

DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.49-54

Роль уровня артериального давления и параметров жесткости сосудистой стенки в прогнозировании развития феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии

О.О.Михайлова[✉], Е.М.Елфимова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]ox.mik@mail.ru

Цель исследования – оценить роль уровня артериального давления (АД) и параметров жесткости сосудистой стенки на фоне приема исходно эффективной антигипертензивной терапии (АГТ) в развитии феномена «ускользания» ее эффективности.

Материалы и методы. Проанализированы данные 102 больных с гипертонической болезнью 1–3-й степени, I–II стадии. Всем пациентам в течение 2–3 нед до начала наблюдения в исследовании проводился подбор АГТ (период подбора). В конце периода подбора терапии оценивалась эффективность последней посредством клинического измерения АД (целевые значения менее 140/90 мм рт. ст.) и проведения суточного мониторирования АД (целевые значения среднесуточного АД <130/80 мм рт. ст.). В исследование включались только те пациенты, у которых на фоне приема 2–3 антигипертензивных препаратов в конце периода подбора терапии были достигнуты целевые значения клинического и среднесуточного АД. В начале наблюдения на фоне эффективной АГТ оценена каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны при проведении апplanationционной тонометрии. С целью своевременной диагностики феномена «ускользания» эффективности АГТ через 1, 3 и 6 мес после включения всем пациентам повторно проведены клинические измерения АД и суточное мониторирование АД.

Результаты. За 6 мес наблюдения сформированы 2 группы больных: 1-я – 34 пациента с развившимся феноменом «ускользания» эффективности АГТ; 2-я – 68 человек со стабильно контролируемым течением АГ.

В 1-й группе на фоне приема эффективной АГТ в начале наблюдения определены более высокие значения следующих показателей: клинического систолического АД (САД) (125,2±11,3 мм рт. ст. против 119,7±11,7 мм рт. ст.; $p=0,021$), среднесуточного САД (128,0±3,3 мм рт. ст. против 121,2±7,4 мм рт. ст.; $p=0,000$), среднедневного САД (131,6±4,9 мм рт. ст. против 125,3±8,5 мм рт. ст.; $p=0,000$), средненочного САД (120,4±8,5 мм рт. ст. против 111,8±8,6 мм рт. ст.; $p=0,000$), среднесуточного пульсового АД (50,2±4,8 мм рт. ст. против 44,2±7,6 мм рт. ст.; $p=0,000$), среднесуточного значения индекса жесткости плечевой артерии – ASI (161,9±28,3 мм рт. ст. против 142,2±24,5 мм рт. ст.; $p=0,000$), каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (11,6±2,5 м/с против 10,5±2,3 м/с; $p=0,029$).

В однофакторных моделях логистической регрессии все показатели продемонстрировали свое предиктивное значение в развитии феномена «ускользания» эффективности АГТ. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, включившего каротидно-фemorальную скорость распространения пульсовой волны более 10,8 м/с, среднесуточное значение ASI >137, среднесуточное САД >124 мм рт. ст. и среднесуточное пульсовое АД >46 мм рт. ст., единственным независимым предиктором оказался среднесуточный уровень САД >124 мм рт. ст. на фоне эффективной АГТ в начале наблюдения (отношение шансов 19,1, 95% доверительный интервал 3,6–101,8; $p=0,0004$).

Заключение. Уровень АД и показатели жесткости сосудистой стенки, определенные на фоне эффективной АГТ в начале наблюдения, являются предикторами развития феномена «ускользания» и могут быть использованы для прогнозирования эффективности и необходимой частоты коррекции назначенной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, феномен «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии.

Для цитирования: Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рогоза А.Н. Роль уровня артериального давления и параметров жесткости сосудистой стенки в прогнозировании развития феномена ускользания эффективности антигипертензивной терапии Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 49–54. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.49-54

Blood pressure level and vessel wall stiffness parameters role in antihypertensive therapy escape phenomena development prognosis

[Original article]

О.О.Михайлова[✉], Е.М.Елфимова, А.Ю.Литвин, А.Н.Рогоза

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]ox.mik@mail.ru

For citation: Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Rogozha A.N. Blood pressure level and vessel wall stiffness parameters role in antihypertensive therapy escape phenomena development prognosis. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 49–54. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.49-54

Abstract

The aim of the study was to evaluate blood pressure (BP) level and vessel wall stiffness parameters role in antihypertensive therapy (AHT) escape phenomena development on the background of primarily effective AHT use.

Materials and methods. Data from 102 patients with arterial hypertension level 1–3, stage I–II were analyzed. All patients underwent individual AHT adjustment for 2–3 weeks (adjustment period). At the end of the adjustment period the therapy effectiveness was evaluated with clinical BP measurement (target BP values less than 140/90 mm hg) and 24-hour BP monitoring (target daily BP values less than 130/80 mm hg). The study included only those patients who reached target clinical and daily BP values on the background of 2–3 antihypertensive drugs use at the end of the adjustment period. At the beginning of the observation period after effective AHT was used carotid-femoral pulse wave velocity was evaluated with applanation tonometry. For the purpose of timely escape phenomena diagnosis clinical BP measurement and 24-hour BP monitoring were performed in 1, 3, and 6 months after the trial start in all patients.

Results. After 6 months of observation patients were divided in 2 groups: group 1 included 34 patients with AHT escape phenomena, group 2 – 68 patients with stable, controlled AH.

In group 1 on the background of effective AHT use at the beginning of observation higher levels of following measures were observed: clinical systolic BP (SBP) (125.2±11.3 mm hg vs. 119.7±11.7 mm hg, $p=0,021$), daily SBP (128.0±3.3 mm hg vs. 121.2±7.4 mm hg, $p=0,000$), daily average SBP (131.6±4.9 mm hg vs. 125.3±8.5 mm hg, $p=0,000$), night average SBP (120.4±8.5 mm hg vs. 111.8±8.6 mm hg, $p=0,000$), daily pulse BP 50.2±4.8 mm hg vs. 44.2±7.6 mm hg, $p=0,000$), daily mean brachial artery stiffness index – ASI (161.9±28.3 mm hg vs. 142.2±24.5 mm $p=0,000$), carotid-femoral pulse wave velocity (11.6±2.5 m/s vs. 10.5±2.3 m/s, $p=0,029$).

In single-factor logistic regression models all these measures were shown to have predictive value in AHT escape phenomena development. According to multifactor logistic regression analysis that included carotid-femoral pulse wave velocity more than 10.8 m/s, daily mean ASI >137, daily SBP >124 mm hg, and daily pulse BP >46 mm hg, the only independent predictor on the background of effective AHT at the beginning of the observation was daily SBP >124 mm hg (odds ratio 19.1, 95% confidence interval 3.6–101.8; $p=0,0004$).

Conclusion. BP level and artery stiffness index measured on the background of effective AHT at the beginning of the observation are predictors for escape phenomena development and can be used for effectiveness and required frequency of therapy management prognosis.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, antihypertensive therapy escape phenomena.

Введение

В настоящее время важность достижения целевого уровня артериального давления (АД) неоспорима, поскольку артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. В то же время результаты недавних эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии адекватного контроля АД у подавляющего числа больных АГ. Так, в международном исследовании 2016 г. [2], включившем 90 государств, было определено, что в странах с высоким уровнем дохода среди всех больных АГ осведомленность о наличии заболевания составляет 67,0%, 55,6% получают терапию, и лишь у 28,4% пациентов отмечено контролируемое течение АГ. По результатам отечественного исследования ЭССЕ-РФ [3] в России осведомлены о наличии АГ 67,5% мужчин и 78,9% женщин, а эффективное лечение получают лишь 41,4% мужчин и 53,5% женщин, страдающих заболеванием.

К причинам неадекватного контроля АГ традиционно относят следующие: несоблюдение пациентом назначений врача, недооценку больными важности контроля АД, изначально некорректно подобранную антигипертензивную терапию (АГТ) или неэффективность отдельных групп препаратов у определенных больных, неэффективную работу сферы профилактической медицины и др. [4, 5].

Помимо этого, нередко неэффективность АГТ развивается постепенно, через неопределенный промежуток времени после начала ее приема. В последнем случае речь идет о феномене «ускользания» – состоянии неконтролируемого течения АГ на фоне АГТ, прием которой исходно приводил к достижению целевых значений АД [6]. Впервые феномен «ускользания» был описан отечественным ученым В.И.Маколкиным, который указывал на монотерапию АГ как на одну из основных причин развития данного феномена [7]. Тем не менее он также отметил, что, вероятно, существуют и другие причины, обуславливающие развитие феномена «ускользания» эффективности АГТ [8].

В последнее время существует ряд исследований, свидетельствующих о потенцирующем влиянии повышенной сосудистой жесткости на рост АД и, следовательно, ее негативном влиянии на течение АГ [9–12]. Кроме того, активно обсуждаются более низкие целевые цифры АД в отношении их влияния на развитие ССО, возникновение которых может быть обусловлено неконтролируемым течением АГ [13–15].

В настоящей работе мы рассмотрели состояние повышенной жесткости сосудистой стенки и исходный уровень АД на фоне приема АГТ как возможные предикторы развития феномена «ускользания».

Материалы и методы

В исследование включены 102 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) 1–3-й степени, I–II стадии (50 женщин, 52 мужчины). Всем участникам перед включением в исследование на протяжении 2–3 нед подбиралась АГТ (в объеме не менее 2 и не более 3 антигипертензивных препаратов). Главным критерием включения в исследование стало достижение целевых цифр АД на фоне приема подобранной комбинации АГТ: менее 140/90 мм рт. ст. по данным клинических измерений (тонометры Omron, Healthcare Co.Ltd., Япония) и среднесуточные значения менее 130/80 мм рт. ст. по данным суточного мониторирования АД – СМАД (аппараты BPLab, ООО «Петр Телегин», Россия). В случае недостижения целевых цифр АД на фоне приема 2–3 антигипертензивных препаратов (т.е. при неэффективной терапии) включение в исследование и дальнейшее наблюдение пациента не проводились.

После завершения периода подбора на фоне приема эффективной АГТ в начале наблюдения проведена оценка жесткости сосудистой стенки путем измерения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) методом апplanationной тонометрии (аппарат SphygmoCor, AtCor Medical, Австралия). Ряд параметров структурно-функ-

ционального состояния сосудистой стенки оценен также при углубленном анализе данных СМАД, использовании программного обеспечения BPLab. К последним относятся: среднесуточное значение индекса жесткости плечевой артерии (АСI), среднесуточное пульсовое АД (ПАД).

Дальнейший период наблюдения составил 6 мес, в течение которых проведены врачебные осмотры: через 1, 3 и 6 мес после включения – с целью выявления/исключения феномена «ускользания», за который принято превышение пороговых значений АД (клиническое АД > 140/90 мм рт. ст. и среднесуточное АД > 130/80 мм рт. ст.) на фоне приема ранее подобранной АГТ, исходно приводившей к достижению целевых цифр АД.

Таким образом, из 102 пациентов у 34 был диагностирован феномен «ускользания» эффективности АГТ (1-я группа, n=34). Остальные 68 больных продемонстрировали стабильно контролируемое течение АГ на фоне подобранной терапии (2-я группа, n=68).

Приверженность больных лечению оценивалась по данным опроса при каждом посещении врача, а также при подсчете блистеров от принятых антигипертензивных препаратов. Впоследствии оценивалось количество дней с правильным приемом препарата. Степень приверженности лечению рассчитывалась по формуле:

$$\text{Приверженность лечению} = \frac{\text{количество дней с правильным приемом препаратов}}{\text{количество дней наблюдения}} \times 100\%.$$

Больные считались хорошо приверженными лечению при значении указанного показателя более 85%. В случае выявления низкой приверженности терапии на любом этапе наблюдения больные исключались из исследования. Дальнейший сбор и анализ данных исключенных пациентов не проводился.

Статистическая значимость различий оценивалась с использованием непарного t-критерия Стьюдента (уровень достоверности $p < 0,05$) или непараметрического U-критерия Манна–Уитни, в зависимости от типа распределения параметров. Предиктивное значение отдельных показателей оценено в одно- и многофакторных моделях логистической регрессии. Пороговые значения показателей-предикторов вычислены при построении ROC-кривых.

Результаты

Данные общеклинического обследования

Группы не различались по полу, возрасту, длительности ГБ, комплаенсу, статусу курения, анамнезу ранних сердечно-сосудистых заболеваний ближайших родственников. Также не было выявлено различий между группами по таким характеристикам, как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, наличие/отсутствие дислипидемии и гипергликемии натощак. В то же время определено различие между группами по степени АГ: в 1-й группе выявлено статистически значимо больше пациентов с 3-й степенью АГ в сравнении со 2-й группой (табл. 1).

Оценка уровня АД и параметров жесткости сосудистой стенки

При межгрупповом сравнении уровня АД, определенного различными методами, и значений показателей жесткости сосудистой стенки выявлен ряд статистически значимых различий. В 1-й группе определены более высокие значения следующих показателей, зарегистрированных в начале наблюдения на фоне эффективной АГТ: клинического систолического АД (САД); среднесуточного (24-САД), среднедневного (Д-САД) и средненочного (Н-САД); среднесуточного ПАД (24-ПАД); среднесуточного индекса жесткости плечевой артерии ASI (24-ASI); кфСРПВ. Уровни диастолического АД (ДАД), определенные различными методами измерения, не различались между группами (табл. 2).

При оценке результатов сравнительного анализа данных были выбраны отдельные показатели в качестве возможных предикторов феномена «ускользания». Для этих показателей

Таблица 1. Данные общеклинического обследования

	1-я группа	2-я группа
Пол, абс.:		
• мужчины	20	32
• женщины	14	36
Возраст, лет:		
• мужчины	56,1±8,6	53,2±10,2
• женщины	53,3±9,7	49,3±9,7
	60,0±4,8	56,8±9,4
Длительность ГБ, годы	13,0 [7,0; 16,0]	10,0 [4,5; 17,5]
Степень АГ, %:		
- 1-2-я	20,6*	44,1
- 3-я	79,4*	55,9
Приверженность лечению, %	89,2±3,8	90,2±5,0
Количество таблеток в сутки (в том числе фиксированные комбинации)	1,9±0,69	1,9±0,73
Курение, %	17,6	20,6
Отягощенный семейный анамнез, %	61,7	60,3
ИМТ, кг/м ²	31,0±4,0	29,8±3,8
Окружность талии, см	100,1±3,4	98,4±5,2
Дислипидемия, %	82,3	80,8
Гипергликемия натощак, %	32,3	20,6

*Здесь и в табл. 2: статистически значимое различие между группами (уровень достоверности $p < 0,05$).

Таблица 2. Уровень АД и показатели жесткости сосудистой стенки на фоне эффективной АГТ в начале наблюдения

	1-я группа	2-я группа
Клиническое САД, мм рт. ст.	125,2±11,3*	119,7±11,7
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	74,9±10,3	73,8±10,3
Данные СМАД		
24-САД	128,0±3,3*	121,2±7,4
Д-САД	131,6±4,9*	125,3±8,5
Н-САД	120,4±8,5*	111,8±8,6
24-ДАД, мм рт. ст.	77,7±4,8	76,5±6,3
24-ПАД, мм рт. ст.	50,2±4,8*	44,2±7,6
24-ASI	161,9±28,3*	142,2±24,5
Данные аппланационной тонометрии		
кфСРПВ, м/с	11,6±2,5*	10,5±2,3

Таблица 3. Результаты однофакторных логистических регрессионных анализов с пороговыми значениями показателей-предикторов

	Чувствительность, %	Специфичность, %	Однофакторная модель
Клиническое САД > 128 мм рт. ст.	47,1	79,4	ОШ 3,43 (95% ДИ 1,39–8,47; $p=0,007$)
24-САД > 124 мм рт. ст.	94,1	61,1	ОШ 25,81 (95% ДИ 5,6–119,1; $p=0,00002$)
Д-САД > 125 мм рт. ст.	90,9	54,8	ОШ 12,14 (95% ДИ 3,29–44,77; $p=0,0001$)
Н-САД > 110 мм рт. ст.	84,9	54,8	ОШ 6,51 (95% ДИ 2,34–18,00; $p=0,0002$)
24-ПАД > 46 мм рт. ст.	81,8	58,5	ОШ 6,33 (95% ДИ 2,27–17,6; $p=0,0003$)
24-ASI > 137	81,8	51,6	ОШ 4,88 (95% ДИ 1,72–13,43; $p=0,002$)
кфСРПВ > 10,8 м/с	67,6	58,8	ОШ 2,98 (95% ДИ 1,24–7,17; $p=0,01$)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

построены ROC-кривые и определены пороговые значения, с использованием которых впоследствии построены одно- и многофакторные модели логистической регрессии. В однофакторных логистических регрессионных анализах выявлен следующий ряд показателей-предикторов развития феномена «ускользания» эффективности АГТ: клиническое САД > 128 мм рт. ст., 24-САД > 124 мм рт. ст., Д-САД > 125 мм рт. ст., Н-САД > 110 мм рт. ст., 24-ПАД > 46 мм рт. ст., 24-ASI > 137, кфСРПВ > 10,8 м/с (табл. 3).

С целью определения наиболее сильного предиктора феномена «ускользания» проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. В модели логистической регрессии, включившей пороговые значения 24-САД, 24-ПАД, 24-ASI, кфСРПВ, единственным независимым предиктором развития феномена «ускользания» эффективности АГТ в первые 6 мес ее приема оказался среднесуточный уровень САД > 124 мм рт. ст. (табл. 4), чувствительность теста – 65,1%, специфичность – 90,4%.

Таблица 4. Сравнение одно- и многофакторной моделей логистической регрессии при анализе данных пороговых значений показателей-предикторов развития феномена «ускользания»

	Однофакторная модель	Многофакторная модель
24-САД>124 мм рт. ст.	ОШ 25,8, (95% ДИ 5,6–119,1; $p=0,00002$)	ОШ 19,1, (95% ДИ 3,6–101,8; $p=0,0004$)
24-ПАД>46 мм рт. ст.	ОШ 6,33, (95% ДИ 2,27–17,6; $p=0,0003$)	ОШ 1,09, (95% ДИ 0,3–4,6; $p=0,9$)
24-АС1>137	ОШ 4,88, (95% ДИ 1,72–13,43; $p=0,002$)	ОШ 1,9, (95% ДИ 0,5–7,7; $p=0,31$)
кфСРПВ>10,8 м/с	ОШ 2,98, (95% ДИ 1,24–7,17; $p=0,01$)	ОШ 1,8 (95% ДИ 0,6–5,6; $p=0,27$)

Обсуждение

Уровень АД является важнейшим критерием, определяющим тяжесть и прогноз АГ [1], что подчеркивает необходимость достижения целевых цифр АД. Феномен «ускользания» эффективности АГТ остается малоизученным и в то же время существенным фактором, вносящим вклад в бремя неконтролируемого течения АГ [8]. В настоящее время существует крайне ограниченное количество работ, посвященных изучению причин феномена «ускользания» [7, 8]. Тем не менее результаты исследований, свидетельствующие о снижении сердечно-сосудистого риска при достижении более низких целевых цифр АД, а также описывающие значимость повышенной сосудистой жесткости в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, позволяют предположить предиктивную роль этих факторов в развитии феномена «ускользания».

В работе SPRINT (n=9361) оценено значение разного уровня клинического САД в предупреждении развития крупных ССО. В группе со средним уровнем клинического САД 121,4 мм рт. ст. выявлена более низкая частота первичной конечной точки (1,65% в год против 2,19%; относительный риск – ОР 0,75, 95% ДИ 0,64–0,89; $p<0,001$) и ниже общая смертность (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90; $p=0,003$) по сравнению с группой со средним уровнем клинического САД 136,2 мм рт. ст. [16].

В другом исследовании [14] проанализированы данные больных АГ и сахарным диабетом типа 2. При сравнении двух групп – со средним клиническим САД 119,3 и 133,5 мм рт. ст. – не было определено различий по достижению комбинированной первичной конечной точки. В то же время риск развития инсультов был выше в группе со средним клиническим САД 133,5 мм рт. ст. (для фатальных событий – ОР 0,59, 95% ДИ 0,39–0,89; $p=0,01$; для нефатальных – ОР 0,63, 95% ДИ 0,41–0,96; $p=0,03$).

В нашем исследовании в группе с феноменом «ускользания» был определен более высокий уровень клинического САД на фоне эффективной АГТ в начале наблюдения по сравнению с группой больных со стабильно контролируемым течением АГ (125,2±11,3 против 119,7±11,7; $p<0,05$). При оценке предиктивной роли уровня клинического САД определено, что шансы развития феномена «ускользания» в ближайшие 6 мес возрастают при клиническом САД>128 мм рт. ст. на фоне приема эффективной АГТ (ОШ 3,43, 95% ДИ 1,39–8,47; $p=0,007$).

В российских и европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1, 17] уровень клинического АД остается ведущим методом диагностики и контроля эффективности лечения АГ. Последнее объясняется формированием рекомендаций на основе крупномасштабных исследований, в которых клиническое измерение АД, являясь «золотым стандартом» диагностики, превалировало над остальными.

Тем не менее, несмотря на ведущую роль клинической оценки уровня АД, данный метод представляет собой единичные измерения, проведенные в ограниченный промежуток времени на приеме у врача, что обуславливает низкую информативность метода [18–20]. Кроме того, клиническое измерение АД не позволяет диагностировать гипертонию «белого халата», или маскированную АГ [21].

Метод СМАД лишен описанных ограничений диагностики. В современной литературе есть ряд работ, результаты которых свидетельствуют о более высокой клинической ценности дан-

ных СМАД по сравнению с клиническими измерениями АД [22–24]. Кроме того, исследования, в которых оценивали предиктивную значимость данных СМАД, показывают, что уровни АД, определенные методом суточного мониторирования, являющиеся предикторами сердечно-сосудистых событий, даже при поправке на известные факторы риска, включая уровень клинического АД [25–27].

В одну из работ [25] были включены пациенты с ГБ, принимающие АГТ (n=1963, средняя продолжительность наблюдения – 5 лет). По результатам модели пропорциональных рисков Кокса с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, сахарный диабет, уровень общего холестерина, прием статинов, ИМТ, сердечно-сосудистые события в анамнезе, уровень клинического АД, более высокие уровни САД и ДАД по данным СМАД оказались независимыми факторами риска ССО. Скорректированный ОР ССО при увеличении САД на 1 стандартное отклонение составил: 1,34 (95% ДИ 1,11–1,62) – для среднесуточных значений, 1,30 (95% ДИ 1,08–1,58) – средненедельных, 1,27 (95% ДИ 1,07–1,57) – средненочных значений САД. Соответствующие ОР развития ССО при увеличении ДАД на 1 стандартное отклонение: 1,21 (95% ДИ 1,01–1,46), 1,24 (95% ДИ 1,03–1,49) и 1,18 (95% ДИ 0,98–1,40).

В другом исследовании [22], включившем 790 больных АГ (среднее время наблюдения – 3,7 года), было определено, что достижение целевых цифр АД по данным СМАД (среднедневное – менее 135/85 мм рт. ст.) является независимым предиктором более низкого риска ССО (ОР 0,36, 95% ДИ 0,18–0,70; $p=0,003$). В свою очередь, клинический уровень АД не показал предиктивной значимости в отношении развития ССО (ОР 0,63; 95% ДИ 0,31–1,31; $p>0,05$).

Ссылаясь на результаты описанных исследований, в нашей работе показатели АД, определенные методом СМАД, были рассмотрены в качестве возможных предикторов феномена «ускользания» эффективности АГТ. Так же как и в отношении клинических измерений АД, по результатам обработки данных СМАД более высокий уровень САД выявлен в группе с феноменом «ускользания» (24-САД: 128,0±3,3 мм рт. ст. против 121,2±7,4 мм рт. ст.; $p<0,05$; Д-САД: 131,6±4,9 мм рт. ст. против 125,3±8,5 мм рт. ст.; $p<0,05$; Н-САД: 120,4±8,5 мм рт. ст. против 111,8±8,6 мм рт. ст.; $p<0,05$). В однофакторных моделях логистической регрессии определено, что при среднесуточном САД>124 мм рт. ст. на фоне АГТ ОШ составило 25,8 (95% ДИ 5,6–119,1; $p=0,00002$), среднедневном САД>125 мм рт. ст. ОШ 12,14 (95% ДИ 3,29–44,77; $p=0,0001$), средненочном САД>110 мм рт. ст., ОШ 6,5 (95% ДИ 2,34–18,00; $p=0,0002$). При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа, включившего среднесуточные значения САД и ПАД, среднесуточное значение индекса жесткости плечевой артерии ASI, кфСРПВ, единственным независимым предиктором феномена «ускользания» оказался среднесуточный уровень САД>124 мм рт. ст. на фоне приема эффективной АГТ в начале наблюдения (ОШ 19,1, 95% ДИ 3,6–101,8; $p=0,0004$).

Таким образом, усредненные значения САД по данным СМАД не только продемонстрировали свою предиктивную роль в отношении развития феномена «ускользания», но и оказались более сильными предикторами в сравнении с прогностической значимостью клинического САД. Как было описано выше, в исследованиях, оценивавших предиктивную

роль данных СМАД и клинического АД в отношении риска ССО, наиболее сильным предиктивным значением также обладали данные СМАД [25–27]. Последнее еще раз свидетельствует о необходимости проведения дальнейших работ, направленных на выявление целевых цифр АД, определяемых методом СМАД [17]. В свою очередь, уровни ДАД, полученные в нашем исследовании как при клиническом измерении, так и при СМАД, статистически значимо не различались между группами и не имели предиктивного значения.

Помимо оценки влияния уровня АД на развитие феномена «ускользания» эффективности АГТ в нашей работе в качестве возможных предикторов данного феномена также были рассмотрены показатели жесткости сосудистой стенки.

В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. [1] сосудистая стенка отнесена к органам-мишеням, а в качестве критерия ее субклинического поражения рекомендовано значение кфСРПВ >10,0 м/с. В рекомендациях American Heart Association 2015 г. [28] описано, что измерение жесткости сосудистой стенки предоставляет дополнительную информацию, влияющую на оценку риска ССО (класс IIa, уровень доказательности А). Большое количество исследований свидетельствует в пользу того, что кфСРПВ является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [29–35]. По результатам нашей работы кфСРПВ не только оказалась выше в группе с феноменом «ускользания» (11,6±2,5 м/с против 10,5±2,3 м/с; $p < 0,05$), но и продемонстрировала свое предиктивное значение в отношении развития данного феномена (ОШ при кфСРПВ >10,8 м/с 2,98, 95% ДИ 1,24–7,17; $p = 0,01$).

Повышенный уровень ПАД, так же как и кфСРПВ, является одним из маркеров субклинического поражения органов-мишеней [1]. По результатам ряда работ ПАД оказался независимым предиктором ССО у больных АГ [36, 37], в связи с чем мы предположили наличие предиктивной роли данного показателя в отношении развития феномена «ускользания». Было определено, что уровень среднесуточного ПАД, определенный при СМАД на фоне эффективной АГТ, выше в группе с фе-

номеном «ускользания» (50,2±4,8 мм рт. ст. против 44,2±7,6 мм рт. ст.; $p < 0,05$), а при превышении порогового значения ПАД >46 мм рт. ст. шансы развития феномена «ускользания» возрастают в 6 раз (ОШ 6,33, 95% ДИ 2,27–17,6; $p = 0,0003$).

Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки был рассмотрен нами как возможный предиктор феномена «ускользания», а именно индекс жесткости плечевой артерии ASI. В настоящее время еще не существует работ, которые описывали бы клиническое применение индекса ASI при ведении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Тем не менее в ряде исследований была определена роль индекса ASI как дополнительного фактора, влияющего на оценку риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и ССО [38, 39]. Кроме того, определение данного показателя выполняется при СМАД [40], что в случае проведения данного мониторинга ввиду иных целей не требует каких-либо дополнительных затрат. В нашей работе выявлено, что при среднесуточном ASI >1,37 шансы развития феномена «ускользания» возрастают более чем в 4 раза (ОШ 4,88, 95% ДИ 1,72–13,43; $p = 0,002$).

Таким образом, по результатам нашей работы мы зафиксировали ряд показателей-предикторов феномена «ускользания» эффективности АГТ. Применение данных предикторов с учетом их пороговых значений позволит в дальнейшем добиваться стабильно контролируемого течения АГ – путем выявления больных группы риска феномена «ускользания» и своевременного проведения врачебных осмотров таких пациентов – с целью оценки эффективности и проведения коррекции АГТ. Согласно дизайну нашей работы подобные врачебные осмотры больных с предполагаемым феноменом «ускользания» должны проводиться через 1, 3 и 6 мес после подбора эффективной АГТ. Однако ввиду ограниченности выборки нашего исследования в реальной клинической практике данные осмотры, вероятно, потребуются проводить в иные сроки – с учетом особенностей течения АГ в отдельных клинических случаях и возможностей проведения данной работы со стороны амбулаторно-поликлинического звена.

Литература/References

1. Клинические рекомендации, разработанные экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, по диагностике и лечению артериальной гипертонии, 2013. / Клинические рекомендации, разработанные экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, по диагностике и лечению артериальной гипертонии, 2013. [in Russian]
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation* 2016; 134 (6): 441–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
3. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. / Bojcov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. Arterial'naya gipertonija sredi lic 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 4: 4–14. [in Russian]
4. Цагрейшвили Е.В. Метод самоконтроля артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии и повышения приверженности к лечению у больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. / Cagreishvili E.V. Metod samokontrolya arterial'nogo davleniya v ocenke effektivnosti antigipertenzivnoj terapii i povysheniya priverzhennosti k lecheniyu u bol'nyh arterial'noj gipertoniej v ambulatornyh usloviyah. Dis. ... kand. med. nauk. М., 2006. [in Russian]
5. Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 1524–4563.
6. Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Рогоза А.Н. Влияние модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на «ускользание» эффективности антигипертензивной терапии. *Терапевт. архив*. 2017; 89 (9): 10–4. DOI: 10.17116/terarkh201789910-14 / Mihajlova O.O., Litvin A.Yu., Rogozha A.N. Vliyaniye modifiziruemykh faktorov riska razvitiya serdечно-sosudistykh oslozhnenij na «uskol'zanie» effektivnosti antigipertenzivnoj terapii. *Terapevtich. arhiv*. 2017; 89 (9): 10–4. DOI: 10.17116/terarkh201789910-14 [in Russian]
7. Маколкин В.И. Современные принципы и тактика лечения гипертонической болезни. *Рос. мед. вестн.* 1997; 2 (1): 4–10. / Makolkin V.I. Sovremennye principy i taktika lecheniya gipertonicheskoy bolezni. *Ros. med. vestn.* 1997; 2 (1): 4–10. [in Russian]
8. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии – путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертонии. *PMЖ*. 2007; 16: 1238. / Makolkin V.I. Sovershenstvovanie kombinirovannoj terapii – put' k uluchsheniyu rezul'tatov lecheniya arterial'noj gipertonii. *PMZh*. 2007; 16: 1238. [in Russian]
9. Kaess BM, Rong J, Larson MG. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA* 2012; 308 (9): 875–81. DOI: 10.1001/2012.jama.10503
10. Takase H, Dohi Y, Toriyama T et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24 (6): 667–73.
11. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (14): 1377–83.
12. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34: 201–6.
13. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med* 2016; 374 (23): 2290–5. DOI: 10.1056/nejm1602668
14. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–85, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286
15. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New Engl J Med* 2016; 374: 2009–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175
16. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New Engl J Med* 2016; 374 (23): 2290–5. DOI: 10.1056/nejm1602668
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 31 (7): 1281–357.
18. Angeli F, Reboli G, Verdecchia P. Interpretation of ambulatory blood pressure profile: a prognostic approach for clinical practice. *J Hypertens* 2015; 33: 454–7.
19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–66.
20. Angeli F, Reboli G, Poltronieri C et al. Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12: 623–34.
21. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. Монография. М.: Атмосфера, 2014. / Chazova I.E., Danilov N.M., Litvin A.Yu. Refraktornaya arterial'naya gipertonija. *Monografiya*. М.: Atmosfera, 2014. [in Russian]
22. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, Reboli G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to all? Comments to the US Preventive Services Task Force document. *J Am Soc Hypertens: JASH* 2015; 9: 911–5.
23. Reboli G, Angeli F, Verdecchia P. Interpretation of ambulatory blood pressure profile for risk stratification: keep it simple. *Hypertension* 2014; 63: 913–4.
24. Verdecchia P, Angeli F. How can we use the results of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice? *Hypertension* 2005; 46: 25–6.
25. Verdecchia P, Reboli G, Porcellati C et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 878–85.
26. Clement DL, de Buyzere ML, de Bacquer DA et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407–15.
27. Redon J, Campos C, Narciso ML et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712–8.

28. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertens* 2015; 66 (3): 698–722.
29. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
30. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–70.
31. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
32. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434–9.
33. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
34. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203–6.
35. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
36. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease. *Circ J* 2003; 107: 2864–9.
37. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *J Hypertens* 2005; 45 (5): 980–5.
38. Cheuk-Sing Choy, David Yen-Ju Wang, Tu-Bin Chu. Correlation Between Arterial Stiffness Index and Arterial Wave Pattern and Incidence of Stroke. *Int J Gerontol* 2010; 4. Issue 2: 75–81.
39. Altunkan S, Oztas K, Seref B. Arterial stiffness index as a screening test for cardiovascular risk: a comparative study between coronary artery calcification determined by electron beam tomography and arterial stiffness index determined by a VitalVision device in asymptomatic subjects. *Eur J Intern Med* 2005; 16 (8): 580–4.
40. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гorieва Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. М.: Медика, 2007. / Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Cagareishvili E.V., Gorieva Sh.B. Sovremennyye neinvazivnyye metody izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noj gipertonii i ocenki effektivnosti antigipertenzivnoj terapii. Posobie dlya vrachej. M.: Medika, 2007. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Михайлова Оксана Олеговна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: ox.mik@mail.ru

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. сна отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. гипертонии, рук. лаб. сна ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии»