка		Межиндивидуальная ВАР	
	СМАД	СКАД	СМАД	СКАД
Показатель:				
Средние величины				
24 часа	19-33	-	47-81	-
Д	13-25	-	51-86	-
Н	25-40	-	44-74	-
ПАД	18-25	7-10	69-72	86-91
У	24-39	12-18	44-69	80-86
В	32-50	16-22	42-59	67-77
Нагрузка давлением				
ИБ				
ИБ (24 часа)	20-24	-	51-63	-
ВАР (24 часа)	37-60	-	39-62	-
Индексы равномерности эффекта				
ИС	24-32	24-34	45-54	60-71
КЭ/ПЭ	30-65	-	30-66	-
SDΔ	-	17-24	-	23-28

Примечание: в таблице суммированы данные для значений САД, ДАД и среднего АД.

исключением первого из триады измерений, что не отразилось на информативности данных и позволило корректно выполнить сравнительный анализ с референсным методом.

При расчете усредненных величин СКАД за весь период лечения и за каждую неделю в отдельности отсутствовали достоверные различия в течение четырех недель наблюдения. Это позволило изучить равномерность эффекта препаратов в последнюю неделю терапии без утраты информативности результатов.

Воспроизводимость результатов трех методов измерения АД. Для изучения воспроизводимости данных использованных методов измерения АД сравнивали результаты, полученные в двух контрольных периодах. Были проанализированы 2 источника дисперсии: собственная ошибка и межиндивидуальная ВАР. За референсную была принята в данном случае воспроизводимость результатов ТАД, для которых при межиндивидуальной ВАР в пределах 38-50% для САД, ДАД и среднего АД доля собственной ошибки колебалась в диапазоне 30-52%. Чем меньше процент собственной ошибки, тем выше воспроизводимость данных (таблица 2).

Воспроизводимость усредненных величин СКАД оказалась наилучшей. Основные показатели СМАД также характеризовались хорошей воспроизводимостью, превосходящей «устойчивость» результатов ТАД.

Таблица 3

Сравнительная индивидуальная информативность усредненных показателей амбулаторных методов измерения АД

Показатель	Т-критерия	
	СКАД	СМАД
САД	1,5 - 0,7	3,2*** - 2,1*
ДАД	1,3 - 0,6	2,9*** - 1,2
Среднее АД	1,6 - 0,7	3,2*** - 2,0
ПАД	0,7 - 0,5	1,6 - 1,3

Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; в таблице обобщены результаты для полных суток и отдельно «д», «н», «у» и «в» периодов.

Индивидуальная информативность характеристик трех методов измерения АД. Под информативностью показателей понимали возможность на основании их результатов различить два класса данных (исходные и результаты лечения). После анализа результатов для каждого метода измерения АД – на фоне приема антигипертензивных препаратов (43 наблюдения) и исходных данных к ним (44 наблюдения), показатели были ранжированы на основании расстояния Махаланобиса и t-критерия. Исходные значения характеристик равномерности эффекта были получены на основании сопоставления результатов первого и второго контрольных периодов. Достоверные значения t-критерия превышали 1,96.

Для корректности интерпретации полученных данных был проведен, прежде всего, анализ индивидуальной информативности показателей ТАД, значения t-критерия которых были достаточно высокими и составили 2,8 для САД и 2,1 для ДАД.

В таблице 3 представлены полученные результаты. Анализ усредненных значений СКАД продемонстрировал сравнительно низкую их информативность. Усредненные признаки СМАД и ИВ, напротив, характеризовались высокой информативностью в оценке эффективности лечения. Показатели амбулаторного ПАД, ВАР АД, амплитудные и фазные характеристики по информативности уступали ТАД. Из дополнительных показателей СМАД высокой информативностью обладали параметры, характеризующие абсолютный уровень АД – максимумы, минимумы, усредненные величины в специально выделенных «у» и «в» «окнах» (таблица 4).

При анализе динамики результатов длительного проведения СКАД обращала на себя внимание большая амплитуда колебаний АД в

Таблица 4

Индивидуальная информативность некоторых показателей СМАД

Показатели	Т-критерий
ИВ	3,3*** - 1,8
Максимумы АД	2,8* - 2,4*
Минимумы АД	2,6* - 2,4*
Амплитуды	1,1 - 1,2
Акрофазы	0,9 - 0,2
У (средние)	2,9*** - 2,8***
В (средние)	2,1* - 1,2
ВАР (24 часа)	1,1 - 0,1

Примечания: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; в таблице обобщены результаты для САД, ДАД и среднего АД.

контрольном периоде. На фоне антигипертензивной терапии эти колебания были значительно менее выражены. Поэтому для изучения равномерности эффекта длительной терапии применялись методы анализа характерные для СМАД (рисунок 1).

Результаты анализа подтвердили высокую информативность ИС для СМАД в отличие от коэффициента КЭ/ПЭ, «чувствительность» которого к терапии была значительно ниже.

По аналогии с СМАД ИС определяли также по данным СКАД. Информативность ИСв превышала информативность ИСу, однако оба показателя значительно уступали в этом аспекте ИС, рассчитанному на основании СМАД (таблица 5).

Были изучены также «промежуточные» параметры, используемые для вычисления ИС – SDΔ и МΔ, которые обычно при анализе результатов СМАД отдельно не рассматриваются. Обращала на себя внимание исключительно высокая информативность SD Δ для СКАД (таблица 5).

Совместная информативность показателей. Под совместной информативностью понимали возможность признака дать статистически достоверную дополнительную информацию об антигипертензивном эффекте. В начале были выделены наиболее информативные показатели. Затем в логистической регрессионной модели отбирались переменные, дающие статистически достоверную дополнительную информацию. Такой анализ вначале был проведен в каждой из 9 групп признаков, сформированных по «математическому» смыслу:

- усредненные величины СКАД, СМАД и ТАД,
- ИВ,
- ВАР для СКАД и СМАД,

Таблица 5

Информативность показателей равномерности эффекта для СМАД и СКАД

Показатели	Т-критерий				Расчетные параметры СКАД			
	СМАД		СКАД					
	КЭ/ПЭ	ИС	ИСу	ИСв	МΔу	МΔв	SD Δу	SD Δв
САД	1,7	3,3***	0,4	1,3	1,3	2,2*	4,0****	3,0***
ДАД	0,6	3,0***	0,0	1,3	0,7	2,5*	3,7****	4,2****
АДСр	1,1	3,6****	0,4	1,3	1,1	2,4*	3,9****	3,5***
ПАД	1,6	3,1***	0,4	1,1	1,2	1,6	4,6****	3,1***

Примечание: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,005$; **** – $p < 0,0005$.

- амплитуды гармоник,
- акрофазы гармоник
- максимумы АД,
- минимумы АД,
- ИС для СМАД и СКАД,
- коэффициент КЭ/ПЭ.

Затем все основные параметры трех методов измерения АД были проанализированы совместно. Отобраны следующие показатели: усредненная величина АДср для СКАД ($p=0,003$); ИВ для АДср ($p=0,0007$) и ДАД ($p=0,02$); «офисное» ДАД ($p=0,003$). Таким образом, все три метода измерения АД в созданной модели вносят свой «вклад» в информацию об антигипертензивном эффекте.

Обсуждение

Современные международные рекомендации по АГ высоко оценивают возможности СКАД как метода оценки эффективности антигипертензивной терапии [2,10]. В литературе, однако, можно встретить упоминания о некоторых ограничениях СКАД. В частности, как показало исследование ТНОР (Treatment of Hypertension according to home or Office blood Pressure) [11], в группе пациентов, АД которых контролировалось традиционным способом, достигнутый эффект лечения был выше, чем в группе СКАД.

В настоящем исследовании формальная информативность СКАД заметно уступала информативности СМАД. Возможным объяснением этому служит влияние на результаты СКАД тревожной реакции, усугубляющейся при использовании метода для контроля проводимого лечения. Принципиально важно, что против такой точки зрения можно выдвинуть сразу несколько аргументов.

Результаты СКАД были уже «очищены» от влияния тревожной реакции путем исключения из анализа первых измерений каждой триады. При этом отмечались идентичные величины АД_у по данным СКАД и СМАД. Это прибли-

зительно соответствует соотношению результатов двух методов измерения АД в исследовании [12], в котором отмечались сходные уровни АД_у по данным СКАД и амбулаторного АД в точке, соответствующей времени КЭ изучаемых препаратов.

В исследовании была показана высокая воспроизводимость результатов СКАД. В то же время известно, что измерения, подверженные тревожной реакции, «эффекту белого халата», отличаются плохой воспроизводимостью.

Информативность усредненных «у» величин СКАД уступает информативности «в» величин. Проявление тревожной реакции преимущественно в утренние часы противоречит физиологии этого явления, которое может проявляться в любое время суток.

Была показана независимая информативность СКАД в оценке эффективности антигипертензивной терапии.

В последнее время большое внимание уделяется проблеме скрытой АГ (masked hypertension), которая может наблюдаться как у больных, не получающих лечение, так и на фоне антигипертензивной терапии [13]. Сравнительное изучение возможностей СКАД и СМАД в диагностике скрытой АГ не являлось специальной задачей настоящего исследования. Однако можно отметить, что исходно оба метода не обнаружили больных с АД < 135/85 мм рт.ст. [2,4,13] в «у» период. Этот результат был логичен и подтвердил стабильный характер АГ у пациенток, включенных в исследование. На фоне лечения результаты СМАД и СКАД различались. В 18,6% наблюдений СКАД дополнительно выявлял повышенный уровень АД при нормальных результатах СМАД. Поскольку СМАД классифицировал как «хороший эффект» некоторые случаи, где по данным СКАД эффект отсутствовал, то с определенной долей осторожности можно говорить о случаях особой скрытой неэффективности лечения.

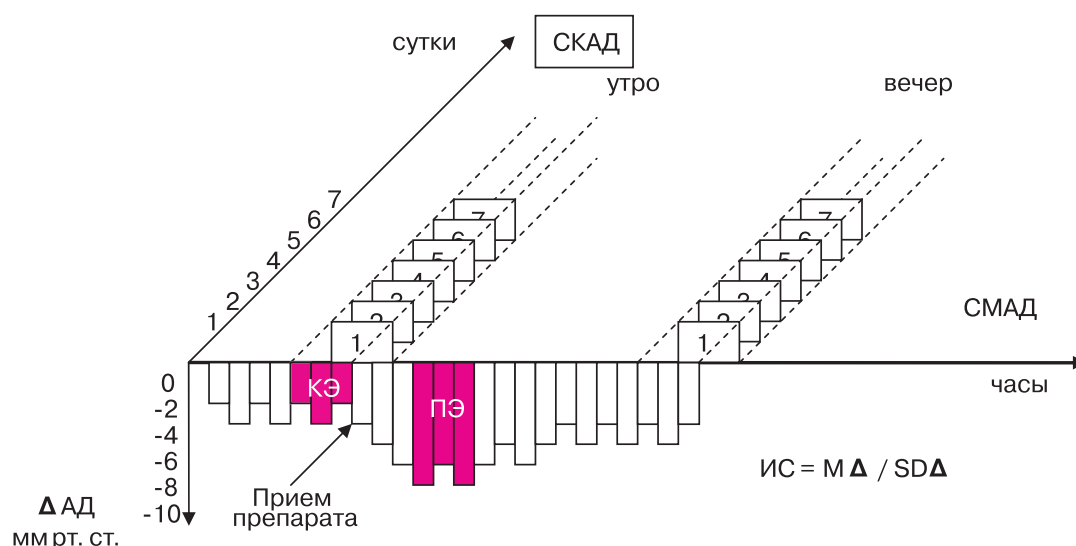


Рис. 1. Схема расчета равномерности антигипертензивного эффекта за 24 часа и длительный период наблюдения.

Таким образом, более низкая формальная информативность СКАД по сравнению со СМАД объясняется скорее всего тем, что данный метод позволяет зарегистрировать антигипертензивный эффект лишь в течение небольших отрезков времени, в основном соответствующих периоду КЭ препарата (рисунок 1).

В то же время значение СКАД может состоять в выявлении скрытого «неблагополучия» в результатах проводимой терапии. В этой связи представляет интерес вопрос о рациональном режиме выполнения СКАД. Поскольку выраженность эффекта лечения в течение каждой из четырех недель наблюдения достоверно не изменялась, осуществление СКАД в течение одной недели представляется достаточным для суждения о величине усредненного антигипертензивного эффекта. Эти результаты находятся в соответствии с современными Рекомендациями по измерению АД [14]. С другой стороны, высокая информативность $SD\Delta$ свидетельствует о перспективах оценки равномерности антигипертензивного эффекта с помощью СКАД. Однако представляется, что в этом случае желательно более длительное использование СКАД в контрольном периоде. Значительная ВАР антигипертензивного эффекта в течение длительного наблюдения может быть неблагоприятным фактором и свидетельствовать о необходимости коррекции схемы лечения.

Проведенное исследование имело свои ограничения. В частности, в целях более точной оценки характеристик равномерности антигипертензивного эффекта назначалась монотерапия. Однако такое лечение могло оказаться не-

достаточно эффективным у отобранных пациентов со стабильно повышенным амбулаторным АД. Тем не менее, представляется, что этот факт существенно не повлиял на сравнительную информативность СМАД и СКАД, поскольку снижение амбулаторного АД у обследованных больных было достаточно значительным.

Таким образом, основными преимуществами СМАД являются более высокая формальная информативность и возможность оценки равномерности эффекта препаратов. СКАД дает возможность более точно обнаружить «скрытое неблагоприятие» назначенного лечения — недостаточную эффективность препарата в утренние часы и значительные колебания величины эффекта при длительном наблюдении. Несомненным достоинством СКАД служит высокая воспроизводимость получаемых результатов.

В целом, в настоящее время три основных метода измерения АД являются взаимодополняющими, что подтвердил анализ их совместной информативности. По-видимому, в этом случае обеспечивается достаточно полная информация об антигипертензивном эффекте препаратов даже без использования специальной обработки результатов, например расчета ИС. При этом ТАД дает информацию о величине ПЭ, СКАДу — о величине ПЭ, а ИВ описывает распределение эффекта в течение 24 часов. Интересно, что сходные результаты были получены ранее при рассмотрении результатов подробного анализа СМАД [3]. Помимо ИВ были отобраны следующие характе-

ристики: ИС — описание равномерности действия препаратов в течение 24 часов; величина ПЭ — комбинированный индекс «у» часов [15], фактически — один из вариантов характеристики величины КЭ.

Литература

1. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36: 901-6.
2. 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.
3. Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(1): 17-25.
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Zuther P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996; 1: 347-54.
6. Rizzoni D, Castellano M, Muiesan ML, et al. Beyond trough: peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997; 6: 110-5.
7. Fagard R. Task Force I: Methodological aspects. Definitions of daytime and night-time blood pressures. *Blood Press Monit* 1999; 4: 287-90.
8. Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В., Зелвиан П.А. и др.

Возвращаясь к материалу статьи, следует особо подчеркнуть роль традиционных клинических измерений АД, которыми не следует пренебрегать, даже имея в своем распоряжении современные методы СМАД и СКАД.

- Возможности метода самоконтроля артериального давления оценки эффективности гипотензивной терапии индапамидом и повышении приверженности к лечению у больных гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. *Кардиология* 2004; 8: 62-6.
9. Рао К.Р. Линейные статистические методы и рекомендации по их применению. Москва «Наука» 1968.
 10. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
 11. Den Hond E, Staessen J, Celis H, et al. Antihypertensive treatment based on home or office blood pressure — the THOP trial. *Blood Press Monit* 2004; 9: 311-4.
 12. Mancia G, Korlipara K, van Rossum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit* 2002; 7: 135-42.
 13. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd* 2005; 68 pp.
 14. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 821-48.
 15. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления при гипертензии (методические вопросы). Москва 1996.

Поступила 30/06-2006
Принята к печати 14/09-2006