

# Предикторы недостаточного ответа на стартовую антигипертензивную терапию

А.А. Трошина, И.А. Колесникова, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава  
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Трошина А.А. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней Российского Университета Дружбы Народов (РУДН); Колесникова И.А. — аспирант кафедры факультетской терапии РУДН; Котовская Ю.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН; Моисеев В.С. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии РУДН; Кобалава Ж.Д. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, заведующая кафедрой кардиологии и клинической фармакологии РУДН.

**Контактная информация:** Городская клиническая больница № 64, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, ул. Вавилова, д. 61, Москва, Россия, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Котовская Юлия Викторовна).

## Резюме

**Цель исследования** — изучить предикторы недостаточного ответа на стартовую антигипертензивную терапию у ранее не леченных больных с неосложненной артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** В исследование включено 57 пациентов (29 мужчин, средний возраст  $50,2 \pm 13,7$  года), с АГ 1–2-й степени, подтвержденной результатами суточного мониторирования АД (СМАД) без поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний при рутинном обследовании. До начала и через 8 недель назначения стартовой антигипертензивной терапии выполняли СМАД, неинвазивный анализ центральной пульсовой волны и измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с использованием системы SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). Исходные показатели центральной пульсовой волны и СМАД сопоставляли в подгруппах, выделенных на основании клинического измерения АД и СМАД через 8 недель лечения: 1) отсутствие ответа — клиническое АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., АД-24ч  $\geq 125/80$  мм рт. ст.; 2) истинный ответ — клиническое АД  $< 140/90$  мм рт. ст., АД-24ч  $< 125/80$  мм рт. ст.; 3) скрытая неэффективность лечения — клиническое АД  $< 140/90$  мм рт. ст., АД-24ч  $\geq 125/80$  мм рт. ст.; 4) скрытое отсутствие ответа (эффект белого халата), клиническое АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., АД-24ч  $< 125/80$  мм рт. ст. **Результаты.** Отсутствие ответа на стартовую терапию отмечено у 14 (24,6 %) пациентов; истинный ответ — у 21 (36,8 %); скрытая неэффективность лечения — у 11 (19,3 %); скрытое отсутствие ответа — у 11 (19,3 %). Несмотря на то, что пациенты со скрытой неэффективностью лечения были достоверно моложе, чем больные с отсутствием ответа, эти две подгруппы имели сопоставимые исходные характеристики периферического и центрального АД, СРПВ. **Заключение.** У ранее не леченных больных с неосложненной АГ скрытая неэффективность стартовой антигипертензивной терапии может быть ассоциирована с более высокой артериальной ригидностью.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, скрытая неэффективность лечения, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны.

## Predictors of insufficient response to initial antihypertensive treatment

A.A. Troshina, I.A. Kolesnikova, Yu.V. Kotovskaya, V.S. Moiseev, Zh.D. Kobalava  
Russian People's Friendship University, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Clinical Hospital № 64, the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University, 61 Vavilov st., Moscow, Russia, 117292. E-mail: kotovskaya@bk.ru (Julia V. Kotovskaya, MD, PhD, Professor at the Department of Internal Diseases Propaedeutics at Russian People's Friendship University).

## Abstract

**Objective.** To compare baseline central pulse wave characteristics in relation to response to initial antihypertensive treatment in previously untreated hypertensive patients. **Design and methods.** The study included 57 subjects (mean age  $50,2 \pm 13,7$  years) with untreated arterial hypertension grade 1–2 without target organ damage on routine examination. Antihypertensive therapy was initiated after baseline ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and pulse wave analysis. Response to treatment was classified by joint evaluation of ABPM and clinic BP after 8 weeks of treatment. The baseline pulse wave velocity (PWV) was compared in 4 groups: 1) true responders (TR, normal clinic and ambulatory BP), 2) masked responders (MR, elevated clinic and normal ambulatory BP), 3) masked non-responders (MNR, normal clinic and elevated ambulatory BP), 4) true non-responders (TNR, elevated clinic and elevated ambulatory BP). **Results.** There were

21 (36,8 %) TR, 11 (19,3 %) MR, 11 (19,3 %) MNR, 14 (24,6 %) TNR. MNR was the youngest group but their baseline central systolic, pulse BP and PWV were at least similar or even higher than in the other groups. **Conclusion.** The results suggest that increased arterial stiffness may be responsible for insufficient response to initial antihypertensive treatment in non-diabetic hypertensive patients.

**Key words:** arterial hypertension, masked hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity.

Статья поступила в редакцию: 21.10.11. и принята к печати: 20.12.11.

### Введение

Снижение повышенного артериального давления (АД) и достижение его адекватного контроля имеет ключевое значение для улучшения прогноза больных артериальной гипертензией (АГ). Тщательная оценка состояния контроля на фоне лечения требует выполнения амбулаторных методов измерения АД — самоконтроля (СКАД) и суточного мониторирования АД (СМАД). Сопоставление результатов клинического измерения АД и СМАД позволяет выявить четыре фенотипа АД у больных, не получающих антигипертензивную терапию: нормотонию, истинную АГ, АГ белого халата и скрытую АГ. По аналогии состояние контроля АД у лечащихся пациентов может быть расценено как контролируемая, неконтролируемая, ложная неконтролируемая АГ (эффект белого халата) или скрытая недостаточная эффективность лечения [1, 2]. Прогноз у больных со скрытой неэффективностью лечения сопоставим с таковым при резистентной АГ [3–5], что обуславливает актуальность поиска предикторов этого состояния.

В последние годы активно изучается значение артериальной ригидности не только как признака поражения органов-мишеней при АГ, предиктора сердечно-сосудистых исходов, но и как предиктора рефрактерности АГ к лечению. По данным исследования ALLHAT с рефрактерной АГ ассоциировались состояния, сопряженные с повышенной ригидностью аорты: более пожилой возраст, женский пол, сахарный диабет, курение, снижение функции почек [6–8].

**Целью исследования** стало изучение ответа на стартовую антигипертензивную терапию у ранее не леченных пациентов с неосложненной АГ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 57 пациентов: 29 (51 %) мужчин, средний возраст  $50,2 \pm 13,7$  года, с АГ 1-й и 2-й степени без признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний по данным обязательного обследования, проведенного в соответствии с национальными рекомендациями по АГ (табл. 1). Пациентам назначалась стартовая антигипертензивная терапия средними дозами антигипертензивных препаратов с оценкой ответа через 8 недель по данным клинического измерения АД и СМАД.

Клиническое АД измерялось валидированным осциллометрическим прибором ВР 3АС1-1 РС (Microlife, Швейцария). Измерения проводились в положении сидя после 5 минут отдыха, 3 раза с минутными интервалами. Предварительно определялась рука с наиболее высоким уровнем АД, которая в дальнейшем использовалась для клинического контроля измерения АД.

Таблица 1  
КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

| Показатели  | Значение        |
|---|-----------------|
| Мужчины /женщины, n (%)                                       | 29 (51)/28 (49) |
| Возраст, годы   | $50,2 \pm 13,7$ |
| Длительность АГ, годы   | $5,1 \pm 4,1$   |
| Курение, n (%)  | 17 (30)         |
| Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений, n (%) | 32 (56)         |
| Абдоминальное ожирение, n (%)                                 | 15 (26,3)       |
| ОХС, ммоль/л  | $5,4 \pm 1,1$   |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л  | $3,4 \pm 0,9$   |
| ТГ, ммоль/л   | $1,5 \pm 1,0$   |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л  | $1,4 \pm 0,4$   |
| Дислипидемия, n (%)   | 37 (65)         |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л                               | $5,6 \pm 0,6$   |
| Креатинин, мкмоль/л   | $76,4 \pm 18,8$ |
| СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>               | $91,6 \pm 20,4$ |
| 1 фактор риска, n (%)   | 21 (37)         |
| 2 фактора риска, n (%)  | 16 (28)         |
| ≥ 3 факторов риска, n (%)                                     | 20 (35)         |
| Метаболический синдром, n (%)                                 | 26 (45,6)       |

**Примечание:** ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ<sub>MDRD</sub> — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD.

Суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием портативной системы регистрации АД Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare, США), запрограммированной для автоматического измерения АД в дневное время (7:00–23:00) каждые 15 минут, в ночное время (23:00–7:00) — каждые 30 минут. Манжета прибора устанавливалась на той же руке, на которой проводилось клиническое измерение АД. Длительность СМАД составляла не менее 24 ч. В анализ включались мониторограммы хорошего качества без перерывов между последовательными измерениями более 1 ч. Для расчета средних величин периоды бодрствования и сна устанавливались индивидуально, в соответствии с дневниками обследуемых. Исходные показатели СМАД и клинического измерения АД приведены в таблице 2.

СМАД выполнялось до назначения и через 8 недель лечения. При сопоставлении клинического измерения АД и СМАД через 8 недель лечения выделяли следующие подгруппы больных в зависимости от варианта ответа на стартовую терапию [9]:

1) отсутствие ответа: клиническое АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., АД-24 ч  $\geq 125/80$  мм рт. ст.;

2) истинный ответ: клиническое АД  $< 140/90$  мм рт. ст., АД-24 ч  $< 125/80$  мм рт. ст.;

Таблица 2

**ИСХОДНЫЙ УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ  
И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ**

| Показатели                  | Значение     |
|-----------------------------|--------------|
| САД клиническое, мм рт. ст. | 160,0 ± 7,2  |
| ДАД клиническое, мм рт. ст. | 100,1 ± 3,5  |
| ПД клиническое, мм рт. ст.  | 59,9 ± 8,1   |
| САД-24 ч, мм рт. ст.        | 129,3 ± 11,8 |
| ДАД-24 ч, мм рт. ст.        | 80,8 ± 9,9   |
| ПД-24 ч, мм рт.ст.          | 48,7 ± 8,4   |
| САД дневное, мм рт. ст.     | 133,9 ± 12,0 |
| ДАД дневное, мм рт. ст.     | 85,6 ± 10,3  |
| ПД дневное, мм рт. ст.      | 48,3 ± 8,4   |
| САД ночное, мм рт. ст.      | 119,8 ± 14,9 |
| ДАД ночное, мм рт. ст.      | 71,1 ± 11,4  |
| ПД ночное, мм рт. ст.       | 48,5 ± 8,6   |

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое артериальное давление.

3) скрытая неэффективность лечения: клиническое АД < 140/90 мм рт. ст., АД-24ч ≥ 125/80 мм рт. ст.;

4) скрытое отсутствие ответа (эффект белого халата): клиническое АД ≥ 140/90 мм рт. ст., АД-24 ч < 125/80 мм рт. ст.

Измерение центрального АД и параметров артериальной ригидности проводили с использованием системы Sphygmocor (ArtCor, Австралия). Пациент находился в положении лежа после 10-минутного отдыха в тихом помещении, после чего три раза с интервалом в одну минуту производилось измерение АД на уровне плечевой артерии с помощью автоматического осциллометрического прибора, использованного для измерения клинического АД. Среднее из 3 результатов измерения систолического и диастолического АД вводилось в систему Sphygmocor для калибровки пульсовой волны. Программа обеспечивала автоматический расчет уровней АД в аорте (систолического, диастолического и пульсового АД — САД, ДАД, ПД соответственно), давления прироста (АР), амплитуды пиков P1 и P2, аугментационный индекс (AIX) как AP/PP и P2/P1, а также AIX@75 и время отраженной волны (Tr) [10–13].

Скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ) измерялась путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и на бедренной артериях с одновременной записью электрокардиограммы. Исходные характеристики центральной пульсовой волны и СРПВ приведены в таблице 3.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8. Полученные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического однофакторного анализа ANOVA с учетом типа распределения, с проведением апостериорного сравнительного анализа групп. Для выявления предикторов развития ответа проводился логистический регрессионный анализ. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**ИСХОДНЫЕ УРОВНИ  
ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,  
ХАРАКТЕРИСТИК ОТРАЖЕННОЙ ВОЛНЫ  
И АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ В ОБЩЕЙ ГРУППЕ**

| Показатели              | Значение     |
|-------------------------|--------------|
| САД в аорте, мм рт. ст. | 135,4 ± 14,5 |
| ДАД в аорте, мм рт. ст. | 90,1 ± 9,6   |
| ПД в аорте, мм рт. ст.  | 45,7 ± 13,5  |
| Tr, мс                  | 146,4 ± 15,7 |
| АР, мм рт. ст.          | 12,1 ± 8,6   |
| AIX (AP/PP), %          | 23,9 ± 14,5  |
| AIX (P2/P1), %          | 134,9 ± 25,1 |
| Aix@75, %               | 19,4 ± 12,4  |
| СРПВ, м/с               | 11,2 ± 2,8   |

**Примечание:** САД в аорте — центральное систолическое артериальное давление; ДАД в аорте — центральное диастолическое артериальное давление; ПД в аорте (PP) — центральное пульсовое артериальное давление; Tr — время отраженной волны; АР — давление прироста; AIX — аугментационный индекс (отношение AP/PP и амплитуд пиков P1 и P2); AIX@75 — аугментационный индекс, рассчитанный для частоты сердечных сокращений, равной 75 уд/мин; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны.

### Результаты

Через 8 недель лечения в зависимости от ответа на стартовую терапию пациенты распределились следующим образом: с отсутствием ответа — 14 (24,6 %) пациентов, со скрытой неэффективностью лечения — 11 (19,3 %) пациентов, со скрытым ответом — 11 (19,3 %) пациентов, с истинным ответом — 21 (36,8 %) пациент. Сопоставление исходных характеристик подгрупп приведено в таблице 4.

Группа со скрытым отсутствием ответа характеризовалась более молодым возрастом. По липидному спектру, углеводному обмену, функциональному состоянию почек достоверных различий между группами не отмечается. Также в группе со скрытым недостаточным ответом на стартовую терапию наблюдался более высокий уровень креатинина сыворотки.

Сравнение исходных значений АД в плечевой артерии (клиническое, СМАД) в зависимости от варианта ответа на стартовую терапию представлено в таблице 5, характеристики центральной пульсовой волны и артериальной ригидности — в таблице 6.

По уровню исходного клинического АД все группы сопоставимы. По данным СМАД наблюдается достоверное различие в группах по уровню среднесуточного САД и дневного САД. Пациенты с отсутствием ответа на лечение и скрытой неэффективностью лечения характеризовались более высокими значениями средних значений АД по сравнению с группами с истинным ответом на лечение и эффектом белого халата.

Исходно наблюдалось статистически достоверное различие по СРПВ, а также по уровню САД в аорте и уровню ПД в аорте. Группа со скрытой неэффективностью лечения характеризовалась высокими показателями центрального давления, артериальной ригидности, сопоставимыми с аналогичными показателями в группе с отсутствием ответа.

Таблица 4

ИСХОДНАЯ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ОТВЕТА В ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

| Показатели  | Ответ на стартовую антигипертензивную терапию |   |                       |                        |
|---|---|---|-----------------------|------------------------|
|   | Отсутствие ответа, n = 14                     | Скрытая неэффективность лечения, n = 11 | Скрытый ответ, n = 11 | Истинный ответ, n = 21 |
| Мужчины/женщины, n (%)  | 8 (27,6)/6 (21,4)                             | 7 (24,1)/4 (14,3)                       | 5 (17,2)/6 (21,4)     | 9 (31)/12 (42,9)       |
| Возраст, годы   | 54,9 ± 14,5 <sup>^</sup>                      | 43,2 ± 16,0 <sup>^</sup>                | 50,4 ± 12,6           | 50,7 ± 11,8            |
| Длительность АГ, годы   | 6,6 ± 5,2                                     | 5,1 ± 4,1                               | 4,1 ± 3,7             | 4,6 ± 3,5              |
| Курение, n (%)  | 2 (11,8)                                      | 4 (23,5)                                | 5 (29)                | 6 (35,3)               |
| Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых осложнений, n (%) | 8 (25)  | 5 (15,6)                                | 10 (31,3)             | 9 (28)                 |
| Абдоминальное ожирение, n (%)                                 | 4 (26,7)                                      | 3 (20)                                  | 2 (13,3)              | 6 (40)                 |
| ОХС, ммоль/л  | 5,4 ± 0,9                                     | 5,8 ± 1,5                               | 5,4 ± 0,8             | 5,3 ± 1,0              |
| ХС-ЛПНП, ммоль/л  | 3,5 ± 0,7                                     | 3,6 ± 1,2                               | 3,2 ± 0,8             | 3,2 ± 0,9              |
| ТГ, ммоль/л   | 1,2 ± 0,6                                     | 1,9 ± 1,3                               | 1,6 ± 1,2             | 1,3 ± 0,9              |
| ХС-ЛПВП, ммоль/л  | 1,4 ± 0,4                                     | 1,3 ± 0,4                               | 1,4 ± 0,5             | 1,5 ± 0,4              |
| Дислипидемия, n (%)   | 11 (30)                                       | 5 (13,5)                                | 8 (21,6)              | 13 (35)                |
| Глюкоза плазмы, ммоль/л                                       | 5,8 ± 0,5 <sup>#</sup>                        | 5,8 ± 0,7                               | 5,4 ± 0,6             | 5,4 ± 0,6 <sup>#</sup> |
| Креатинин, мкмоль/л   | 76,2 ± 20,1                                   | 87,0 ± 24,6                             | 72,5 ± 16,8           | 73,1 ± 14,4            |
| СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73м <sup>2</sup>               | 92,2 ± 21,8                                   | 86,7 ± 24,7                             | 95,3 ± 24,2           | 91,8 ± 15,4            |
| 1 фактор риска, n (%)   | 4 (19)  | 5 (23,8)                                | 2 (9,5)               | 10 (47,6)              |
| 2 фактора риска, n (%)  | 5 (31,3)                                      | 3 (18,8)                                | 2 (12,5)              | 6 (37,5)               |
| ≥ 3 факторов риска, n (%)                                     | 5 (25)  | 3 (15)                                  | 7 (35)                | 5 (25)                 |
| Метаболический синдром, n (%)                                 | 7 (27)  | 3 (11,5)                                | 5 (19,2)              | 11 (42,3)              |

**Примечание:** ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ<sub>MDRD</sub> — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD; \* — p < 0,05; <sup>^</sup> — p < 0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; <sup>#</sup> — p < 0,05 при сравнении 1-й и 4-й групп.

Таблица 5

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗМЕРЕНИЯ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

| Показатели         | Отсутствие ответа, n = 14      | Скрытая неэффективность лечения, n = 11 | Скрытый ответ, n = 11 | Истинный ответ, n = 21        |
|--------------------|--------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------|
| САДкл., мм рт. ст. | 159,3 ± 7,9                    | 162,4 ± 7,2                             | 160,0 ± 8,5           | 159,1 ± 6,2                   |
| ДАДкл., мм рт. ст. | 99,6 ± 3,7                     | 100,4 ± 2,7                             | 100,4 ± 3,1           | 100,3 ± 4,2                   |
| ПДкл., мм рт. ст.  | 59,7 ± 7,8                     | 62,0 ± 7,2                              | 59,6 ± 10,4           | 59,0 ± 7,8                    |
| САД-24, мм рт. ст. | 137,2 ± 9,3* <sup>###</sup> †  | 131,1 ± 9,7*                            | 125,6 ± 9,7*†         | 124,9 ± 12,8* <sup>###</sup>  |
| ДАД-24, мм рт. ст. | 86,4 ± 9,7 <sup>###</sup>      | 80,4 ± 9,5                              | 80,5 ± 6,8            | 77,6 ± 10,5 <sup>###</sup>    |
| ПД-24, мм рт. ст.  | 51,2 ± 9,1                     | 50,7 ± 7,6                              | 45,2 ± 7,3            | 47,8 ± 8,5                    |
| САДд., мм рт. ст.  | 142,8 ± 9,7* <sup>###</sup> †† | 135,1 ± 10,2**                          | 129,6 ± 8,4 **††      | 129,5 ± 12,8** <sup>###</sup> |
| ДАДд., мм рт. ст.  | 91,5 ± 10,2 <sup>#</sup>       | 84,9 ± 10,2                             | 84,6 ± 7,0            | 82,6 ± 10,9 <sup>#</sup>      |
| ПДд., мм рт. ст.   | 51,4 ± 9,5                     | 50,2 ± 7,0                              | 45,0 ± 7,6            | 47,0 ± 8,2                    |
| САДн., мм рт. ст.  | 125,7 ± 10,2                   | 123,4 ± 14,2                            | 116,4 ± 18,5          | 115,8 ± 15,0                  |
| ДАДн., мм рт. ст.  | 75,8 ± 9,5 <sup>#</sup>        | 72,0 ± 10,3                             | 70,5 ± 11,8           | 67,8 ± 12,5 <sup>#</sup>      |
| ПДн., мм рт. ст.   | 49,9 ± 9,2                     | 51,3 ± 10,4                             | 45,1 ± 7,4            | 48,0 ± 7,8                    |

**Примечание:** САДкл./САД-24/САДд./САДн. — систолическое артериальное давление клиническое/среднесуточное/среднедневное/среднедневное; ДАДкл./ДАД-24/ДАДд./ДАДн. — диастолическое артериальное давление клиническое/среднесуточное/среднедневное/среднедневное; ПДкл./ПД-24/ПДд./ПДн. — пульсовое артериальное давление клиническое/среднесуточное/среднедневное/среднедневное; \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; при сравнении 1-й и 4-й групп: <sup>#</sup> — p < 0,05; <sup>###</sup> — p < 0,001; при сравнении 1-й и 3-й групп: † — p < 0,05; †† — p < 0,01.

При проведении логистического регрессионного анализа предикторами истинного отсутствия ответа на стартовую терапию оказались: САД-24 (Wald's  $\chi^2 = 7,2$ , 95 % ДИ 1,0–1,2,  $p < 0,01$ ), ДАД-24 (Wald's  $\chi^2 = 5,3$ , 95 % ДИ 1,0–1,2,  $p < 0,05$ ), САДд (Wald's  $\chi^2 = 8,5$ , 95 % ДИ 1,0–1,2,  $p < 0,01$ ), ДАДд (Wald's  $\chi^2 = 5,4$ , 95 % ДИ 1,0–1,2,  $p < 0,05$ ), уровень САД в аорте (Wald's  $\chi^2 = 6,5$ , 95 % ДИ 1,0–1,1,  $p < 0,05$ ), уровень ПД в аорте (Wald's  $\chi^2 = 5,7$ , 95 % ДИ 1,0–1,2,  $p < 0,05$ ). В качестве предикторов скрытой неэффективности лечения установлено значение возраста (Wald's  $\chi^2 = 5,4$ , 95 % ДИ 0,9–1,0,  $p < 0,05$ ), уровня креатинина сыворотки (Wald's  $\chi^2 = 4,1$ , 95 % ДИ 1,0–1,1,  $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Амбулаторные методы регистрации АД позволяют получить дополнительную информацию о состоянии контроля АД у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Данные о распространенности скрытой неэффективности антигипертензивной терапии существенно разнятся от исследования к исследованию и во многом зависят от методов ее определения. В исследовании J-MORE, в котором скрытая неэффективность антигипертензивной терапии устанавливалась на основании анализа уровня АД в ранние утренние часы, распространенность феномена составила 23 %. В испанском исследовании, характеризовавшемся исключительно жесткими критериями отбора пациентов, частота ее составила 5,4 % [14, 15]. В качестве причин скрытой неэффективности рассматривают роль факторов, связанных с образом жизни: алкоголя, курения, физической активности, стресса [1, 16–18].

Принимая во внимание, что скрытая неэффективность лечения ассоциирована с ухудшением прогноза [3–5], можно предполагать, что ее своевременное выявление и усиление антигипертензивной терапии могут улучшать исходы. Результаты исследования ALLHAT показали, что недостижение контроля АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) ассоциируется с состояниями, характеризующимися повышенной ригидностью аорты: пожилым возрастом, женским полом, сахарным диабетом, курением, сниженной функцией почек [6–8].

В представленном исследовании был проанализирован ответ на стартовую антигипертензивную терапию с использованием подхода, аналогичного к оценке эффективности лечения и выявлению рефрактерной АГ. В исследование отбирались пациенты среднего возраста, оценка артериальной ригидности может способствовать выявлению феномена ускоренного старения сосудистого русла.

Ввиду отсутствия общепринятых критериев оценки ответа по данным СМАД, того факта, что у части пациентов уже через 8 недель наблюдалась нормализация средних значений СМАД, были использованы достаточно жесткие критерии оценки эффективности лечения. Ограничением нашего исследования являются также малая выборка, отсутствие критериев отбора по данным исходного СМАД, что потенциально могло привести к

включению в группу наблюдения пациентов с элементами «гипертонии белого халата».

Полученные результаты показали, что подгруппа пациентов со скрытым недостаточным ответом на лечение была сопоставима по уровню клинического и среднесуточного АД, центрального АД, характеристик отраженной волны и СРПВ с пациентами с истинным отсутствием ответа. Однако, принимая во внимание то, что эти пациенты были достоверно моложе, такая сопоставимость параметров, характеризующих артериальную ригидность, может свидетельствовать о том, что скрытое отсутствие ответа на лечение у людей среднего возраста может быть сопряжено с ускоренным старением сосудистого русла.

### Вывод

У ранее не леченных больных АГ среднего возраста ускоренное старение сосудистого русла преждевременного развития артериальной ригидности может играть роль в недостаточном ответе на стартовую антигипертензивную терапию.

### Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 864 с.
2. The seventh report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report // *J. Am. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 298, № 19. — P. 2560–2572.
3. 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 // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 508–515.
4. Bobrie G., Clerson P., Menard J., Postel-Vinay N., Chatellier G., Plouin P.F. Masked hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 9. — P. 1715–1725.
5. Cuspidi C., Parati G. Masked hypertension: an independent predictor of organ damage // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 2. — P. 275–279.
6. Einhorn P.T., Davis B.R., Wright J.T. Jr, Rahman M., Whelton P.K., Pressel S.L.; ALLHAT Cooperative Research Group. ALLHAT: still providing correct answers after 7 years // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2010. — Vol. 25, № 4. — P. 355–365.
7. Margolis K.L., Dunn K., Simpson L.M. et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to pravastatin versus usual care: the antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT) // *Am. Heart J.* — 2009. — Vol. 158, № 6. — P. 948–955.
8. Onuigbo M.A. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169, № 19. — P. 1810.
9. Horikawa T., Obara T., Ohkubo T. et al. Difference between home and office blood pressures among treated hypertensive patients from the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31, № 6. — P. 1115–1123.
10. Tozawa M., Iseki K., Iseki C., Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patient on chronic hemodialysis kidney // *Int.* — 2002. — Vol. 61, № 2. — P. 717–726.
11. Safar M.E. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2008. — Vol. 2, № 1. — P. 13–24.
12. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? // *Кардиология.* — 2007. — № 9. — С. 15–23.

13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. on behalf of the European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.

14. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 10. — P. 1119–1127.

15. 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. — Vol. 18, № 11. — P. 1422–1428.

16. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M., Grassi G., Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 846–853.

17. Bombelli M., Sega R., Facchetti R. et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure (reversed white coat condition) in a general population // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 3. — P. 513–520.

18. 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. — Vol. 18, № 5, Pt. 1. — P. 589–593.