

Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы

М.И. Смирнова*, Р.Г. Оганов, В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Г.Ф. Андреева
ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

Masked inefficacy of arterial hypertension treatment: prevalence and predictors

M.I. Smirnova*, R.G. Oganov, V.M. Gorbunov, A.D. Deev, G.F. Andreeva
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Определить частоту скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии (СНЛ АГ) и ее предикторы в разных группах (гр.) больных при различных подходах к контролю артериального давления (АД) для оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Изучена эффективность АГТ в 2 гр. больных (n=219 и n=39) с АГ 1-2 степеней, I-II стадий путем оценки соотношения показателей клинического (кл) и амбулаторного (а) АД. СНЛ АГ определяли как повышенный уровень аАД на фоне АГТ при достигнутых целевых показателях клАД. В качестве предикторов СНЛ АГ рассматривались пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), анамнестические сведения, частота визитов в клинику для контроля АД, показатели качества жизни (КЖ) по опроснику GWBQ, суточного профиля АД, АД, измеренного в ортостазе, ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Результаты. Частота СНЛ АГ в I гр. составила 11,0-15,7 %, во II — 22,6-58,1 % в зависимости от определения. Гр. достоверно различались по возрасту, ИМТ, шкале III и VI опросника КЖ. СНЛ АГ ассоциировалась в I гр. в модели регрессионного анализа со II, V и VI шкалами опросника КЖ; исходными данными СМАД: 24ч вариабельностью систолического АД (САД), значением минимума среднего АД днем; приемом метопролола и амлодипина. Во II гр. в корреляционном анализе предикторами СНЛ АГ оказались возраст, ИМТ, предшествующая АГТ, употребление алкоголя, уровень САД в ортостазе, индекс Соколова-Лайона, Корнельский вольтажный индекс и Корнельское произведение, индекс Gubner, шкалы I, IV и VI опросника КЖ.

Заключение. Частота СНЛ АГ зависит от ряда исходных характеристик больных, используемой АГТ. Частота СНЛ АГ может существенно возрастать при частом контроле параметров клАД вследствие регрессии к среднему.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, скрытая артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия, предикторы.

Aim. To assess the prevalence of masked inefficacy of arterial hypertension treatment (AH MTI) and its predictors in various clinical groups and for various blood pressure (BP) control strategies, in order to evaluate the true effectiveness of antihypertensive therapy (AHT).

Material and methods. AHT effectiveness was assessed in two groups of the patients with Stage I-II AH (n=219 and n=39), by comparing the ratios of clinical (cl) to ambulatory (a) BP parameters. AH MTI was defined as elevated aBP and target clBP levels during AHT. The potential predictors of AH MTI included gender, age, body mass index (BMI), anamnestic data, frequency of the clinical visits to measure BP, quality of life (QoL) parameters (GWBQ questionnaire), circadian BP profile, orthostatic BP, and ECG signs of left ventricular hypertrophy (LVH).

Results. AH MTI prevalence in Groups I and II was 11,0-15,7 % and 22,6-58,1 %, respectively, depending on the definition used. The groups were significantly different in terms of age, BMI, and QoL questionnaire III and VI domains. According to the regression analysis results, in Group I AH MTI was associated with QoL questionnaire II, V, and VI domains, baseline parameters of 24-hour BP monitoring, 24-hour systolic BP (SBP) variability, minimal daytime levels of mean BP, and metoprolol and atenolol therapy. In Group II, AH MTI was predicted by age, BMI, previously administered AHT, alcohol consumption, orthostatic SBP levels, Sokolow-Lyon index,

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: msmirnova@gnicpm.ru
тел. 8 (495) 627 03 42

[Смирнова М.И. (*контактное лицо) — с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний, Горбунов В.М. — руководитель лаборатории, Деев А.Д. — руководитель лаборатории биостатистики, Андреева Г.Ф. — с.н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

Cornell voltage and Cornell product, Gubner index, and QoL questionnaire I, IV, and VI domains.

Conclusion. АН МТИ prevalence is associated with some baseline characteristics of the patients and the character of АНТ. Due to regression to the mean, АН МТИ prevalence could increase substantially when сIBP parameters are measured more often.

Keywords: Arterial hypertension, masked arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, antihypertensive therapy, predictors.

Эффективное лечение артериальной гипертензии (АГ) — основной способ предотвращения поражения органов-мишеней (ПОМ), АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Измерение врачом клинического артериального давления (кАД) для оценки эффекта антигипертензивной терапии (АГТ) в настоящее время представляет собой рутинный метод обследования пациента. В то же время регистрация АД вне стен медицинского учреждения — амбулаторное АД (аАД), особенно у больных с достигнутым целевым уровнем кАД на фоне терапии, в повседневной врачебной практике проводится относительно редко, несмотря на вероятность несогласованности показателей кАД и аАД. Совокупная оценка соотношения показателей кАД и аАД позволяет выделить 4 группы (гр.) пациентов [2]: с нормотонией; с гипертонией белого халата (ГБХ) — повышен уровень только кАД; со скрытой АГ — повышен уровень только аАД; со стабильной АГ — повышен уровень и кАД и аАД. Такая классификация больных АГ имеет несомненно практическое значение и позволяет врачу определять тактику дальнейшего ведения больного.

Скрытая АГ, или изолированная амбулаторная АГ (ИаАГ) распространена довольно широко и в общей популяции встречается у 12-15 % населения [1]. Феномен скрытой АГ ассоциирован с риском ССО, сопоставимым с риском ССО у больных со стабильной АГ [2,3,4]. У пациентов, получающих АГТ, скрытую АГ было предложено называть скрытой неэффективностью лечения АГ (СНЛ АГ) [5]. Сведений о распространенности СНЛ АГ немного, и они противоречивы, разброс значений колеблется от 9 % до ≥ 60 % [6-9]. Обращает на себя внимание то, что результаты некоторых работ показывают высокий риск ССО при СНЛ АГ (в 2 раза выше, чем при эффективной АГТ), сопоставимый с риском полностью неэффективной АГТ [3,10]. Это подтверждает необходимость раннего выявления СНЛ АГ. Однако назначение амбулаторных измерений АД с помощью самоконтроля АД (СКАД) и, особенно, суточного мониторинга (СМАД) всем больным, лечась по поводу АГ, представляется нецелесообразным. В связи с этим актуально изучение предикторов феномена СНЛ АГ.

Целью настоящего исследования являлось определение частоты СНЛ АГ и ее предикторов в разных гр. больных при различных подходах к контролю АД для оценки эффективности АГТ.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 30-70 лет с АГ 1-2 степеней (ст.), I-II стадий (стд.) [1] с сис-

толическим аАД (СаАД) = 135-179 мм рт.ст. и/или диастолическим аАД (ДаАД) = 85-109 мм рт.ст. по результатам СМАД в дневной (д) период.

В I части (ч.) работы анализировали базу данных, включавшей результаты 8 клинико-фармакологических исследований, выполненных в 1996-2006 гг., в которых применялась длительная монотерапия АГ (6-8 нед.) антигипертензивными препаратами (АГП) в средних терапевтических дозах из 5 основных групп за исключением β -адреноблокаторов (β -АБ) и диуретиков (Д). Контроль эффективности АГТ проводили двукратно с помощью оценки кАД через 2-4 нед. от начала АГТ и в конце периода наблюдения, и однократно с помощью СМАД в конце периода наблюдения.

Во II ч. исследования частоту и предикторы СНЛ АГ оценивали в открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприла и антагониста кальция (АК) амлодипина. В отличие от I ч. кАД контролировалось, по меньшей мере, 7 раз на протяжении исследования, а контрольное СМАД проводилось дважды — через 4 нед. лечения каждым препаратом. До начала АГТ и между двумя периодами лечения существовал период отмены АГП длительностью не менее 7 сут. Регистрация кАД и СМАД (аппараты Spacelabs 90207 и 90217) проводилась по стандартной методике.

Изучались 4 определения СНЛ АГ, в каждом из которых значение кАД не превышало 140 и 90 мм рт.ст.:

- СаАД_д (08.00-19.00) ≥ 135 и/или ДаАД_д ≥ 85 мм рт.ст. [11];
- среднесуточное (₂₄) СаАД₂₄ ≥ 130 и/или ДаАД₂₄ ≥ 80 мм рт.ст. [11];
- СаАД в утренние часы (06.00-08.00) — 135 и/или ДаАД ≥ 85 мм рт.ст. [12];
- СаАД в рабочий период времени (11.00-19.00) — 135 и/или ДаАД ≥ 85 мм рт.ст.

Во II ч. исследования и в 5 исследованиях из 8 включенных в I ч. оценивалось качество жизни (КЖ) больных АГ при помощи опросника Марбургского университета “General Well-Being Questionnaire” [13,14], включающего 8 клинических шкал: I — физического самочувствия, II — работоспособности, III — положительного и IV — отрицательного психологического самочувствия, V — психологических способностей, VI — социального самочувствия, VII — социальных способностей. Оценка показателей по VIII шкале не проводилась, т. к. шкала оценивает сексуальные способности мужчин, а в исследовании участвовали и мужчины и женщины.

В качестве возможных предикторов СНЛ АГ в исследовании рассматривали пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность АГ, показатели КЖ и частоту визитов в клинику для контроля кАД. В I ч. работы в качестве предикторов изучали различные параметры суточного профиля (СП) АД и прием АГП; во II ч. — параметры АД, измеренного в ортостазе, электрокардиографические (ЭКГ) признаки гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) [15]:

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов I и II ч. исследования

Параметры	I часть исследования	II часть исследования
Количество больных, n	219	39
Пол: мужчин/женщин, n (%)	81/138 (37/63)	19/20 (49/51)
Возраст, лет*	57,7±0,6	53,7±1,6
ИМТ, кг/см ² *	29,0 ± 0,3	30,3±0,8
Длительность АГ, лет	13,4 ± 0,7	11,8±1,5
кЛАД, мм рт.ст.	155,3±1,1/98,7±0,7	148,6±1,9/96,9±1,2
аАД ₂₄ , мм рт.ст.	136,5±0,9/82,5±0,6	140,3±1,6/89,1±1,1
аАДд, мм рт.ст.	146,6±0,9/91,7±0,6	143,8±1,7/92,4±1,2
аАДр, мм рт.ст.	147,2±1,0/92,9±0,7	144,5±1,9/93,4±1,3
Шкалы опросника КЖ	I	10,0±0,6
	II	14,6±0,3
	III**	7,7±0,3
	IV	10,5±0,6
	V	15,0±0,4
	VI*	7,9±0,3
	VII	13,8±0,4

Примечание: 24 — среднее значение за 24 ч, д — среднее значение в дневной период, р — среднее значение за рабочий период времени, * — p<0,05, ** — p<0,01 — достоверные различия больных I и II части исследования по отмеченному признаку; анализ достоверности различий проводился для следующих характеристик: возраст, ИМТ, длительность АГ, показатели шкал опросника КЖ.

Таблица 2

Частота СНЛ АГ в зависимости от определения в I ч. исследования

Определения СНЛ АГ (пограничное значение аАД)	n	Оптимальный эффект лечения, n	ГБХ на лечении, n	СНЛ АГ, n	Неэффективное лечение, n	Коэффициент φ
аАД ₂₄ 130/80 мм рт.ст.	217	30 13,8 %	19 8,8 %	34 15,7 %	134 61,8 %	0,376
аАДд 135/85 мм рт.ст.	217	39 18,0 %	28 12,9 %	25 11,5 %	125 57,6 %	0,421
аАДр 135/85 мм рт.ст.	219	42 19,2 %	31 14,2 %	24 11,0 %	122 55,7 %	0,422
аАДу 135/85 мм рт.ст.	210	47 22,4 %	57 27,1 %	17 8,1 %	89 42,4 %	0,317
Любое из 4 указанных выше определений	219	28 12,8 %	14 6,4 %	38 17,4 %	139 63,5 %	0,388

Примечание: 24 — за 24 ч, д — в дневной период времени, у — в утренние часы, р — в рабочий период времени.

- Индекс Соколова-Лайона: SV1+ RV5 или RV6 >3,5 мВ;
- Корнельский вольтажный индекс: RaVL+SV3 >2,8 мВ для мужчин и > 2,0 мВ для женщин;
- Корнельское произведение: для мужчин (SV3+RaVL) x QRS ≥ 2440 мс, для женщин (SV3+(RaVL+0,8 mV)) x QRS > 2440 мс;
- Индекс Gubner: RI+SIII ≥ 2,5 мВ;
- Шкалы Ромхильд-Эстес, представляющие собой балльную оценку ГЛЖ.

Статистический анализ

Для анализа данных СМАД использовали статистические пакеты ABPM-FIT, CV-SORT [16], программу SAS [17]. Обобщение результатов проводилось путем анализа четырехпольных таблиц сопряженности и соответствующих статистических показателей: χ² критерия Вальда и коэффициента сопряженности φ. Для оценки предикторов феномена СНЛ АГ в I ч. использовался многомерный логистический регрессионный анализ (процедура PROC LOGISTIC системы SAS 6.12). Информационная ценность признака для прогноза вероятности СНЛ АГ оценивалась с помощью χ² критерия Вальда. Для определения предикторов СНЛ

АГ во II ч. работы применяли регрессионный анализ и корреляционный анализ по Spearman. В обеих ч. исследования предикторы увеличения эффекта скрытой гипертензии (ЭСГ) — СНЛ АГ анализировались отдельно для САД, ДАД и среднего АД с поправкой на возраст и пол пациентов. Эквивалентом СНЛ АГ считали ЭСГ [18] — арифметическую разницу между показателями аАДд в рабочий период времени и кЛАД.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов двух частей исследования

Для I ч. работы из базы данных были отобраны 219 наблюдений, во II ч. включили 39 больных. Результаты анализа показали, что пациенты из двух ч. работы достоверно отличались по возрасту, однако находились в одной возрастной группе (гр.), ИМТ (в обеих гр. ИМТ превышал нормативные значения) и III, VI шкалам опросника КЖ (таблица 1). Большинство исследований, отобранных в I ч. работы, проводились в более ранний отрезок времени,

Таблица 3

Частота СНЛ АГ в I части исследования на фоне АГТ каждым из АГП												
	Д	А	Б	МК	Э	ЛИЗ	ЛОЗ	МТ	Т	Всего	p	χ^2
Число наблюдений, n, %	20 9,1 %	33 15,1 %	9 4,1 %	17 7,8 %	38 17,4 %	48 21,9 %	20 9,1 %	16 7,3 %	18 8,2 %	219 100 %	-	-
Любое из 4 определенных СНЛ АГ, n, %	2 0,9 %	12 5,5 %	2 0,9 %	3 1,4 %	5 2,3 %	8 3,7 %	4 1,8 %	2 0,9 %	0	38 17,4 %	0,086	13,842
aАДр 135/85 мм рт.ст., n, %	2 0,9 %	7 3,2 %	0	2 0,9 %	4 1,8 %	5 2,3 %	2 0,9 %	2 0,9 %	0	24 10,9 %	0,538	6,988

Примечание: Д — дилтиазем, А — амлодипин, Б — бетаксолол, МК — моксонидин, Э — эналаприл, ЛИЗ — лизиноприл, ЛОЗ — лозартан, МТ — метопролол, Т — телмисартан.

Таблица 4

Частота СНЛ АГ во II ч. исследования											
Определения СНЛ АГ (пограничный уровень АД)	Оптимальный эффект, n, %		ГБХ на лечении, n, %				Неэффективное лечение, n, %		Коэффициент ϕ		
	С	А	С	А	С	А	С	А	С	А	
aАД ₂₄ 130/80 мм рт.ст.	10 31,3 %	11 35,5 %	1 3,1 %	0	11 34,4 %	12 38,7 %	10 31,3 %	8 25,8 %	0,385	0,437	
aАДд 135/85 мм рт.ст.	9 28,1 %	10 32,3 %	1 3,1 %	1 3,2 %	12 37,5 %	13 41,9 %	10 31,3 %	7 22,6 %	0,346	0,283	
aАДр 135/85 мм рт.ст.	5 15,6 %	5 16,1 %	0	0	16 50,0 %	18 58,1 %	11 34,4 %	8 25,8 %	0,311	0,259	
aАДу 135/85 мм рт.ст.	13 41,9 %	13 41,9 %	5 16,1 %	1 3,2 %	7 22,6 %	10 32,3 %	6 19,4 %	7 22,6 %	0,190	0,387	
Любое из 4-х определений	5 15,6 %	5 16,1 %	0	0	16 50,0 %	18 58,1 %	11 34,4 %	8 25,8 %	0,311	0,259	
Все 4 вида определений	19 59,4 %	22 71,0 %	9 28,1 %	5 16,1 %	2 6,3 %	1 3,2 %	2 6,3 %	3 9,7 %	0,124	0,433	

Примечание: А — амлодипин, С — спираприл.

что, возможно, и определило различия по шкалам опросника КЖ. Во II ч. работы гр. больных, начинающих лечение с амлодипина, по основным параметрам достоверно не отличалась от гр., начавшей лечение с приема спираприла. Полностью протокол завершили 30 пациентов. Средняя итоговая доза амлодипина составила $7,0 \pm 2,7$ мг/сут., доза спираприла не корректировалась (6 мг/сут.). Для достижения целевого уровня КАД у 45 % и 50 % больных, соответственно, потребовалась комбинация с гидрохлортиазидом.

Частота СНЛ АГ при разных подходах к оценке эффективности АГТ

Согласно результатам анализа четырехпольных таблиц сопряженности частота СНЛ АГ в I ч. работы составила от 8,1 % до 15,7 % в зависимости от использованного определения феномена (таблица 2). Статистически наиболее надежным оказалось определение СНЛ АГ по уровню aАДр, послужившее в дальнейшем основой анализа предикторов СНЛ АГ.

Частота СНЛ АГ при АГТ каждым препаратом различалась и была наибольшей при лечении амлодипином и лизиноприлом (таблица 3). При АГТ телмисартаном СНЛ АГ не зарегистрирована; монотерапия этим АГП не привела к достижению целевого уровня КАД, как в целом по гр., так и у отдельных больных.

Во II ч. частота СНЛ АГ оказалась существенно выше и по основному определению (уровню aАДр) составила при лечении амлодипином 58,1 %, при АГТ спираприлом — 50,0 % (таблица 4).

Предикторы СНЛ АГ

В I ч. исследования в составленных моделях анализа достоверными предикторами СНЛ АГ определены: повышенная вариабельность (Var) АД в течение сут — преимущественно СаАД ($p < 0,001$), отсутствие эпизодов выраженного снижения АД в дневные часы (СаАД и ДаАД; $p < 0,01$), максимальный уровень АД в последние часы СМАД ($p < 0,01$), прием амлодипина ($p < 0,01$) и метопролола ($p < 0,05$). Прием дилтиазема и бетаксолола также сопровождался тенденцией к увеличению ЭСГ ($p < 0,1$).

При анализе пола, возраста, ИМТ пациентов, продолжительности анамнеза АГ и шкал опросника КЖ были отобраны только II, V и VI шкалы опросника — положительная корреляция ($p < 0,05$), свидетельствующие, что высокие работоспособность, психологические способности и социальное самочувствие повышают вероятность СНЛ АГ. С другими факторами, рассматривавшимися в качестве вероятных предикторов СНЛ АГ, достоверные корреляции отсутствовали, но отмечалась тенденция к отрицательной связи ЭСГ с возрастом и положительной с мужским полом.

Таблица 5

Предикторы СНЛ АГ во II ч. исследования

Группа признаков	Признак	Коэффициент корреляции (r) с ЭСГ		
		СаАД	ДаАД	аАДср
Общие характеристики больных	Возраст	-0,23*	нд	нд
	ИМТ	0,48*	нд	нд
	Предшествующая АГТ	-0,23*	нд	нд
	Употребление алкоголя	-0,23*	нд	-0,24*
АД	оСАД — кСАД > 0	0,56***	нд	0,28*
	Индекс Соколова-Лайона	нд	0,27*/нд	0,28**/нд
	Корнельский вольтажный критерий	нд/0,32**	нд	нд/0,24*
ЭКГ-критерии ГЛЖ	Корнельское произведение	нд/0,33**	нд/0,22*	нд/0,29**
	Индекс Gubner	нд	нд	нд/0,22*
	Шкалы Ромхильд-Эстес	нд	нд	нд
Шкалы опросника КЖ	I	нд	нд	0,37*
	IV	нд	нд	0,28*

Примечание: аАДср — среднее амбулаторное АД, оСАД — кСАД — разность между систолическим кАД, измеренным в ортостазе и в положении больного сидя; в разделе ЭКГ-критерии ГЛЖ показатель корреляции до знака “/” отражает связь с абсолютным значением индекса, после знака “/” — с фактом наличия ГЛЖ по показателю данного индекса; *** — $p < 0,001$, ** — $p < 0,01$, * — $p < 0,05$, нд — корреляция не достоверна.

Во II ч. показатели СМАД в качестве предикторов СНЛ АГ не рассматривались; оценивались демографические, клинические и анамнестические сведения, ЭКГ-критерии ГЛЖ и показатели КЖ (> 40 признаков). Значимые результаты представлены в таблице 5.

Таким образом, СНЛ АГ вероятно при наличии повышенного ИМТ; уровне САДкл в ортостазе, превышающем показатель САДкл, традиционно измеряемого в положении больного сидя; наличии признаков ГЛЖ по Корнельскому произведению, Корнельскому вольтажному критерию, индексу Gubner и относительно высокому индексу Соколова-Лайона. Также феномен СНЛ АГ более характерен для лиц с относительно хорошим физическим самочувствием и повышенным уровнем негативного психоэмоционального самочувствия вне медицинского учреждения — шкалы I и IV опросника КЖ. Напротив, СНЛ АГ менее вероятно у лиц старшего возраста; при наличии в прошлом регулярной АГТ; умеренном потреблении алкоголя.

Обсуждение

Положение о том, что показатели СМАД точнее по сравнению с традиционными клиническими измерениями АД отражают объективное состояние больного АГ в отношении ПОМ АГ [19], риска ССО является общепринятым. Это утверждение основано на возможности метода СМАД объективнее определять истинный уровень АД. Существующее мнение о том, что достижение целевого уровня кАД у больного АГ является эквивалентом эффективной АГТ, в ряде случаев не вполне точно, т. к. при данном подходе к ведению больных из внимания врача исключается гр пациентов с изолированным повышением аАД (СНЛ АГ). Отсутствие достижения целевых показателей аАД на фоне АГТ обуславливает у пациентов высокий риск

ССО (таблица 6). Однако контроль показателей аАД все еще недостаточно широко используется в практическом здравоохранении. Это относится в первую очередь к СКАД, как менее затратному и более удобному для больного методу. В то же время СМАД в данном аспекте является более чувствительным методом регистрации аАД [20], но более трудоемким и затратным, требующим дифференцированного назначения. Изучение распространенности и предикторов феномена СНЛ АГ позволяет точнее прогнозировать вероятность СНЛ АГ у пациента, получающего АГТ, и своевременно, по показаниям, рекомендовать контроль аАД.

Однако, факт, что величина кАД в некоторых случаях неточно отражает эффективность проводимой АГТ, не отменяет важности и необходимости контроля АД традиционным способом, т. к. оптимальный антигипертензивный эффект заключается в достижении целевых значений как кАД, так и аАД [19].

В таблице 6 представлены несколько крупных исследований, посвященных скрытой АГ. Большинство из них изучало смешанные гр больных как принимающих, так и не принимающих АГП. Те работы, в которых оценивали СНЛ АГ в “чистом виде” показали, что частота феномена составляет от 9,4 % [25] до 17,0 % [10]. Подобные результаты получены в I ч. представленной работы (таблица 2).

Во II ч. исследования частота феномена СНЛ АГ оказалась существенно выше (таблица 4), что обусловлено, преимущественно, дизайном протокола II ч., предусматривавшего более частые визиты (не менее 3 раз в мес.) пациентов в медицинское учреждение для контроля уровня кАД (подтверждено в дополнительном дисперсионном анализе, учтывавшем, помимо фактора последнего визита, пол, возраст и прием АГП).

Относительный риск ССО при скрытой АГ по сравнению с нормой [4]

	АГТ*	Распространенность САГ, %	Относительный риск	ДИ
Bjorklund et al., 2003** [21]	нет	12,0	2,77	1,15-6,68
Ohkubo et al., 2005** [22]	да/нет	16,6	2,13	1,38-3,29
Hansen et al., 2006** [23]	да/нет	12,4	1,52	0,91-2,54
Mancia et al., 2006** ° [24]	да/нет	9,9	2,34	0,97-6,06
Bobrie et al., 2004 [25]	да	9,4	2,06	1,22-3,47
Fagard et al., 2005 [26]	да/нет	8,6	1,51	0,58-3,95
Pierdominico et al., 2005 [10]	да	17,0	2,28	1,10-4,70

Примечание: * — в столбце отмечено наличие (“да”) или отсутствие (“нет”) АГТ; ** — популяционные исследования (другие исследования когортные); ° — в исследовании использовался самоконтроль АД, в остальных — СМАД; САГ — скрытая АГ; ДИ — доверительный интервал.

Результаты измерений клАД обладают более низкой воспроизводимостью по сравнению с показателями аАД в связи с регрессией к среднему при повторных измерениях. Несколько работ, посвященных скрытой АГ, подтверждают, что при повторном обследовании той же гр. лиц частота феномена может расти за счет спонтанной нормализации клАД при сохранении повышенного уровня аАД у некоторых больных [3,6,27]. Эти особенности динамики результатов клинических измерений АД являются не только ограничением исследований перекрестного дизайна, но и клинической проблемой, т. к. до настоящего времени в качестве основного критерия эффективности АГТ, в т.ч. в повседневной врачебной практике, используются показатели клАД.

Более высокая частота СНЛ АГ во II ч., помимо указанных выше причин, также обусловлена и различиями больных 2 ч. работы по возрасту и ИМТ, оказавшимися предикторами СНЛ АГ во II ч. (таблица 1, 5). Также пациенты II ч. исследования имели более высокие исходные показатели среднесуточных значений аАД, особенно ДаАД, и именно целевые значения среднего ДаАД₂₄ не были достигнуты при лечении обоими препаратами у этой гр. больных, несмотря на существенное снижение аАД до пограничных значений.

Полученные во II ч. работы результаты в отношении частоты СНЛ АГ не являются “экстраординарными”: в некоторых исследованиях частота СНЛ АГ была также весьма высока и составляла > 60 %, несмотря на то, что эти работы представляли собой одномоментные наблюдения [9,28,29].

Изучение различных АГП в качестве возможных предикторов СНЛ АГ, безусловно, имеет практическое значение. Выявление связи СНЛ АГ с лечением АК амлодипином и β-АБ метопрололом (также, возможно, дилтиаземом и бетаксололом), по-видимому, обусловлено механизмом действия препаратов и их фармакодинамикой у изучаемой категории больных АГ. Существующие сведения о том, что для ГБХ не характерно лечение АК [30], косвенно подтверждают полученные результаты, если принять, что СНЛ АГ является состоянием “диаметрально противоположным” ГБХ на лечении по соотношению показателей клАД и аАД.

ложным” ГБХ на лечении по соотношению показателей клАД и аАД.

Предикторами скрытой АГ в научных публикациях наиболее часто отмечают мужской пол, относительно молодой возраст, курение (по данным мета-анализа [8] предиктор с наибольшей доказательной базой), упоминаются также социально-психологические факторы. Установленные в представленной работе предикторы СНЛ АГ, за исключением возраста больных, несколько иные, в т.ч. не получено данных о взаимосвязи СНЛ АГ с курением. Такие результаты обусловлены большим по сравнению с эпидемиологическими исследованиями количеством рассматриваемых признаков и исходными характеристиками больных.

Одним из самых статистически значимых предикторов СНЛ АГ в исследовании оказалась положительная разность между уровнем САД, измеренным в ортостазе и клСАД, которое измерялось стандартно в положении больного сидя. Этот показатель, наряду с таким предиктором как Вар СаАД₂₄, по-видимому, свидетельствуют о более выраженных нарушениях вегетативной регуляции и механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы, а также, вероятно, о специфических патофизиологических и патогенетических механизмах формирования АГ у пациентов с СНЛ АГ по сравнению с больными, имеющими оптимальный эффект лечения. Выявление в числе предикторов СНЛ АГ повышенного ИМТ и ряда ЭКГ-критериев ГЛЖ подтверждает, что больные со СНЛ АГ могут иметь более неблагоприятное течение заболевания, связанное с повышенным риском ССО. На основании характера целого ряда выявленных предикторов феномена следует полагать, что пациенты с СНЛ АГ, представляют собой контингент больных, требующих такого же пристального внимания, как и пациенты с неэффективной АГТ в целом.

Ограничением описанного в статье исследования является определение предикторов феномена СНЛ АГ на основании анализа ЭСГ. Однако такой методический подход представляется оправданным при

относительно небольшом числе наблюдений, как в данной работе, и уже применялся в некоторых зарубежных исследованиях [18,31].

Выводы

Частота феномена СНЛ АГ существенно варьирует у разных гр. больных и зависит не только от ряда характеристик пациентов, но и от дизайна протокола исследования или частоты визитов к врачу для контроля уровня КЛАД.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации. ВНОК. Москва 2009; 528 с.
2. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007; 30: 479-88.
3. Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.
4. Fagard RH, Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25: 2193-8.
5. Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности антигипертензивной терапии. Нижний Новгород: ДЕКОМ 2006; 48 с.
6. Bobrie G, Clerson P, Cuchet A, et al. Prevalence and mechanism of masked hypertension: the ol mesures survey. *Arch Mal Coer Vaiss* 2006; 99: 760-3.
7. Pierdomenico SD, Cuccurillo F, Mezzetti A. Masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006; 19: 873-4.
8. Verberk WJ, Kessels AGH, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21: 969-75.
9. Andalib A, Akhtari S, Pharmd RR. Determinants of Masked Hypertension in Hypertensive Patients Treated in a Primary Care Setting *Intern Med J* 2010 Dec 1. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02407.x.
10. Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1422-8.
11. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
12. Kario K. Early morning risk management in hypertension. *Current Medicine Group Ltd* 2005; 68 pp.
13. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc Sci Med* 1989; 29(3): 463-8.
14. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8(2): 61-76.
15. Pewsner D., Egger M., Battaglia M, et al. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7622): 711.
16. 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.
17. SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC: SAS Institute Inc. 1985. 956 pp.
18. Verberk WJ, Thien T, Kroon AA, et al. Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20 (12): 1266-7.
19. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
20. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, et al. Home blood pressure measurements will not replace 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2009; 54: 188-95.
21. Bjrklund K, Lind L, Andren B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297-302.
22. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, et al. Prognosis of "Masked" Hypertension and "White-Coat" Hypertension Detected by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. 10-Year Follow-up from the Ohasama Study. *JACC* 2005; 46: 508-15.
23. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hipertens* 2006; 19: 243-50.
24. Mancia G, Facchetti R, Bombelli, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-53.
25. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9.
26. Fagard RF, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.
27. Ben-Dov IZ, Ben-Arie L, Mekler J, Bursztyn M. In clinical practice, masked hypertension is as common as isolated clinic hypertension: predominance of younger men. *Am J Hypertens* 2005; 18: 589-93.
28. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res* 2006; 29: 679-86.
29. Kotovskaya Y, Bagmanova N, Kobalava Zh. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in treated inpatients. *J Hypertens* 2006; Vol 25 (suppl 2): S300.
30. Pierdomenico SD, Lappena D, Tommaso R, et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true non-responder hypertension. *Blood Press Monit* 2006; 11: 303-7.
31. Schilacci G, Verdecchia P, Sacchi N, et al. Clinical relevance of office underestimation of usual blood pressure in treated hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 13 (5 Pt 1): 523-8.

Поступила 11/03-2011