

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ: СКРЫТАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И «ГИПЕРТОНИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА»

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата»

В.М. Горбунов*, М.И. Смирнова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Внедрение в клиническую практику современных амбулаторных методов измерения артериального давления (АД) позволило значительно усовершенствовать диагностику артериальной гипертонии (АГ), но в то же время создало специфические проблемы. Состояния, при которых имеется несогласованность результатов амбулаторных и клинических измерений АД, известны как «гипертония белого халата» (ГБХ) и скрытая АГ. Большой интерес вызывает изучение этих же состояний у больных, получающих антигипертензивную терапию. ГБХ на лечении (достижение целевых уровней АД по данным амбулаторных измерений при отсутствии контроля клинического АД) встречается в 10-20% случаев. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у таких пациентов существенно не отличается от такового у лиц с оптимальным контролем АД. Для скрытой АГ на лечении нами предложен специальный термин «скрытая неэффективность лечения» (СНЛ), распространенность которой составляет от 5,4 до 23%. При СНЛ риск ССО в 2,5-3,0 раза превышает таковой при полностью контролируемой АГ и примерно аналогичен риску при неэффективной терапии. Развитие СНЛ более вероятно у лиц мужского пола относительно молодого возраста, курящих, имеющих признаки поражения органов-мишеней АГ. Согласно нашим данным, предикторами данного состояния могут также быть некоторые психосоциальные характеристики больных, исходные характеристики суточного профиля АД (повышенная вариабельность, стабильно повышенный уровень АД в рабочее время), прием некоторых антигипертензивных препаратов. Таким образом, примерно у трети больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, клинические измерения могут давать неточные сведения об истинном уровне АД. Поэтому при выработке тактики ведения больных с АГ важно оценивать общий риск ССО и рационально использовать амбулаторные методы измерения АД, в том числе для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, скрытая гипертония, гипертония белого халата, суточное мониторирование артериального давления.

РФК 2009;3:76-82

Contemporary problems of evaluation of hypertension treatment efficacy: masked hypertension and white coat hypertension.

V.M. Gorbunov*, M.I. Smirnova

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

The implementation of contemporary ambulatory methods of BP level evaluation in clinical practice improved diagnostics of arterial hypertension (HT), but at the same time faced with specific problems. White coat HT (WCHT) and masked HT are characterized by inconsistency between ambulatory and clinical BP levels. Studying of these conditions in patients receiving antihypertensive therapy is important. The WCHT during treatment (target ambulatory BP levels and no control of clinical BP) is observed in 10-20% of patients. The cardiovascular risk in these patients does not differ significantly from the risk in patients with controlled BP. Masked HT (target levels of clinical BP and no control of ambulatory BP) is observed in 5.4-23% of patients. The cardiovascular risk in patients with masked HT is 2.5-3.0 times more than that in patients with controlled HT and comparable with risk in patients with ineffective antihypertensive therapy. Thus, clinical measurements can give inexact data about true BP level in one third of treated hypertensive patients. Therefore the evaluation of cardiovascular risk and correct usage of ambulatory BP measurement is important for choice of therapy tactics in patients with HT.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive therapy, masked hypertension, white coat hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:76-82

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): V.Gorbunov@gnicpm.ru

Давно известно, что амбулаторное измерение артериального давления (АД) – суточное мониторирование (СМАД) или самоконтроль (СКАД) – дает более точную информацию об истинном уровне АД у пациента по сравнению с традиционными клиническими измерениями. В то же время, измерение АД по методу Н.С. Короткова до сих пор остается «золотым стандартом» в диагностике артериальной гипертонии (АГ) и оценке эффективности терапии. Независимое прогностическое значение традиционных измерений АД доказано в крупном исследовании PAMELA [1].

Совместное использование двух методов измерения АД создает специфические ситуации: результаты могут быть согласованными, но могут и принципиально

различаться. Возможны 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного АД: нормотония, стабильная АГ, «гипертония белого халата» (ГБХ) и, наконец, скрытая АГ.

Феномен ГБХ (повышенное клиническое АД при нормальном амбулаторном) интенсивно изучался в 90-е годы прошлого века и в настоящее время считается относительно благоприятным с точки зрения прогноза [2, 3]. Скрытая АГ (нормальное клиническое АД при повышенном амбулаторном) интенсивно изучается в настоящее время и вызывает много споров. Последние данные о прогностическом значении скрытой АГ (в частности, мета-анализ R. Fagard и A. Cornelissen [3]) показывают, что риск сердечно-сосудистых ослож-

нений (ССО) у больных со скрытой АГ относительно лиц с нормальным АД практически столь же высок, как и при стабильной АГ.

Поскольку значительное число больных АГ получает антигипертензивную терапию, изучение ситуаций «несогласованности» амбулаторных и традиционных измерений АД на фоне лечения представляет значительный практический интерес.

Некоторые терминологические вопросы

До внедрения в практику СМАД антигипертензивная терапия назначалась всем пациентам с повышенным уровнем «офисного» АД, в том числе больным с ГБХ. Известно, что реакция лиц с ГБХ на медикаментозное лечение может быть весьма парадоксальной: как правило, у этих больных снижается только клиническое, но не амбулаторное АД [4]. Согласно современным представлениям, этим пациентам рекомендуются, прежде всего, немедикаментозные методы лечения [5]. У больных со стабильной АГ реакция на антигипертензивную терапию значительно более «предсказуема»: снижается уровень как клинического, так и амбулаторного АД. Следовательно, у этой категории больных контроль эффективности терапии с помощью традиционных измерений АД более информативен. Однако и у пациентов со стабильной АГ использование только клинических измерений АД часто искажает картину и приводит к неверным выводам. Очевидно, что у больных, получающих антигипертензивную терапию, также возможны 4 варианта соотношения результатов клинического и амбулаторного измерения АД (рис. 1).

Случаи «согласованности» нормальных результатов клинического и амбулаторного АД не вызывают затруднений в оценке — можно говорить о достижении оптимального антигипертензивного эффекта. Нормальный уровень клинического АД при повышенном амбулаторном свидетельствует о ситуации, аналогичной скрытой АГ. Формально, говорить о «скрытой АГ» применительно к больным, уже получающим ан-

тигипертензивную терапию, нельзя [6], так как сам факт лечения автоматически свидетельствует об АГ. Поэтому нами был предложен термин «скрытая неэффективность лечения АГ» (СНЛ) [7]. СНЛ во многих методологических аспектах (распространенность, прогноз, некоторые предикторы) сходна со скрытой АГ, но, разумеется, есть и отличия.

Интерес представляют ситуации, когда сохраняется повышенный уровень клинического АД. Выраженный «эффект белого халата» может привести к значительной недооценке эффективности лечения. Если при этом достигнутый уровень АД оказывается объективно нормальным, то данное состояние можно определить как «ГБХ на лечении» (white coat hypertension in medicated patients, false non-responder hypertension), в отличие от «истинной» неэффективности лечения.

Согласно рекомендациям ESH, о «резистентной» или «рефрактерной» АГ можно говорить в том случае, когда, несмотря на прием трех и более антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в адекватных дозах и грамотное изменение образа жизни, уровень клинического АД остается $\geq 140/90$ мм рт. ст. [5]. Применение СМАД или СКАД позволяет классифицировать таких пациентов на имеющих «истинную резистентность» (с повышенным уровнем амбулаторного АД) и имеющих псевдорезистентность (с нормальным уровнем амбулаторного АД и выраженным «эффектом белого халата») (см. рис. 1). Другими основными причинами псевдорезистентности являются, как известно, неправильный выбор манжеты для измерения АД и «псевдогипертония» у пожилых [5]. Таким образом, выявляемая с помощью амбулаторного измерения АД псевдорезистентность является предельным проявлением ГБХ на лечении.

Гипертония белого халата на лечении

В целом, использование СКАД, и особенно СМАД, позволяет избежать недооценки эффективности лечения, связанной с влиянием «эффекта белого халата». Поэтому больные, находящиеся под контролем СМАД, получают, в среднем, значительно менее «агрессивную» терапию, по сравнению с пациентами, у которых проводится лишь клиническое измерение АД. Показательны в этом отношении результаты давнего исследования АРТН [8]. Антигипертензивная терапия в процессе наблюдения была полностью отменена у 26,3% больных в группе контроля с помощью СМАД и лишь у 7,3% больных в группе традиционных измерений АД. Напротив, доля пациентов, нуждавшихся в комбинированной терапии, составила, соответственно, 27,2 и 42,7%. В Европейских рекомендациях по измерению АД содержится и такое утверждение: применение СМАД для контроля эффективности лечения позволяет

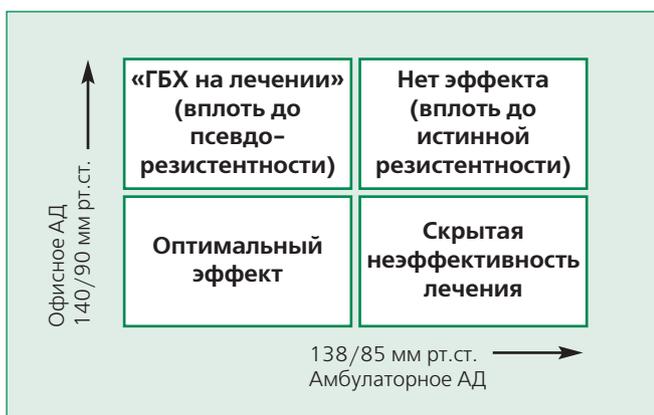


Рисунок 1. Роль амбулаторного АД в контроле эффективности терапии

Таблица 1. Признаки поражения органов-мишеней и осложнения АГ у больных, резистентных к терапии [10]

| Признак | Истинная резистентность (n=161) | Псевдо-резистентность (n=125) |
|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| ГЛЖ | 85 (83,3%) | 58 (76,3%) |
| ММЛЖ (г/м ²) | 152,3±50,2 | 139,1±41,3* |
| ИБС | 37 (25,5%) | 24 (22,6%) |
| ХСН | 12 (8,5%) | 6 (5,7%) |
| ЦВБ | 31 (21,8%) | 16 (15,2%) |
| Ретинопатия | 57 (58,8%) | 33 (54,1%) |
| Нефропатия | 57 (40,1%) | 26 (23,9%)** |
| Периферический атеросклероз | 8 (5,6%) | 6 (5,7%) |

Данные представлены как M±SD либо n (% относительно общего числа обследованных по данному признаку); * - p<0,05; ** - p<0,01; ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

получить хороший результат в отношении регресса гипертрофии миокарда при использовании меньших доз антигипертензивных препаратов [9].

Несомненна роль амбулаторного измерения АД в выявлении случаев псевдорезистентности к терапии. Поскольку «истинный» уровень АД у таких больных нормален, возможна коррекция доз принимаемых антигипертензивных препаратов, и даже уменьшение числа последних. Однако важно подчеркнуть, что выявление псевдорезистентности к лечению с помощью СМАД не должно настраивать врача на благодушный лад. Как показало исследование E.S. Muxfeldt et al. [10], у большинства таких больных имеется поражение органов-мишеней АГ (в частности, гипертрофия миокарда и ретинопатия). Разумеется, при «истинной» резистентности (true resistant hypertension) степень поражения органов-мишеней еще выше (табл. 1). Эти ре-

зультаты свидетельствуют о важном и самостоятельном значении нормализации уровня клинического АД при лечении АГ.

ГБХ на лечении, в целом, представляет интерес как феномен, «обратный» СНЛ, и изучается, в основном, в исследованиях, посвященных скрытой АГ. О распространенности ГБХ на лечении можно судить по данным мета-анализа [11], приведенным в табл. 2. Распространенность ГБХ составляет 10-20%, независимо от способа измерения амбулаторного АД. Таким образом, ГБХ наблюдается примерно у каждого шестого больного, получающего антигипертензивную терапию.

Особняком стоит крупное (12 897 участников) исследование, проведенное в Испании [24] и выявившее более высокую распространенность ГБХ – 33,4%. Возможно, такой результат объясняется весьма строгими критериями отбора не только пациентов, но и наблюдавших их врачей. В результате, «истинный» уровень АД в данной популяции неплохо контролировался: почти половина пациентов с повышенным уровнем клинического АД имели и нормальное амбулаторное АД. В японском исследовании J-MORE, в котором классификационным критерием являлось утреннее АД по данным СКАД, распространенность ГБХ на лечении была достаточно велика и составила 18% [25].

Согласно результатам анализа базы данных ГНИЦ ПМ, распространенность ГБХ на лечении при использовании различных определений этого понятия может колебаться в пределах 9–27%. При этом максимальная частота ГБХ наблюдалась при использовании для оценки уровня амбулаторного АД специального «утреннего» временного интервала по данным СМАД [результаты лечения под контролем СМАД у 219 больных: 81 мужчины (37%), 138 женщин (63%), средний возраст 57, 5 ± 0,7 лет, средняя продолжительность АГ 13,4 ± 0,7 лет].

Можно предположить, что риск ССО при ГБХ на

Таблица 2. Распространенность СНЛ и ГБХ у больных, получающих гипотензивную терапию [12-23]

| Автор, год | Число больных | Метод | Норма (%) | СНЛ (%) | ГБХ (%) | Нет эффекта (%) |
|------------------------------|---------------|-------------|-----------|---------|---------|-----------------|
| I. Aksoy, 2006 [12] | 57 | СКАД | --- | 28 | --- | --- |
| I.Z. Ben-Dov, 2005 [13] | 1 007 | СМАД - день | 14 | 12 | 12 | 62 |
| G. Bobrie, 2006 [14] | 2 189 | СКАД | 21 | 11 | 14 | 55 |
| J. Ishikawa, 2006 [15] | 405 | СКАД | 29 | 61 | --- | --- |
| T. Kato, 2007 [16] | 267 | СМАД-день | 66 | 16 | 18 | --- |
| S. Kuriyama, 2005 [17] | 57 | СКАД | 39 | 19 | 12 | 30 |
| T. Obara, 2005 [18] | 66 | СКАД | 23 | 19 | 19 | 39 |
| S.D. Pierdomenico, 2006 [19] | 466 | СМАД-день | 46 | 17 | 20 | 17 |
| S. Ragot, 2002 [20] | 441 | СКАД | --- | 12 | 8 | --- |
| M. Tomiyama, 2006 [21] | 332 | СМАД-день | 15 | 22 | 20 | 43 |
| A. Ungar, 2004 [22] | 1 100 | СМАД-день | 14 | 11 | 17 | 57 |
| L.M. Wing, 2002 [23] | 713 | СМАД-24 ч | --- | 21 | --- | --- |

лечении относительно низок. В «классическом» исследовании OVA [26] было показано, что риск ССО у больных, получающих антигипертензивную терапию, зависит в большей степени от контроля амбулаторного, нежели «офисного» АД. Так, в группе с клиническим систолическим АД в диапазоне 140-159 мм рт. ст. риск ССО у больных с неконтролируемым амбулаторным АД составил 1,82 [доверительный интервал ДИ 0,92-3,56] относительно пациентов, у которых амбулаторное АД было нормальным. У пациентов с «офисным» систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. это соотношение было еще более показательным: 2,31 (ДИ 1,26-4,22). Надо, однако, отметить, что в исследовании OVA разделение больных на 4 группы в зависимости от их клинического и амбулаторного АД (см. рис. 1) «в чистом виде» не использовалось.

Результаты двух крупных исследований, включенных в мета-анализ R. Fagard [3], подтверждают относительную «безобидность» ГБХ на лечении. В исследовании G. Bobrie et al. [27] риск больных с ГБХ относительно лиц с нормальным АД на лечении составил 1,18 (ДИ 0,67-2,10), т.е. был увеличен недостоверно. Аналогичный относительный риск был рассчитан для данных S. Pierdomenico et al. [19]: 1,22 (ДИ 0,45-3,34).

Особого внимания заслуживает еще одно исследование S. Pierdomenico [28], специально посвященное изучению прогностической значимости ГБХ на лечении. Объектом исследования были пациенты, получавшие комбинированную антигипертензивную терапию двумя препаратами, что наиболее распространено в современной кардиологической практике. Из 730 наблюдавшихся больных у 270 была выявлена ГБХ на фоне лечения, у остальных — «истинная» неэффективность терапии (true non-responder hypertension; критерием оценки было усредненное дневное АД). Срок наблюдения в среднем составил $4,8 \pm 2,9$ лет. За это время отмечено 55 случаев ССО (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, коронарная либо периферическая реваскуляризация, сердечная недостаточность, требующая госпитализации). Авторами был рассчитан относительный риск ССО в группе с «истинной» неэффективностью терапии (относительно ГБХ). После введения поправки на уровень клинического АД и некоторые другие факторы (в частности, прием аспирина и статинов в конце срока наблюдения) риск составил 2,32 (ДИ 1,16-4,59).

Интерес представляют некоторые характеристики группы пациентов с ГБХ, выявленные в данном исследовании. Для этих больных был характерен более пожилой возраст, большая вероятность ССО в анамнезе, более частый прием аспирина и статинов. В то же время, мужской пол и гипертрофия левого желудочка были более характерны для группы с «истинной» неэффективностью терапии. Участвовавшие в исследо-

вании больные принимали антигипертензивные препараты из всех применяющихся в настоящее время основных групп. Разумеется, в этом случае трудно выявить какие-либо особенности терапии, приводящие к проявлению ГБХ. Все же в данной группе был отмечен достоверно менее частый прием пациентами антагонистов кальция.

Таким образом, ГБХ на лечении представляет собой достаточно частый результат антигипертензивной терапии. Этот результат в отношении риска ССО можно считать достаточно благоприятным, но отнюдь не оптимальным.

Скрытая неэффективность лечения АГ

Для больных с АГ весьма характерны различные проявления «эффекта белого халата». Поэтому традиционно считалось, что использование СМАД для контроля эффективности лечения позволяет избежать недооценки достигнутого результата. Прямо противоположному ограничению клинических измерений АД — возможности переоценки эффекта терапии — до 2000-х годов уделяли сравнительно мало внимания. В то же время, еще в 1989 г. (Y. Lacourciere et al. [29]) СМАД продемонстрировало малую эффективность антагониста кальция тиапамила, несмотря на видимость хорошего эффекта по данным традиционных измерений АД. Этот факт объясняли такими ограничениями клинических измерений АД, как субъективность исследователя (observer bias) и произвольное округление (digit preference). Переоценка эффекта препаратов, несомненно, связана также с невозможностью на основании традиционных измерений зарегистрировать изменения уровня АД в течение суток, в том числе в утренние часы и в рабочее время. В результате у пациента, принимающего антигипертензивные препараты, может быть нормальное «офисное» и повышенное амбулаторное АД, т.е. имеется СНЛ [masked hypertension in treated (medicated) patients]. Рассмотрим некоторые аспекты СНЛ подробнее.

Распространенность

Теоретически, возможно выделение различных вариантов СНЛ при использовании для определения уровня амбулаторного АД различных фрагментов суточного профиля. Однако в исследованиях с участием больных, получающих антигипертензивную терапию, используются наиболее стандартные определения скрытой АГ, основанные на результатах СКАД или СМАД (см. табл. 2). Например, в исследование G. Bobrie et al. [27] было включено 4 939 пациентов с АГ (средний возраст 70 ± 7 лет), получающих антигипертензивную терапию. Контроль уровня амбулаторного АД проводился с помощью СКАД в течение 4-х дней (измерения выполнялись утром и вечером). В ре-

зультате у 14% больных был отмечен оптимальный антигипертензивный эффект, у 13% была выявлена ГБХ, у 9% — СНЛ. У 63% пациентов была констатирована недостаточная эффективность проводимой терапии.

Согласно результатам наиболее надежных исследований, законченных к настоящему времени, распространенность СНЛ составляет 10-20% и, в общем, аналогична распространенности ГБХ на лечении. В крупном испанском исследовании частота выявления СНЛ составила лишь 5,4% [24]. Выше мы уже объясняли этот результат весьма тщательным отбором материала для исследования и хорошим контролем уровня АД у пациентов. Впрочем, в масштабе всей Испании 5,4% соответствуют 400 000 больных. Напротив, в японском исследовании J-MORE распространенность СНЛ, определявшейся на основании утренних измерений при СКАД, составила 23% [25].

При анализе базы данных ГНИЦ ПМ мы оценивали распространенность СНЛ при использовании различных определений этого состояния (по 24-часовому, дневному, утреннему амбулаторному АД, а также уровню АД в рабочий период). Согласно полученным результатам, частота СНЛ колебалась от 8,1 до 15,7%. При этом хотя бы под одно из четырех определений СНЛ подходило 17,4% наблюдений.

Прогностическое значение

Прогностическое значение СНЛ изучено недостаточно. Большинство проспективных исследований по скрытой АГ проводилось у больных, не получавших на момент включения в программу антигипертензивную терапию. В частности, мало изучен вопрос о поражении органов-мишеней АГ при СНЛ. Но все же можно сослаться на результаты японского исследования JMS АВРМ [25], согласно которым индекс массы миокарда левого желудочка у больных с СНЛ оказался в среднем больше, чем у лиц с ГБХ на лечении.

Наиболее надежную информацию о риске ССО при СНЛ дают результаты двух крупных исследований, включенных в мета-анализ R. Fagard и A. Cornelissen [3]. Так, в цитированном выше исследовании R. Bobrie et al. [27] частота ССО (случаев/100 пациенто-лет) составила: 1,11 (ДИ 0,65-1,56) при эффективном лечении АГ; 1,21 (ДИ 0,73-1,69) при ГБХ; 3,06 (ДИ 2,12-3,99) при СНЛ и 2,56 (ДИ 2,24-2,89) при неконтролируемой АГ. По данным многофакторного анализа (контрольную группу составили пациенты с эффективно леченной АГ), относительный риск ССО при «явной» неэффективности лечения и СНЛ был сходным: 1,96 (ДИ 1,27-3,02) и 2,06 (ДИ 1,22-3,47), соответственно. В то же время, относительный риск при ГБХ составил лишь 1,18 (ДИ 0,67-2,10).

В исследовании S. Pierdomenico et al. [19] были получены, в принципе, аналогичные результаты. Частота

ССО составила 0,87 (ДИ 0,50-1,40) при хорошо контролируемой АГ; 1,2 (ДИ 0,52-2,36) при ГБХ на лечении; 2,42 (ДИ 1,36-4,00) при СНЛ и 4,1 (ДИ 2,63-6,10) при неконтролируемой АГ. Соответственно, риск ССО (относительно группы с оптимальным антигипертензивным эффектом) составил 2,28 (ДИ 1,10-4,70) для СНЛ и 2,94 (ДИ 1,02-8,41) для группы с полностью неэффективным лечением.

Некоторый вклад в изучение прогноза СНЛ вносит анализ «смешанных» исследований, в которые включались пациенты, как получавшие, так и не получавшие антигипертензивную терапию. Во всех шести изученных G. Bobrie et al. [30] подобных работах имелись сходные ограничения. В частности, консультации пациентов врачами не были стандартизованы по времени, отсутствовала информация о причинах назначения антигипертензивной терапии или ее модификаций. Тем не менее, мета-анализ показал высокий относительный риск ССО у больных с СНЛ — 1,92 (ДИ 1,51-2,44). «Смешанную» контрольную группу составили «нормотоники» и пациенты с успешно контролируемой АГ.

Предикторы

Изучение предикторов СНЛ имеет большое практическое значение, поскольку в перспективе позволит выделить контингент больных АГ, у которых целесообразно более широкое использование амбулаторного измерения АД для контроля эффективности терапии. По-видимому, предикторами СНЛ могут быть как факторы, типичные для скрытой АГ в целом (например, мужской пол, курение), так и специфические факторы (например, прием определенных антигипертензивных препаратов).

Приходится констатировать, что данная проблема пока изучена недостаточно. Наиболее надежным источником информации является, по-видимому, цитированное выше крупное испанское исследование [24]. Проведенный авторами многофакторный анализ выявил следующие предикторы СНЛ (табл. 3): мужской пол, курение, сахарный диабет, признаки поражения органов-мишеней АГ, относительно молодой возраст, нормальная масса тела, контроль антигипертензивной терапии с помощью вечерних измерений АД.

Напротив, ГБХ на лечении чаще наблюдалась у женщин старшего возраста с избыточной массой тела, уровень АД у которых контролировался с помощью утренних измерений. Для ГБХ была более характерна комбинированная терапия, в то время как для СНЛ — монотерапия. По-видимому, из выявленных в данном исследовании предикторов СНЛ особого внимания заслуживают первые четыре (мужской пол, курение, сахарный диабет, признаки поражения органов-мишеней АГ), являющиеся и предикторами скрытой АГ

Таблица 3. Предикторы недооценки и переоценки контроля АГ (данные многофакторного анализа [24])

| Предикторы | Отношение шансов (95% ДИ) | p |
|---|---------------------------|----------|
| Недооценка (ГБХ на лечении): | | |
| Возраст (≥ 60 vs. < 60 лет) | 1,33 (1,23-1,45) | $<0,001$ |
| Пол (женский vs. мужской) | 1,37 (1,27-1,47) | $<0,001$ |
| Контроль АД (утренний vs. вечерний) | 1,13 (1,03-1,24) | 0,013 |
| Прием препаратов (1 раз vs. 2 раза в день) | 1,14 (1,01-1,30) | 0,038 |
| ИМТ (≥ 30 кг/м ² vs. < 30 кг/м ²) | 1,25 (1,16-1,35) | $<0,001$ |
| Курение (да vs. нет) | 0,78 (0,70-0,87) | $<0,001$ |
| Сахарный диабет (да vs. нет) | 0,85 (0,78-0,93) | 0,001 |
| ПОМ (да vs. нет) | 0,90 (0,83-0,98) | 0,014 |
| Переоценка (СНЛ): | | |
| Возраст (≥ 60 vs. < 60 лет) | 0,61 (0,52-0,71) | $<0,001$ |
| Пол (женский vs. мужской) | 0,85 (0,72-0,99) | 0,042 |
| Контроль АД (утренний vs. вечерний) | 0,73 (0,61-0,87) | $<0,001$ |
| ИМТ (≥ 30 кг/м ² vs. < 30 кг/м ²) | 0,64 (0,54-0,76) | $<0,001$ |
| Курение (да vs. нет) | 1,23 (1,03-1,49) | 0,026 |
| Недооценка (ГБХ на лечении) определяется отсутствием контроля клинического АД, но наличием контроля уровня АД по данным СМАД; переоценка (СНЛ) определяется наличием контролируемого клинического АД при отсутствии контроля уровня АД по данным СМАД; ИМТ – индекс массы тела, ПОМ – признаки поражения органов-мишеней АГ | | |

в целом [31]. Логичным представляется и обнаружение некоторых других факторов. Например, при контроле эффективности терапии на основании утренних измерений АД, выполняющихся до приема очередной дозы препарата, более вероятно недооценка достигнутого эффекта и, следовательно, – ГБХ на лечении. В то же время, при монотерапии современными антигипертензивными препаратами, вызывающими выраженный эффект на пике своего действия, возможна переоценка эффективности лечения и тенденция к СНЛ.

Задачей проведенного нами в ГНИЦ ПМ (совместно с к.м.н. Г.Ф. Андреевой) исследования являлось изучение разнообразных факторов (связанных с измерением АД, социально-психологических, приемом препаратов), которые могли бы быть предикторами СНЛ. Использовалась вышеописанная база данных.

Мы получили следующие основные результаты:

I. Социально-психологические факторы.

Высокая работоспособность, психологические способности и социальное самочувствие (показатели шкал II, V, VI опросника по изучению качества жизни Марбургского университета [32]) ассоциируются с СНЛ. Вероятность СНЛ повышается, если у пациента присутствует высокий уровень агрессивности, враждебности в со-

четании с психоэмоциональной дезадаптацией. Напротив, астенический тип поведения, высокая социальная конформность, отсутствие лидерских качеств (шкала 7 опросника СМОЛ) ассоциированы, скорее, с проявлением «эффекта белого халата» и недооценкой эффекта лечения. Можно попытаться составить «психологический портрет» пациента с СНЛ: у таких больных, как правило, хорошая приверженность визитам в клинику, лечению и при этом наблюдается высокий уровень отрицательных эмоций вне клиники.

II. Исходные характеристики СМАД.

Вероятность СНЛ выше при повышенной 24-часовой вариабельности АД, стабильном повышении уровня АД в «рабочий» период времени, отсутствии в течение суток эпизодов значительного снижения амбулаторного АД.

III. Прием антигипертензивных препаратов.

В модели многофакторного анализа СНЛ достоверно ассоциировалась с приемом амлодипина и метопролола.

Анализ проводился с поправкой на возраст и пол пациентов. При этом отмечена тенденция к отрицательной корреляционной связи СНЛ с возрастом и к положительной – с мужским полом.

Как известно, причины скрытой АГ можно разделить на две основные группы: 1) причины повышения уровня амбулаторного АД и 2) причины относительно низкого клинического АД [2]. Из выявленных нами предикторов СНЛ социально-психологические характеристики пациентов, несомненно, относятся ко второй группе. К этой же группе, по-видимому, следует отнести и факт приема различных антигипертензивных препаратов (в частности, эффект β -адреноблокаторов может уменьшить тревожную реакцию на измерение АД врачом и вызвать преимущественное снижение уровня именно клинического АД).

Таким образом, СНЛ АГ является достаточно распространенным состоянием, существенно влияющим на результаты лечения АГ на популяционном уровне. В то же время, феномен СНЛ в настоящее время изучен сравнительно мало. Основное внимание исследователи уделяют скрытой АГ в целом, при этом антигипертензивная терапия зачастую рассматривается как фактор, затрудняющий анализ результатов [30]. Не вызывает сомнения самостоятельное значение СНЛ, которая может быть следствием не только «склонности» пациента к скрытой АГ («фенотип»), но и недостаточно эффективной антигипертензивной терапии у больных со стабильной АГ. Поэтому справедливым представляется мнение Т. Ohkubo et al. [33] о большей прогностической «надежности» выявления феноменов ГБХ и скрытой АГ именно у больных, уже находящихся на антигипертензивной терапии, по сравнению с больными АГ, по тем или иным причинам не получающим лече-

ния. Действительно, в случае СНЛ речь идет о несостоятельности избранной на достаточно длительный период тактики ведения пациента.

Заключение

СНЛ и ГБХ на лечении представляют собой одну из сложных проблем современной кардиологии. Одна-

ко ведение пациента на основании последних Рекомендаций по АГ [5, 34], внимательное отношение к больному, рациональное использование в случае необходимости амбулаторных методов измерения АД позволяют в значительной степени нивелировать остроту этой проблемы и достичь основной цели лечения АГ.

Литература

- Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
- Pickering T.G., Eguchi K., Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007;30(6):479-88.
- Fagard R.H., Cornelissen A. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(11):2193-8.
- Pickering T.G., Coats A., Mallion J.M. et al. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4(6):333-41.
- Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- Verberk W.J., Thien T., Kroon A.A. et al. Prevalence and persistence of masked hypertension in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20(12):1258-65.
- Горбунов В.М. Использование СМАД для оценки эффективности гипотензивной терапии. Нижний Новгород: ДЕКОМ; 2006.
- Staessen J., Amery A. APTH--a trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension: objectives and protocol. *Acta Cardiol* 1993;48(1):25-42.
- European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21(5):821-48.
- Muxfeldt E.S., Bloch K.V., Nogueira A.R., Salles G.F. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8(5):181-5.
- Verberk W.J., Kessels A.G.H., de Leeuw P.W. Prevalence, causes and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21(9):969-75.
- Aksoy I., Deinum J., Lenders J.W., Thien T. Does masked hypertension exist in healthy volunteers and apparently well-controlled hypertensive patients? *Neth J Med* 2006;64(3):72-7.
- Ben-Dov I.Z., 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(5 Pt 1):589-93.
- Bobrie G., Clerson P., Cuchet A., Mahmoudi A. et al. Prevalence and mechanism of masked hypertension: the ol'mesures survey [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99(7-8):760-3.
- 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(9):679-86.
- Kato T., Horio T., Tomiyama M. et al. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):911-6.
- Kuriyama S., Otsuka Y., Iida R. et al. Morning blood pressure predicts hypertensive organ damage in patients with renal diseases: effect of intensive antihypertensive therapy in patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 2005;44(12):1239-46.
- Obara T., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit* 2005;10(6):311-6.
- Pierdomenico S.D., 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(11):1422-8.
- Ragot S., Ezzaher A., Meunier A. et al. Comparison of trough effect of telmisartan vs perindopril using self blood pressure measurement: EVERESTE study. *J Hum Hypertens* 2002;16(12):865-73.
- Tomiyama M., Horio T., Yoshii M. et al. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2006;19(9):880-6.
- Ungar A., Pepe G., Monami M. et al. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension centre. *J Hum Hypertens* 2004;18(12):897-903.
- Wing L.M., Brown M.A., Beilin L.J. et al. 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20(4):639-44.
- Banegas J.R., Segura J., Sobrino J. et al. Effectiveness of blood pressure control outside the medical setting. *Hypertension* 2007;49(1):62-8.
- Kario K. *Clinician's Manual on Early Morning Risk Management in Hypertension*. London: Science Press; 2004.
- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348(24):2407-15.
- 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(11):1342-9.
- Pierdomenico S.D., Lapenna D., Di Tommaso R. et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension. *Blood Press Monit* 2006;11(6):303-7.
- Lacourcière Y., Carrier M., Toal C.B. Efficacy and tolerability of tiapamil in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(1):166-70.
- Bobrie G., Clerson P., Ménard J. et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26(9):1715-25.
- Palatini P. Masked hypertension: how can the condition be detected? *Blood Press Monit* 2004;9(6):297-9.
- 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.
- Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H. et al. Prognosis of "Masked" hypertension and "White-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):508-15.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;6(приложение 2):3-32.