

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА”

**РУДЕНКО ЮЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 616.12-008.331.1:612.141

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ  
ДО ОПТИМІЗАЦІЇ КОНТРОЛЮ ОФІСНОГО І ДОМАШНЬОГО  
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЗНИЖЕННЯ ЙОГО ВАРІАБЕЛЬНОСТІ  
В ХВОРИХ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

**Київ – 2017**

Дисертація на правах рукопису.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

**Науковий консультант**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України **Амосова Катерина Миколаївна**, ректор, професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Свіщенко Євгенія Петрівна**, завідувач відділу гіпертонічної хвороби Державної установи «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” НАМН України», м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Єна Лариса Михайлівна**, завідувач відділу клінічної та епідеміологічної кардіології Державної установи «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ;

доктор медичних наук, професор **Целуйко Віра Йосипівна**, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків.

Захист відбудеться «28» лютого 2017 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України» (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України» (03680 МСП, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «    » \_\_\_\_\_ 2017 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеною поміж усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) причиною смертності й інвалідності у світі та Україні (S.S. Lim, 2013; В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2014). Проте результати популяційних досліджень свідчать, що в близько 50 % пацієнтів у Європі та в понад 80 % в Україні артеріальний тиск (АТ) перевищує цільові рівні попри призначене лікування (Є.П. Свіщенко, 2010; І.М. Горбась, 2013; K. Rahimi, 2015). Зростає чисельність осіб з ймовірно резистентною до лікування АГ, до котрих належать хворі з неконтрольованим АТ попри призначення трьох і більше препаратів (В.М. Egan, 2011). Дані щодо причин неефективності лікування зазначеної групи пацієнтів, які належать до групи високого серцево-судинного ризику, дуже обмежені, а поширеність справжньої резистентної АГ серед них невідома (М.І. Лутай, 2016; В.М. Egan, 2013).

Неналежні результати лікування АГ здебільшого обумовлені низькою прихильністю пацієнтів до лікування (R. Chowdhury, 2013; I. Abraham, 2013) та виявами терапевтичної інерції (J-P. Lebeau, 2014; J.P. Sheppard, 2014). Проблему імплементації сучасних стандартів лікування в реальну клінічну практику можна вирішити шляхом впровадження спрощених алгоритмів терапії із покроковою інтенсифікацією лікування в разі неналежного контролю АТ (G.K. Dresser, 2013; J. Handler, 2013), основою яких є використання фіксованих комбінацій медикаментозних засобів (М.І. Лутай, 2016; Ю.М. Сіренко, А.Д. Радченко, Г.В. Дзяк, 2010).

Зростанню прихильності пацієнтів до лікування сприяє їх залучення до самостійного вимірювання АТ вдома (N. Qamar, 2013). Дані домашнього АТ мають прогностичне значення та дають змогу лікарю вчасно корегувати медикаментозну терапію (T.J. Niiranen, 2014; A.M. Ward, 2012). Однак на сьогодні відомостей щодо впливу систематичного контролю АТ вдома на результати антигіпертензивної терапії в різних популяціях хворих недостатньо для рекомендації його застосування разом із офісним визначенням АТ для прийняття клінічних рішень у загальній практиці (K. Asayama, 2012; G. Mancía, 2013).

Контроль позаофісного АТ потрібний для діагностики маскованої неконтрольованої АГ у хворих, які отримують антигіпертензивне лікування, оскільки вона асоціюється зі зростанням ризику смерті від ССЗ та має тенденцію перетворюватися на неконтрольовану АГ (C. Cacciolati, 2011; S.S. Franklin, 2013, S.S.E. Sivéń, 2015). Дуже важливо оцінити стійкість цього фенотипу АГ та визначити чинники, асоційовані з ним. Однак більшість досліджень, опублікованих на сьогодні, присвячені феномену маскованої АГ на стадії первинної діагностики АГ, і лише поодинокі – проведено в пацієнтів, яким призначено медикаментозну терапію (J.P. Sheppard, 2016; S.S. Franklin, 2015).

Оптимальну методику визначення домашнього АТ щодо тривалості періоду вимірювання та врахування даних 1-ї доби вимірювання при розрахунку його величини наразі остаточно не визначено (G.S. Stergiou, 2015). До того ж

у більшості наукових праць оцінювали застосування домашнього АТ для діагностики АГ, а не контролю ефективності антигіпертензивної терапії (G.S. Stergiou, A. Ntineri, 2015). У консенсусному документі робочої групи Європейського товариства з гіпертензії щодо моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності вказано на нагальну потребу встановлення режиму визначення домашнього АТ, прийнятого як для первинної діагностики АГ, так і для тривалого спостереження за хворими (G.S. Stergiou, G. Parati, 2016).

Дані численних вимірювань АТ у домашньому середовищі дозволяють оцінити варіабельність АТ, котра асоціюється зі зростанням серцево-судинного ризику та, відповідно, може стати у перспективі метою антигіпертензивного лікування (Т. Hashimoto, 2012; К. Asayama, 2013; J.K. Johansson, 2012). Однак результати досліджень щодо впливу на неї антигіпертензивної терапії неоднозначні (А. J.S. Webb, 2014; G. Mancia, 2015; К. Asayama, 2016).

Таким чином, складна й багатопланова проблема контролю АТ у хворих на АГ попри потужні можливості сучасної антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці залишається невирішеною, що зумовлює нагальну необхідність її подальшого вивчення та розробки комплексу заходів, які б дали змогу значно підвищити ефективність лікування АГ, котра наразі є надзвичайно низькою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у складі комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту та серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (№ держреєстрації 0114U000509, термін виконання 2014–2016 рр.).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було підвищення ефективності контролю офісного та домашнього АТ і зниження варіабельності останнього у хворих з неускладненою АГ шляхом обґрунтування і впровадження комплексної програми, що поєднує алгоритмізовану антигіпертензивну терапію на базі фіксованої медикаментозної комбінації і самостійне вимірювання домашнього АТ.

**Задачі дослідження**

1. Дослідити серцево-судинний ризик, режими антигіпертензивної терапії, рівень прихильності до лікування та причини неналежного контролю АТ у хворих з неускладненою неконтрольованою, зокрема з ймовірно резистентною АГ у загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога м. Києва.

2. Оцінити ефективність покрокової антигіпертензивної терапії, що базується на фіксованій комбінації амлодипіну і периндоприлу з додаванням при необхідності індапаміду-ретард, спіронолактону та препаратів центральної дії у хворих на АГ, залежно від статі, віку, вихідного рівня АТ, наявності чинників серцево-судинного ризику, супутніх захворювань та попередньої антигіпертензивної терапії.

3. Провести порівняльний аналіз ефективності уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії щодо контролю офісного і домашнього АТ, зокрема в різні періоди доби, в реальній клінічній практиці.

4. Визначити демографічні, клініко-інструментальні, зокрема ехокардіографічні, та інші предиктори досягнення контролю офісного і домашнього АТ у різних групах хворих на АГ, а також потреби в лікуванні трьома та більше антигіпертензивними засобами.

5. Визначити поширеність маскованої неконтрольованої АГ, чинників, що з нею асоціюються, на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування та можливості медикаментозного впливу на неї у хворих із неускладненою АГ.

6. Оцінити вплив алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на варіабельність домашнього АТ і зв'язок її змін з рівнем контролю АТ, демографічними та клінічними чинниками.

7. Визначити діагностичні можливості різних за тривалістю режимів вимірювання домашнього АТ для контролю ефективності антигіпертензивної терапії щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та визначення фенотипів АГ, зокрема у зіставленні з даними добового моніторування АТ (ДМАТ) як референтного методу, в умовах реальної клінічної практики.

*Об'єкт дослідження:* неускладнена артеріальна гіпертензія.

*Предмет дослідження:* показники клінічного перебігу неускладненої есенціальної АГ, показники АТ за даними офісного визначення, самостійного вимірювання пацієнтами в домашніх умовах, за даними ДМАТ, показники варіабельності домашнього АТ, фенотипи АГ, дані стратифікації серцево-судинного ризику, структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ), показники центральної гемодинаміки, прихильність пацієнтів до лікування.

*Методи дослідження:* у дисертаційній роботі використано такі методи дослідження, як загально-клінічне обстеження, офісне визначення АТ, домашнє вимірювання АТ, добове моніторування АТ, стратифікація серцево-судинного ризику за даними Фремінгемської шкали ризику, доплерехокардіографія, тканинна доплерографія, апланаційна тонометрія, анкетування пацієнтів, статистичні й математичні методи обробки даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертації вперше розроблено методичні засади комплексу заходів включно з уніфікованим покроковим алгоритмом лікування на основі фіксованої медикаментозної комбінації і систематичним моніторингом домашнього АТ, які апробовані в реальній амбулаторній клінічній практиці та продемонстрували ефективність щодо контролю офісного АТ.

Уперше в умовах довготривалого спостереження встановлено високу частоту маскованої неконтрольованої АГ, яка через 7 діб антигіпертензивного лікування є притаманною понад половині, а на подальших його етапах – понад третині пацієнтів з контрольованим офісним АТ та доведено ефективність

розробленого алгоритму терапії щодо зменшення частоти зазначеного фенотипу АГ на 56,8 % через 6 місяців застосування.

Вперше встановлено відмінність чинників, з якими асоціюється маскована неконтрольована АГ на різних етапах антигіпертензивного лікування, а саме на початку таким є чоловіча стать та офісний систолічний АТ (САТ) у межах 130–139 мм рт. ст., а в подальшому – офісний САТ у межах 130–139 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) у межах 85–89 мм рт. ст. і маскована неконтрольована АГ на попередньому етапі лікування.

Вперше доведена ефективність алгоритмізованого лікування із застосуванням комбінації БКК та інгібітора АПФ щодо зниження варіабельності домашнього АТ у хворих на неускладнену АГ. Вперше встановлено, що більша варіабельність домашнього САТ впродовж перших 7 днів комбінованої терапії ( $SD \geq 8,5$  мм рт. ст.) порівняно з його нижчим рівнем асоціюється з кращим контролем домашнього АТ та меншою частотою маскованої неконтрольованої АГ через 6 місяців лікування.

Уперше в умовах однакового алгоритму терапії і зіставній прихильності до лікування оцінено вплив гендерного та вікового чиннику на ефективність контролю офісного і домашнього АТ і встановлений кращий контроль офісного АТ у жінок порівняно з чоловікам незалежно від віку і найгірший контроль домашнього АТ в чоловіків молодших за 60 років, що обумовлює в них більшу частоту маскованої неконтрольованої АГ порівняно з жінками того ж віку та чоловіками і жінками похилого віку.

Уперше доведено, що у пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування неускладненою АГ, частота якої серед амбулаторних хворих з неконтрольованою АГ становить 30 %, покроковий алгоритм лікування разом із залученням пацієнтів до самостійного вимірювання домашнього АТ дає змогу досягти контролю офісного АТ у понад 73 % випадків, а частота істинної резистентності до лікування серед зазначеного контингенту хворих не перевищує 10 %.

У роботі вперше доведено прийнятність визначення домашнього АТ упродовж 5 діб, так само як і упродовж 7 діб, щодо оцінювання ефективності лікування та діагностики фенотипів АГ на всіх етапах тривалої антигіпертензивної терапії у реальній клінічній практиці.

**Практичне значення отриманих результатів.** У дисертаційній роботі розроблено комплексний підхід до підвищення ефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою АГ, який поєднує спрощений покроковий алгоритм призначення антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації, прийнятний для застосування у клінічній практиці із систематичним вимірюванням домашнього АТ, що дає змогу досягти оптимального контролю офісного АТ у понад 80 % хворих.

Обґрунтовано доцільність залучення хворих з АГ до систематичного самостійного визначення АТ у домашніх умовах, особливо пацієнтів з офісним САТ, якій дорівнює або перевищує 130 мм рт. ст., але є меншим ніж 140 мм рт. ст. та/або ДАТ, якій дорівнює або перевищує 85 мм рт. ст., але є меншим ніж 90 мм рт. ст., персистенцією маскованої неконтрольованої АГ, а також чоловіків

віком менше 60 років, з огляду на гірший контроль домашнього АТ у зазначених групах пацієнтів.

Обґрунтовано оптимальні режими визначення домашнього АТ для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії та визначення фенотипів АГ, зокрема їх відмінності на різних етапах тривалого алгоритмізованого антигіпертензивного лікування.

Встановлено клінічне значення варіабельності домашнього АТ та обґрунтовано доцільність її визначення з метою оцінки ефективності антигіпертензивної терапії щодо контролю домашнього АТ на подальших етапах лікування.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Практичні результати, що базуються на основних положеннях дисертації, впроваджено в практику роботи кардіологічного відділення, інфарктних відділень та відділення кардіологічної реабілітації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, клініки кардіології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий медичний госпіталь», консультативної поліклініки Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, КДЦ Дарницького району м. Києва. Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О. О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом самостійно обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено план та методологію дослідження, виконано патентно-інформаційний пошук, проаналізовано літературні джерела за темою дисертації. Дисертант брав безпосередню участь у проведенні комплексного клінічного та інструментального досліджень. Автором самостійно здійснено статистичний аналіз і обробку даних, проаналізовано й узагальнено отримані результати, на підставі яких сформульовано основні положення та висновки роботи, підготовлено до опублікування результати досліджень, написано всі розділи дисертації. Дисертантом підготовлено до друку всі наукові статті у фахових журналах, у яких не використовувалися ідеї та розробки співавторів публікацій. Матеріали кандидатської дисертації пошукача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи представлені на 23-му Європейському конгресі з гіпертензії та серцево-судинної протекції Європейського товариства з гіпертензії (14–17 червня 2013 р., Мілан, Італія), конгресі Європейського товариства кардіологів (31 серпня – 4 вересня 2013 р., Амстердам, Нідерланди), XIV Національному конгресі кардіологів України (18–20 вересня 2013 р., Київ, Україна), 24-му об'єднаному конгресі Європейського товариства з гіпертензії та Міжнародного товариства з гіпертензії (13–16 червня 2014 р., Афіни, Греція), конгресі Європейського товариства кардіологів (30 серпня – 3 вересня 2014 р., Барселона, Іспанія), XV Національному конгресі кардіологів України (23–25 вересня 2014 р., Київ, Україна),

25-му Європейському конгресі з гіпертензії та серцево-судинної протекції Європейського товариства з гіпертензії (12–15 червня 2015 р., Мілан, Італія), XVI Національному конгресі кардіологів України (23–25 вересня 2015 р., Київ, Україна), третіх наукових читаннях пам'яті проф. А.П. Пелещука «Міжфахова інтеграція у клініці внутрішньої медицини» (6 жовтня 2015 р., Київ, Україна), VI науково-практичній конференції Всеукраїнського громадського об'єднання проти гіпертензії «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (25–27 травня 2016 р., м. Дніпро, Україна), 26-му Європейському конгресі з гіпертензії та серцево-судинної протекції Європейського товариства з гіпертензії (10–13 червня 2016 р., Париж, Франція), конгресі Європейського товариства кардіологів (27–31 серпня 2016 р., Рим, Італія), XVII Національному конгресі кардіологів України (21–23 вересня, 2016 р., м. Київ, Україна), четвертих наукових читаннях пам'яті проф. А.П. Пелещука «Мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів у сучасній клініці внутрішньої медицини» (4–5 жовтня 2016 р., Київ, Україна).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових праць, зокрема 22 статті, з яких 21 – у фахових виданнях України, котрі внесені до наукометричних баз, 4 одноосібні статті, 8 англомовних тез доповідей у матеріалах наукових форумів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 383 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу про матеріали і методи дослідження, 8 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 46 рисунками та 129 таблицями. Бібліографічний список містить 412 джерел, з яких кирилицею – 10, латиницею – 402.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріали і методи дослідження.

*Клінічна характеристика обстежених хворих.* Робота базується на проспективному аналізі даних обстеження та лікування впродовж 6 місяців 501 хворого з неускладненою АГ віком від 35 до 75 років, котрих у 2012 р. залучили до дослідження в амбулаторних лікарських закладах м. Києва та в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва. Критерієм залучення в дослідження були АТ 160/100 мм рт. ст. та більше в осіб, яким до того не було призначено антигіпертензивну терапію, або 140/90 мм рт. ст. та більше у разі лікування впродовж не менш ніж одного місяця до введення у дослідження; здатність пацієнта самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом та письмова поінформована згода на участь. Критеріями незалучення в дослідження вважали: АТ понад 200/120 мм рт. ст., інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі, стабільну стенокардію III–IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III–IV ФК за NYHA, цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації, вторинну АГ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) за формулою MDRD та інші хронічні захворювання.



Дизайн дослідження передбачав проведення впродовж 6 місяців 6 візитів: 1-й – для проведення скринінгу, 2-й – через (7±2) доби, 3-й – через (30±7) діб, 4-й – через (60±7) діб: 5-й – через (90±7) діб та 6-й – через (180±30) діб. На 1-му візиті після отримання письмової згоди й оцінки відповідності критеріям залучення та вилучення хворому проводили загально-клінічне й лабораторне обстеження із визначенням зокрема ШКФ за формулою MDRD, загального холестерину сироватки крові (ЗХС), рівня глюкози крові натщесерце, визначали індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії та окружність плеча, відміняли попереднє лікування, якщо таке було призначено (за винятком β-адреноблокаторів (β-АБ) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС)) та призначали антигіпертензивну терапію за уніфікованим покроковим алгоритмом. Від початку (1-й крок) усім хворим призначали фіксовану комбінацію амлодипіну і периндоприлу у дозі 5/5, 5/10, 10/5 мг або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря, а також статини і ацетилсаліцилову кислоту (за відсутності протипоказань). У разі недосягнення цільового рівня офісного АТ (< 140/90 мм рт. ст.) на подальших візитах підвищували дозу фіксованої комбінації до максимальної переносної (2-й крок) і, за необхідності, послідовно призначали ретардну форму індапаміду у дозі 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон у дозі 25–50 мг на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (5-й крок).

На момент введення в дослідження вік пацієнтів у середньому становив (57,7±9,6) років. Серед них було 221 (44,1 %) чоловіків та 280 (55,9 %) жінок. Дані щодо величини ІМТ були доступні в 487 (97,2 %) пацієнтів, у 215 (44,2 %) з них виявлено надлишкову масу тіла, у 225 (46,2 %) – ожиріння. Вихідний офісний САТ становив у середньому (165,7±14,0) мм рт. ст., ДАТ – (96,8±9,8) мм рт. ст. Рівень САТ 180 мм рт. ст. і більше та/або ДАТ 110 мм рт. ст. та більше виявлено в 107 (21,4 %) хворих. На супутні стабільну стенокардію напруження I–II ФК страждали 146 (29,1 %) хворих, на ЦД 2-го типу – 81 (16,2 %). Рівень ЗХС у середньому становив (5,9±1,2) ммоль/л, у 427 (85,2 %) пацієнтів він перевищував цільові значення. До активних курців належали 94 (18,8 %) пацієнти. Спадковість, обтяжену щодо ССЗ, виявлено в 165 (32,9 %) випадків.

*Методи дослідження.* Офісні показники АТ і ЧСС визначали стандартизованим автоматичним осцилометричним приладом Microlife BPW200 з універсальною манжетою тричі під час 1-го візиту, двічі – на кожному наступному. Величину офісного АТ розраховували як середнє з усіх вимірювань. Цільовим рівнем офісного АТ вважали < 140/90 мм рт. ст. Домашній АТ пацієнти визначали стандартизованим автоматичним осцилометричним приладом Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою перед сніданком і прийманням ліків та до вечері і приймання ліків упродовж 3–7 послідовних діб перед візитом до лікаря, із реєстрацією результатів у щоденнику. Величину домашнього АТ розраховували як середнє з усіх вимірювань із вилученням даних 1-ї доби. Рекомендованим рівнем домашнього АТ вважали < 135/85 мм рт. ст., підвищеним – ≥ 135/85 мм рт. ст.

Прихильність до антигіпертензивної терапії в пацієнтів, яким до уведення в дослідження було призначено антигіпертензивну терапію, на 1-му візиті та всім пацієнтам через 6 місяців визначали за допомогою анкети X. Girerd (2001).

Оптимальною медикаментозною антигіпертензивною терапією вважали призначення 1 діуретичного та  $\geq 2$  інших антигіпертензивних засобів, кожний у дозі  $\geq 50\%$  від максимальної затвердженої.

АГ вважали ймовірно резистентною до лікування в разі, якщо офісний АТ дорівнював або перевищував 140/90 мм рт. ст. попри призначення трьох та більше антигіпертензивних засобів (В. М. Egan, 2011).

Варіабельність домашнього АТ визначали за результатами домашнього вимірювання АТ, отриманими упродовж 7 послідовних діб, з урахуванням даних 1-ї доби вимірювань, у разі, якщо хворий здійснював щоразу не менше ніж три вимірювання вранці та ввечері (усього 42 вимірювання). Для оцінки варіабельності домашнього САТ і ДАТ використовували стандартне відхилення (SD), коефіцієнт варіації (CV) та для домашнього САТ – показник VIM, незалежний від величини АТ, який розраховували згідно з методикою Р.М. Rothwell (2010), оскільки між SD домашнього САТ та середньою величиною домашнього САТ у популяції пацієнтів, залучених у дослідження, виявлено статистично значущу кореляцію ( $r=0,14$ ;  $P<0,05$ ).

ДМАТ проводили до призначення алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та через 6 місяців після її застосування за допомогою систем ЕС-3Н/АВР (Labtech, Угорщина) та Cardiotens 01 (Labtech, Угорщина) із осцилометричним вимірюванням АТ.

Ехокардіографію проводили на ультразвуковому обладнанні Aloka ProSound 5000 (Aloka, Японія), оснащеному стандартним багаточастотним перетворювачем. Дослідження виконували відповідно до чинних рекомендацій Американського товариства з ехокардіографії та Європейського товариства із серцево-судинної візуалізації (2015, 2016).

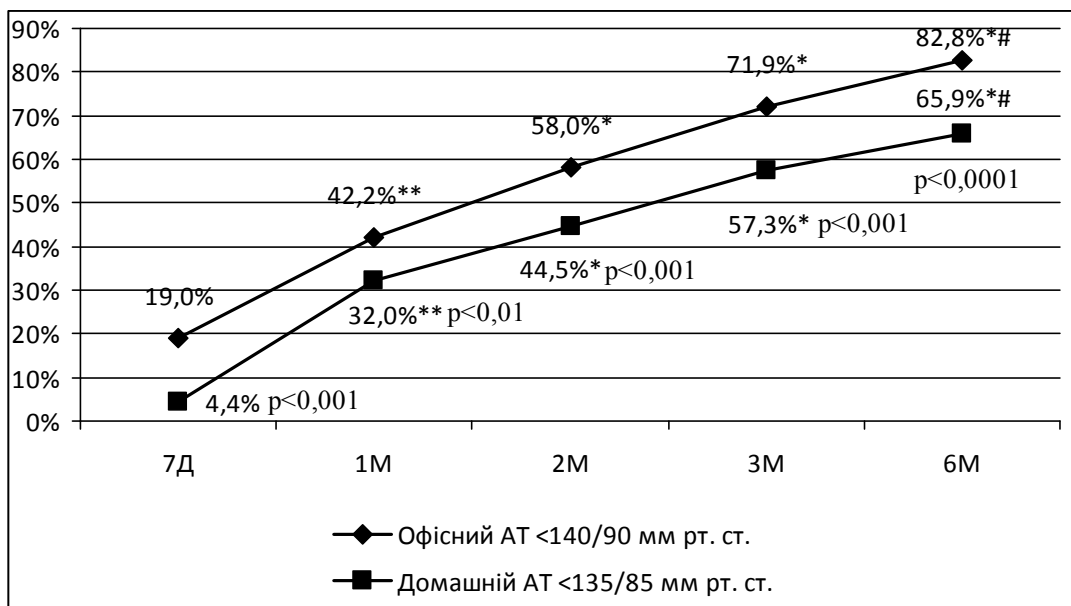
Аналіз пульсової хвилі здійснювали методом апланаційної тонометрії на *a. radialis* і *a. carotis* на початку дослідження за допомогою системи SphygmoCor Rx (AtCor Medical, Австралія).

Ймовірність розвитку серцево-судинних подій визначали в пацієнтів, які не страждали на ІХС, за спрощеним варіантом Фремінгемської шкали ризику. Ризик розвитку інсульту визначали за Фремінгемською шкалою, яка дозволяє оцінити ймовірність його розвитку (у %) в осіб віком 55–84 років, які не переносили його в минулому.

Дані дослідження зберігали та обробляли за допомогою програм IBM SPSS Statistics 21.0 і Excel (Microsoft Office 10, США). Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє значення,  $SD$  – стандартне відхилення. Для порівняння категорійних змінних використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний та непарний t-критерій Стьюдента, в разі ненормального розподілу даних у вибірці – непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна – Уїтні та Колмогорова – Смірнова для незалежних сукупностей. Для визначення клінічних чинників, що незалежно асоціювалися з досягненням цільового рівня офісного та рекомендованого рівня

домашнього АТ у пацієнтів з неускладненою АГ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, застосовували множинний лінійний регресійний аналіз із 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Незалежні змінні вводили до багатofакторної моделі в разі встановлення одномірної асоціації між розглянутими змінними шляхом визначення коефіцієнта кореляції Спірмена. Значення  $P < 0,05$  розглядали як статистично значущі. Для оцінювання узгодженості парних результатів кількісних змінних, визначених різними методами вимірювання, в разі нормального розподілу значень різниці між відповідними парами даних застосовували метод Бланда – Альтмана, у разі ненормального розподілу значень застосовували коефіцієнт конкордації кореляції (concordance correlation coefficient – CCC), запропонований L.I. Lin (1989). Міру узгодження між парними категорійними змінними в одних і тих самих суб'єктів визначали за допомогою коефіцієнта каппа ( $\kappa$ ) Коена.

**Результати власних досліджень.** Через 6 місяців лікування дослідження закінчили 443 (88,4 %) з 501 пацієнта, залученого в дослідження, у 431 (86 %) із них дані вимірювання домашнього АТ були наявні на всіх етапах дослідження. Відмовилися від участі в дослідженні 58 осіб, що було спричинене побічною дією препаратів у 20 випадках, зокрема шкірними алергійними реакціями у 4 (0,8 %) пацієнтів, сухим кашлем – у 5 (1 %), периферичними набряками – у 11 (1,8 %). Втратили зв'язок з лікарями 38 пацієнтів. Через 6 місяців лікування тільки фіксовану комбінацію БКК та інгібітора АПФ приймали 57,1 %, 3 препарати – 29,9 %, 4 та більше – 13 % пацієнтів, завдяки чому офісний АТ у них знизився у середньому з  $(165,6 \pm 14,1) / (96,9 \pm 9,6)$  до  $(131,0 \pm 9,4) / (79,3 \pm 7,1)$  мм рт. ст., домашній АТ – з  $(148,8 \pm 16,0) / (88,1 \pm 10,1)$  до  $(129,4 \pm 8,3) / (77,9 \pm 7,2)$  мм рт. ст. (усі  $P < 0,0001$ ). Частку пацієнтів з цільовим офісним АТ та домашнім АТ нижче 135/85 мм рт. ст. через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування наведено на рис. 1.



**Рис. 1. Частка пацієнтів з контрольованим офісним і домашнім АТ у динаміці спостереження:** \* –  $P < 0,01$ ; \*\* –  $P < 0,001$  – порівняно з часткою пацієнтів на попередньому етапі лікування; # –  $P < 0,0001$  – порівняно з часткою пацієнтів через 7 діб лікування

Упродовж усього дослідження контроль домашнього АТ був гіршим за такий офісного та на його завершальному етапі цільового офісного АТ досягнуто у 82,8 %, зокрема у 69,9 % пацієнтів з вихідним АТ понад 180/110 мм рт. ст., а рекомендованого домашнього – у 65,9 % пацієнтів. Через 6 місяців лікування за співвідношенням контролю офісного і домашнього АТ контрольовану АГ виявлено в 63,1 %, масковану неконтрольовану – в 19,7 %, АГ з ефектом «білого халата» – у 2,8 %, неконтрольовану АГ – у 14,4 % пацієнтів основної когорти і в 48,4; 21,5; 3,2 та 26,9 % осіб з вихідним АТ понад 180/110 мм рт. ст.

Серед 431 хворого в 71 (16,5 %) відзначено ЦД 2-го типу, у 360 (83,5 %) осіб ЦД не було. Частка пацієнтів з офісним АТ нижче 140/85 мм рт. ст. серед пацієнтів із ЦД та нижче 140/90 мм рт. ст. серед пацієнтів без такого через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 місяців відповідно становила 11,3 проти 21,4 % ( $P>0,05$ ), 29,6 проти 43,9 %, 40,8 проти 59,4 %, 57,7 проти 75,6 % (усі  $P<0,01$ ) та 67,6 проти 84,5 % ( $P<0,001$ ). Контрольовану, масковану неконтрольовану АГ, АГ з ефектом «білого халата» та неконтрольовану АГ через 6 місяців у хворих із супутнім ЦД діагностували у 63,4; 11,3; 5,6 та 19,7 %, без такого – у 63,1; 21,4; 2,2 та 13,3 % випадків відповідно (усі  $P>0,05$ ).

Дослідження закінчили 233 (54,2 %) жінки та 197 (45,8 %) чоловіків. Жінки порівняно з чоловіками були в середньому старшими за віком ( $(59,2\pm 8,6)$  проти  $(56,1\pm 7,7)$  року;  $P<0,01$ ), відрізнялися більшою часткою осіб з ожирінням (59,7 проти 39,1 %;  $P<0,001$ ). Серед чоловіків виявлено більшу частку курців (35 проти 6,7 %;  $P<0,001$ ) та осіб з обтяженим щодо ССЗ сімейним анамнезом (33 проти 15,5 %;  $P<0,01$ ). Контроль офісного і домашнього АТ упродовж усього дослідження в жінок був кращим, ніж у чоловіків (рис. 2).

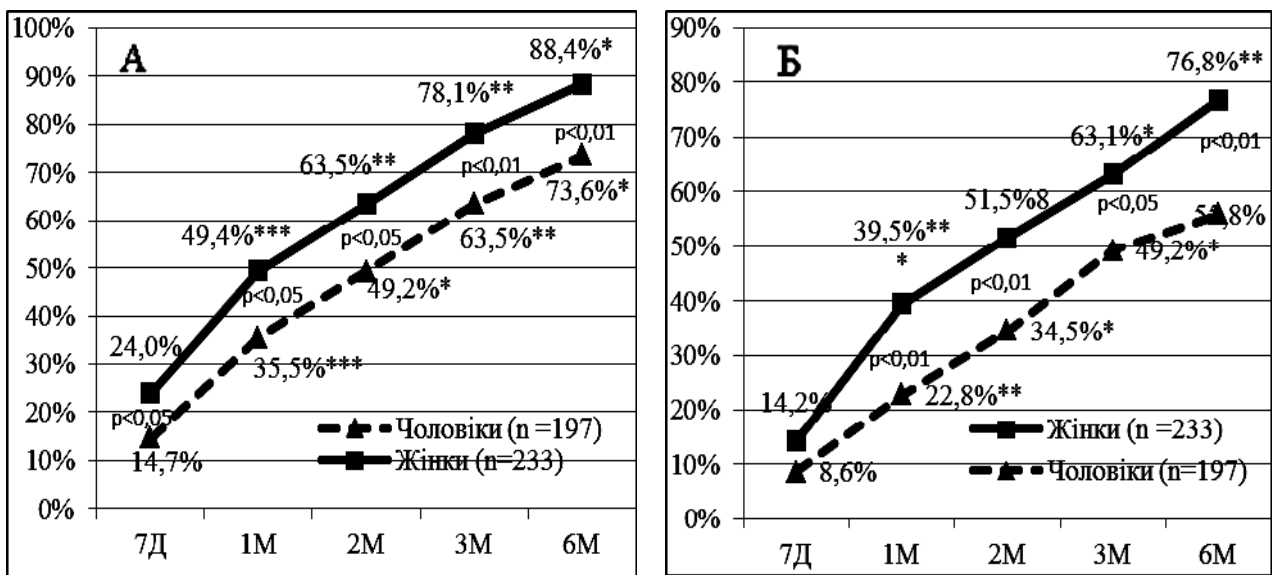
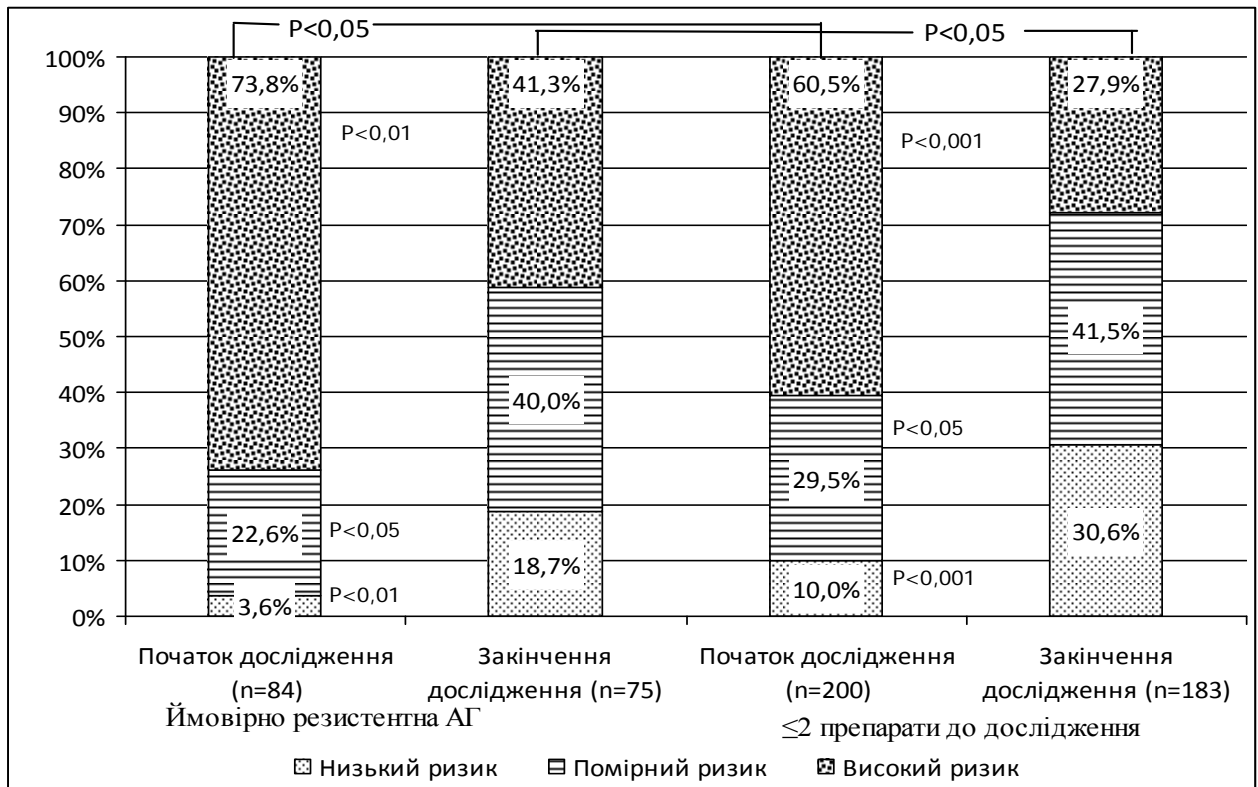


Рис. 2. Контроль офісного (А) і домашнього (Б) АТ залежно від статі в динаміці спостереження: \* –  $P<0,05$ ; \*\* –  $P<0,01$ ; \*\*\* –  $P<0,001$  порівняно з часткою хворих на попередньому візиті

Частота досягнення цільового офісного АТ через 6 місяців у жінок була більшою, ніж у чоловіків, як в осіб віком менше 60 років (88,2 проти 73 %;  $P<0,03$ ), так і в осіб похилого віку (85,7 проти 71,3 %;  $P<0,03$ ). Гендерних відмінностей щодо контролю домашнього АТ в осіб похилого віку наприкінці дослідження не встановлено (76,2 проти 69,2 %). В чоловіків віком менше 60 років він був гіршим, ніж у жінок того ж віку (49,6 проти 68,6 %;  $P<0,01$ ) та в пацієнтів похилого віку обох статей (усі  $P<0,01$ ).

Із 501 пацієнта антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження отримували 407 (81,2 %) хворих, зокрема 122 (30 %) пацієнтів з ймовірно резистентною АГ та 285 (70 %) осіб, яких лікували 1 або 2 антигіпертензивними засобами. Пацієнти з ймовірно резистентною АГ попри зіставний вік та вихідний АТ частіше страждали на супутню ІХС (41,8 проти 31,6 %;  $P<0,05$ ), ЦД 2-го типу (27,1 проти 14 %;  $P<0,01$ ), мали обтяжений щодо ССЗ сімейний анамнез (41 проти 27,7 %;  $P<0,05$ ) та, як наслідок, вищий у середньому рівень серцево-судинного ризику ( $(36,9\pm 10,1)$  проти  $(30,7\pm 9,3)$  %;  $P<0,05$ ). Кількість осіб з високим ризиком була зіставною в обох групах (78,9 і 75,9 % відповідно). Оптимальну антигіпертензивну терапію було призначено тільки 28 (23 %) із 122 пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ або 6,9 % із 407 хворих, котрих лікували до дослідження. Високу прихильність до вихідної терапії виявлено в 21,3 % пацієнтів з ймовірно резистентною АГ та в 19,6 % з тих, кого лікували 1–2 препаратами, помірну – в 24,6 та 28,8 %, низьку – в 54,1 та 51,6 % (усі  $P>0,05$ ). Через 6 місяців лікування в пацієнтів з ймовірно резистентною АГ, з котрих завершили дослідження 108 (88,5 %) осіб, офісний АТ знизився з  $(166,1\pm 14,6)/(97,7\pm 10,6)$  до  $(132,8\pm 9,4)/(79,3\pm 7,3)$  мм рт. ст., домашній АТ – з  $(150,1\pm 16,7)/(88,0\pm 10,3)$  мм рт. ст. до  $(130,7\pm 8,2)/(77,7\pm 7,7)$  мм рт. ст. (усі  $P<0,001$ ), частка пацієнтів із цільовим офісним АТ становила 73,1 %, з рекомендованим домашнім – 62,1 %, високу прихильність до лікування визначено в 38,9 %, помірну – в 49,1 %, низьку – в 12,2 % хворих. Через 6 місяців 10,1 % пацієнтів з ймовірно резистентною АГ не досягли контролю офісного АТ попри призначення 3 та більше препаратів та прийнятну прихильність до лікування, тобто належали до групи істинної резистентної АГ.

Величина АТ у пацієнтів з ймовірно резистентною АГ віком понад 55 років та в осіб зіставного віку, яким до залучення в дослідження було призначено 1–2 антигіпертензивні препарати, впродовж усього дослідження була зіставною. Проте частка осіб з високим ризиком розвитку інсульту серед хворих з ймовірно резистентною АГ віком понад 55 років, як на початку лікування, так і через 6 місяців, перевищувала таку в пацієнтів, вихідна терапія в котрих складалася з 1–2 препаратів (рис. 3), що було обумовлено зокрема більшою частотою виявлення в них супутніх ІХС (51,2 проти 37 %;  $P<0,05$ ) та ЦД 2-го типу (29,8 проти 17 %;  $P<0,01$ ).



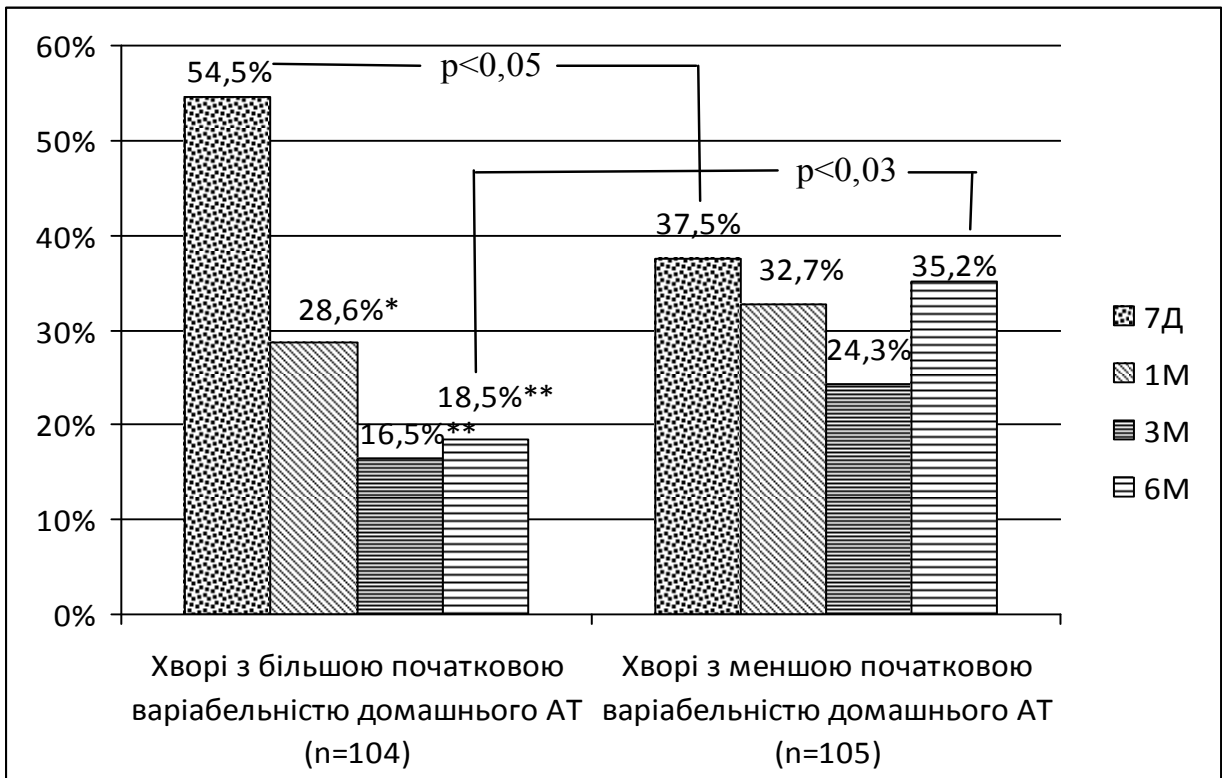
**Рис. 3. Ризик розвитку інсульту впродовж 10 років у пацієнтів віком понад 55 років залежно від кількості препаратів, призначених до залучення в дослідження**

Зміни варіабельності домашнього АТ оцінювали за даними 209 (41,7 %) хворих, в яких на завершальному етапі дослідження були доступні відомості щодо 42 вимірювань домашнього АТ (3 вранці та 3 увечері впродовж 7 діб) перед усіма візитами. За 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в пацієнтів статистично значуще зменшилася величина всіх показників варіабельності домашніх САТ, ДАТ і ЧСС, зокрема SD САТ на 34,1 % – з  $(8,5 \pm 4,2)$  до  $(5,6 \pm 3,3)$  мм рт. ст. ( $P < 0,0001$ ); CV САТ на 27,1 % – з  $(5,90 \pm 0,03)$  до  $(4,3 \pm 3,0)$  % ( $P < 0,001$ ); VIM САТ на 35,5 % – з  $9,3 \pm 4,2$  до  $6,0 \pm 4,1$  ( $P < 0,0001$ ); SD ДАТ на 23,6 % – з  $(5,5 \pm 2,4)$  до  $(4,2 \pm 1,8)$  мм рт. ст. ( $P < 0,01$ ), CV ДАТ на 16,9 % – з  $(6,5 \pm 3,0)$  до  $(5,4 \pm 2,0)$  % ( $P < 0,01$ ); SD ЧСС на 17,4 % – з  $(4,6 \pm 2,8)$  до  $(3,8 \pm 2,2)$  за 1 хв ( $P < 0,01$ ); CV ЧСС на 15,4 % – з  $(6,5 \pm 4,0)$  до  $(5,5 \pm 3,0)$  % ( $P < 0,01$ ).

Пацієнти з вищою варіабельністю домашнього АТ упродовж перших 7 діб лікування ( $SD \text{ САТ} \geq 8,5$  мм рт. ст. (медіана);  $n=104$ ) були зіставними з такими з нижчою ( $SD \text{ САТ} < 8,5$  мм рт. ст. (медіана);  $n=105$ ) за віком, співвідношенням статей, величиною ІМТ, вихідними рівнями САТ і ДАТ, ШКФ, частотою супутніх стабільної стенокардії напруження I-II ФК та ЦД 2-го типу, але відрізнялися меншою в середньому вихідною ЧСС у спокої ( $71,6 \pm 7,8$ ) проти ( $74,5 \pm 9,3$ ) за 1 хв;  $P < 0,03$ ) та меншою часткою курців (6,7 проти 20 %;  $P < 0,01$ ). Через 6 місяців величина всіх показників варіабельності статистично значуще знизилася в обох групах. Проте в пацієнтів з вищою вихідною варіабельністю всі показники наприкінці дослідження перевищували такі в пацієнтів з нижчою (для САТ SD

$P < 0,02$ ; для ДАТ SD  $P < 0,03$ ; для САТ CV  $P < 0,02$ ; для ДАТ CV  $P < 0,04$ ; для САТ VIM  $P < 0,007$ ).

Офісний АТ у пацієнтів обох груп був зіставним упродовж усього дослідження. Величина домашнього АТ, яка зменшилася відповідно з  $(144,3 \pm 16,5) / (83,0 \pm 10,2)$  до  $(128,8 \pm 11,3) / (76,9 \pm 4,8)$  мм рт. ст. (усі  $P < 0,0001$ ) та з  $(149,5 \pm 17,7) / (87,3 \pm 9,9)$  до  $(134,1 \pm 10,9) / (79,1 \pm 8,2)$  мм рт. ст. (усі  $P < 0,0001$ ), у пацієнтів з нижчою початковою варіабельністю домашнього АТ перевищувала таку в пацієнтів з вищою (на початку дослідження та наприкінці дослідження відповідно для САТ  $P < 0,02$ ;  $P < 0,01$  та для ДАТ –  $P < 0,005$ ;  $P < 0,01$ ). Частка пацієнтів з цільовим офісним АТ через 6 місяців становила в групах пацієнтів з вищою та нижчою варіабельністю 88,5 та 83,8 % ( $P > 0,05$ ), з домашнім АТ  $< 135/85$  мм рт. ст. – 75 та 61 % ( $P < 0,05$ ). Частка пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ серед осіб з цільовим офісним АТ у групі хворих з вищою початковою варіабельністю статистично значуще знизилася та через 6 місяців виявилася нижчою за таку серед пацієнтів групи з меншою варіабельністю, де їх кількість суттєво не змінилася (рис. 4).



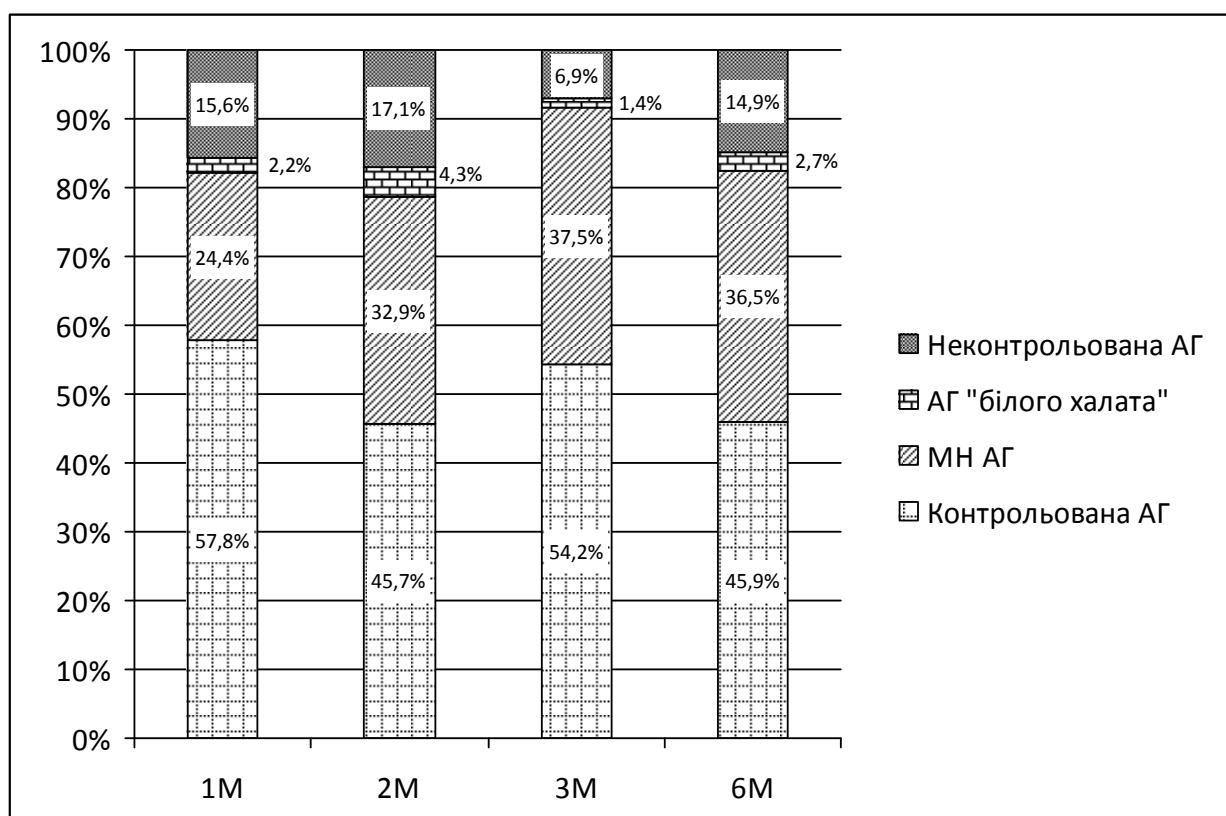
**Рис. 4. Частка пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ серед осіб із цільовим офісним АТ залежно від варіабельності домашнього АТ на початку лікування: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,001$  порівняно з часткою пацієнтів через 7 днів лікування.**

Дані офісного і домашнього АТ через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування були доступні в 456 (91 %), 447 (89,2 %), 441 (88 %), 444 (88,6 %) та 436 (87 %) пацієнтів, з котрих цільового рівня офісного АТ через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 місяців було досягнуто в 91 (20 %), 193 (43,2 %), 250 (56,7 %), 318 (71,6 %) та 344 (78,9 %) випадках відповідно. Серед останніх через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 місяців контролювану

АГ діагностували в 48,4; 62,2; 70,4; 75,8 та 76,5 % випадків (усі  $P < 0,001$  порівняно з часткою пацієнтів через 7 днів лікування), а масковану неконтрольовану АГ – в 51,6; 37,8; 29,6; 24,2 та 23,5 % випадків відповідно, тобто під впливом алгоритмізованого лікування частота маскованої неконтрольованої АГ статистично значуще зменшилася (відповідно  $P < 0,05$ ;  $P < 0,01$ ;  $P < 0,01$ ;  $P < 0,001$  порівняно з часткою пацієнтів через 7 днів лікування).

У пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ порівняно з такими з контрольованим офісним і домашнім АТ з більшою частотою виявляли офісний САТ 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст. та/або ДАТ 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст. через 7 днів (74,5 проти 38,6 %;  $P < 0,01$  та 25,5 проти 11,4 %;  $P > 0,05$ ), 1 місяць (83,6 проти 48,3 % та 26,0 проти 5,0 %), 2 місяці (78,4 проти 47,7 % та 27,0 проти 5,7 %), 3 місяці (77,9 проти 39,0 % та 27,3 проти 5,8 %) та 6 місяців (70,4 проти 41,1 % та 33,3 проти 6,5 %; усі  $P < 0,001$ ).

Аналіз впливу маскованої неконтрольованої АГ на співвідношення контролю офісного і домашнього АТ на наступному етапі лікування довів, що в 45–57,8 % пацієнтів у подальшому вдалося досягти, як цільового офісного, так і рекомендованого рівня домашнього АТ, проте, в 33–37 % випадків маскована неконтрольована АГ персистує (рис. 5).



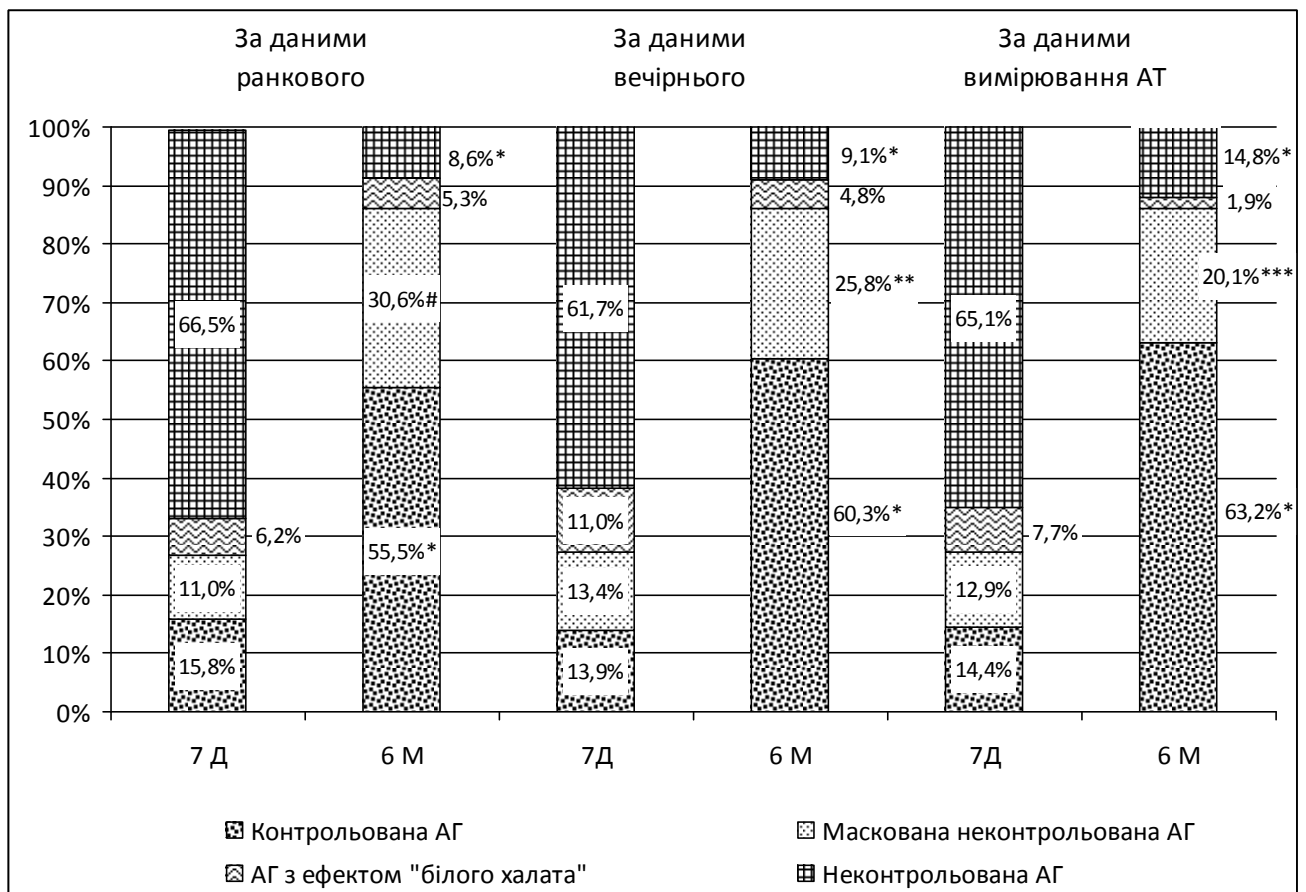
**Рис. 5. Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ у разі маскованої неконтрольованої АГ на попередньому етапі лікування**

За даними багатофакторного регресійного аналізу чинників, котрі незалежно асоціювалися з маскованою неконтрольованою АГ на різних етапах лікування, на



його початку такими були чоловіча стать ( $\beta=0,081$ ; стандартна похибка 0,046;  $P<0,04$ ), офісний САТ 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст. ( $\beta=0,539$ ; стандартна похибка 0,060;  $P<0,0001$ ) та/або ДАТ 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст. ( $\beta=0,073$ ; стандартна похибка 0,060;  $P<0,05$ ), а через 6 місяців – офісний САТ 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст. ( $\beta=0,118$ ; стандартна похибка 0,062;  $P<0,003$ ), ДАТ 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст. ( $\beta=0,321$ ; стандартна похибка 0,091;  $P<0,0001$ ) та маскована неконтрольована АГ на попередньому етапі лікування ( $\beta=0,274$ ; стандартна похибка 0,040;  $P<0,0001$ ).

Домашній АТ як вранці, так і ввечері однаково ефективно знижувався за допомогою запропонованого алгоритму лікування. Частка пацієнтів з оптимальним контролем домашнього АТ за даними ранкового та вечірнього вимірювання через 6 місяців становила 60,8 проти 64,6 % ( $P>0,05$ ). Середні величини домашніх САТ і ДАТ уранці та ввечері були зіставними на всіх етапах дослідження (усі  $P>0,05$ ). Проте масковану неконтрольовану АГ за даними ранкового вимірювання домашнього АТ виявляли на 34,3 % частіше, ніж за даними сукупного визначення за добу (рис. 6).



**Рис. 6. Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ залежно від часу вимірювання домашнього АТ через 7 днів та 6 місяців лікування: \* –  $P<0,001$ ; \*\* –  $P<0,01$ ; \*\*\* –  $P<0,05$  – порівняно з даними через 7 днів лікування; # –  $P<0,03$  порівняно з часткою пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ за даними 6 вимірювань за увесь день на завершальному етапі лікування**

Для виявлення чинників, які незалежно асоціюються із контролем офісного і домашнього АТ, а також з кількістю потрібних для того медикаментозних засобів у пацієнтів з неускладненою АГ, нами проведено багатофакторний лінійний регресійний аналіз. За його результатами до чинників, що незалежно асоціювалися з контролем офісного АТ, через 6 місяців належали жіноча стать ( $\beta=0,197$ ; 95 % ДІ 0,081–0,234;  $P=0,0001$ ), вихідний офісний САТ менше 180 мм рт. ст. ( $\beta=0,192$ ; 95 % ДІ 0,108–0,295;  $P=0,0001$ ), відсутність потреби в додаванні до терапії через 7 днів третього медикаментозного засобу ( $\beta=0,164$ ; 95 % ДІ 0,068–0,235;  $P=0,0001$ ) та висока прихильність до лікування ( $\beta=0,208$ ; 95 % ДІ 0,044–0,110;  $P=0,0001$ ), з контролем домашнього АТ – старший вік ( $\beta=0,173$ ; 95 % ДІ 0,004–0,013;  $P<0,0001$ ), жіноча стать ( $\beta=0,153$ ; 95 % ДІ 0,052–0,240;  $P=0,002$ ), вихідний офісний САТ менше 180 мм рт. ст. ( $\beta=0,220$ ; 95 % ДІ 0,156–0,388;  $P<0,0001$ ), та висока прихильність до лікування ( $\beta=0,134$ ; 95 % ДІ 0,019–0,102;  $P=0,004$ ).

При проведенні багатофакторного регресійного аналізу чинниками, що незалежно асоціювалися з потребою в призначенні трьох та більше препаратів, виявилися ймовірно резистентна АГ до залучення в дослідження ( $\beta=0,103$ ; 95 % ДІ 0,022–0,212;  $P=0,016$ ), величина домашнього САТ через 7 днів лікування ( $\beta=0,285$ ; 95 % ДІ 0,004–0,013;  $P<0,0001$ ), неконтрольовані офісний і домашній АТ через 1 місяць лікування ( $\beta=0,275$ ; 95 % ДІ 0,041–0,090;  $P<0,0001$ ) та прихильність до лікування на завершальному етапі дослідження ( $\beta=0,092$ ; 95 % ДІ 0,004–0,080;  $P=0,032$ ).

З метою визначення тривалості вимірювання домашнього АТ, оптимальної для контролю ефективності тривалої антигіпертензивної терапії щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ в умовах реальної клінічної практики, ми порівняли величину домашнього АТ в одних і тих самих осіб, визначену упродовж 3, 5 та 7 днів, що передували візиту до лікаря. Аналіз проводили на підставі даних 236 хворих, у котрих були доступні відомості щодо не менш ніж 4 вимірювань домашнього АТ на добу (2 вранці та 2 увечері) упродовж не менше ніж 7 днів перед 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами до лікаря. Через 7 днів САТ і ДАТ у середньому за даними вимірювання упродовж 3 і 5 днів перевищували такі за даними вимірювання упродовж 7 днів ( $P<0,001$  для САТ;  $P<0,04$  для ДАТ). У подальшому їхні величини суттєво не відрізнялися між собою. Проте визначення узгодження між парними результатами, отриманими за різний проміжок часу, за допомогою ССС довело, що узгодження даних вимірювання упродовж 5 днів з такими протягом 7 днів було значущим ( $0,95 \leq \text{ССС} < 0,99$ ), а упродовж 3 днів – здебільшого помірним ( $0,90 \leq \text{ССС} < 0,95$ ; табл. 1).

Частота оптимального контролю домашнього АТ за даними вимірювання упродовж 3, 5 та 7 днів становила через 7 днів 22,5; 19,9 та 20,8 %, через 1 місяць – 41,1; 44,1 та 44,9 %, через 3 місяці – 55,1; 56,4 та 58,5 %; через 6 місяців – 57,2; 60,2; 63,1 % (усі  $P>0,05$ ). Узгодження між парними результатами щодо частоти досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ, залежно від тривалості періоду його визначення, також довело прийнятність вимірювання АТ упродовж 5 днів та гіршу узгодженість вимірювання протягом 3 днів за даними коефіцієнта к Коена (95 % ДІ), який через 7 днів, 1, 3 та 6 місяців дорівнював відповідно 0,942

(0,876–1,007) проти 0,822 (0,709–0,934); 0,939 (0,886–0,992) проти 0,873 (0,801–0,946); 0,941 (0,885–0,998) проти 0,929 (0,867–0,990) та 0,951 (0,883–1,018) проти 0,857 (0,748–0,966).

Таблиця 1

**Узгодження між величинами домашніх САТ і ДАТ залежно від періоду вимірювання за даними ССС у динаміці спостереження**

Період дослідження	Узгодження між даними визначення АТ на 2-гу–7-му добу та на	
	2-гу–5-ту добу	2-гу–3-тю добу
	САТ (95 % ДІ)	
7 діб	0,984 (0,964–0,991)	0,946 (0,923–0,960)
1 міс	0,985 (0,965–0,991)	0,962 (0,932–0,962)
3 міс	0,952 (0,950–0,976)	0,933 (0,923–0,952)
6 міс	0,981 (0,967–0,992)	0,959 (0,946–0,976)
	ДАТ (95 % ДІ)	
7 діб	0,982 (0,963–0,990)	0,943 (0,924–0,959)
1 міс	0,987 (0,964–0,990)	0,945 (0,926–0,954)
3 міс	0,960 (0,952–0,978)	0,929 (0,922–0,949)
6 міс	0,981 (0,966–0,9920)	0,945 (0,936–0,965)

Ми оцінили діагностичні можливості тривалості вимірювання домашнього АТ упродовж 3 і 5 діб у зіставленні з такими упродовж 7 діб у разі врахування або неврахування даних, отриманих у 1-шу добу, для контролю ефективності антигіпертензивної терапії протягом 6 місяців в умовах реальної клінічної практики. Через 7 діб лікування рівні домашнього САТ і ДАТ, визначені з 2-ї до 7-ї, з 2-ї до 5-ї та з 2-ї до 3-ї доби, були меншими за такі, що визначені з врахуванням вимірювань у 1-шу добу, тобто відповідно з 1-ї до 7-ї, з 1-ї до 5-ї і з 1-ї до 3-ї доби (усі  $P < 0,05$ ). На подальших етапах дослідження зазначені показники незалежно від тривалості періоду їхнього визначення суттєво не відрізнялися між собою (усі  $P > 0,05$ ). Узгодження між собою середніх рівнів САТ і ДАТ, визначених з врахуванням вимірювань у 1-шу добу та без таких, в разі періоду 7 діб відрізнялося на всіх етапах дослідження та було значущим у разі вимірювання упродовж 3 та 5 діб (табл. 2). Проте найнижчими виявилися значення коефіцієнта Ліна при зіставленні показників домашнього АТ, отриманих протягом 3 діб на початку лікування.

Аналіз впливу врахування результатів вимірювання АТ у 1-шу добу на оцінку досягнення його рекомендованого рівня продемонстрував високий ступінь узгодження результатів незалежно від тривалості періоду їхнього визначення, котрий був дещо гіршим у 1-й тиждень лікування та в разі періоду вимірювання

упродовж 3 діб. Величина коефіцієнта к Коена (95 % ДІ) при зіставленні парних даних через 7 діб, 1, 3 та 6 місяців лікування, отриманих у 1-шу–7-му добу та на 2-гу–7-му добу становила 0,942 (0,877–1,007); 0,945 (0,897–0,992); 0,945 (0,892–0,998) та 0,985 (0,956–1,014); отриманих у 1-шу–5-ту добу та 2-гу–5-ту добу – відповідно 0,880 (0,786–0,974); 0,944 (0,895–0,992); 0,944 (0,891–0,998) та 0,971 (0,932–1,011); у 1-шу–3-тю добу та на 2-гу–3-тю добу – відповідно 0,818 (0,704–0,931); 0,814 (0,725–0,904); 0,810 (0,713–0,908) та 0,957 (0,909–1,005).

Таблиця 2

**Узгодження між показниками домашнього САТ і ДАТ залежно від врахування вимірювань АТ у 1-шу добу за даними ССС у динаміці спостереження**

Період дослідження	Узгодження між даними визначення АТ					
	1-ша–7-ма і 2-га–7-ма доба	1-ша–5-та і 2-га–5-та доба	1-ша–3-тя і 2-га–3-тя доба	1-ша–7-ма і 2-га–7-ма доба	1-ша–5-та і 2-га–5-та доба	1-ша–3-тя і 2-га–3-тя доба
	САТ (95 % ДІ)			ДАТ (95 % ДІ)		
7 діб	0,991 (0,973–0,998)	0,990 (0,971–0,997)	0,979 (0,959–0,985)	0,991 (0,973–0,998)	0,985 (0,966–0,992)	0,954 (0,935–0,966)
1 міс	0,992 (0,972–0,997)	0,989 (0,969–0,995)	0,986 (0,968–0,993)	0,991 (0,972–0,997)	0,989 (0,969–0,995)	0,979 (0,958–0,984)
3 міс	0,990 (–0,972...–0,997)	0,987 (0,968–0,994)	0,980 (0,961–0,987)	0,990 (0,971–0,997)	0,988 (0,969–0,995)	0,980 (0,961–0,987)
6 міс	0,991 (–0,973...–0,998)	0,990 (0,971–0,997)	0,986 (0,968–0,993)	0,991 (0,973–0,998)	0,989 (0,970–0,996)	0,985 (0,966–0,992)

Аналіз діагностичної цінності домашнього визначення АТ разом із офісним порівняно з даними ДМАТ, як референтного методу, для контролю ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в 92 пацієнтів у реальній клінічній практиці довів, що офісне визначення АТ, порівняно з домашнім, має більшу чутливість та негативну передбачувальну цінність, однак значно меншу специфічність та позитивну передбачувальну цінність (табл. 3).

Оцінка результатів лікування за даними домашнього та офісного визначення АТ збігалася з даними ДМАТ у денний час із зіставною частотою в 79,3 та 66,3 % випадків відповідно ( $P > 0,05$ ), але в зіставленні з даними ДМАТ упродовж усієї доби оцінка АТ у домашніх умовах була більш коректною, ніж у офісних, – у 72,8 та 57,6 % пацієнтів відповідно ( $P < 0,05$ ).

**Діагностична цінність офісного і домашнього АТ через  
6 місяців лікування порівняно з даними ДМАТ упродовж усієї доби  
та в денний час**

Показник	АТ	Порівняно з даними ДМАТ у денний час			Порівняно з даними ДМАТ упродовж доби		
		САТ	ДАТ	АТ	САТ	ДАТ	АТ
Чутливість	Домашній	76,4 %	75,6 %	73,2 %	80,9 %	80,0 %	72,4 %
	Офісний	83,6 %	93,2 %	87,2 %	85,4 %	97,1 %	86,2 %
Специфічність	Домашній	59,5 %	74,5 %	84,3 %	57,8 %	68,4 %	73,0 %
	Офісний	56,8 %	45,8 %	50,9 %	52,3 %	41,4 %	44,4 %
Позитивна передбачувальна на цінність	Домашній	73,7 %	73,9 %	78,9 %	66,7 %	60,9 %	55,3 %
	Офісний	74,2 %	61,2 %	56,7 %	66,1 %	49,3 %	41,7 %
Негативна передбачувальна на цінність	Домашній	62,9 %	76,1 %	79,6 %	74,3 %	84,8 %	85,2 %
	Офісний	76,7 %	96,0 %	87,5 %	70,0 %	88,0 %	84,4 %
Діагностична точність	Домашній	69,6 %	75,0 %	79,3 %	69,6 %	72,8 %	72,8 %
	Офісний	72,8 %	68,5 %	66,3 %	69,6 %	62,0 %	57,6 %
к Коена (95 % ДІ)	Домашній	0,43 (0,21–0,65)	0,51 (0,31–0,71)	0,56 (0,36–0,76)	0,41 (0,19–0,61)	0,46 (0,26–0,66)	0,42 (0,21–0,63)
	Офісний	0,42 (0,20–0,64)	0,38 (0,20–0,56)	0,34 (0,15–0,53)	0,44 (0,22–0,66)	0,31 (0,15–0,47)	0,23 (0,10–0,40)

З метою визначення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на показники структурно-функціонального стану ЛШ, його діастолічну функцію за даними тканинної доплерографії та параметри центральної гемодинаміки в пацієнтів з неускладненою АГ залежно від контролю АТ через 6 місяців лікування 91 хворому до призначення лікування та наприкінці дослідження проведено доплерехокардіографію з тканинною доплерографією та апланаційну тонометрію. З них цільового офісного АТ досягнуто в 60 (65,9 %) хворих (1-ша група), а в 31 (34,1 %) пацієнта офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. (2-га група). На початку дослідження офісний АТ ((159,9±11,9)/(96,6±7,3) проти (172,5±14,5)/(100,9±6,7) мм рт. ст.; P<0,01), домашній АТ ((140,9±12,7)/(88,2±8,7) проти (149,6±10,5)/(92,5±8,0) мм рт. ст.; P<0,01) та центральний САТ ((139,88±16,57) проти (147,25±8,87) мм рт. ст.; P<0,03) у пацієнтів 1-ї групи були нижчими за такі в осіб 2-ї групи, всі інші показники, зокрема величини показників ампліфікації й аугментації тиску, були зіставними.

У пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї групи на початку дослідження та через 6 місяців лікування були меншими товщина міжшлуночкової перегородки ((1,22±0,13) проти (1,29±0,16) см та (1,22±0,15) проти (1,28±0,17) см; усі  $P < 0,03$ ), товщина задньої стінки ЛШ ((1,12±0,12) проти (1,21±0,13) см та (1,12±0,13) проти (1,21±0,16) см; усі  $P < 0,03$ ), індекс маси міокарда ЛШ ((100,74±23,37) проти (111,64±24,44) г/м<sup>2</sup> та (100,89±23,64) проти (110,00±23,34) г/м<sup>2</sup>; усі  $P < 0,01$ ), а об'єм лівого передсердя ((40,6±10,9) проти (46,46±13,4) мл;  $P < 0,05$  та (41,0±9,1) проти (44,6±11,6) мл) – тільки на початку дослідження при зіставному індексу об'єму лівого передсердя. За вихідними та кінцевими величинами об'єму ЛШ та фракцією викиду ЛШ хворі вказаних груп не відрізнялися між собою. Величини всіх показників у кожній групі за 6 місяців лікування суттєво не змінилися.

При порівняльному аналізі показників трансмітрального потоку за даними доплерографії та швидкісних характеристик руху кільця мітрального клапана, зокрема співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана ( $E/e'$ ), відмінностей між їх величинами на початку та наприкінці дослідження та у хворих обох груп не встановлено, за винятком часу уповільнення раннього діастолічного потоку (DT), тривалість якого в осіб 1-ї групи зросла ( $P < 0,01$ ). Частка пацієнтів з ознаками діастолічної дисфункції в 1-й і 2-й групах на початку і через 6 місяців лікування суттєво не відрізнялася (усі  $P > 0,05$ ) та становила відповідно 21,7 і 25,8 % та 20 і 22,6 %.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено нове вирішення науково-практичної проблеми, а саме досягнення оптимального контролю офісного та домашнього артеріального тиску і зниження варіабельності останнього в реальній клінічній практиці у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією шляхом аналізу причин імовірної резистентності до попереднього лікування, обґрунтування і впровадження комплексної програми, що поєднує покроковий алгоритм антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації та моніторингу домашнього артеріального тиску.

1. Застосування у хворих віком від 35 до 75 років з неускладненою АГ стандартизованого покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації блокатора кальцієвих каналів та інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (амлодипіну і периндоприлу) разом з моніторингом домашнього АТ у реальній амбулаторній практиці дозволило через 6 місяців досягти цільового рівня офісного АТ у 82,8 % пацієнтів, зокрема в 69,9 % пацієнтів з вихідною АГ 3-го ступеня та в 67,7 % – із цукровим діабетом 2-го типу, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ нижче 135/85 мм рт. ст. у 63,1; 48,4 та 63,4 % осіб відповідно та високою або помірною прихильністю до лікування в 93 % випадках, проте не спричинило змін діастолічної функції лівого шлуночка, зокрема величини  $E/e'$ .

2. Частота виявлення ймовірно резистентної АГ серед амбулаторних пацієнтів з неускладненою АГ становить 30 %. Попри високий рівень серцево-

судинного ризику в 78,2 % осіб, оптимальну антигіпертензивну терапію отримували 23 % хворих, за низької прихильності до лікування в 57,2 % з них. Застосування покрокового алгоритму лікування разом із моніторингом домашнього АТ дозволило через 6 місяців досягти контролю офісного АТ у 73,1 % таких пацієнтів, що супроводжувалося контролем домашнього АТ у 62,1 % випадків. Частота істинної резистентності до лікування серед зазначеного контингенту хворих склала 10 %.

3. Покроковий алгоритм антигіпертензивного лікування на основі фіксованої комбінації блокатора кальцієвих каналів й інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту через 6 місяців дозволяє знизити ризик виникнення інсульту впродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою в пацієнтів віком понад 55 років з ймовірно резистентною АГ на 39,1 %. Проте в зазначені терміни ризик виникнення інсульту у хворих з ймовірно резистентною АГ, виявленою до початку лікування, залишається на 18,7 % вищим, ніж в осіб, у котрих до залучення у дослідження були неефективними 1–2 антигіпертензивних засоби.

4. У жінок з неускладненою АГ порівняно з чоловіками алгоритмізована антигіпертензивна терапія забезпечила кращий контроль офісного АТ (у 88,4 та 73,6 % випадків відповідно) і більшу частоту контрольованої АГ (у 72,5 та 52,8 % випадків відповідно) при зіставній прихильності до лікування. Найгіршого контролю домашнього АТ через 6 місяців, що асоціювався з більшою частотою маскованої неконтрольованої АГ, досягнуто в чоловіків віком менше 60 років порівняно з жінками того ж віку та особами похилого віку обох статей.

5. До чинників, які незалежно асоціюються з контролем як офісного, так і домашнього АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, належать жіноча стать, вихідний офісний систолічний АТ менше 180 мм рт. ст. та висока кінцева прихильність до лікування. Із контролем домашнього АТ також незалежно асоціюються похилий вік і відсутність потреби в додаванні до терапії третього медикаментозного засобу через 7 днів лікування. Проте на контроль АТ не вплинули ступінь вираження гіпертрофії лівого шлуночка, наявність його діастолічної дисфункції і вихідні величини центрального АТ, аугментації та ампліфікації тиску.

6. До чинників, котрі незалежно асоціюються з потребою в призначенні для контролю АТ трьох та більше антигіпертензивних препаратів через 6 місяців алгоритмізованої терапії в пацієнтів з неускладненою АГ, належать ймовірно резистентна АГ до залучення в дослідження, більша величина домашнього систолічного АТ через 7 днів лікування, неконтрольовані офісний і домашній АТ через 1 місяць лікування та низька прихильність до лікування наприкінці дослідження.

7. Алгоритмізоване уніфіковане антигіпертензивне лікування забезпечує контроль офісного АТ у хворих на неускладнену АГ на 20,5 % частіше, ніж домашнього, і є однаково ефективним щодо зниження як ранкового, так і вечірнього АТ (у 60,8 та 64,6 %). Проте ранкове визначення домашнього АТ

дозволяє діагностувати більшу кількість випадків маскованої неконтрольованої АГ порівняно з її визначенням за сукупністю ранкового та вечірнього вимірювання АТ (30,6 проти 20,1 %). Діагностична точність вимірювання АТ у домашніх умовах щодо визначення контрольованої і маскованої неконтрольованої АГ у зіставленні з даними амбулаторного добового моніторування становить 73,9 %, а неконтрольованої АГ та ефекту «білого халата» – 95,7 і 97,8 % відповідно.

8. Маскована неконтрольована АГ на початковому етапі лікування (упродовж перших 7 діб) притаманна 51,6 % пацієнтів з контрольованим офісним АТ та персистує в подальшому в 32,9–37,5 % пацієнтів, у той час як частота виявлення ефекту «білого халата» на всіх етапах антигіпертензивної терапії не перевищує 5 %. Алгоритмізована антигіпертензивна терапія дозволяє за 6 місяців лікування зменшити частку пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ серед пацієнтів з цільовим офісним АТ на 56,8 %.

9. Незалежними чинниками, що асоціюються із маскованою неконтрольованою АГ, є чоловіча стать та офісний систолічний АТ понад 130 мм рт. ст. на початку лікування, а в подальшому – офісний систолічний АТ понад 130 мм рт. ст., діастолічний – понад 85 мм рт. ст. та маскована неконтрольована АГ на попередньому етапі лікування.

10. Застосування впродовж 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі комбінації блокатора кальцієвих каналів та інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту у хворих на неускладнену АГ дозволяє знизити варіабельність домашнього систолічного АТ за даними його стандартного відхилення на 34,1 % і коефіцієнта варіації – на 27,1 %, а діастолічного – на 23,6 і 16,9 % відповідно. Висока варіабельність домашнього систолічного АТ, а саме його стандартне відхилення понад 8,5 мм рт. ст. (медіана) упродовж перших 7 діб після призначення лікування, порівняно з її нижчим рівнем асоціюється з більшою на 18,7 % частотою досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та на 44,7 % меншою частотою маскованої неконтрольованої АГ через 6 місяців.

11. Визначення рівня домашнього АТ на підставі даних його вимірювання упродовж 5 діб, порівняно з таким протягом 7 діб, суттєво не впливає на оцінку ефективності антигіпертензивної терапії щодо досягнення його рекомендованого рівня та встановлення фенотипів АГ у реальній клінічній практиці, однак скорочення цього періоду до 3 діб може викривити результати лікування, особливо на його початкових етапах. Врахування даних домашнього АТ, отриманих у 1-шу добу вимірювання, не має суттєвого впливу на діагностичні можливості щодо досягнення його рекомендованого рівня та встановлення фенотипів АГ у реальній клінічній практиці у разі тривалості періоду вимірювання 7 та 5 діб, однак може вплинути на оцінку ефективності лікування при скороченні цього періоду до 3 діб, особливо на початкових етапах лікування.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Задля досягнення оптимального контролю артеріального тиску в максимальній кількості пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією доцільне впровадження в клінічну практику спрощених покрокових алгоритмів, які б передбачали стандартизований підхід до її інтенсифікації на кожному наступному візиті через 7 днів, 1, 2 і 3 місяці після початку лікування. В якості зазначеного алгоритму можна застосовувати такий: 1-й крок – призначення фіксованої медикаментозної комбінації блокатору кальцієвих каналів і інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту, 2-й – титрування його дози до максимальної переносної, 3-й – послідовне додавання за потребою індапаміду, 4-й – спіронолактону (4-й крок), моксонідину або доксазозину (5-й крок).

2. Для контролю ефективності антигіпертензивного лікування, підвищення прихильності до лікування та своєчасного виявлення маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії доцільно залучати пацієнтів до систематичного самостійного визначення артеріального тиску в домашніх умовах за допомогою сертифікованого осцилометричного приладу з індивідуально підбраною манжетою. З огляду на гірший контроль домашнього артеріального тиску в пацієнтів з офісним систолічним артеріальним тиском 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст. та/або діастолічним 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст., а також у чоловіків віком менше 60 років, його оцінка в них є особливо важливою.

3. На початковому етапі лікування задля належної оцінки домашнього артеріального тиску доцільно визначати його вранці та увечері впродовж 7 послідовних днів та обчислювати середню величину з усіх вимірювань за вилученням даних, отриманих у 1-шу добу. На подальших етапах лікування тривалість періоду вимірювання може бути скорочена до 5 днів. Скорочення періоду вимірювання до 3 днів може погіршити точність діагностики.

4. Для визначення фенотипів артеріальної гіпертензії, зокрема маскованої неконтрольованої гіпертензії, доцільніше використовувати дані ранкового визначення домашнього артеріального тиску.

5. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією доцільно визначати варіабельність домашнього артеріального тиску на початковому етапі лікування за даними його вимірювання впродовж 7 послідовних днів, оскільки низька варіабельність домашнього систолічного артеріального тиску (стандартне відхилення < 8,5 мм рт. ст.) асоціюється з меншою ефективністю антигіпертензивної терапії щодо контролю домашнього артеріального тиску на подальших етапах лікування.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Руденко Ю. В. Гендерні відмінності в забезпеченні контролю офісного та домашнього артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною

гіпертензією в амбулаторній практиці / Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2015. – № 1. – С. 60–69.

2. Руденко Ю. В. Ефективний контроль артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням і надлишковою масою тіла шляхом алгоритмізації терапії та підвищення прихильності до лікування в амбулаторній практиці / Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 26–36.

3. Руденко Ю. В. Дослідження ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від вихідних показників центральної гемодинаміки та діастолічної функції лівого шлуночка / Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2016. – № 4. – С. 30–38.

4. Амосова К. М. Медико-соціальне значення відсутності ефективного контролю артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2016. – № 1. – С. 53–62. *(Автор брав участь у розробленні протоколу дослідження, самостійно проводив статистичну обробку даних, підготував статтю до публікації).*

5. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, О. І. Рокита, І. Ю. Кацитадзе // Серце і судини. – 2014. – № 1. – С. 34–44. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

6. Амосова К. М. Гендерні та вікові особливості контролю офісного і домашнього артеріального тиску в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Медичні перспективи. – 2016. – Т. XXI (2). – С. 31–38. *(Особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних. Дисертант брав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці статті до друку).*

7. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією 3-го ступеня в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, О. І. Рокита, І. Ю. Кацитадзе // Серце і судини. – 2014. – № 3. – С. 35–42. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

8. Амосова К. М. Уніфікований покроковий алгоритм лікування артеріальної гіпертензії та програма підвищення прихильності до лікування пацієнтів із цукровим діабетом у амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2014. – № 4. – С. 15–24. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором*

здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).

9. Амосова К. М. Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 4. – С. 25–33. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

10. Амосова К. М. Застосування уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії для зниження ризику інсульту у хворих віком понад 55 років з імовірно резистентною артеріальною гіпертензією / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український неврологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 27–35. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку).*

11. Руденко Ю. В. Аналіз чинників, що асоційовані з контролем офісного і домашнього артеріального тиску в пацієнтів, котрі отримують алгоритмізовану антигіпертензивну терапію / Ю. В. Руденко // ScienceRise Medical Science. – 2016. – № 11 (7). – С. 26–34.

12. Амосова К. М. Причини неефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 5–13. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, особисто автором здійснені статистична обробка і аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

13. Амосова К. М. Прихильність пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 5. – С. 34–43. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, розробленні протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

14. Амосова К. М. Діагностична цінність різних режимів визначення домашнього артеріального тиску для оцінки ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії при тривалому спостереженні за пацієнтами з артеріальною гіпертензією / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // ScienceRise Medical Science. – 2016. – № 9 (5). – С. 41–51. *(Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

15. Амосова К. М. Вплив тривалості періоду визначення домашнього артеріального тиску на оцінку ефективності результатів антигіпертензивного лікування у реальній клінічній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // ScienceRise Medical Science. – 2016. – № 10 (6). – С. 45–52. *(Особисто дисертантом)*

здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

16. Амосова К. М. Вплив алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на домашній артеріальний тиск і його варіабельність / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 44–53. *(Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

17. Амосова К. М. Ефективність алгоритмізованої антигіпертензивної терапії для забезпечення контролю ранкового та вечірнього домашнього артеріального тиску в реальній амбулаторній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Сімейна медицина. – 2016. – № 3. – С. 105–109. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів. Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

18. Амосова К. М. Діагностична цінність домашнього визначення артеріального тиску для контролю ефективності антигіпертензивної терапії у порівнянні з даними амбулаторного моніторингу у реальній клінічній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 3. – С. 7–18. *(Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

19. Амосова К. М. Клінічне значення варіабельності домашнього артеріального тиску на початковому етапі лікування хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Серце і судини. – 2016. – № 3. – С. 37–49. *(Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

20. Амосова К. М. Співвідношення рівнів офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Український кардіологічний журнал. – 2016. – № 4. – С. 29–39. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів. Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку.)*

21. Амосова К. М. Чинники, асоційовані з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією в пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Сімейна медицина. – 2016. – № 4. – 85–91. *(Автор особисто проводив статистичну обробку й аналіз отриманих даних, написання та підготовку статті до друку.)*

22. Амосова К. М. Ризик розвитку інсульту та причини неефективності антигіпертензивної терапії у хворих старших за 55 років з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією / К. М. Амосова, Ю. В. Руденко // Кровообіг та гемостаз. – 2015. – № 1–2. – С. 24–30. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, особисто автором здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку.)*

23. Amosova K. Comparative assessment of target office blood pressure attainment and the results of its home monitoring in uncomplicated hypertension

participants of real-life longitudinal PERFECT-BP study / K. Amosova, Iu. Rudenko // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, Issue suppl. 1. – P. 598. *(Автор брав участь у відборі та обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, брав участь у підготовці тез до друку).*

24. Target office and «normal» home blood pressure attainment in type 2 diabetic and non-diabetic uncomplicated hypertensives obtaining algorithmized treatment in real life setting / K. Amosova, V. Mishalov, Iu. Rudenko, I. Katsytadze, O. Rokyta // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol. 32, e-Suppl. 1. – P. 468. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

25. Rudenko Iu. Comparative assessment of office blood pressure control and its home monitoring results in uncomplicated hypertension patients: focus on masked and white coat hypertension / Iu. Rudenko, I. Katsytadze, O. Rocyta // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, Abstract Suppl. – P. 574. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, брав участь у написанні та підготовці тез до друку).*

26. Amosova K. Gender differences in office and home blood pressure control in uncomplicated hypertensives, who obtained standardized algorithmic treatment in longitudinal real-life study / K. Amosova, Iu. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33 (e-Suppl. 1 – ESH 2015 Abstract Book). – P. e9–e10. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, брав участь у написанні та підготовці тез до друку).*

27. Amosova K. Efficacy of standardized algorithmic treatment for office and home blood pressure control in normal-weight, overweight and obese hypertensives in longitudinal real-life study / K. Amosova, Iu. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33 (e-Suppl. 1 – ESH 2015 Abstract Book). – P. e305. *(Автор брав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, брав участь у написанні та підготовці тез до друку).*

28. Amosova K. Assessment of uncomplicated hypertension therapy effectiveness in real life setting: home blood pressure self-measurement as an alternative to ambulatory 24-hour monitoring / K. M. Amosova, Iu. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34 (e-Suppl. 2 – ESH 2016 Abstract Book). – P. e123. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, брав участь у написанні та підготовці тез до друку).*

29. Amosova K. Prevalence of true resistant hypertension in uncomplicated hypertensives with apparent treatment-resistant hypertension in longitudinal real-life study / K. M. Amosova, Iu. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34 (e-Suppl. 2 – ESH 2016 Abstract Book). – P. e172. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, брав участь в підготовці тез до друку).*

30. Amosova K. Effect of algorithmized antihypertensive treatment at masked uncontrolled hypertension persistence in uncomplicated hypertensives / K. Amosova, I. U. Rudenko // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, Abstract Suppl. – P. 66. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив*

аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні та підготовці тез до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Руденко Ю.В.** Клініко-патогенетичне обґрунтування підходів до оптимізації контролю офісного і домашнього артеріального тиску та зниження його варіабельності у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2017.

У дисертації обґрунтовано заходи для оптимізації контролю офісного та домашнього артеріального тиску (АТ) і зниження варіабельності останнього у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ). Проаналізовано результати їх впровадження в реальну клінічну практику та визначено незалежні чинники, що асоціюються із контролем офісного і домашнього АТ через 6 місяців. Оцінено поширеність ймовірно резистентної до лікування АГ та ефективність терапії в таких пацієнтів, поширеність маскованої неконтрольованої АГ та чинників, котрі з нею асоціюються. Проведено порівняльний аналіз різних режимів визначення домашнього АТ щодо оцінювання ефективності антигіпертензивного лікування.

***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія, варіабельність домашнього артеріального тиску, фіксована медикаментозна комбінація.*

## АННОТАЦИЯ

**Руденко Ю. В.** Клинико-патогенетическое обоснование подходов к оптимизации контроля офисного и домашнего артериального давления и снижению его вариабельности у больных с неосложненной артериальной гипертензией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев, 2017.

В диссертационной работе обоснован комплекс мероприятий по достижению оптимального контроля офисного и домашнего артериального давления (АД) и снижению вариабельности последнего у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ), который состоит из унифицированного пошагового алгоритма лечения на основе фиксированной медикаментозной комбинации блокатора кальциевых каналов и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, а также

систематического измерения домашнего АД с использованием автоматических осциллометрических приборов с индивидуально подобранной манжетой. Проанализированы результаты его внедрения в реальную клиническую практику у различных категорий больных с АГ, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа и с ожирением. Определены распространенность вероятно резистентной к лечению АГ у больных, которые лечатся амбулаторно, оценены результаты применения алгоритмизированной антигипертензивной терапии и частота истинно резистентной АГ у таких пациентов. Проведен анализ гендерных и возрастных различий эффективности алгоритмизированной антигипертензивной терапии в отношении контроля АД. Оценена распространенность маскированной неконтролируемой АГ у лечащихся пациентов, доказана возможность уменьшения ее частоты через 6 месяцев применения алгоритмизированной антигипертензивной терапии и определены факторы, с которыми она ассоциируется. Проведен анализ независимых факторов, которые ассоциируются с достижением целевого офисного и рекомендованного уровня домашнего АД через 6 месяцев алгоритмизированной антигипертензивной терапии у пациентов с неосложненной АГ. Доказана возможность снижения вариабельности домашнего АД под воздействием алгоритмизированной антигипертензивной терапии с включением фиксированной медикаментозной комбинации периндоприла и амлодипина. Проведен сравнительный анализ приемлемости различных режимов определения домашнего АД в условиях длительной антигипертензивной терапии для оценки эффективности лечения и диагностики фенотипов АГ на всех его этапах в реальной клинической практике.

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, домашнее артериальное давление, маскированная неконтролируемая артериальная гипертензия, вариабельность домашнего артериального давления, фиксированная медикаментозная комбинация.*

## ANNOTATION

**Rudenko I. V. The Clinico-pathogenetic substantiation of approaches to optimize control over the bloodpressure in patients under the office and home conditions and to reduce its variability in patients with uncomplicated hypertension.** – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center "Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2017.

This dissertation describes the measures for optimization of office and home blood pressure (BP) control and reducing its variability in patients with uncomplicated hypertension, the results of implementation of these measures into clinical practice, independent factors associated with office and home BP control by 6 months. It was reviewed the prevalence of the apparent treatment-resistant hypertension and the effectiveness of therapy in such patients, the prevalence of the masked uncontrolled

hypertension, factors that are associated with it. It was analyzed different modes of home BP measurement for evaluating the effectiveness of the treatment.

**Keywords:** *arterial hypertension, blood pressure, home blood pressure, masked uncontrolled hypertension, home blood pressure variability, fixed drug combination.*

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент
АТ	– артеріальний тиск
БКК	– блокатор кальцієвих каналів
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЗХС	– загальний холестерин сироватки крові
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ЛШ	– лівий шлуночок
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ФК	– функціональний клас
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ССС	– коефіцієнт конкордації кореляції Ліна (concordance correlation coefficient)
CV	– коефіцієнт варіації
DT	– час уповільнення раннього діастолічного потоку
E/e'	– співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана
SD	– стандартне відхилення
VIM	– variation independent of the mean
β-АБ	– бета-адреноблокатор
κ	– коефіцієнт каппа Коена



---

Підписано до друку 20.01.2017 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.  
Тираж 100. Зам. 15.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: nsvit23@ukr.net

Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)