

МИХАЙЛОВА ОКСАНА ОЛЕГОВНА

Роль показателей суточного профиля артериального давления, структурно-функционального состояния сосудистой стенки, наличия и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна в прогнозировании феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в отделе гипертонии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Литвин Александр Юрьевич

Научный консультант:

Доктор биологических наук, профессор
Николаевич

Рогоза Анатолий

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Горбунов Владимир Михайлович

Доктор медицинских наук, доцент по кафедре внутренних болезней, профессор кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Брагина Анна Евгеньевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 20/09/2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Автореферат разослан _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н. Сергиенко И.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 АДао – артериальное давление в аорте
 АДкл – клиническое артериальное давление
 АК – антагонисты кальциевых каналов
 АРА-II - антагонисты рецепторов ангиотензина-II
 АСБ – атеросклеротическая бляшка;
 БЦА – брахиоцефальные артерии;
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДИ – доверительный интервал
 ИАГ - индекс апноэ-гипопноэ
 иАПФ - ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;
 ИМТ – индекс массы тела
 кфСРПВ, плСРПВ, аоСРПВ – СРПВ определенная на каротидно-фemorальном, плече-лодыжечном и аортальном уровнях соотв.
 М и Ж – мужчины и женщины соотв.
 ОР – относительный риск
 ОШ – отношение шансов
 ПАД – пульсовое артериальное давление
 РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
 САД – систолическое артериальное давление
 САДкл/ДАДкл-0, -1, -3, -6 – клиническое САД и ДАД - исходно, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения соотв.
 САДкл-до/ДАДкл-до - клиническое САД и ДАД до начала подбора АГТ соотв.
 САДск-I/-II, ДАДск-I/-II – САД и ДАД при самоконтроле в первые 3 и последние 3 дня первого месяца наблюдения соотв.
 СИПАП-терапия – аппаратная терапия с созданием постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях
 СКАД – самоконтроль артериального давления
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления
 СОАС - синдром обструктивного апноэ сна
 СРПВ - скорость распространения пульсовой волны
 СС – сердечно-сосудистый;
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ТГ - триглицериды
 ТИМ – толщина комплекса интима-медиа;
 Хс-ЛПВП - холестерин-липопротеиды высокой плотности
 Хс-ЛПНП – холестерин-липопротеиды низкой плотности
 ЭхоКГ – Эхокардиография
 24-, Д-, Н-САД/-ДАД/-ПАД – средние значения САД/ДАД/ПАД за сутки, день, ночь соотв.
 ААSI - показатель суточной жесткости аорты
 АІх - индекс аугментации периферических артерий
 ASI - индекс жесткости плечевой артерии
 САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
 Ela – суточный индекс эластичности аорты
 ESH/ESC – European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
 ACC/AHA - American College of Cardiology/American Heart Association
 RWTT – время распространения отраженной волны
 SpO2 - сатурация кислорода крови во время сна
 β-АБ - бета-адреноблокаторы

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Величина артериального давления (АД) является важнейшим критерием, определяющим тяжесть и прогноз АГ [Рекомендации РМОАГ, 2013]. Тем не менее, важность лечения артериальной гипертензии нередко недооценивается, в связи с чем терапия или не проводится, или проводится неадекватно [Бойцов С.А., 2014; Mills К.Т., 2016].

Среди причин частого недостижения целевых цифр АД при АГ выделяют: ослабление профилактической работы лечебно-профилактических учреждений, низкая осведомленность больных о важности контролирования АД, недостаточная дозировка и/или количество назначаемых антигипертензивных препаратов, неэффективность различных групп препаратов у отдельных больных, низкая приверженность к лечению, и др. [Цагреишвили Е.В., 2006; Frohlich E.D., 1988].

Вместе с тем, даже в том случае, если на фоне назначенной антигипертензивной терапии (АГТ) достигаются целевые цифры АД, через определенное время после начала лечения зачастую развивается феномен «ускользания» эффективности АГТ, что подтверждается многочисленными исследованиями, описывающими неэффективность лечения АГ у больных с диагностированной артериальной гипертензией [Бойцов С.А., 2014; Mills К.Т., 2016, Маколкин В.И., 1997; Беленков Ю.Н., 2005].

Феномен «ускользания» эффективности АГТ – это проявление неэффективности АГТ, характерной чертой которой является изначальное достижение целевого уровня АД с последующим его ростом выше целевых значений на фоне приема одних и тех же антигипертензивных препаратов в одних тех же дозах. Феномен «ускользания» также вносит определенный вклад в бремя неэффективного лечения АГ, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [Рекомендации РМОАГ, 2013].

В настоящее время установлено, что нарушения дыхания во время сна, специфическое повышение жесткости магистральных артерий и особенности суточного ритма артериального давления могут не только влиять на развитие ССО, но и на уровень АД, а также характер течения артериальной гипертензии. Тем не менее, причины развития феномена «ускользания» эффективности АГТ остаются неизученными. Прогнозирование эффективности АГТ позволит оптимизировать продолжительность интервалов между врачебными осмотрами больных с АГ и корректировать АГТ до развития

неконтролируемого течения болезни. Таким образом, будут снижены риски развития АГ, трудно поддающейся лечению, и частота развития ССО.

Цель работы: определить роль показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, суточного профиля артериального давления, наличия и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна в прогнозировании феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией с учетом имеющихся факторов риска ССО.

Задачи исследования:

1. Определить наличие факторов риска ССО, значения показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, уровень АД по данным различных методов измерения, наличие и степень тяжести нарушений дыхания во время сна – на фоне приема эффективной АГТ, как возможных предикторов феномена «ускользания» эффективности АГТ у больных с исходно контролируемым течением АГ.

2. Изучить в динамике комплекс показателей АД (по данным клинических измерений, самоконтроля, и суточного мониторинга артериального давления) и оценить эффективность АГТ на протяжении первого месяца, а также через 1, 3 и 6 месяцев после ее подбора с достижением целевых значений.

3. Изучить в динамике показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки через 1, 3 и 6 месяцев, на фоне контроля за эффективностью АГТ.

4. Оценить возможную предиктивную роль известных факторов риска ССО, показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, уровня АД по данным различных методов измерения, и нарушений дыхания во время сна в развитии феномена «ускользания» эффективности АГТ.

Научная новизна и практическая значимость:

Впервые у больных с АГ, исходно достигших целевых значений АД на фоне приема 2-3-х антигипертензивных препаратов, определены закономерные сроки развития феномена «ускользания». На основании последних, предложена классификация данного феномена: ранний феномен «ускользания» – развитие неэффективности АГТ в первый месяц ее приема, отсроченный - развитие неэффективности АГТ в период от 2-го до 3-го месяцев ее приема включительно. Разработаны критерии диагностики феномена

«ускользания» по данным различных методов измерения АД. Определены показатели-предикторы феномена «ускользания» эффективности АГТ и их пороговые значения.

Применение критериев диагностики и предикторов феномена «ускользания» позволит в реальной клинической практике своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития феномена «ускользания» и заранее спрогнозировать необходимую частоту визитов к врачу с целью своевременной коррекции терапии. Последнее приведет к созданию условий для длительного поддержания целевых цифр АД и снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую и научную деятельность отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ.

Апробация диссертации состоялась 22 февраля 2018г. на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ. Диссертация рекомендована к защите.

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные положения работы были доложены и обсуждены на 27th European Meeting on Hypertension (Милан, Италия 2017) и на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2017).

Объем и структура диссертации

Общий объем диссертации составляет 143 страницы машинописного текста. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, который содержит 163 отечественных и иностранных источника. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 17 рисунками.

Материалы исследования

Работа выполнена на базе отдела гипертонии Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ.

Основными критериями включения в исследование были: возраст от 30 до 70 лет, наличие АГ с достигнутыми целевыми цифрами АД, по данным клинических измерений и среднесуточных значений СМАД на фоне приема 2-3-х антигипертензивных препаратов из различных групп.

В работу не включались больные (или исключались в ходе исследования): с вторичными формами АГ; принимающие 1 или 4 и более антигипертензивных препарата; получающие СИПАП-терапию; с иными сопутствующими сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными или почечными заболеваниями; с сахарным диабетом; с ИМТ > 40 кг/м²; при наличии беременности; с низкой приверженностью к лечению (комплаенс менее 85%); при отказе от участия в исследовании. Данные больных исключались из статистического анализа в случае: пропуска хотя бы 1-го планового осмотра, отказа от проведения 2-х плановых СМАД подряд, или отказа от последнего СМАД на 6-м месяце наблюдения.

Методы исследования

1. Клиническое и антропометрическое обследование, общеклиническая лабораторная диагностика.
2. Трансторакальная ЭхоКГ, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниального отдела общих сонных и брахиоцефальных артерий
3. СМАД (аппараты ВРLab) с оценкой отдельных параметров структурно-функционального состояния сосудистой стенки
4. Самоконтроль артериального давления (аппараты AND)
5. Аппланационная тонометрия на приборе SphygmoCor, с оценкой кфСРПВ и индекса аугментации отраженной волны в аорте
6. Объемная сфигмография с определением плСРПВ и индекса САVI
7. Ночная пульсоксиметрия, респираторное или кардиореспираторное мониторирование, или полисомнография
8. Оценка приверженности к лечению

На каждом приеме пациенты предоставляли врачу блистеры от принятых медикаментов, а также дневники самоконтроля АД с пометкой о приеме/пропуске тех или иных препаратов. Приверженность к лечению рассчитывалась по следующей формуле:

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

9. Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Нормальность распределения оценивалась методом Колмогорова-Смирнова. Данные непрерывных величин с нормальным распределением представлены в виде: среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); данные непрерывных величин с ненормальным распределением: медиана (Мед) и верхний и нижний квартили.

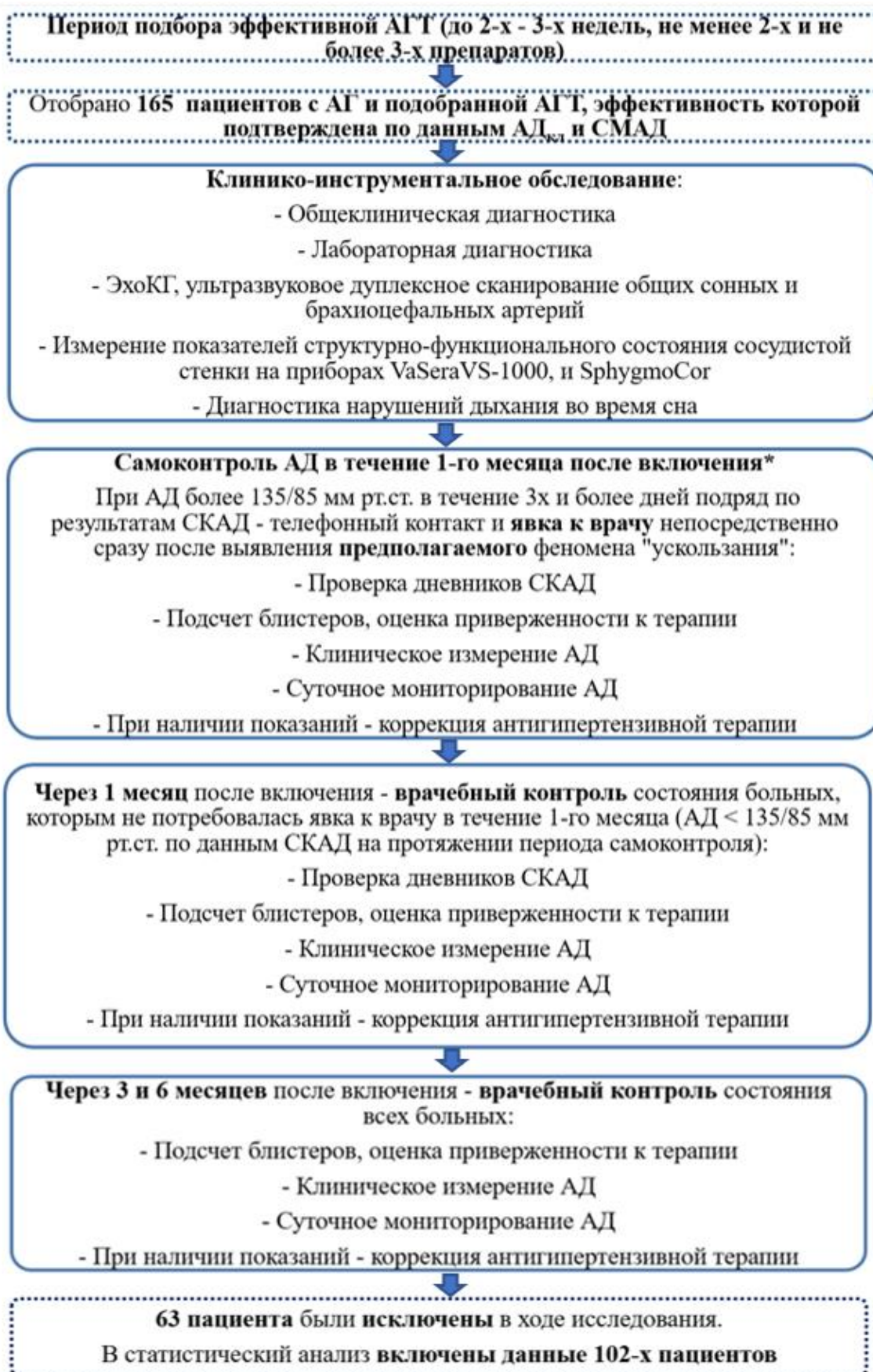
Проверка гипотез о различии групп проводилась с использованием непарного *t*-критерия Стьюдента, или непараметрического *U* критерия Манна-Уитни, в зависимости от типа распределения параметров. Сравнение параметров в динамике, как внутри, так и между групп, проводилось с помощью критерия множественных сравнений Ньюмана-Кейлса. Учитывая особенности последнего метода, при проведении данного анализа, количество наблюдений с полным набором данных могло варьироваться, в зависимости от согласия больных на проведение тех или иных исследований. При анализе таблиц сопряженности использовался точный двусторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

С целью выявления показателей-предикторов построены ROC-кривые с определением пороговых значений показателей, и дальнейшее построение одно- и многофакторных моделей логистической регрессии.

Особенности подбора антигипертензивной терапии

Необходимость назначения не менее 2-х и не более 3-х препаратов связана с тем, чтобы исключить пациентов с легким и рефрактерным течением АГ, а также поскольку данные варианты комбинированной терапии максимально соответствуют клиническим рекомендациям [Рекомендации РМОАГ, 2013] для большинства пациентов с АГ и наиболее часто встречаются в современной клинической практике. 85,3% пациентам потребовался ступенчатый подбор препаратов и их дозировок. Эффективность подобранной комбинированной АГТ подтверждалась в случае достижения целевых цифр АД: $<140/90$ мм рт.ст. по данным клинических измерений, среднесуточное АД $<130/80$ мм рт.ст. по данным СМАД.

Дизайн исследования



Из 63-х исключенных пациентов, у 21-го отмечена низкая приверженность к лечению (менее 85%), 30 больных не явились на какие-либо плановые осмотры, 12 больных отказались от повторных плановых СМАД два раза подряд, или от СМАД на 6-м месяце наблюдения. Случаев развития нежелательных побочных эффектов назначенной АГТ, потребовавших полного пересмотра схемы терапии, зарегистрировано не было.

Критерии феномена «ускользания» и тактика его диагностики

В связи с возникшей необходимостью в создании методологии диагностики, в нашем исследовании предложены нижеописанные критерии феномена «ускользания»:

1. АД по данным СКАД $\geq 135/85$ мм рт.ст. на протяжении 3-х и более дней подряд, в сочетании с регистрацией уровня клинического АД $>140/90$ мм рт.ст., и/или среднесуточного АД $> 130/80$ мм рт.ст..
2. Регистрация клинического АД $>140/90$ мм рт.ст., в сочетании со среднесуточным АД $>130/80$ мм рт.ст., или с усредненными значениями АД за 3 дня подряд $>135/85$ мм рт.ст. по данным СКАД.
3. Среднесуточное АД $>130/80$ мм рт.ст., в сочетании с клиническим АД $>140/90$ мм рт.ст., или с усредненными значениями АД за 3 дня подряд $>135/85$ мм рт.ст. по данным СКАД.

В случае выявления неэффективности АГТ по данным только одного из методов измерения, в то время как по данным других методов цифры АД не превышают пороговых, рекомендован контроль АД в динамике: СКАД, и повторное проведение клинических измерений или СМАД не ранее чем через 3 дня, с последующей констатацией/опровержением феномена «ускользания».

При получении значений уровня АД, близких к пороговым ($140/90 \pm 2$ мм рт.ст. для клинического, и $130/80 \pm 2$ мм рт.ст. для среднесуточного АД), решающее значение имеет подтверждение или опровержение феномена «ускользания» по данным другого метода измерения. В случае сохранения неясности картины - контроль АД в динамике: СКАД, и повторное проведение клинических измерений или СМАД не ранее чем через 3 дня.

При диагностике феномена «ускользания» на любом этапе наблюдения проводилась коррекция АГТ с последующими контрольными клиническими измерениями уровня АД, в отдельных случаях – с проведением СМАД – через 5-10 дней после внесения изменений в

схему АГТ. Эффективность скорректированной АГТ оценивалась по тем же критериям, которые были применены при проведении подбора АГТ до начала наблюдения.

Формирование групп в исследовании

Общая выборка разделена на 2 группы по критерию эффективности АГТ: Группа 0 – 68 пациентов, стабильно (на протяжении всего периода наблюдения) демонстрировавших соответствие целевым уровням АД после исходно подобранной АГТ; Группа 1 – 34 пациента с развившимся феноменом «ускользания» эффективности АГТ.

При детальном анализе было учтено время развития неэффективности АГТ, в связи с чем Группа 1 разделена на две: 1) подгруппа раннего «ускользания» - при развитии неэффективности АГТ в 1-й месяц наблюдения (n=15, феномен «ускользания» выявлен при СКАД в сочетании с клиническими измерениями и/или СМАД); 2) подгруппа отсроченного «ускользания» - при развитии неэффективности АГТ в период от 1-го до 3-го месяцев наблюдения (n=19, феномен «ускользания» диагностирован при СМАД и клиническом измерении АД на 3-м месяце наблюдения). В период от 3-го до 6-го месяцев наблюдения случаев феномена «ускользания» эффективности АГТ зарегистрировано не было. После коррекции АГТ, эффекта «повторного ускользания» не наблюдали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общеклиническая характеристика сравниваемых групп

Межгрупповых различий не выявлено по: полу, возрасту, длительности течения АГ, статусу курения, отягощенному семейному анамнезу. Тем не менее, в Группе 1 определено больше больных с 3 степенью АГ (Таблица 1).

Таблица 1. Общеклиническая характеристика сравниваемых групп

	Группа 0 (n=68)		Группа 1 (n=34)	<i>p</i>
Пол (n)	М	32	20	н/з
	Ж	36	14	
Возраст (лет)	53,2 ± 10,2		56,1 ± 8,6	н/з
3-я степень АГ	55,9		79,4	<0.05
Длительность АГ (лет)	10,0[4,5; 17,5]		13,0[7,0; 16,0]	н/з
Курение (%)	20,6		17,6	н/з
Отягощенный сем. анамнез (%)	60,3		61,7	н/з

Примечание: н/з - статистически незначимые межгрупповые различия ($p > 0.05$)

Также не выявлено различий по ИМТ, окружности талии, показателям липидного и углеводного обменов, и поражению органов-мишеней сравниваемых групп (Таблица 2), за исключением значений СРПВ (см. ниже).

Таблица 2. Сравнение результатов общеклинического обследования

	Группа 0 (n=68)	Группа 1 (n=34)	<i>p</i>
ИМТ (кг/м²)	29,8 ± 3,8	31,0 ± 4,0	н/з
Окружность талии(см)	98,4 ± 5,2	100,1 ± 3,4	н/з
Скорость клубочковой фильтрации(мл/мин/1,73м²)	80,9 ± 14,7	83,5 ± 17,6	н/з
Дислипидемия (%)	80,8	82,3	н/з
Гипергликемия натощак (%)	20,6	32,3	н/з
АСБ БЦА/ увеличение ТИМ сонных артерий (%)	94,1	91,2	н/з
ИММЛЖ (г/м²)	90,9 ± 10,8	97,0 ± 14,0	н/з

Примечание: н/з - статистически незначимые межгрупповые различия ($p > 0.05$)

Оценка наличия и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

При анализе наличия и степени тяжести СОАС не выявлено статистически значимых различий (Таблица 3).

Таблица 3. Характеристика нарушений дыхания во время сна

		Группа 0 (n=68)	Группа 1 (n=34)	<i>p</i>
Наличие СОАС (%)		72,2	88,0	н/з
Степень тяжести (%)	ИАГ <15соб/ч	69,4	72,0	н/з
	ИАГ ≥15соб/ч	30,5	28,0	н/з
ИАГ (соб/ч)		6,1 [4,0; 16,7]	7,5 [5,6; 15,0]	н/з
Индекс гипоксемии(соб/ч)		6,0 [3,0; 17,0]	7,4 [4,0; 13,7]	н/з
Минимальная SpO₂(%)		86,0 [78,3; 88,0]	85,0 [82,5; 87,5]	н/з
Средняя SpO₂(%)		94,0 [92,7; 95,0]	94,0 [92,5; 95,0]	н/з
Максимальная SpO₂(%)		97,3 [95,0; 98,3]	96,6 [95,0; 97,8]	н/з

Примечание: н/з - статистически незначимые межгрупповые различия ($p > 0.05$); соб/ч – число событий в час;

Роль факторов общего сердечно-сосудистого риска, субклинического поражения органов-мишеней, наличия и степени тяжести СОАС в прогнозировании феномена «ускользания»

При поиске предикторов феномена «ускользания», необходимо учитывать влияние факторов общего сердечно-сосудистого риска на уровень АД [Чазов Е.И., 2005]. В данном исследовании, среди таких факторов как: мужской пол, возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), курение, дислипидемия, гипергликемия натощак (5,6–6,9 ммоль/л), ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение, отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено предикторов развития феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии. Также не продемонстрирована предиктивная роль СОАС, его степени тяжести, и отдельных показателей в отношении развития неэффективности АГТ. В то время, как в исследованиях, изучавших роль СОАС в сердечно-сосудистой патологии, продемонстрирована взаимосвязь СОАС с развитием АГ [O'Connor G.T., 2009], и ее рефрактерным течением [M. N. Pratt-Ubunama, 2007].

Несмотря на отсутствие предиктивной роли вышеописанных факторов, в данной работе определена предиктивная роль в оценке феномена «ускользания» для показателя, в значительной степени определяющего общий сердечно-сосудистый риск: ОШ развития феномена «ускользания» эффективности АГТ возрастало при наличии 3-й степени АГ (ОШ 3,0, 95%ДИ 1,1-8,0, $p=0,02$).

В дополнение к вышеприведенным данным, стоит принимать во внимание, что субклиническое поражение органов-мишеней также может являться предиктором неэффективности АГТ [Vanegas J.R., 2007]. В данной работе, среди показателей субклинического поражения органов-мишеней, различия и предиктивное значение для выявления феномена «ускользания» определено только для кфСРПВ (см. ниже). По остальным показателям их различий и прогностической значимости не выявлено.

Роль приверженности к лечению, и назначения отдельных групп антигипертензивных препаратов в прогнозировании феномена «ускользания»

Для больных обеих групп характерна сопоставимо высокая приверженность к лечению. При анализе данных процентного соотношения количества принимаемых препаратов из различных групп АГТ, статистически значимой разницы между Группой 0 и Группой 1 выявлено не было, за исключением более частого назначения препаратов АРА-II в Группе 1 (Таблица 4).

Таблица 4. Характеристика АГТ и приверженность к лечению

		Группа 0 (n=68)	Группа 1(n=34)	<i>p</i>
Количество препаратов	2 препарата	34	17	1,000
	3 препарата	34	17	
Количество таблеток в сутки (n) #		1,9±0,73	1,9±0,7	0,923
Приверженность к лечению (%)		90,2±5,0	89,2±3,8	0,279
Различные группы АГТ (%соотношение)	иАПФ	50,0	29,4	0,076
	АРА-II	45,6	70,6	0,034
	АК	57,3	58,8	0,888
	Диуретик	44,1	32,3	0,257
	β-АБ	48,5	50,0	0,889
Центр. действия*		2,94	5,88	0,475

Примечание: н/з - статистически незначимые межгрупповые различия ($p > 0.05$); * -

агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов

В связи с сопоставимо высокой приверженностью больных к лечению, в данной работе низкая приверженность к лечению [Ощепкова Е.В., 2003] не является предиктором развития неэффективности АГТ.

Учитывая особенности механизмов действия иАПФ и АРА-II [Малай Л.Н., 2009], при поиске предикторов феномена «ускользания», нельзя не учесть фактор ускользания эффективности антигипертензивных препаратов данных групп. В однофакторной модели логистической регрессии прием препаратов АРА-II оказался предиктором развития феномена «ускользания» в целом (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,04 – 6,19, $p=0,03$). Тем не менее, в отдельных анализах раннего и отсроченного феноменов «ускользания», предиктивного значения приема препаратов АРА-II выявлено не было. Учитывая дизайн исследования, в котором пациенты принимали различные препараты в различных дозировках, а также отсутствие закономерного влияния приема АРА-II на время развития феномена «ускользания», по полученным результатам в данной работе нельзя однозначно утверждать о клинически значимом влиянии отдельных групп антигипертензивных препаратов на развитие феномена «ускользания».

Роль уровня артериального давления в прогнозировании феномена «ускользания»

Клиническое измерение АД

Известно, что чем выше уровень АД, тем выше риск сердечно-сосудистых осложнений [Kivimäki M., 2009]. В исследовании SPRINT [SPRINT research group, 2016] (n=9361) оценена роль различных уровней клинического САД в развитии крупных ССО: в группе со средним уровнем САД 121,4 мм рт.ст. определена более низкая частота достижения первичной конечной точки (1.65% в год против 2.19%; ОР при интенсивной АГТ 0.75; 95% ДИ, 0.64 - 0.89; $p < 0.001$) и ниже общая смертность (ОР 0.73; 95% ДИ, 0.60

- 0.90; $p=0.003$) - в сравнении с частотой данных событий в группе со средним уровнем САД 136,2 мм рт.ст. Вышеуказанные данные позволили предположить предиктивную роль клинического САД в развитии феномена «ускользания».

В данном исследовании, пациенты Группы 1 имели более высокий уровень клинического САД как до начала подбора АГТ (САД_{кл-до}), так на фоне приема эффективной АГТ в начале наблюдения (САД_{кл-0}). Исходные уровни клинического ДАД не различались между группами (Таблица 5).

Таблица 5. Клиническое АД в начале наблюдения

АД (мм рт.ст.)	Группа 0 (n=68)	Группа 1 (n=34)	<i>p</i>
САД _{кл-до}	153,2 ± 8,7	158,7 ± 9,9	0,005
САД _{кл-0}	119,7 ± 11,7	125,2 ± 11,3	0,021
ДАД _{кл-до}	93,3 ± 8,8	95,4 ± 9,2	0,268
ДАД _{кл-0}	73,8 ± 10,3	74,9 ± 10,3	0,631

Примечание: САД_{кл-до}, ДАД_{кл-до} – САД и ДАД соотв. до начала подбора АГТ; САД_{кл-0}, ДАД_{кл-0} – САД и ДАД соотв. на фоне приема эффективной АГТ

Кроме того, уровень клинического САД на фоне эффективной АГТ в начале наблюдения оказался предиктором феномена «ускользания», однако продемонстрировал наименьшую прогностическую значимость при сопоставлении с предиктивной значимостью САД, полученных при других методах измерения (при САД_{кл}>128 мм рт.ст. ОШ 3,43, $p=0,007$).

Самоконтроль АД в течение 1-го месяца наблюдения

Исходно, и на протяжении всего периода самоконтроля АД в Группе 1 регистрировался более высокий уровень среднедневного САД и ДАД. Данные среднедневных значений АД за первые и последние 3 дня (САД_{ск-I}, ДАД_{ск-I} и САД_{ск-II}, ДАД_{ск-II} соотв.) самоконтроля представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Данные СКАД в первые 3 и последние 3 первого месяца наблюдения

	Группа 0 (n=68)	Группа 1 (n=34)	<i>p</i>
САД _{ск-I}	119,8 ± 6,9	129,8 ± 7,6	0,000
САД _{ск-II}	121,1 ± 10,6	134,7 ± 8,8 [#]	0,000
ДАД _{ск-I}	75,1 ± 7,7	80,6 ± 7,6	0,019
ДАД _{ск-II}	75,9 ± 8,8	83,5 ± 8,8	0,007

Примечание к Таблице: [#] - статистически значимо выше, чем в первые 3 дня - при внутригрупповом сравнении ($p = 0,021$).

В исследовании HONEST [Shimada K., 2016], включившем 21 591 больного с АГ на АГТ, изучали прогностическое значение утреннего домашнего САД, и клинического САД в течение 2-х лет. Определено, что домашнее САД по сравнению с клиническим является более сильным предиктором ССО (ОР 1.011 (95%ДИ 1.004-1.019) и 1.006 (95%ДИ 1.000-1.012) соотв.). Данные результаты позволили предположить наличие прогностической роли САД, определенного при СКАД, в развитии феномена «ускользания». По результатам нашей работы уровень среднесуточного САД >125 мм рт.ст. по данным СКАД первых трех дней наблюдения (Рисунок 1), оказался предиктором феномена «ускользания» эффективности АГТ (ОШ 13,04, $p=0,0004$). Кроме того, предиктивная сила данных СКАД оказалась выше, чем прогностическая значимость данных клинического измерения САД – в отношении прогнозирования развития феномена «ускользания».

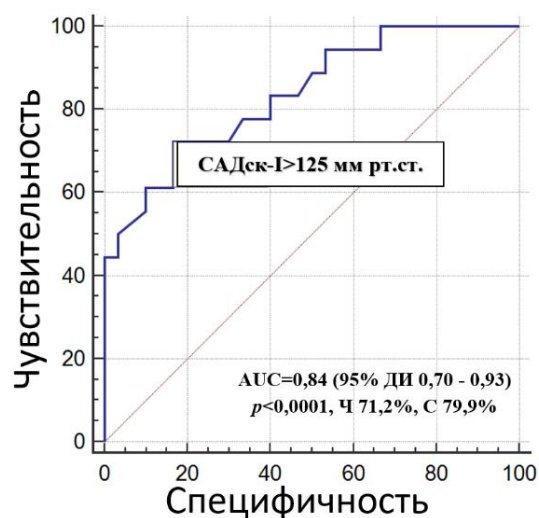


Рисунок 1. ROC-кривая усредненного значения САД, полученного при СКАД в первые три дня, анализ развития феномена «ускользания» в целом

Суточное мониторирование АД

Динамика уровня среднесуточного АД на протяжении всего периода наблюдения

Среднесуточное САД. Исходно, и в течение первых 3-х месяцев наблюдения, уровень САД в Группе 1 оставался выше. К 6-му месяцу наблюдения, различий по уровню среднесуточного САД между группами не выявлено, что обусловлено проведением коррекции АГТ в Группе 1, а также значимым ростом уровня САД в Группе 0.

Среднесуточное ДАД. Исходно и через 6 месяцев наблюдения уровни среднесуточного ДАД не различались между группами. Различия, определяемые через 1 и 3 месяца наблюдения, свидетельствуют о развившемся феномене «ускользания», потребовавшим коррекцию АГТ.

Среднесуточное ПАД. В Группе 1 уровень среднесуточного ПАД был выше, чем в Группе 0 только исходно и в конце 1-го месяца наблюдения. В последующем значимых различий между группами не выявлено, что обусловлено проведением коррекции АГТ в Группе 1 и значимым увеличением уровня ПАД к 6-му месяцу в Группе 0.

Вышеописанные результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Динамика среднесуточных значений САД, ДАД, ПАД

Группа 0 (n=43&)				
	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
САД, мм рт.ст.	120,7±7,2	120,8±8,1	123,1±7,3	125,4±3,2 [#]
ДАД, мм рт.ст.	76,0±3,30	73,5±7,3	74,0±7,4	75,7±4,3
ПАД, мм рт.ст.	44,1±7,5	47,0±8,8	47,0±8,9	49,8±5,6 [#]
Группа 1 (n=26&)				
САД, мм рт.ст.	127,1±3,2 [*]	134,5±11,7 ^{#*}	134,8±9,2 ^{#*}	128,6±2,3
ДАД, мм рт.ст.	76,8±3,2	81,4±8,6 ^{#*}	82,8±8,8 ^{#*}	77,4±4,2
ПАД, мм рт.ст.	50,3±3,4 [*]	53,7±9,8 [*]	52,2±6,7	51,3±4,4

Примечание к Таблице: # - значимо выше, чем исходно ($p < 0,05$) внутри группы; * - значимо выше в Группе 1, чем в Группе 0 ($p < 0,05$) на одних и тех же этапах наблюдения; &- объем выборки с учетом утерянных данных

Ряд работ, сфокусированных на прогностической ценности СМАД у пациентов, принимающих АГТ, показывают, что показатели суточного профиля АД, зарегистрированные методом СМАД, являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений даже после поправки по классическим факторам риска, включая клиническое АД [Clement D.L., 2003; Verdecchia P., 2002]. Результаты данных работ позволили предположить наличие предиктивного значения уровня АД по данным СМАД в отношении развития феномена «ускользания». В нашей работе определено, что уровни САД по данным СМАД являются наиболее сильными предикторами феномена «ускользания» среди всех показателей АД, определенных другими методами измерения. Среди всех показателей уровня АД, определенных методом СМАД, выделен ряд наиболее предиктивно значимых:

Для раннего феномена «ускользания»: среднесуточное САД > 126 мм рт.ст. (ОШ 30,66 $p=0,0001$), и среднедневное САД > 124 мм рт.ст. (ОШ 16,53, $p=0,0002$, Рисунок 2).

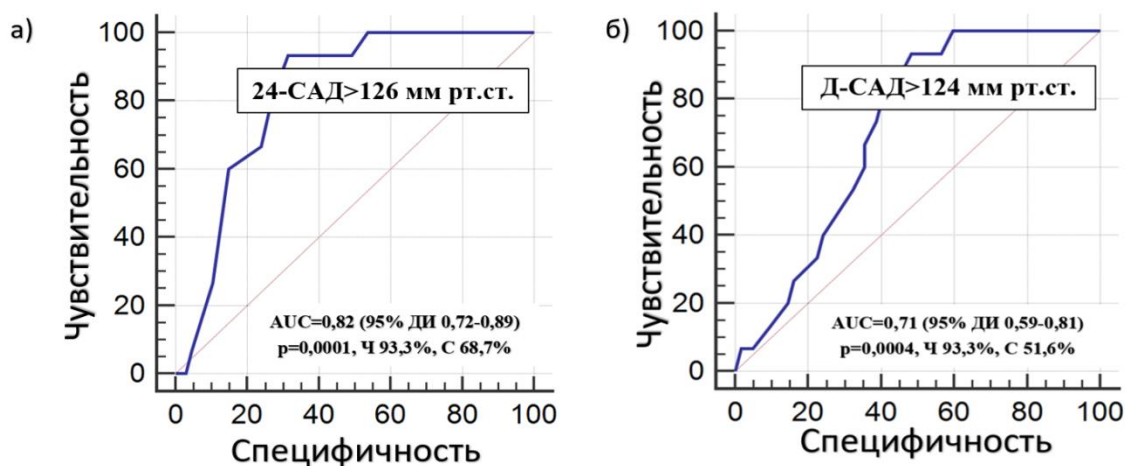


Рисунок 2. ROC-кривые 24-САД (рис. а)) и Д-САД (рис. б)) по данным СМАД, анализ развития раннего феномена «ускользания»

- Для отсроченного феномена «ускользания» (3-й месяц) - среднесуточное САД > 124 (ОШ 28,38, $p=0,001$) и среднедневное САД > 126 мм рт.ст. (ОШ 9,39, $p=0,0001$) – по данным СМАД (Рисунок 3).

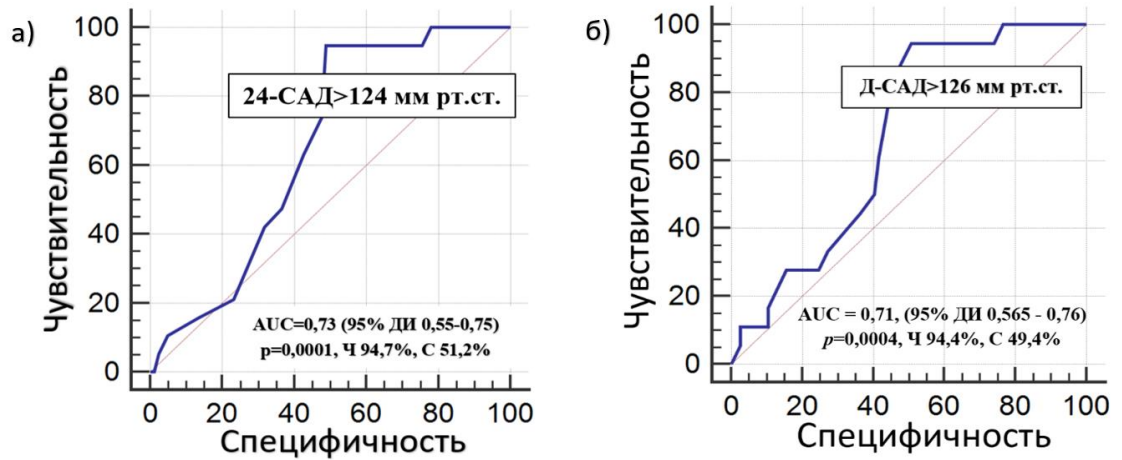


Рисунок 3. ROC-кривые 24-САД (рис. а)) и Д-САД (рис. б)) по данным СМАД, анализ развития отсроченного феномена «ускользания»

- для совокупного (1 и 3-й месяц) – среднесуточное САД > 124 мм рт.ст. (ОШ 25,81, $p=0,00002$) и среднедневное САД > 125 мм рт.ст. по данным СМАД (ОШ 12,14, $p=0,0001$) - по данным СМАД (Рисунок 4).

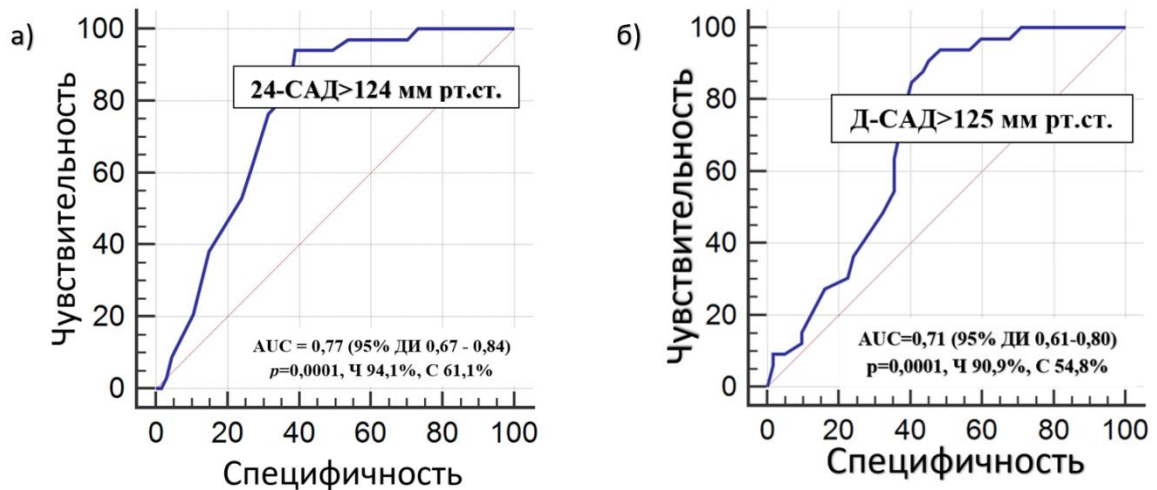


Рисунок 4. ROC-кривая 24-САД (рис. а)) и Д-САД (рис. б)) по данным СМАД, анализ развития феномена «ускользания» в целом

Анализ чувствительности и специфичности различных методов измерения АД в выявлении феномена «ускользания»

За эталон выявления феномена «ускользания» (100% чувствительность и специфичность) принят критерий диагностики феномена «ускользания» по данным как минимум двух из трех методов измерения АД (АД_{кл}, СМАД, СКАД). По результатам анализа чувствительности и специфичности, определено, что произведение данных показателей максимально у метода СМАД (81,8% и 91,8% соотв.), несколько ниже – у СКАД (77,7% и 88,2% соотв.), и минимально – при клиническом измерении АД (64,9% и 93,6% соотв.).

Роль структурно-функционального состояния сосудистой стенки в прогнозировании феномена «ускользания»

Измерение артериальной жесткости, в соответствии с рекомендациями American Heart Association от 2015г [Townsend R.R., 2015], предоставляет дополнительные данные, влияющие на прогнозирование СС-осложнений (Класс Па, уровень доказательности А). Кроме того, существует множество исследований, свидетельствующих в пользу первоначального повышения сосудистой жесткости и последующего развития АГ, а не наоборот [Kaess В.М., 2012; Najjar S.S., 2008; Takase Н., 2011]. В связи с этим, мы предположили возможное наличие предиктивной роли повышенной сосудистой жесткости в развитии феномена «ускользания» эффективности АГТ.

Скорость распространения пульсовой волны

В настоящем исследовании СРПВ была оценена на 2-х сегментах, двумя различными методами: СРПВ на каротидно-фemorальном (аппланационная тонометрия), и СРПВ на плече-лодыжечном сегментах (объемная сфигмография). На обоих сегментах СРПВ оказалась выше в Группе 1 (Таблица 8). Кроме того, при отдельном анализе подгрупп мужчин и женщин по показателю кфСРПВ, значимое различие сохранилось только между подгруппами мужчин (Таблица 8).

Таблица 8. Сравнение СРПВ между группами

	Группа 0 (n = 68)		Группа 1 (n = 34)	<i>p</i>
кфСРПВ (м/с)	10,5 ± 2,3		11,6 ± 2,5	0,029
	М	10,2 ± 1,8	12,1 ± 2,8	0,003
	Ж	10,8 ± 2,6	10,9 ± 1,7	0,943
плСРПВ (м/с)	7,6 ± 0,8		7,9 ± 0,9	0,030

В одной из крупных работ [Kaess В.М., 2012], изучавших взаимосвязь повышенной сосудистой жесткости и АГ, определено, что более высокие значения кфСРПВ взаимосвязаны с ростом АД, вплоть до развития АГ через 4-6 лет у исходно здоровых пациентов. В другой работе, кфСРПВ также оказался независимым предиктором постепенного роста САД, и развития АГ [Najjar S.S., 2008]. По результатам данной работы, кфСРПВ >10,8 м/с оказалась предиктором феномена «ускользания» (ОШ 2,98, $p=0,01$).

В свою очередь, учитывая исходное наличие различия между кфСРПВ мужчин, и отсутствие различий кфСРПВ у женщин, проведена отдельная оценка прогностической значимости показателя кфСРПВ мужчин. ОШ феномена «ускользания» у мужчин при кфСРПВ >10,1 м/с составило 6,66 ($p=0,004$, Рисунок 5).

По данным научной литературы [Takase Н., 2011], плСРПВ, также как и кфСРПВ, взаимосвязана с постепенным ростом АД ($p<0,001$), и является независимым предиктором развития АГ ($p <0,001$). Тем не менее, в нашей работе предположение о предиктивной роли плСРПВ в отношении развития феномена «ускользания» не подтвердилось.

Индекс жесткости плечевой артерии ASI

В отношении роли индекса жесткости плечевой артерии ASI в оценке риска развития СС-заболеваний и осложнений, описано крайне ограниченное количество работ [Cheuk-Sing С., 2010; Altunkan S., 2005]. Тем не менее, определение данного показателя неинвазивно, и может оцениваться при проведении СМАД [Рогоза А.Н., 2007], что в случае применения данной методики в виду других целей при ведении пациента с АГ, не требует каких-либо дополнительных затрат.

В данном исследовании, ASI оказался выше в Группе 1, по сравнению с Группой 0, как исходно, так и на протяжении всего наблюдения (Таблица 9).

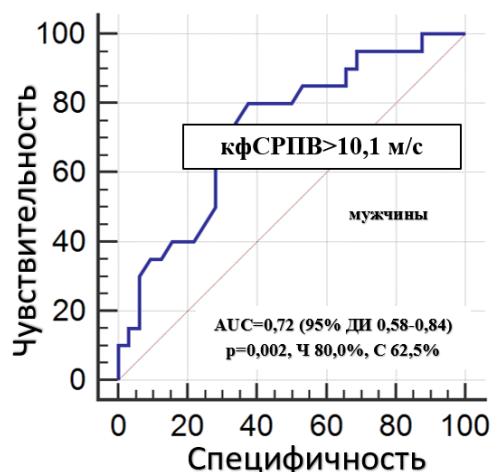


Рисунок 5. ROC-кривая кфСРПВ мужчин на фоне АГТ в начале наблюдения

Таблица 9. Динамика индекса жесткости плечевой артерии (ASI)

Группы	Среднесуточный ASI в динамике			
	исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Группа 0 (n=43^{&})	141,5 ± 3,8	144,2 ± 4,7	146,9 ± 4,2	147,2 ± 3,9
Группа 1 (n=26^{&})	155,4 ± 4,9 [*]	166,4 ± 6,0 ^{#*}	168,7 ± 5,4 ^{#*}	168,2 ± 5,1 ^{#*}

Примечание: # - значимо выше исходного, при внутригрупповом сравнении ($p < 0.05$); * - значимо выше в Группе 1 на одних и тех же этапах наблюдения ($p < 0.05$); & - объем выборки с учетом утерянных данных.

Кроме того, по результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, ASI >137 оказался предиктором феномена «ускользания» (ОШ 4,88, $p=0,002$).

Среднесуточное пульсовое артериальное давление

Существуют данные, свидетельствующие в пользу того, что артериальная жесткость повышает пульсовое давление и, следовательно, влияет на уровень АД [Franklin S.S., 2005]. Кроме того, по результатам ряда работ ПАД является независимым предиктором СС-осложнений у больных с АГ различной возрастной категории [Safar M.E., 2003; Chirinos J.A., 2005], в связи с чем мы рассмотрели данный показатель, определенный методом СМАД, в качестве возможного предиктора феномена «ускользания».

Как было описано выше, исходный уровень среднесуточного ПАД оказался выше в Группе 1 (50,3 ± 3,4 против 44,1 ± 7,5 мм рт.ст., $p < 0,05$). В однофакторном логистическом регрессионном анализе, среднесуточный уровень ПАД >46 мм рт.ст. оказался предиктором феномена «ускользания» (ОШ 6,33, $p=0,0003$) (Рисунок 6).

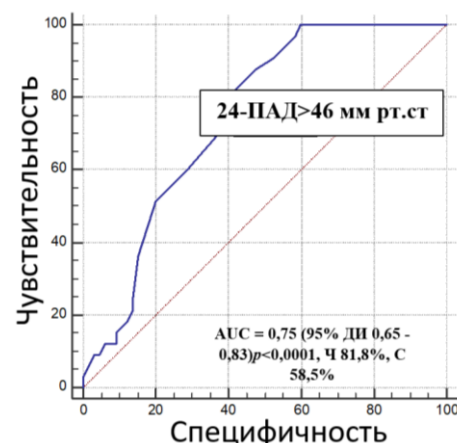


Рисунок 6. ROC-кривая среднесуточного ПАД на фоне АГ в начале наблюдения

По другим показателям структурно-функционального состояния сосудистой стенки (аортальная СРПВ, RWTT, Ela, AASI, CAVI, индекс аугментации) значимых межгрупповых различий, и их предиктивного значения не выявлено.

Вышеописанные результаты свидетельствуют в пользу того, что оценка структурно-функционального состояния сосудистой стенки может оказаться полезной не только при диагностике субклинического поражения органов-мишеней [Рекомендации

РМОАГ, 2013], но и использоваться как дополнительный критерий, позволяющий оценить возможное развитие феномена «ускользания» эффективности АГТ.

Независимые предикторы феномена «ускользания»

С целью выявления наиболее сильного предиктора развития феномена «ускользания» в целом, построены многофакторные модели логистической регрессии.

Многофакторная модель логистической регрессии № 1:

В анализе, включившем: кфСРПВ $>10,8$ м/с, среднесуточное значение ASI >137 , среднесуточное САД >124 мм рт.ст., и среднесуточное ПАД > 46 мм рт.ст., единственным независимым предиктором развития феномена «ускользания» оказался уровень среднесуточного САД >124 мм рт.ст. (Таблица 10). Чувствительность теста – 65,1%, специфичность – 90,4%.

Таблица 10. Сравнение одно- и многофакторной моделей логистической регрессии при анализе предиктивной силы показателей

	Однофакторная модель	Многофакторная модель
кфСРПВ $>10,8$ м/с	ОШ 2,98, (95% ДИ 1,24 – 7,17, p=0,01)	ОШ 1,83 (95% ДИ 0,6 – 5,6, p=0,27)
ASI>137	ОШ 4,88, (95% ДИ 1,72 – 13,43, p=0,002)	ОШ 1,94, (95% ДИ 0,5 – 7,7, p=0,31)
Среднесуточное САД>124 мм рт.ст.	ОШ 25,8, (95% ДИ 5,6 – 119,1, p=0,00002)	ОШ 19,12, (95% ДИ 3,6 – 101,8, p=0,0004)
Среднесуточное 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)

Многофакторная модель логистической регрессии № 2:

В анализе, включившем такие показатели, как: кфСРПВ $>10,8$ м/с, среднесуточное значение ASI >137 , среднесуточное САД >125 мм рт.ст., средненочное САД >110 мм рт.ст., и среднесуточное ПАД > 46 мм рт.ст., независимыми предикторами развития феномена «ускользания» оказались пороговые значения среднесуточного и средненочного уровня САД (Таблица 11). Чувствительность теста – 66,6 %, специфичность – 82,3 %.

Таблица 11. Сравнение одно- и многофакторной моделей логистической регрессии при анализе предиктивной силы показателей

	Однофакторная модель	Многофакторная модель
кфСРПВ >10,8м/с	ОШ 2,98, (95% ДИ 1,24 – 7,17, p=0,01)	ОШ 1,84 (95% ДИ 0,6 – 5,6, p=0,27)
ASI>137	ОШ 4,88, (95% ДИ 1,72 – 13,43, p=0,002)	ОШ 1,95, (95% ДИ 0,5 – 7,7, p=0,31)
Среднедневное САД>125 мм рт.ст.	ОШ 12,14, (95% ДИ 3,29 – 44,77, p=0,0001)	ОШ 10,03, (95% ДИ 2,4 – 42,7, p=0,002)
Средненочное САД>110 мм рт.ст.	ОШ 6,51, (95% ДИ 2,34 – 18,00, p=0,0002)	ОШ 3,87, (95% ДИ 1,1 – 13,5, p=0,03)
Среднесуточное 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)

Из двух вышеописанных анализов следует, что усредненные значения САД, определенные при СМАД, являются наиболее сильными предикторами феномена «ускользания», в сравнении с оцениваемыми параметрами структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

С целью оценки прогностической значимости показателей структурно-функционального состояния сосудистой стенки, построены две нижеописанные модели логистической регрессии.

Многофакторная модель логистической регрессии № 3:

В многофакторной модели логистической регрессии среднесуточное ПАД > 46 мм рт.ст. и кфСРПВ >10,1 м/с на фоне эффективной АГТ у мужчин оказались независимыми предикторами развития феномена «ускользания» (Таблица 12). Чувствительность теста – 84,2%, специфичность – 62,5%.

Таблица 12. Сравнение одно- и многофакторной моделей логистической регрессии при анализе данных пороговых значений среднесуточного ПАД > 46 мм рт.ст. и кфСРПВ >10,1 м/с. у мужчин, на фоне эффективной АГТ

	Однофакторная модель	Многофакторная модель
24-ПАД > 46 мм рт.ст.	ОШ 8,89 (95% ДИ: 2,06 – 38,35, p=0,003)	ОШ 6,68 (95% ДИ: 1,45 – 30,71, p=0,01)
кфСРПВ > 10,1 м/с.	ОШ 6,66 (95% ДИ: 1,74 – 25,49, p=0,004)	ОШ 4,43 (95% ДИ: 1,03 – 18,89, p=0,03)

Таким образом, такие критерии, как: среднесуточный ПАД > 46 мм рт.ст., и кфСРПВ > 10,1 м/с., могут быть использованы для оценки шансов развития феномена «ускользания» у мужчин.

Многофакторная модель логистической регрессии №4:

По результатам логистического регрессионного анализа, включившего САД_{кл-0}> 128 мм рт.ст., и кфСРПВ> 10,8 м/с, оба показателя оказались независимыми предикторами развития феномена «ускользания» на раннем или отсроченном периодах в целом (Таблица 13). Чувствительность теста – 64,2 %, специфичность – 72,5 %.

Таблица 13. Сравнение одно- и многофакторной моделей логистической регрессии при анализе данных пороговых значений клинического САД и кфСРПВ на фоне эффективной АГТ

	Однофакторная модель	Многофакторная модель
САД_{кл-0}>128 мм рт.ст.	ОШ 3,43 (95% ДИ: 1,39 – 8,47, p=0,007)	ОШ 3,35 (95% ДИ: 1,31 – 8,53, p=0,01)
кфСРПВ >10,8 м/с	ОШ 2,98, (95% ДИ: 1,24 – 7,17, p=0,01)	ОШ 2,92 (95% ДИ: 1,17 – 7,23, p=0,02)

Последние независимые предикторы особенно интересны, поскольку позволяют определить ОШ развития феномена «ускользания» без проведения дорогостоящего исследования СМАД, ориентируясь только на показатель жесткости сосудистой стенки и клиническое измерение АД.

Выводы:

1. Для выявления феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии необходимо применение трех методов измерения АД (клинического, СМАД, СКАД). Применение только метода клинического измерения АД снижает частоту выявления феномена «ускользания» на 35%, СКАД – на 22%, СМАД на 18%.

2. В течение 3-х месяцев после эффективного подбора двух-трехкомпонентной АГТ у 33% пациентов наблюдается развития феномена «ускользания» эффективности АГТ, проявляющийся преимущественно как систоло-диастолическая АГ (89% случаев). Из всех случаев «ускользания» в 44% наблюдений развитие неэффективности АГТ выявляется уже в первый месяц наблюдения, у 56% - в период с 2-

го по 3-ий месяц наблюдения включительно. После коррекции АГТ на любом из этапов наблюдения, не выявлено случаев повторного развития феномена «ускользания».

3. Гипотеза о взаимосвязи феномена «ускользания» с факторами сердечно-сосудистого риска не подтвердилась в отношении большинства традиционных показателей, а также в отношении наличия и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. В тоже время, 3-я степень АГ, определяющая общий сердечно-сосудистый риск, имеет предиктивное значение.

4. Пациенты с феноменом «ускользания», в сравнении с больными со стабильно контролируемой артериальной гипертонией, имеют более высокие уровни САД, причем как исходно, так и при завершении подбора антигипертензивной терапии. Кроме того, данную группу пациентов характеризуют более высокие значения таких показателей жесткости сосудистой стенки, как индекс жесткости плечевой артерии ASI, каротидно-фemorальная скорость распространения пульсовой волны, и среднесуточный уровень пульсового АД.

5. Предикторами феномена «ускользания», помимо вышеописанных, является ряд показателей, характеризующих пациентов, принимающих эффективную АГТ. Так для феномена раннего «ускользания» (в 1-й месяц после подбора терапии) таковыми являются: среднесуточное САД >126 мм рт.ст., среднедневное САД >124 мм рт.ст. (по данным СМАД). Для отсроченного «ускользания» (в период от 1-го до 3-го месяцев терапии): среднесуточное САД >124 мм рт.ст., среднедневное САД >126 мм рт.ст. (по данным СМАД). Для феномена «ускользания» в целом: среднесуточное САД >124 мм рт.ст., среднедневное САД >125 мм рт.ст.. Для последнего типа ускользания предикторами также являются следующие показатели повышенной жесткости артерий: кфСРПВ $>10,8$ м/с, среднесуточное ПАД >46 мм рт.ст., среднесуточный индекс жесткости плечевой артерии ASI >137 .

6. По данным многофакторного анализа наиболее значимым независимым предиктором феномена «ускользания» является среднесуточное САД >124 мм рт.ст. При отсутствии данных СМАД значимую прогностическую роль приобретают клиническое САД >128 мм рт.ст. и кфСРПВ $>10,8$ м/с.

Практические рекомендации:

1. При решении вопроса о частоте плановых врачебных осмотров больного с АГ, принимающего вновь подобранную эффективную АГТ, необходимо учитывать, что

феномен «ускользания» ее эффективности в 15% случаев развивается в течение 1-го месяца, в 19% случаев – в период от 2-го до 3-го месяцев после начала ее приема, даже при высокой приверженности больного к лечению.

2. Феномен «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии с наибольшей вероятностью развивается при: уровнях среднесуточного САД > 124 мм рт.ст., клинического САД > 130 мм рт.ст., а также при наличии повышенной жесткости сосудистой стенки - кфСРПВ > 10,0 м/с, определенных на фоне приема эффективной АГТ.
3. Для вышеуказанной категории больных рекомендуется самоконтроль АД с возможностью обратной связи с врачом, в т.ч. - применение методик дистанционного мониторинга АД, сокращение временных интервалов между плановыми посещениями врача (см. пункт 1), а при возможности – проведение СМАД перед данными плановыми осмотрами – с целью своевременного предупреждения неконтролируемого течения АГ вследствие развития феномена «ускользания».

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. 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
2. Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Рогоза А.Н. Влияние модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска на ускользание эффективности антигипертензивной терапии. Терапевтический архив. 2017;89(9): 10-14.
3. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Бугаев Т.Д., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. Consilium Medicum, Кардиология Том17, №10, 2015г, стр. 34-39
4. O.O. Mikhailova, E.M. Elfimova, A.Y. Litvin, A.N. Rogoza. Detection of risk factors for an escape of the antihypertensive therapy efficacy. Journal of Hypertension: September 2017. Volume 35 [PP.12.21].