

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант:
член-кореспондент НАМН України,
професор, доктор медичних наук
Амосова Катерина Миколаївна

Київ – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	6
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. Сучасний погляд на проблему низької ефективності антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці, роль домашнього визначення артеріального тиску та клінічне значення його варіабельності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (огляд літератури)	21
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи дослідження	63
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	63
2.2. Методи дослідження	79
РОЗДІЛ 3. Аналіз причин низького рівню контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці	92
3.1. Аналіз поширення ймовірно резистентної до лікування артеріальної гіпертензії серед пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, яким призначено антигіпертензивну терапію та чинники, що з нею асоціюються	93
3.2. Оцінка ризику розвитку інсульту у хворих з неускладненою неконтрольованою артеріальною гіпертензією старших за 55 років залежно від антигіпертензивної терапії до залучення у дослідження	101
РОЗДІЛ 4. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією у амбулаторній практиці	107
4.1. Аналіз результатів застосування покрокового алгоритму антигіпертензивної терапії для контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією	107

4.2. Порівняльний аналіз ефективності уніфікованого покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від вихідного рівня артеріального тиску	113
4.3. Гендерні відмінності у забезпеченні контролю офісного та домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці	121
4.4. Оцінка ефективності контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією різної статі залежно від віку в реальній клінічній практиці	128
4.5. Аналіз ефективності покрокового уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу в реальній клінічній практиці	135
4.6. Порівняльний аналіз результатів алгоритмізованого антигіпертензивного лікування для ефективного контролю артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією та ожирінням і надлишковою масою тіла	140
РОЗДІЛ 5. Застосування уніфікованого алгоритму антигіпертензивного лікування для контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці	153
5.1. Оцінка ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з ймовірно резистентною неконтрольованою артеріальною гіпертензією	153
5.2. Вивчення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на ризик інсульту у хворих з ймовірно резистентною артеріальною	161

гіпертензією старших 55 років

РОЗДІЛ 6. Аналіз причин неефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній амбулаторній практиці 170

6.1. Оцінка впливу прихильності пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на її ефективність в реальній клінічній практиці 171

6.2. Аналіз чинників, що асоціюються з досягненням та відсутністю контролю офісного і домашнього артеріального тиску через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії. Роль терапевтичної інерції 180

РОЗДІЛ 7. Аналіз впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на домашній артеріальний тиск та його варіабельність 192

7.1. Порівняльний аналіз змін офісного і домашнього артеріального тиску впродовж шестимісячної алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та її впливу на варіабельність домашнього артеріального тиску 192

7.2. Аналіз ефективності контролю офісного і домашнього артеріального тиску залежно від варіабельності домашнього артеріального тиску на початковому етапі лікування в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією 199

7.3. Порівняльний аналіз контролю ранкового та вечірнього домашнього артеріального тиску в умовах алгоритмізованої антигіпертензивної терапії 211

РОЗДІЛ 8. Співвідношення контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в процесі алгоритмізованого антигіпертензивного лікування в реальній клінічній практиці 218

8.1. Оцінка впливу фенотипу артеріальної гіпертензії через 1 місяць 218

алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на віддалені результати і лікування

8.2. Аналіз чинників, асоційованих з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією в пацієнтів, котрі отримують антигіпертензивне лікування 229

РОЗДІЛ 9. Визначення оптимального режиму вимірювання домашнього артеріального тиску та його діагностичної цінності 238

9.1. Порівняльний аналіз різної тривалості періоду визначення домашнього артеріального тиску для контролю ефективності антигіпертензивного лікування у реальній клінічній практиці 238

9.2. Порівняльна оцінка різних режимів визначення домашнього артеріального тиску для контролю ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії при тривалому спостереженні за пацієнтами артеріальною гіпертензією 245

9.3. Оцінка даних домашнього визначення артеріального тиску у зіставленні з амбулаторним добовим монітуванням для контролю ефективності антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці 255

РОЗДІЛ 10. Оцінка впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на морфо-функціональні показники лівого шлуночка в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією залежно від контролю артеріального тиску через 6 місяців лікування 269

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 278

ВИСНОВКИ 329

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 333

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 335

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

амплСАТ – ампліфікація систолічного артеріального тиску

АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент

АР – аугментація тиску (augmentation pressure)

АТ – артеріальний тиск

БКК – блокатор кальцієвих каналів

БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II

ВВП – валовий внутрішній продукт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВР – відношення ризиків

ВТС – відносна товщина стінок

ВШ – відношення шансів

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – довірчий інтервал

ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску

ЗХС – загальний холестерин сироватки крові

ІМ – інфаркт міокарда

ІММ – індекс маси міокарда

ІМТ – індекс маси тіла

ІОЛП – індекс об'єму лівого передсердя

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДД – кінцевий діастолічний діаметр

КДІ – кінцевий діастолічний індекс

КДО – кінцевий діастолічний об'єм

КСІ – кінцевий систолічний індекс

КСО – кінцевий систолічний об'єм

ЛШ – лівий шлуночок

ММ – маса міокарда

ОЛП – об'єм лівого передсердя

ПМК – порушення мозкового кровообігу

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

СНС – симпатична нервова система

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТЗС – товщина задньої стінки

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки

ФВ – фракція викиду

ФК – функціональний клас

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

цДАТ – центральний діастолічний артеріальний тиск

цПАТ – центральний пульсовий артеріальний тиск

цСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

А – швидкість передсердного діастолічного потоку

а' – швидкість пізнього систолічного руху кільця мітрального клапана під час систоли передсердь

АІх – індекс аугментації

АІх75 – індекс аугментації для ЧСС 75 за 1 хв

ССС – коефіцієнт конкордації кореляції Ліна (concordance correlation coefficient)

CV – коефіцієнт варіації

DT – час уповільнення раннього діастолічного потоку

Е – швидкість раннього діастолічного потоку

E/A – співвідношення швидкості раннього та передсердного діастолічного потоків

E/e' – співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана

e' – рання діастолічна швидкість кільця мітрального клапана

IVRT – час ізовольюмічної релаксації

PPA – ампліфікація пульсового тиску

s' – систолічна швидкість руху кільця мітрального клапана

SD – стандартне відхилення

VIM –variation independent of the mean

β -АБ – бета-адреноблокатор

κ – коефіцієнт каппа Коена

ВСТУП

Актуальність теми. Експерти ВООЗ вважають артеріальну гіпертензію (АГ) найбільш значущою поміж усіх серцево-судинних захворювань (ССЗ) причиною смертності та інвалідності (S.S. Lim, 2013; Свіщенко Є.П., Міщенко Л.А., 2015). На неї страждає близько третини дорослих віком понад 25 років та 90 % осіб віком понад 80 років у світі, до того ж загальна чисельність хворих на АГ у світі невідмінно зростає (L.J. Laslett, 2013). За результатами популяційних досліджень, в Україні у 2013 р. на АГ хворіло 12 153 040 осіб, тобто близько 30 % дорослого населення (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2014). У нашій країні питома вага АГ у структурі поширеності й захворюваності найвища поміж ССЗ для всіх вікових груп і становить 46,4 і 41,2 % відповідно (В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, 2014). АГ обумовлює розвиток 50 % випадків ССЗ, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, хронічної хвороби нирок (ХХН), а також серцевої недостатності (СН) (K. Rahimi, 2015). Підвищений артеріальний тиск (АТ) спричиняє близько 18 % смертей у цілому і більше 40 % смертей у осіб із цукровим діабетом (ЦД) (G. Chen, 2011). За 10 років упродовж 2003–2013 рр. смертність, обумовлена високим АТ, зросла на 8,2 % (D. Mozaffarian, 2016). За даними Фремінгемського дослідження, рівень АТ вище ніж 160/90 мм рт. ст. порівняно з його нормальним рівнем спричиняє зростання ризику серцево-судинних подій утричі в чоловіків та у 6 разів у жінок (S.S. Franklin, N.D. Wong, 2013).

Попри беззаперечну загрозу, що становить АГ, потужні можливості сучасної антигіпертензивної терапії результати нещодавніх досліджень (EURICA, 2016; BP-CARE, 2010) свідчать, що в різних країнах Європи в 50–70 % пацієнтів лікувальних закладів загальної практики АТ перевищує цільові рівні попри призначене лікування. В Україні рівень контролю АТ не перевищує 16,5 % та є найнижчим у Східній Європі (Є.П. Свіщенко, 2010,

I.M. Горбась, 2013; G. Grassi, 2011). Середній рівень АТ у популяції українських хворих на АГ значно вищий, ніж в інших країнах Східної та Центральної Європи, і становить 155/93 мм рт. ст. (G. Grassi, 2011), тобто, наші пацієнти потребують розроблення нових, ефективніших підходів до антигіпертензивної терапії вже сьогодні.

Зростання чисельності пацієнтів з АГ, що від неї лікуються, супроводжується парадоксальним зростанням поміж них частки осіб з неконтрольованим АТ (B.M. Egan, 2011). Ризик фатальних серцево-судинних подій та загальної смертності в осіб з неефективним антигіпертензивним лікуванням попри призначення понад трьох препаратів, тобто з ймовірно резистентною до лікування АГ, може наближуватися до такого у хворих, яким терапію не призначали взагалі, що обумовлює нагальну потребу вивчення можливостей підвищення в них ефективності терапевтичної інтервенції (Q. Gu, 2010). Відомості щодо клінічної характеристики, рівня серцево-судинного ризику та особливостей застосування антигіпертензивних засобів і причин неефективності лікування в зазначеної групи пацієнтів дуже обмежені. Цілеспрямована організація таких досліджень могла б сприяти подальшому вдосконаленню стратегій забезпечення контролю АТ у максимальній кількості пацієнтів, які з високою ймовірністю належать до осіб з високим серцево-судинним ризиком (D.A. Cadilhac, 2013; B.M. Egan, 2013).

Субоптимальні результати лікування хворих на АГ частково можуть бути обумовлені значним поширенням у цій когорті чинників серцево-судинного ризику, зокрема ожиріння, та високою частотою супутнього ЦД 2-го типу, проте найсуттєвішими причинами низького рівня контролю АТ у світі є низька прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії (R. Chowdhury, 2013; I. Abraham, 2013) та значна терапевтична інерція, а саме затримка у вчасному посиленні медикаментозної терапії, призначення замалої кількості лікарських засобів або їхнє некоректне дозування (J-P. Lebeau, 2014; E.C. Okonofu, 2006; J.P. Sheppard, 2014). Вирішенням

проблеми імплементації сучасних стандартів лікування в реальну клінічну практику, які значною мірою обумовлені складністю застосування терапевтичних режимів, наведених у рекомендаціях, на думку дослідників, може стати створення алгоритмів антигіпертензивної терапії, що передбачають покрокове підвищення інтенсивності терапевтичної інтервенції у хворих, котрі не досягли цільового рівня АТ (R.D. Feldman, 2009; G.K. Dresser, 2013; J. Handler, 2013), використання фіксованих комбінацій медикаментозних засобів, зокрема комбінації блокатора кальцієвих каналів (БКК) та інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (М.І. Лутай, 2016; Ю.М. Сіренко, А.Д. Радченко, Г.В. Дзяк, 2010) впровадження організаційних заходів, що сприяють зростанню прихильності пацієнтів до лікування та посилення співпраці з лікарем, зокрема їх залучення до самостійного моніторингування пацієнтами АТ у домашніх умовах (N. Qamar, 2013). Додаткова інформація щодо рівня АТ «поза офісом» (так званого позаофісного АТ) надає лікарю змогу вчасно корегувати медикаментозну терапію для досягнення його оптимальної величини. Завдяки відносно більшій кількості вимірювань у звичному для пацієнта середовищі прогностична цінність домашнього АТ щодо передбачення розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, ураження органів-мішеней не поступається такій добового моніторингування АТ (ДМАТ) та краща, ніж у офісного АТ (T.J. Niiranen, 2014; A.M. Ward, 2012). Однак, на думку експертів, на сьогодні даних щодо впливу систематичного контролю АТ у домашніх умовах на результати антигіпертензивної терапії в різних популяціях хворих на АГ недостатньо для рекомендації щодо його рутинного застосування в загальній практиці (K. Asayama, 2012) поряд із клінічним визначенням АТ, яке залишається традиційною основою для прийняття клінічних рішень (G. Mancía, 2013). Проте офісні дані не надають достатньої інформації щодо ефективності лікування АГ (K. Keenan, 2009; S. Reino-González; 2015). На думку експертів, впровадження в широку клінічну практику методів контролю позаофісного АТ потрібно зокрема задля

діагностики маскованої або у хворих, котрі отримують антигіпертензивне лікування маскованої неконтрольованої АГ (S.S. Franklin, 2015), оскільки вона наражає пацієнтів на ризик смерті від ССЗ, зіставний із таким в осіб, в котрих і офісний, і домашній АТ перевищують рекомендовані рівні (S.S. Franklin, 2013), а в разі неналежного лікування або його відсутності має тенденцію перетворюватися на неконтрольовану АГ (S.S.E. Sivéń, 2015; C. Cacciolati, 2011). Саме тому дуже важливо оцінити стійкість цього фенотипу АГ та визначити чинники, що з ним пов'язані. Однак більшість досліджень, результати яких на сьогодні опубліковані, присвячені феномену маскованої АГ на стадії первинної діагностики АГ і лише поодинокі – маскованої неконтрольованої АГ у пацієнтів, котрим призначено медикаментозну терапію (J.P. Sheppard, 2016; S.S. Franklin, 2015).

Оптимальний підхід до методики й режиму вимірювання домашнього АТ наразі остаточно не визначено. У основних дослідженнях з вивчення прогностичної значущості та діагностичної цінності домашнього АТ застосовані різні режими його визначення (G.S. Stergiou, 2015), попри існування рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та провідних кардіологічних асоціацій (G. Mancia, 2013; G. Parati, 2008) щодо тривалості періоду визначення домашнього АТ (від 3 до 7 послідовних днів) із вилученням даних вимірювання 1-го дня. До того ж більшість наукових робіт було спрямовано на вивчення значення домашнього АТ для первинної діагностики АГ. Відомостей щодо можливості застосування домашнього АТ в пацієнтів, котрим призначено антигіпертензивну терапію, як методу оцінки його якості й ефективності недостатньо, оскільки цьому питанню присвячені лише поодинокі дослідження із залученням малої кількості пацієнтів (G.S. Stergiou, A. Ntineri, 2015). Саме тому в останньому консенсусному документі робочої групи Європейського товариства гіпертензії з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності (G.S. Stergiou, G. Parati, 2016) серед важливих питань, котрі слід дослідити, вказано визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ, який був би

прийнятним для первинної діагностики АГ і для контролю ефективності лікування при тривалому спостереженні за хворими.

Додатковою перевагою, котру надає вимірювання домашнього АТ, є можливість оцінити його варіабельність, котра, за деякими даними, асоціюється з ураженням органів-мішеней, зростанням серцево-судинного ризику та ризику інсульту, що робить її перспективною ймовірною терапевтичною метою антигіпертензивного лікування (Т. Hashimoto, 2012; К. Asayama, 2013; J.K. Johansson, 2012). Однак результати досліджень щодо можливості медикаментозної корекції зокрема варіабельності домашнього АТ неоднозначні. Різні групи дослідників повідомляють як про позитивний вплив монотерапії та комбінованого антигіпертензивного лікування на показники варіабельності домашнього АТ (Y. Matsui, 2012; A.J.S. Webb, 2014; К. Asayama, 2016), так і про відсутність будь-якого ефекту (G. Mancina, 2015). Отже, існує нагальна потреба дослідити зміни варіабельності домашнього АТ та визначити можливість її зниження в пацієнтів з АГ за допомогою систематичного антигіпертензивного лікування, що й було зазначено експертами робочої групи Європейського товариства гіпертензії з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності (G.S. Stergiou, G. Parati, 2016), котрі вважають домашнє вимірювання АТ ідеальним методом оцінки його варіабельності, проте підкреслюють суперечливість наявних даних щодо перспектив медикаментозного впливу на неї та важливість подальшої дослідницької роботи в цьому напрямі.

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 в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією 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 можливостей 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 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, даними ДМАТ, показники варіабельності домашнього АТ, фенотипи АГ за співвідношенням офісного і позаофісного АТ, дані стратифікації серцево-судинного ризику, структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ), показники центральної гемодинаміки, прихильність пацієнтів до лікування за даними анкети X. Girerd.

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, апіанаційна 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 у науково-педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Дисертантом було самостійно обґрунтовано

актуальність роботи, сформульовані мета 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 публікації.

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. Пелешука «Міжфахова інтеграція у клініці внутрішньої медицини» (6 жовтня 2015 р., Київ, Україна), VI науково-практичної 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. Пелешука «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 внесено до наукометричних баз, 4 одноосібні статті, 8 англomовних тез доповідей у матеріалах наукових форумів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НИЗЬКОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ, РОЛЬ ДОМАШНЬОГО ВИЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЙОГО ВАРІАБЕЛЬНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Серцево-судинні захворювання становлять близько половини від усієї неінфекційної захворюваності у світі. Наразі вони спричиняють 17,3 млн смертей на рік, а до 2030 р. очікують на зростання цього показника до 23,6 млн [1, 2]. Особливо болюче ця проблема постає у країнах з низьким рівнем валового внутрішнього продукту (ВВП), на населення яких припадає до 80 % смертей від ССЗ, а ресурси системи охорони здоров'я є дуже обмеженими [3]. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) сукупні економічні витрати, обумовлені хворобами системи кровообігу, в країнах з низьким та середнім ВВП становлять більше половини від усіх неінфекційних захворювань, що потребують лікування, та за період 2011–2025 рр. можуть сягнути 3,76 трлн доларів США [4]. В Україні останніми роками видатки на систему охорони здоров'я у цілому становлять 6–7 % від ВВП, для порівняння – у США – 16 %, Німеччині – 11,6 %, Швеції – 9,6 % [5, с. 230]. Наша країна, яка у 2013 р. посідала 52-ге місце у світі за рівнем ВВП, попри деяке зростання загального обсягу фінансування системи охорони здоров'я за останні десятиліття, за видатками від ВВП на охорону здоров'я стоїть на 78-му, а за величиною реальних витрат – на 110-му місці у світі [5, с. 230].

За даними Global Burden of Disease Study, проведеного під егідою ВООЗ, АГ поміж усіх ССЗ є провідною причиною смертності та інвалідності, що зумовлено перш за все її значною поширеністю [6]. Від підвищення АТ

страждає близько 40 % дорослих віком понад 25 років та 90 % осіб віком понад 80 років нашої планети [7]. Загальна чисельність хворих на АГ у світі невинно зростає. Вона збільшилася з 600 тис. у 1980 р. до 1 мільярда осіб у 2008 р. [8].

За результатами популяційних досліджень, в Україні у 2013 р. на АГ хворіло 12 153 040 осіб, тобто близько 30 % дорослого населення [5, с.116]. Група дослідників на чолі з М. Nichols наводить ще більш загрозливі дані, за якими в 48 % мешканців нашої країни віком понад 25 років АТ перевищує рекомендовані рівні [9]. Питома вага АГ у структурі поширеності ССЗ й захворюваності на них у нашій країні найвища поміж хвороб системи кровообігу для всіх вікових груп і становить 46,4 і 41,2 % відповідно [5, с.116]. Слід зауважити, що попри зростання на 3,3 % показника поширеності АГ на 100 тис. населення за період з 2009 до 2013 р., первинна інвалідність і смертність від неї дещо зменшилися і становили відповідно 0,4 і 1,2 на 100 тис. населення у 2013 р., порівняно з 0,5 і 1,3 у 2009 р. [5, с.119]. Водночас в усіх вікових групах, за статистичними даними, визначено зростання впливу АГ на поширеність ІХС та інсультів [5, с.117].

Поширеність АГ в Україні зіставна з такою в інших країнах. Так, у США, за даними National Health and Nutrition Examination Survey, у період 2009–2013 рр. від неї потерпали 32,6 % американців віком понад 20 років, а до 2030 р. очікують збільшення частки хворих у загальній популяції до 41,2 % [10]. У країнах з низьким та середнім рівнем ВВП чисельність хворих на АГ ще вища. За даними Р. Lloyd-Sherlock та співавторів (2014), вона становить у середньому 53 % дорослого населення та коливається від 32 % у Індії до 78 % у Південній Африці [11]. При обстеженні сільського та міського дорослого населення у 12 провінціях Китаю підвищення АТ встановлено в 41,9 % осіб [12]. За результатами метааналізу D. Neupane (2014), поширеність АГ у країнах Південноазійського регіону наближується до 30 % та становить від 17,5 % у Бангладеш до 33,5 % у Непалі [13].

За беззаперечними даними епідеміологічних досліджень, АГ незалежно від віку і статі обумовлює розвиток 50 % випадків ССЗ, зокрема ІХС, інсульту, ХХН, а також СН [14, 15, 16, 17], Підвищений АТ спричиняє близько 18 % смертей у цілому і більше 40 % смертей у осіб з ЦД [18, 19]. У 2010 р. від АГ померло не менше ніж 9,4 млн мешканців усіх країн [7]. За 10 років упродовж 2003–2013 рр. смертність, обумовлена високим АТ, зросла на 8,2 % [20].

За даними Фремінгемського дослідження, АТ понад 160/90 мм рт. ст. порівняно з його нормальним рівнем спричиняє зростання ризику серцево-судинних подій утричі в чоловіків та у 6 разів у жінок [21]. У нещодавно опублікованих результатах популяційного дослідження CALIBER (2014), присвяченого вивченню зв'язку між підвищенням АТ та виникненням найбільш поширених ССЗ, в усіх вікових групах серед 1,25 млн пацієнтів, котрих спостерігали у закладах системи первинної медичної допомоги Великобританії впродовж 1997–2010 рр., рівень серцево-судинного ризику був найменшим в осіб із САТ у межах 90–114 мм рт. ст., ДАТ – 60–74 мм рт. ст. [22]. У хворих на АГ, зокрема в таких, котрим призначено антигіпертензивну терапію, порівняно з особами з нормальним АТ, ССЗ виникали на 5 років раніше, а ризик їхнього розвитку впродовж 30 років становив 63,3 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 62,9 – 63,8) проти 46,1 % (95 % ДІ 45,5 – 46,8) в останніх [22]. Найсильнішою була асоціація між підвищеним АТ та розвитком внутрішньочерепних крововиливів (відношення ризиків (ВР) 1,44; 95 % ДІ 1,32–1,58), субарахноїдальних кровотеч (ВР 1,43; 95 % ДІ 1,25–1,63) і стабільної стенокардії (ВР 1,41; 95 % ДІ 1,36–1,46), а найслабшою – із розвитком аневризми черевного відділу аорти (ВР 1,08; 95 % ДІ 1,00–1,17) [22]. Чинником ризику серцево-судинних подій було підвищення як САТ, так і ДАТ, проте вищий САТ більшою мірою, ніж ДАТ, асоціювався зі стенокардією, інфарктом міокарда (ІМ) та захворюванням периферичних артерій, а зростання ДАТ сильніше, ніж САТ, впливало на ризик виникнення аневризми черевного відділу аорти [22].

Інсульт спричиняє до 5,7 млн смертей на рік та посідає третє місце у світовій структурі смертності після ІМ та онкологічних захворювань [5, с. 161]. Україна значно випереджає розвинені країни як за захворюваністю на цю загрозливу патологію, що становить 299,5 на 100 тис. населення (для порівняння – у Європі 200 на 100 тис. населення), так і за рівнем смертності від неї, вдвічі вищим за європейський [5, с. 161]. Мозковий інсульт щорічно уражає 100–112 тис. мешканців нашої країни, до 40 тис. з яких помирає [5, с. 162]. Основною причиною цереброваскулярних захворювань визнано АГ [23]. За даними Американської асоціації серця, в 77 % хворих, в яких стався інсульт, АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. [10]. В Україні підвищений АТ обумовлює до 63 % усіх випадків цереброваскулярних захворювань у дорослих, зокрема 55,8 % в осіб працездатного та 65 % – пенсійного віку [5, с. 162].

АГ є значущим чинником ризику ХХН та смертності від неї [24, 25]. Так, С.У. Hsu та співавтори, за даними тривалого спостереження за 316 675 пацієнтів з вихідною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) понад 60 мл / (хв · 1,73 м²), встановили, що відносний ризик розвитку кінцевої стадії ХХН зростає пропорційно до зростання АТ та в разі його величини 120–129/80–85 мм рт. ст. становив 1,62 (95 % ДІ 1,27–2,07), в разі 140–159/90–99 мм рт. ст. – 1,98 (95 % ДІ 1,55–2,52), в разі 130–139/85–89 мм рт. ст. – 2,59 (95 % ДІ 2,07–3,25), у разі 160–179/100–109 мм рт. ст. – 3,86 (95 % ДІ 3,00–4,96), в разі 180–209/110–119 мм рт. ст. – 3,88 (95 % ДІ 2,82–5,34), в разі 210/120 мм рт. ст. та вище – 4,25 (95 % ДІ 2,63–6,86) порівняно з хворими, в котрих АТ був менше ніж 120/80 мм рт. ст. [26]. Група дослідників на чолі з С. Pscheidt за результатами двадцятирічного спостереження за 185 341 учасником програми Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme повідомляє про підвищення ризику розвитку кінцевої стадії ХХН на кожні 5 мм рт. ст. підвищення САТ і ДАТ (ВР 1,10; 95 % ДІ 1,07–1,14 і ВР 1,09; 95 % ДІ 1,03–1,15 відповідно) [27]. У дослідженні APCSC, до якого залучили

560 352 хворих, підвищення рівня САТ на 19 мм рт. ст. асоціювалося зі зростанням ризику смерті від ХХН на 84 % (ВР 1,84; 95 % ДІ 1,60–2,12) [28].

ССЗ, що спричинені АГ, інвалідність та смертність від них стають значним тягарем для державних систем охорони здоров'я в усіх країнах. За оцінкою Т.А. Gaziano та співавторів, близько 10 % від загальних фінансових витрат, а в країнах Східної Європи – навіть до 25 %, спричинені підвищеним АТ та ускладненнями, до яких він призводить [29]. Саме тому Американська асоціація серця визначила рівень САТ менше ніж 120 мм рт. ст. і ДАТ менше ніж 90 мм рт. ст., як одну з сімох невід'ємних складових ідеального серцево-судинного здоров'я [30]. ВООЗ визнала зниження захворюваності на АГ серед дорослого населення світу до 25 % у цьому десятилітті однією з пріоритетних цілей своєї роботи [31].

На сьогодні в арсеналі сучасного кардіолога є велика кількість потужних антигіпертензивних засобів, що дозволяють досягти терапевтичних цілей у більшості пацієнтів. Проте навіть у рамках великих рандомізованих клінічних досліджень, що було присвячено проблемі досягнення і підтриманню цільового АТ, попри застосування двох та більше медикаментозних препаратів, успіху вдається досягти не в усіх пацієнтів. Так, у дослідженні ACCOMPLISH рівень контролю АТ становив більше 80 % [32], INVEST – 71 % [33], CONVINCENCE – 66 % [34], ALLHAT – від 54 до 61 % [35], а в дослідженні LIFE він не перевищував 47 % [36]. У реальній клінічній практиці оптимальні рівні АТ визначають у менш ніж половини пацієнтів, котрим призначене лікування.

Попри значну небезпеку, що становить АГ для життя і здоров'я, близько половини хворих не знають про свій підвищений АТ [7, 37, 38]. За результатами популяційного дослідження PURE (2013) обізнаність щодо підвищеного АТ у країнах з його найбільшим рівнем не перевищує 52,5 %, а в найбідніших країнах становить близько 40 % [39]. У цілому в світі близько 40 % пацієнтів з АГ, або 87 % серед обізнаних про свою хворобу, отримують антигіпертензивне лікування. Оптимального контролю АТ вдається

досягнути в 13 % випадків від загальної чисельності хворих або в 32 % серед тих, котрі лікуються [17, 39]. Зазначені показники значно різняться в країнах з різним рівнем доходів. Показник досягнення цільового рівня АТ варіює від 40 % у разі високого ВВП до 26 % у разі малих видатків на потреби охорони здоров'я [39]. У популяційному дослідженні, проведеному в Китаї, з понад 18 тис. осіб з підвищенням АТ тільки 41,6 % знали про свою хворобу, 34,4 % отримували лікування та лише у 8,2 % це лікування було ефективним [15]. У М'янмі, за результатами метааналізу Cho Naing та співавторів (2014), про наявність у них АГ знали 55 % пацієнтів, а контрольований рівень АТ був у 11 % [40]. Водночас в Австрії, за даними М. Rohla та співавторів, 93 % обстежених пацієнтів були обізнані про підвищення в них АТ, 90 % приймали медикаментозні засоби за для його зниження, та в 41 % з них терапевтичних цілей було досягнуто [41].

Результати обсерваційного дослідження EURICA, оприлюднені у 2016 р., доводять, що в близько 50 % пацієнтів лікувальних закладів загальної практики у 12 європейських країнах АТ перевищує цільові рівні попри призначене лікування [42]. За даними дослідження BP-CARE (2010 р.), частка хворих із цільовим рівнем АТ серед пацієнтів, які лікувалися від АГ, у 9 країнах Центральної та Східної Європи становила у середньому 27,1 % та виявилася найбільшою в Чехії (51 %) та, що є найсумнішим, найменшою – в Україні (16,5 %) [43]. Цей же аналіз свідчить, що середній рівень АТ у популяції українських хворих на АГ є значно вищим, ніж в інших країнах Східної та Центральної Європи. Він становить 155/93 мм рт. ст., тобто, лікування, яке ми призначаємо, не завжди оптимальне, і наші пацієнти потребують розроблення нових більш ефективних підходів до антигіпертензивної терапії вже сьогодні.

Схожі невтішні висновки можна зробити за даними вітчизняних епідеміологічних досліджень. Сучасну антигіпертензивну терапію отримують менше ніж 40 % українських пацієнтів, а ефективно контролювати АТ вдається тільки в 10–14 % з них [44]. Однак слід

зауважити, що за даними дослідників ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска», частка хворих на АГ з контрольованим АТ у Києві з 2000 до 2010 р. зросла з 9,7 до 14,3 % [45].

У зв'язку зі зростанням чисельності та старінням населення світу загальна кількість пацієнтів з неконтрольованою АГ зросла з 605 до 978 млн осіб між 1980 і 2008 р. [46]. Не дивно, що в багатьох країнах досягнення оптимального контролю АТ у максимальній кількості хворих було визнано пріоритетним завданням системи охорони здоров'я, завдяки чому частка пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ у США зросла з 27,3 % у 1988–1994 рр. до 50,1 % у 2007–2008 рр. [47]. Дані В.М. Egan та співавторів, щодо зменшення частки хворих із неконтрольованою АГ у системі закладів загальної практики США за 1988–2008 рр. з 73 до 47 % свідчать про нереалізовану наразі перспективу суттєво збільшити ефективність лікування [48]. Значних успіхів щодо покращення ефективності антигіпертензивного лікування було досягнуто у Канаді, де частка хворих з контрольованим АТ збільшилася з 13,2 % у 1992 р. до 64,6 % у 2009 р. [49]. На початку 2000 р. ефективність лікування АГ у 5 великих країнах Європи була нижчою порівняно із США та Канадою і, за даними К. Wolf-Maier та співавторів (2004), становила 19–40 % [50]. Однак дослідники деяких Європейських країн, зокрема Данії, повідомляють про досягнення контролю АТ у 57 % пацієнтів, що лікуються від гіпертонічної хвороби [51]. Водночас у Італії, у хворих на АГ, яким призначено антигіпертензивну терапію, цей показник у 2005–2011 рр. не перевищував 35 % [52, 53].

Кількість пацієнтів з АГ, що від неї лікуються, у світі зростає. Однак, як не парадоксально, зростає й кількість осіб, в яких АТ перевищує цільовий рівень попри лікування [54]. Так, за даними В.М. Egan та співавторів (2011), у США частка пацієнтів у системі загальної практики, яким призначення трьох та більше антигіпертензивних препаратів не забезпечує оптимального контролю АТ, зросла з 15,9 до 28 % за період 1998 до 2008 р. ($P < 0,001$) [48]. Ризик фатальних серцево-судинних подій та загальної смертності в осіб з

неефективним антигіпертензивним лікуванням подібний до такого у хворих, яким терапію не призначали взагалі, що обумовлює нагальну потребу вивчення можливостей підвищення в них ефективності терапевтичної інтервенції [55].

За даними українського дослідження ТРИУМФ, в 70 % пацієнтів нашої країни, котрі лікуються амбулаторно, АТ залишається неконтрольованим попри призначення 2–3 препаратів [56].

Неконтрольована АГ не є еквівалентом резистентної АГ. За визначенням Американської асоціації серця, резистентною до лікування вважають АГ, при якій АТ перевищує 140/90 мм рт. ст. попри призначення трьох та більше антигіпертензивних препаратів у оптимальних дозах, одним з яких бажано має бути діуретичний засіб [57]. Дані щодо поширеності резистентної АГ серед пацієнтів з неконтрольованим на тлі медикаментозної терапії АТ суперечливі – від 8,9–12,8 %, за результатами аналізу бази даних дослідження NHANES [58], до майже 50 % серед пацієнтів, що були залучені в дослідження ASCOT [59]. Популяція пацієнтів із субоптимальним контролем АТ попри застосування ≥ 3 препаратів, яка за деякими даними збільшується, об'єднує як хворих із дійсно резистентною, так і з псевдорезистентною АГ, тобто із поганою прихильністю до лікування, некоректно виміряним АТ або незадовільною антигіпертензивною терапією [60, 61]. З огляду на зростання чисельності таких хворих та важливість вивчення чинників, що впливають на ефективність їхнього лікування, для визначення цієї групи американськими дослідниками запропоновано окремий термін «ймовірно резистентна АГ» (apparent treatment-resistant hypertension) [48]. Дані літератури щодо клінічної характеристики, рівня серцево-судинного ризику та особливостей застосування антигіпертензивних засобів пацієнтів з ймовірно резистентною АГ обмежені. Такі дослідження були проведені тільки у США. За їхніми результатами, цю групу пацієнтів відрізняє більший, порівняно з іншими хворими рівень ризику щодо розвитку серцево-судинних подій за Фремінгемською шкалою та низька частота

застосування оптимальних режимів антигіпертензивної терапії [61]. До того ж серед пацієнтів із порушенням мозкового кровообігу (ПМК) в анамнезі частка осіб з ймовірно резистентною до лікування або неконтрольованою АГ перевищує таку у хворих без нього [62, 63].

Аналіз даних цієї гетерогенної групи хворих у нашій країні ускладнюється відсутністю доступу до первинної медичної документації, яка зберігається у пацієнтів. Цілеспрямована організація таких досліджень могла б сприяти подальшому вдосконаленню стратегій забезпечення контролю АТ в максимальній кількості пацієнтів, які з високою ймовірністю належать до осіб з високим серцево-судинним ризиком. На користь цього свідчать дані D.A. Cadilhac та співавторів (2013), які довели найбільшу економічну ефективність мультидисциплінарних програм з профілактики інсульту шляхом оптимізації контролю АТ в осіб віком 55–84 років з неконтрольованою АГ або з АГ, яку не лікували раніше, в котрих абсолютний ризик інсульту перевищує 15 % [64].

Субоптимальні результати лікування хворих на АГ можуть бути обумовлені значним поширенням серед них чинників серцево-судинного ризику, зокрема ожиріння, та високою частотою супутнього ЦД 2-го типу. Однак, на думку багатьох дослідників, найсуттєвішими причинами низького рівня контролю АТ у світі є низька прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії та значна терапевтична інерція [57, 65]. Остання обумовлює недостатню інтенсивність терапевтичної інтервенції (мала кількість медикаментозних засобів або їхнє некоректне дозування). Певне значення можуть мати недотримання методики визначення АТ або застосування не валідних пристроїв для його вимірювання, а також вплив так званого ефекту «білого халата».

За оцінкою експертів ВООЗ, менше ніж 50 % хворих дотримуються рекомендацій з антигіпертензивної терапії впродовж року після її призначення [66]. У систематичному огляді A.D.K. Bowry та співавторів (2011), присвяченому аналізу прихильності до лікування пацієнтів із ССЗ у

країнах з обмеженими ресурсами, встановлено, що вона дорівнювала в середньому 57,5 % (95 % ДІ 52,3–62,7 %; І2 0,98), не відрізнялася від такої у розвинених країнах, була зіставною в різних географічних регіонах, містах і сільських населених пунктах та не залежала від складності терапевтичного режиму [67].

Поза сумнівом, недотримання терапевтичних рекомендацій погіршує результати антигіпертензивного лікування та негативно впливає на прогноз. Так, у субдослідженні рандомізованого контрольованого дослідження COMFORT, щодо впливу прихильності до комбінованої терапії у складі лозартану та гідрохлоротіазиду на ефективність лікування, комплаєнс виявився єдиним чинником, що асоціювався з величиною АТ через 6 місяців, який у пацієнтів з низькою прихильністю був вищим за такий в осіб із помірним і високим комплаєнсом [68]. У метааналізі R. Chowdhury та співавторів (2013) встановлено значущий зворотний зв'язок між високою прихильністю до лікування ССЗ, котра для антигіпертензивної терапії в середньому становила 59 % (95 % ДІ 42–77 %), та розвитком несприятливих серцево-судинних подій, а також стверджується, що низька прихильність обумовлює принаймні 9 % цих подій та 13 на 100 тис. смертей від кардіоваскулярних причин на рік [69]. При прямому порівнянні частоти виникнення серцево-судинних подій у разі високої і низької прихильності співвідношення випадків становило 0,80 (95 % ДІ 0,77–0,84) для усіх груп препаратів, що застосовуються для лікування хвороб системи кровообігу, та 0,81 (95 % ДІ 0,76–0,86) для антигіпертензивних засобів [69]. Ретроспективний аналіз результатів антигіпертензивного лікування близько 50 тис. пацієнтів, залучених до Tennessee's Medicaid program, здійснений J.E. Bailey та співавторами, довів, що запобігання пропуску вживання медикаментозних засобів навіть один раз на тиждень знижує небезпеку виникнення інсульту впродовж 5 років на 8–9 % і смерті – на 7 % [70]. S. Perreault та співавтори, за даними тривалого спостереження за понад 82 тис. хворими на АГ, повідомляють що високий рівень прихильності до

антигіпертензивної терапії порівняно з низьким асоціювався зі зниженням частоти випадків розвитку СН (співвідношення частоти випадків 0,89; 95 % ДІ 0,80–0,99) та ІХС (співвідношення частоти випадків 0,90; 95 % ДІ 0,84–0,95) [71, 72].

Щодо залежності прихильності хворого до лікування від вибору препарату, дані літератури є суперечливими. Так, у дослідженні J. LaFleur та співавторів (2011) зроблено висновок, що прихильність до лікування не залежить від класу препарату [73]. Водночас I.M. Kronish та співавтори (2011) у метааналізі 15 досліджень, до яких у 1989–2004 рр. було залучено 935 920 хворих на АГ, засвідчують, що прихильність до лікування діуретиками та β -адреноблокаторами (β -АБ) гірша порівняно з такою до терапії інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА), хоча є незадовільною для всіх антигіпертензивних засобів [74].

Встановлено, що прихильність до лікування може погіршуватися з часом. Так, за даними M. Krousel-Wood, які залучили до когортного дослідження COSMO, присвяченого прихильності до лікування серед осіб похилого віку, близько 2 тис. хворих на АГ віком понад 65 років, зниження прихильності до лікування становило 4,3 % на рік [75]. Більш значне зниження прихильності до лікування обумовлювало гірший контроль АТ та асоціювалося із симптомами депресії, а стабільна прихильність до лікування – з жіночою статтю, подружнім статусом, прийомом БКК [75]. У цілому рівень комплаєнсу в чоловіків та жінок був зіставним (13,1 та 15 % відповідно; $P=0,208$) проте, чинники, що асоціювалися з його низьким рівнем в осіб різних статей відрізнялися. У чоловіків то були погіршення сексуальної функції та індекс маси тіла (ІМТ), понад 25 кг/м², а в жінок – незадоволення рівнем комунікації з медичним працівником та симптоми депресії [76]. Серед предикторів низької прихильності дослідники називають також низький рівень освіти, негативні уявлення про ліки, їх побічні дії та високу вартість [67].

Використання комбінованої терапії від початку лікування дозволяє значно покращити рівень контролю АТ порівняно з призначенням одного препарату і подальшим збільшенням його дози. Так, у метааналізі D.S. Wald та співавторів (2009), який охопив дані 42 досліджень за участю 10 968 пацієнтів Великобританії з 1966 до 2008 р., зроблено висновок, що комбінація препаратів різних класів як стартова антигіпертензивна терапія приблизно у 5 разів ефективніша щодо досягнення цільового рівня АТ порівняно з монотерапією, а також потенційно зменшує кількість побічних ефектів лікування [77].

Одним з найбільш перспективних напрямків покращення прихильності хворих на АГ до лікування є використання фіксованої комбінації принаймні двох антигіпертензивних препаратів [77, 78]. Про це, зокрема, свідчить метааналіз 68 досліджень за участю більш ніж 20 тис. пацієнтів, проведений S. Bangalore та співавторами (2007), за даними якого вільний вибір препаратів на 24–26 % зменшує комплаєнс порівняно із фіксованою комбінацією [79].

Важливими для поліпшення прихильності до лікування є запровадження освітніх програм для пацієнтів, зокрема таких, що спрямовані на зміни способу життя, а також рутинного самостійного вимірювання АТ, відповідно до чинних рекомендації [60, 80], а саме двічі на добу (вранці, до прийому їжі, та перед сном), осцилометричним методом, апаратом з індивідуально підібраною манжетою, в якого забезпечений метрологічний контроль.

Значущою причиною субоптимального рівня контролю АТ у реальній клінічній практиці є терапевтична (клінічна) інерція, або нездатність медичного фахівця з будь-яких причин збільшувати інтенсивність медикаментозної інтервенції в разі недосягнення мети лікування, тобто визнання проблеми за відсутності дії [81, 82]. За даними E.C. Okonofua та співавторів, що опубліковані ще 10 років тому, з аналізу результатів лікування понад 7 тис. хворих на АГ, котрі лікувалися у закладах загальної

практики США, тільки у 13,1 % перевищення цільового рівня АТ спонукало лікарів до збільшення дози медикаментозного засобу або призначення ще одного препарату [82]. Дослідники довели, що в разі найнижчого рівня терапевтичної інерції порівняно з найвищим шанси досягти цільового рівня АТ для пацієнтів зростали у 33 рази (відношення шансів (ВШ), 32,7; 95 % ДІ 25,1–42,6; $P=0,0001$), а ймовірність оптимального контролю АТ через рік – з 45,1 до 65,9 % [82]. Схожі дані щодо не призначення фахівцями загальної практики антигіпертензивної терапії або відмови від її інтенсифікації в пацієнтів із ЦД 2-го типу та АТ, вищим за рекомендовані рівні, повідомляють S.D. Bolen та співавтори [83]. V. Gil-Guillén та співавтори проаналізували близько 1500 випадків клінічної інерції у практиці понад 500 медичних фахівців та встановили, що причинами, через які вони не модифікували медикаментозну терапію попри недосягнення мети лікування, у 30,1 % (95 % ДІ 27,8–32,4) випадків були граничний рівень САТ або ДАТ, супутня патологія, ймовірність ефекту «білого халата», а у 69,9 % (95 % ДІ 67,6–72,2) жодної причини не встановлено [84].

Про небезпеку затримки в прийнятті рішення щодо посилення медикаментозної терапії у хворих на АГ повідомляють W. Ху та співавтори (2015), які дослідили частоту розвитку гострих серцево-судинних подій та смерті від кардіальних причин на підставі даних 88 756 пацієнтів, котрих лікували в закладах первинної допомоги Великобританії у 1986–2010 рр. [85]. Ризик несприятливих подій зростав у разі посилення терапії пізніше ніж через 1,4 місяця після виявлення САТ понад 150 мм рт. ст. (ВР 1,12; 95 % ДІ 1,05–1,20; $P=0,009$) та в разі повторної оцінки ефективності призначеної терапії пізніше ніж через 2,7 місяця (ВР 1,18; 1,11–1,25; $P<0,001$) [85].

На думку деяких експертів, терапевтична інерція навіть більшою мірою обумовлює неадекватний контроль АТ у реальній клінічній практиці, ніж поведінкові особливості пацієнтів та їхня прихильність до лікування. Так, група дослідників на чолі з V. Fontil розробила модель оптимального підходу до контролю АТ, що імітує послідовність основних дій медичного фахівця,

пацієнта та заходів системи охорони здоров'я, з яких складається лікування АГ [86]. Вони встановили, що гіпотетична частка пацієнтів з контрольованим АТ через 52 тижні лікування, за даними національних британських когортних досліджень, не повинна перевищувати 18 %, в той час, як у разі ретельного дотримання лікарями рекомендацій щодо призначення антигіпертензивних засобів дозволяє досягнути цільового рівня АТ у 73 %, здійснення наступного після призначення терапії візиту до лікаря у межах 4 тижнів – у 35 %, висока прихильність до лікування – в 26 %, а поєднаний вплив усіх зазначених чинників – у 95 % пацієнтів у той же термін [86].

Попри визнання нагальної необхідності вирішення проблеми терапевтичної інерції для досягнення належного контролю АТ у максимальній кількості пацієнтів, дослідження, спрямовані на пошук шляхів її подолання, здебільшого не мають успіху. Так, двом групам дослідників на чолі з A.G. Huebschmann та з N.S. Hanafi не вдалося отримати значущого покращення результатів лікування пацієнтів з АГ у реальній клінічній практиці попри заходи, спрямовані на зменшення випадків інерції [87, 88].

У сучасному світі майже 350 млн осіб хворіє на ЦД 2-го типу. За прогнозами, в найближчі 15 років кількість хворих може зрости ще на 300 млн [89]. ЦД у 60–70 % випадків асоціюється з АГ [90]. Саме вона здебільшого обумовлює розвиток у таких пацієнтів мікросудинних та макросудинних ускладнень, які значно погіршують прогноз хворих на ЦД [91, 92]. Не дивно, що останніми роками лікуванню АГ у хворих на ЦД присвячені численні дослідження, такі як BENEDICT (2004), ADVANCE (2007), ALTITUDE (2012), ROADMAP (2012), DIABHYCAR (2004), ACCORD (2010), ONTARGET (2012) та інші [92, 93, 94, 95, 96, 97, 98]. Однак проблема адекватного контролю АТ у хворих на ЦД так само далека від вирішення, як і в загальній популяції хворих, оскільки, саме ЦД є однією з причин резистентності АГ до лікування [99]. Серед механізмів, що обумовлюють погану відповідь пацієнтів із ЦД на антигіпертензивну терапію, дослідники називають високий вихідний рівень АТ унаслідок

ожиріння, надмірну активацію симпатичної нервової системи (CHC) та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зміни центральної гемодинаміки та об'ємне перенавантаження [100, 101, 102].

З понад 9000 пацієнтів з 32 країн із ЦД 2-го типу та АГ з групи високого серцево-судинного ризику, що їх залучили до рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження LEADER, тільки в 51 % АТ був нижче ніж 140/85 мм рт. ст. попри комбіновану антигіпертензивну терапію [100]. Частота досягнення АТ нижче ніж 140/90 та 140/85 мм рт. ст. коливалася від 38,4 та 35,9 % відповідно в Німеччині до 68,5 та 65,8 % відповідно в Канаді, а в європейських країнах була меншою, ніж у країнах Північної Америки [100]. Слід зауважити, що в групі учасників дослідження, котрі потребували вторинної профілактики, порівняно з хворими без ССЗ у анамнезі, контроль АТ був кращим (52 % проти 44 %; $P < 0,001$), що обумовлено частішим призначенням трьох та більше препаратів (20,9 % проти 13,0 % $P < 0,001$) [100].

Останніми роками істотно змінилися уявлення щодо оптимальної величини АТ, яка б асоціювалася з кращим прогнозом, більшою тривалістю життя та меншою частотою ураження органів-мішеней у хворих на ЦД. До того ж наразі наявні певні розбіжності з цього приводу в рекомендаціях. Так, за попередніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007), чинними на теперішній час рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2013), Eighth Joint National Committee (2014) та Американської діабетичної асоціації (2014), цільовий рівень АТ на сьогодні становить відповідно 130/80 мм рт. ст., 140/85 мм рт. ст., 140/90 мм рт. ст. та 130/80 мм рт. ст. [60, 103, 104, 105]. Схожих висновків дійшли і М.А.Weber та співавтори за даними аналізу комбінованої кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний ІМ або інсульт) у 6459 хворих на ЦД та в 4246 пацієнтів без ЦД, залучених у дослідження ACCOMPLISH, після лікування беназеприлом у комбінації з гідрохлоротіазидом або амлодипіном, яке тривало у середньому 35,7 місяця [106]. У когорті пацієнтів з ЦД у цьому

аналізі частота виникнення небажаних подій у разі САТ менше ніж 140 мм рт. ст. була на 49 % нижчою, ніж у разі САТ, що перевищував 140 мм рт. ст., але не відрізнялася в разі САТ менше ніж 120 мм рт. ст. [106]. Проте в останньому випадку частота розвитку інсультів виявилася меншою, як у пацієнтів з ЦД (на 56 %; $P=0,012$), так і без такого (на 68 %; $P=0,0067$) [106].

Аргументи на користь того, що оптимальний рівень САТ у пацієнтів із ЦД подібний до такого в загальній популяції, наведено в оприлюдненому у 2016 р. М. Brunström та В. Carlberg системному огляді та метааналізі 49 досліджень із залученням 73 738 хворих на ЦД [107]. За їхніми даними, інтенсифікація антигіпертензивного лікування в разі САТ 140–150 мм рт. ст. зменшувала ризик смерті від усіх причин (ВР 0,87; 95 % ДІ 0,78–0,98), ймовірність розвитку ІМ (ВР 0,84; 95 % ДІ 0,76–0,93) і СН (ВР 0,80; 95 % ДІ 0,66–0,97), а в разі його величини менше ніж 140 мм рт. ст. подальше зниження САТ на кожні наступні 10 мм рт. ст. спричиняло зростання ризику смерті від ССЗ (ВР 1,15; 95 % ДІ 1,03–1,29) та ймовірність ІМ (ВР 1,12; 95 % ДІ 1,03–1,22) [107]. У дослідженні ACCORD зниження САТ понад 120 мм рт. ст. порівняно зі 140 мм рт. ст., як цільовий рівень, не надавало переваг щодо ризику розвитку серцево-судинних подій, окрім інсульту [97]. Проте, за даними іншого системного огляду і метааналізу 45 досліджень із залученням 100 354 хворих на ЦД, здійсненого групою дослідників на чолі з С.А. Emdin, зниження САТ понад 130 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням ризику інсульту, ретинопатії та мікроальбумінурії, що дозволило авторам припустити користь від досягнення такої терапевтичної цілі в групах осіб з високим ризиком.

Значущою причиною незадовільного контролю АТ у багатьох пацієнтів вважають також надлишкову масу тіла та ожиріння, особливо його абдомінальний тип. За даними експертів ВООЗ, у 2014 р. кількість осіб віком понад 18 років із надлишковою масою тіла перевищувала 1,9 млрд, а з ожирінням – 600 млн [108]. Два патологічних стани – ожиріння та АГ – тісно пов'язані між собою. За даними епідеміологічних досліджень, здійснених у

США, на АГ страждають 42,5 % осіб з ІМТ понад 30 кг/м² та 27,8 % – з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², у той час, як серед осіб із нормальною масою тіла (ІМТ менше 25 кг/м²) – тільки 15,3 % [109]. Результати Фремінгемського дослідження свідчать, що ризик розвитку АГ при тривалому спостереженні становить 1,48 та 1,70 у чоловіків і жінок з надлишковою масою тіла та 2,23 та 2,63 – з ожирінням [110]. У 65 % жінок та в 78 % чоловіків АГ, індукована гемодинамічними, кардіоренальними та метаболічними порушеннями, які спричинені ожирінням [111]. Водночас зменшення маси тіла в осіб з підвищеним АТ супроводжується зниженням його рівня [112]. За даними систематичних оглядів, САТ знижується у середньому на 1 мм у разі зменшення на 1 кг маси тіла при спостереженні впродовж 2–3 років [113, 114, 115, 116]. Поєднання таких чинників ризику, як АГ та ожиріння, значно погіршує прогноз. Так, за даними дослідження Chicago Heart Association Detection Project in Industry, до якого впродовж 1967–1973 рр. залучили понад 38 000 осіб, смертність від усіх ССЗ та від ІХС та інсульту окремо впродовж наступних 32 років у пацієнтів з вихідною АГ зростала пропорційно до величини ІМТ [117].

За сучасними уявленнями значуща роль у патогенезі АГ, що асоційована із ожирінням, належить розвитку інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, які зокрема обумовлюють активацію СНС – важливої складової механізму підвищення АТ [118, 119, 120]. Інсулін і альдостерон до того ж є гормональними чинниками, що разом із невrogenним (активація СНС) та реноваскулярним (альдостерон II) спричиняють затримку натрію нирками та подальше зростання АТ у пацієнтів з ожирінням [121, 122, 123]. До активаторів СНС належить продукт клітин жирової тканини поліпептид лептин, концентрація котрого у плазмі крові корелює з рівнем АТ у деяких когортах хворих на АГ [124, 125]. Інсулінозалежна та лептинозалежна активація СНС спрямовані на стабілізацію маси тіла і відновлення енергетичного балансу в разі ожиріння [119].

До інших механізмів, що сприяють зростанню АТ у разі ожиріння, належить активація РААС з подальшим збільшенням активності реніну плазми, підвищенням рівнів ангіотензиногену, АПФ, ангіотензину II та альдостерону [126, 127, 128, 129]. До чинників, що обумовлюють активацію РААС, належать спричинене активацією СНС вивільнення реніну, продукція ангіотензиногену, ангіотензину II і альдостерону, дія вільних жирних кислот, стиснення нирок жиром, що розташований навколо них, та інші [119, 126, 130, 131, 132, 133]. Активація РААС сприяє пошкодженню гломерулярного апарату також через інтратренальні ефекти, зокрема звуження еферентних артерій. Доведено сприятливий ефект застосування інгібіторів АПФ та БРА на уповільнення прогресування ХХН, що спричинена ЦД та АГ, у пацієнтів з ожирінням [134, 135, 136, 137].

Гемодинамічні порушення, обумовлені ожирінням, а саме збільшення об'єму позаклітинної рідини та потреб тканин у кровопостачанні, з подальшим зростанням серцевого викиду, що спричинене зокрема значною масою тіла та інтенсифікацією кровотоку в жировій тканині та інших органах (нирках, шлунково-кишковому тракті, скелетних м'язах), також сприяють підвищенню АТ [126, 138].

З огляду на особливості процесу розвитку АГ в пацієнтів з ожирінням, важливою ланкою якого є надмірна продукція ангіотензину, застосування антагоністів РААС для зниження АТ у них є патогенетично обґрунтованим [139, 140]. Антигіпертензивна терапія, основою якої є інгібітори АПФ та БРА, на відміну від β -АБ і тiazидних діуретичних засобів, запобігає виникненню нових випадків ЦД 2-го типу та не асоціюється зі зростанням маси тіла й інсулінорезистентністю, що особливо актуально для пацієнтів з ожирінням [141]. Так, за даними 5-річного спостереження за 19 257 пацієнтами з АГ, залучених у дослідження ASCOT-BPLA, саме надлишкова маса тіла та комбіноване лікування атенололом та бендрофлуметіазидом, на відміну від амлодипіну з периндоприлом, статистично значуще асоціювалися з ризиком розвитку ЦД [142]. До висновку щодо тісного зв'язку між

застосуванням діуретичних засобів і β -АБ та новими випадками ЦД, дійшли С. Grimm та співавтори в систематичному огляді (2010), присвяченому вивченню впливу різних класів антигіпертензивних препаратів на розвиток або маніфестацію ЦД 2-го типу, в якому також зазначено відсутність такого зв'язку, а також негативного впливу на обмін ліпідів та зростання маси тіла в разі застосування БКК [143].

АГ спричиняє зростання серцево-судинного ризику як у чоловіків, так і в жінок, що обумовлює потребу вивчення гендерних відмінностей щодо ефективності антигіпертензивного лікування. За сучасними даними, смерть від ССЗ становить загрозу незалежно від статі [144]. Однак якщо для чоловіків основною причиною летальних випадків є ІХС, то для жінок – інсульт, зокрема внаслідок підвищення АТ [144]. Існує нагальна потреба в ретельному аналізі гендерних відмінностей при проведенні сучасних досліджень з профілактики й лікування ССЗ, зокрема АГ [144]. Однак на сьогодні релевантні дані щодо наявності чинників ризику в чоловіків і жінок з підвищенням АТ, ефективності антигіпертензивного лікування та рівня досягнення оптимального контролю АТ в осіб різної статі наявні здебільшого для США, і до того ж вони досить суперечливі [145, 146, 147]. Інформація стосовно стану проблеми в інших країнах украй обмежена [148, 149].

Відомо, що від підліткового віку і до шостого десятиліття життя АТ у чоловіків вищий, ніж у жінок [150, 151]. У процесі розвитку АГ в осіб різних статей можуть бути задіяні різні механізми, обумовлені гормональними, гуморальними, генетичними чинниками та відмінностями в регуляції вегетативної нервової системи. Так, у молодому віці активність СНС у здорових жінок нижча за таку в чоловіків внаслідок β -адренергічної вазодилатації, яка компенсує судинозвужувальні ефекти α -адреноблокаторної вазоконстрикції та сприяє нижчому рівню АТ у них, у подальшому активність СНС зростає, а цей вплив нівелюється [152]. Водночас відомо, що АГ асоціюється зі зростанням м'язової симпатичної нервової активності здебільшого в жінок [153]. Існують статеві відмінності у регуляції АТ та

функції нирок, спричинені розбіжностями у переважанні пресорної і депресорної ланок РААС у чоловіків і жінок [154, 155]. Вазомоторна регуляція також має значущі статеві відмінності, які обумовлені вищою концентрацією NO в жінок, а ангіотензину II та ендотеліну – в чоловіків [156, 157, 158]. Жіночі статеві гормони сприяють зменшенню концентрації ендотеліну-1, а чоловічі – збільшенню [59]. Встановлені розбіжності також у фармакогенетиці, фармакокінетиці та фармакодинаміці лікарських засобів у чоловіків та жінок [160].

Дані досліджень щодо контролю АТ в осіб різних статей досить суперечливі. Так, за результатами багатоцентрового міжнародного дослідження, R. Kreutz та співавтори (2014) дійшли висновку про більшу ефективність комбінованої терапії на базі омелсартану в жінок порівняно з чоловіками [161]. Водночас за результатами українського дослідження із залученням близько 10 тис. хворих, рівень контролю АТ виявився кращим у чоловіків порівняно з жінками: відповідно 58,3 та 50,6 % ($P < 0,001$) [162]. У дослідженні ALLHAT, до якого залучили 15 638 жінок і 17 719 чоловіків, не встановлено розбіжностей між особами обох статей щодо ефективності застосування різних комбінацій антигіпертензивних засобів та виникнення серцево-судинних подій упродовж 8–13 років [163]. До того ж, об'єктом вивчення більшості досліджень залишався контроль офісного АТ, а величина позаофісного АТ, зокрема домашнього, залишається поза увагою.

До причин низького рівня контролю АТ у реальній клінічній практиці, на думку експертів, належить також низька частота застосування комбінованої терапії. Раціональність використання медикаментозних комбінацій зумовлена, перш за все, потребою впливу на всі ланки патологічного процесу, які спричиняють підвищення АТ, та неможливістю його зниження в більшості пацієнтів шляхом впливу тільки на один пресорний механізм. До того ж, медикаментозна інтервенція, спрямована лише на один, навіть найбільш значущий, патологічний чинник, зазвичай викликає компенсаторну відповідь, що зменшує лікувальний ефект [164].

Так, близько 90 % пацієнтів, залучених у досліджень ASCOT-BPLA та LIFE, потребували застосування двох та більше антигіпертензивних засобів для досягнення цільового АТ [36, 165]. У дослідженні ALLHAT монотерапія виявилася ефективною лише в 26 % пацієнтів [35]. За результатами метааналізу 354 рандомізованих досліджень M.R. Law та співавтори засвідчують, що ефект монотерапії найпоширенішими антигіпертензивними препаратами різних класів був зіставним та дозволяв знизити АТ у середньому на 9,1/5,5 мм рт. ст. [166]. Метааналіз 42 досліджень із залученням близько 11 тис. пацієнтів, здійснений D.S. Wald та співавторами, встановив, що застосування засобів двох різних груп приблизно у 5 разів ефективніше щодо зниження АТ, ніж збільшення дози одного препарату [77]. Порівняльний ретроспективний аналіз результатів монотерапії та комбінації медикаментозних засобів від початку лікування встановив статистично значуще зниження в останньому випадку ризику фатальних та нефатальних серцево-судинних подій на 23 %, яке здебільшого було зумовлене швидкістю досягнення терапевтичної мети [167].

Найефективнішим шляхом застосування комбінованої антигіпертензивної терапії визнано призначення фіксованих низькодозових медикаментозних комбінацій [78, 168, 169, 170]. У дослідженні DARTNet з вивчення ефективності різних класів антигіпертензивних засобів та терапевтичних стратегій їхнього призначення у системі первинної медичної допомоги, до якого були залучені понад 8 тис. пацієнтів із 33 клінік США, при зіставній ефективності всіх груп препаратів у пацієнтів, котрим призначали фіксовані медикаментозні комбінації, частота досягнення контролю АТ була вищою, ніж у хворих, що отримували один препарат або комбіновану терапію за вільним вибором (у 57,2 %, 42,5 % та 44,9 % випадках відповідно; усі $P < 0,001$) [171]. Схожі результати отримано в обсерваційному дослідженні із залученням близько 4 тис. пацієнтів з 228 клінік Швейцарії, в якому частота досягнення цільового АТ у разі застосування фіксованих комбінацій, комбінації препаратів за вільним

вибором та монотерапії становила відповідно 72,6 %, 68,2 % та 68 % (усі $P < 0,05$) [172]. Основною причиною вищої ефективності фіксованих медикаментозних комбінацій порівняно з призначенням кількох препаратів за вільним вибором вважають кращу прихильність пацієнтів до лікування в разі спрощення терапевтичних рекомендацій та зменшення кількості призначених пігулок. У метааналізі S. Bangalore та співавторів (2008) доведено, що застосування фіксованої комбінації лікарських засобів порівняно з їх вільним вибором на 24 % знижує ймовірність низького комплаєнсу в пацієнтів з АГ [79]. За даними метааналізу 15 досліджень із залученням понад 32 тис. пацієнтів, оприлюдненого групою дослідників на чолі з А.К. Gupta (2010), застосування фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів асоціювалося з кращою прихильністю до лікування (ВШ 1,21; 95 % ДІ 1,03–1,43; $P=0,02$), ніж комбінована терапія із вільним вибором препаратів при зіставному рівні побічних ефектів (ВШ 0,80; 95 % ДІ 0,58–1,11; $P=0,19$) [78]. У метааналізі 12 ретроспективних досліджень В. Sherrill та співавторів (2011) зростання прихильності до лікування в разі призначення фіксованих медикаментозних комбінацій порівняно з вільним вибором препаратів асоціювалося з меншою вартістю лікування [169]. Про економічну доцільність застосування фіксованої медикаментозної комбінації індапаміду та амлодипіну порівняно з комбінованою терапією за вільним вибором повідомляють польські дослідники на чолі з Р. Kawalec [173].

Ефективні комбінації антигіпертензивних засобів створюються з препаратів із впливом на різні ланки серцево-судинного континууму, що зумовлює зниження АТ та запобігає виникненню побічної дії кожної зі складових медикаментозної комбінації [174]. Типовими є поєднання блокаторів РААС (інгібіторів АПФ або БРА) з БКК або препарату однієї з цих трьох груп з діуретичним засобом. Оптимальна комбінація антигіпертензивних препаратів, окрім безпосереднього впливу на величину АТ, забезпечує також зниження серцево-судинного ризику в тривалій

перспективі, що зумовлене не тільки антигіпертензивним, а також додатковими плейотропними ефектами діючих речовин при прийнятному рівні небажаних побічних ефектів. Варто згадати результати дослідження ASCOT-BPLA із залученням понад 19 тис. хворих на АГ із помірним серцево-судинним ризиком без супутньої ІХС, за якими комбіноване лікування амлодипіном і периндоприлом ($n=9639$) упродовж у середньому 5,5 року порівняно з комбінацією атенололу і бендрофлуметіазиду ($n=9618$) при зіставному зниженні АТ асоціювалося з меншою частотою нефатальних інсультів (327 проти 422; ВР 0,77; 95 % ДІ 0,66–0,89; $P=0,0003$), серцево-судинних подій і втручань загалом (1362 проти 1602; ВР 0,84; 95 % ДІ 0,78–0,90, $P<0,0001$), нижчим рівнем загальної смертності (738 проти 820; ВР 0,89; 95 % ДІ 0,81–0,99, $P=0,025$) при меншій частоті виникнення нових випадків ІЦД 2-го типу (567 проти 799; ВР 0,70; 95 % ДІ 0,63–0,78, $P<0,0001$) [165]. Такий результат, на думку численних експертів, свідчить про здатність медикаментозної комбінації амлодипіну і периндоприлу не тільки забезпечити оптимальний контроль АТ, а також суттєво поліпшити прогноз щодо розвитку серцево-судинних подій [174, 175, 176, 177, 178].

Перспективним напрямком покращення контролю АТ у хворих на АГ може стати розробка і впровадження у повсякденну лікарську практику спрощених алгоритмів антигіпертензивної терапії на базі фіксованих медикаментозних комбінацій. Спроможність такого підходу забезпечити досягнення терапевтичних цілей у максимальній кількості хворих підтверджують результати дослідження ACCOMPLISH, в якому з високою ефективністю застосовано покрокове титрування фіксованої комбінації інгібітора АПФ та гідрохлоротіазиду або амлодипіну [32, 106]. Вдалим прикладом імплементації результатів клінічних досліджень щодо високої ефективності фіксованих медикаментозних комбінацій стало проведене у Канаді дослідження STICH (2009) із залученням 2000 пацієнтів та 45 лікарів загальної практики [180]. Новаторською рисою цього дослідження було застосування спрощеного алгоритму антигіпертензивної терапії, який

передбачав призначення від початку фіксованої комбінації інгібітора АПФ або БРА з діуретичним засобом з наступним збільшенням дози комбінованої терапії та, в разі потреби, додавання до терапії БКК і антигіпертензивного засобу другого ряду. Через 6 місяців цільового рівня АТ вдалося досягти в 64,7 % пацієнтів, що лікувалися за зазначеним алгоритмом та в 52,7 %, з тих, кому лікарі призначали антигіпертензивні засоби за власним вибором згідно із сучасними рекомендаціями [180]. У наступній фазі цього дослідження STICH-2 (2013) за участю близько 1000 пацієнтів та 35 лікарів, окрім переваги фіксованих комбінацій та алгоритмізованого підходу для зниження АТ та рівня ліпопротеїнів низької щільності, доведено також, що найбільш значущим чинником, який асоціювався із недосягненням терапевтичної мети, була відмова лікаря вчасно додавати до терапії наступний лікарський засіб, тобто терапевтична інерція [181]. Схожі результати отримано в багатоцентровому рандомізованому дослідженні VIPER-BP за участю 2185 пацієнтів та 119 лікарів загальної практики Австралії, дизайн якого передбачав призначення за покроковим алгоритмом БРА валсартану з переходом у подальшому на його фіксовані комбінації з гідрохлоротіазидом та амлодипіном [182, 183]. За даними цього дослідження, призначення антигіпертензивних засобів згідно з алгоритмом надавало пацієнтам у 1,5 разу вищі шанси досягти індивідуальної терапевтичної мети порівняно з їх вільним вибором (у 63,5 та 54 % випадках відповідно; $P < 0,001$), а в групі алгоритмізованої терапії дотримання запропонованого алгоритму було значущим предиктором оптимального контролю АТ (RR 1,22, 95 % ДІ 1,15–1,31; $P < 0,001$) [184].

Високу ефективність продемонстрував алгоритм лікування, запропонований у межах програми з оптимізації контролю АТ у реальній клінічній практиці, розроблений та профінансований некомерційною організацією Kaiser Permanente в США. Алгоритм передбачав послідовне призначення та титрування комбінації лізиноприлу із гідрохлоротіазидом із подальшим додаванням амлодипіну або β -АБ та на останньому етапі, в разі

потреби, спіронолактону [185]. Результатом стало досягнення цільового рівня АТ у понад 80 % пацієнтів-учасників програми. На думку фахівців, які планували та втілювали цю програму в життя, такого результату було досягнуто, зокрема, завдяки високому рівню прихильності до лікування пацієнтів та зменшенню терапевтичної інерції, зумовленими зрозумілими та доступними терапевтичними рекомендаціями [185].

Вибір антагоніста альдостерону спіронолактону, як складової алгоритмізованого лікування в разі недосягнення терапевтичної мети, у програмі Kaiser Permanente спирався, перш за все, на результати його успішного застосування в пацієнтів з резистентною АГ у дослідженні ASCOT та в кількох інших дослідженнях [57, 186, 187, 188]. Патогенетичне обґрунтування використання антагоністів альдостерону в разі АГ, що є резистентною до оптимальної антигіпертензивної терапії (призначення трьох та більше препаратів зокрема діуретичного засобу, у дозах понад 50 % від максимальної рекомендованої) базується на гіпотезі, що резистентність попри призначення блокаторів РААС (інгібіторів АПФ або БРА) зумовлена значною затримкою Na^+ , спричиненою продукцією альдостерону [189].

Про доцільність призначення спіронолактону в разі резистентності до антигіпертензивного лікування свідчать результати подвійних сліпих плацебоконтрольованих рандомізованих досліджень ASPIRANT (2011) та ASPIRANT-EXT (2014), за якими частота досягнення цільового САТ через 8 тижнів у групі спіронолактону перевищувала таку в групі плацебо (73 та 41 % відповідно; $P=0,001$), як і абсолютне зниження САТ і ДАТ за даними ДМАТ та офісного визначення АТ [190, 191]. У відкритому проспективному дослідженні, до якого група дослідників на чолі з F. de Souza залучила 175 хворих на резистентну АГ призначення спіронолактону в дозі від 25 до 100 мг на добу зумовило статистично значуще зниження офісного і позаофісного АТ (за даними ДМАТ) та сприяло досягненню оптимального контролю АТ в 48 % пацієнтів при побічних ефектах в 7,4 % з них [188]. У рандомізованому дослідженні PATHWAY-2 (2015) спіронолактон виявився ефективнішим

щодо зниження впродовж 6 тижнів САТ і ДАТ у пацієнтів з резистентною АГ порівняно з доксазозином ($-4,03$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-5,04 \dots -3,02$; $P < 0,0001$), бісопрололом ($-4,48$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-5,50 \dots -3,46$; $P < 0,0001$) та їх комбінованим призначенням ($-4,26$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-5,13 \dots -3,38$; $P < 0,0001$) [192]. Рандомізоване дослідження DENERVHTA (2016) довело переваги спіронолактону перед ренальною денервацією для лікування резистентної АГ. В разі його призначення в дозі 50 мг на добу впродовж 6 місяців відбулося більш значуще зниження САТ і ДАТ за даними ДМАТ (середня різниця між показниками двох груп відповідно $-17,9$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-30,9 \dots -4,9$; $P = 0,010$ та $-17,9$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-12,9 \dots -0,3$; $P = 0,041$) при зіставному офісному АТ, що дало дослідникам підставу рекомендувати препарат для застосування у складі комбінованої терапії резистентної АГ [193]. Метааналіз 15 рандомізованих і нерандомізованих досліджень із залученням понад 1000 пацієнтів, проведений К. Dahal та співавторами, свідчить про ефективність і безпечність використання антагоністів альдостерону в разі резистентної АГ [194]. До подібних висновків дійшли G. Liu та співавтори, які в метааналізі 3 рандомізованих та 10 обсерваційних досліджень із залученням 2640 пацієнтів з резистентною АГ зазначають ефективність антагоністів альдостерону щодо зниження АТ при незначному але статистично значущому зростанні рівнів K^+ та креатиніну в сироватці крові [195].

Спробу запровадити покроковий алгоритм у клінічну практику було здійснено у 2011 р. у рекомендаціях Британського товариства з гіпертензії щодо діагностики та лікування АГ у дорослих [196]. Зокрема, запропоновано починати терапію в пацієнтів віком менше 55 років з інгібітора АПФ або БРА низької вартості, а в осіб віком понад 55 років – з БКК (1-й крок). У разі недостатнього ефекту продовжити лікування комбінацією інгібіторів РААС та БКК (2-й крок). За потреби додати до терапії тіазидоподібний діуретичний засіб, зокрема індапамід (3-й крок). У разі недосягнення цільового АТ попри призначення 3 препаратів у оптимальній дозі, тобто резистентної АГ,

рекомендоване поєднання попередньої терапії зі спіронолактоном (4-й крок) та в подальшому (5-й крок) з α -адреноблокаторами або β -АБ [196].

Основним критерієм ефективності лікування АГ згідно із сучасними рекомендаціями є досягнення цільового рівня офісного АТ [60]. Проте, за даними нещодавніх досліджень, визначення АТ тільки в кабінеті лікаря не є достатньо надійним інструментом контролю за змінами АТ під впливом медикаментозних засобів, особливо протягом тривалого спостереження за хворим [197, 198, 199, 200]. Золотим стандартом оцінки «справжнього» рівня АТ залишається його амбулаторне моніторування протягом 24 годин [201]. ДМАТ надає інформацію про величину АТ в умовах звичайної життєвої активності, зокрема його коливань, спричинених фізичним навантаженням, змінами положення тіла тощо, а, відповідно, не завжди має належну для прийняття клінічних рішень відтворюваність [202, 203]. Висока вартість обстеження, дискомфорт, який спричиняє вимірювання АТ двічі на годину, зокрема під час сну, потреба в роботі кваліфікованого медичного персоналу обмежує застосування цього методу в рутинній клінічній практиці [204, 205].

Прийнятною та економічно виправданою альтернативою, на думку експертів Європейської асоціації кардіології, Європейського товариства з гіпертензії та Японського товариства з гіпертензії, Американської асоціації серця, є самостійний контроль АТ пацієнтом у домашніх умовах [60, 206, 207]. За наданими ними рекомендаціями АТ у домашніх умовах слід визначати у стані спокою вранці та увечері, що дозволяє отримати інформацію щодо його величини в одних і тих самих умовах в той самий час і обумовлює прийнятну для клінічної роботи відтворюваність вимірювань [208, 209]. На сьогодні обидва методи оцінки позаофісного АТ взаємно доповнюють один одного та надають лікареві можливість отримати вичерпну інформацію, необхідну для діагностики й лікування АГ [210, 211]. Водночас чутливість офісного вимірювання щодо визначення оптимального контролю АТ нижча порівняно з домашнім та даними добового ДМАТ [212].

Залучення пацієнтів до самостійного вимірювання АТ є логічним заходом з огляду на те, що більшість з них роблять це з власної ініціативи. Однак хворим необхідна інформація від медичного працівника стосовно методики вимірювання та використання належного приладу, що сертифікований для визначення АТ у домашніх умовах. Так, за даними A.G. Logan та співавторів, до 78 % пацієнтів, яких спостерігають канадські лікарі загальної практики, мали пристрій для вимірювання АТ, 84 % отримали рекомендацію лікаря це робити, проте тільки 8 % з них були ознайомлені з належною технікою вимірювання, 80 % не консультувалися з фахівцем щодо типу пристрою, та в 39 % випадках не повідомляли фахівця в разі зависокого АТ [213]. Про високий рівень прихильності до самостійного контролю АТ повідомляють японські дослідники [214].

Самостійний контроль АТ сприяє обізнаності пацієнта щодо наявності в нього АГ, а відповідно мотивує його дотримуватися правил здорового способу життя, що в разі призначення антигіпертензивної терапії позитивно позначається на результатах лікування та прихильності до нього [65, 215, 216]. З іншого боку, інформація щодо рівня позаофісного АТ у пацієнтів спонукає фахівців до вчасної інтенсифікації режиму призначення антигіпертензивних засобів та знижує частоту випадків терапевтичної інерції. За даними метааналізу 37 рандомізованих досліджень із залученням близько 9,5 тис. хворих на АГ R. Agarwal та співавтори (2011) дійшли висновку, що саме завдяки зменшенню терапевтичної інерції поєднання офісного і домашнього визначення АТ порівняно з тільки офісним обумовило вищу ефективність лікування [204]. Аргументом на користь такого твердження стали більш виразне зниження САТ ($-2,63$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-4,24 \dots -1,02$) та ДАТ ($-1,68$ мм рт. ст.; 95 % ДІ $-2,58 \dots -0,79$) та зменшення частоти випадків нехтування посиленням медикаментозної інтервенції в разі недостигнення терапевтичних цілей (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,68–0,99) [204]. Ще одним позитивним наслідком домашнього моніторування АТ було зменшення кількості призначених антигіпертензивних засобів та їх

надмірного ефекту (ВР 2,02; 95 % ДІ 1,32–3,11) зі значущим економічним ефектом [204]. Поєднання домашнього і офісного вимірювання АТ дозволяє збільшити частоту досягнення його цільового рівня в пацієнтів, яким призначено антигіпертензивну терапію без її інтенсифікації, на 32 % порівняно з 16 % в разі застосування тільки офісного ($P=0,03$) [212].

У корейському дослідженні, проведеному J. Kim та співавторами (2010), пацієнти, які вимірювали домашній АТ належним чином, порівняно з такими, котрі не дотримувалися рекомендованого режиму вимірювання, у 4 рази частіше досягали терапевтичної мети лікування [217]. Про позитивний вплив застосування домашнього визначення АТ разом із офісним повідомляють T.L. Breaux-Shropshire та співавтори (2015), які в системному огляді 137 досліджень з'ясували, що в разі контролю результатів антигіпертензивної терапії тільки за даними офісного вимірювання величину зниження САТ переоцінюють принаймні на 4,6 мм рт. ст. порівняно з поєднанням офісного і домашнього вимірювання [212].

Кілька досліджень виявили асоціацію домашнього АТ з доклінічним ураженням органів-мішеней кращу, ніж для офісного АТ, та подібну до такої для ДМАТ [218, 221, 222]. Величина, що визначена за допомогою домашнього вимірювання, має зіставну силу кореляції з такою за даними ДМАТ ($r=0,46/0,28$ та $0,37/0,26$ для САТ і ДАТ відповідно; $P<0,05$) та тіснішу порівняно з офісним вимірюванням щодо індексу маси міокарда (ІММ) за даними ехокардіографії ($r=0,23/0,19$; $P<0,001/0,009$) [218]. Схожі дані отримано N. Karpettas та співавторами (2014) [219].

Дані сучасних досліджень свідчать про прогностичну значущість інформації, отриманої завдяки домашньому вимірюванню АТ, щодо розвитку серцево-судинних подій у різних етнічних популяціях. Так, у фінському дослідженні Finn-Home Study (2010), до якого залучили понад 2 тис. осіб із загальної популяції, домашні САТ і ДАТ на відміну від офісних виявилися незалежними предикторами ризику серцево-судинних подій (ВР 1,22/1,15; 95 % ДІ 1,09–1,37 / 1,05–1,26), а САТ за даними домашнього визначення –

загальної смертності (ВР 1,11; 95 % ДІ 1,01–1,23) [221]. За даними метааналізу 8 досліджень за участю 17 698 осіб А.М. Ward також довели сильнішу асоціацію домашнього АТ з рівнем серцево-судинного ризику впродовж 3 років у зіставленні з офісним [222]. Відносний ризик загальної смертності в разі зростання на 10 мм рт. ст. для домашнього САТ за їх повідомленням дорівнював 1,14 (95 % ДІ 1,01–1,29) а для офісного – 1,07 (95 % ДІ 0,91–1,26), для смертності від серцево-судинних причин відповідно – 1,29 (95 % ДІ 1,02–1,64) та 1,15 (95 % ДІ 0,91–1,46), для серцево-судинних подій відповідно – 1,14 (95 % ДІ 1,09–1,20) та 1,10 (95 % ДІ 1,06–1,15) [222]. Щодо порівняння прогностичної значущості домашнього АТ та даних ДМАТ за висновками системного огляду наявних групи дослідників на чолі з D. Shimbo (2016), наразі недостатньо для кінцевих висновків [223].

Усі переваги контролю АТ у домашніх умовах виявляються тільки в разі його належного вимірювання осцилометричним автоматичним або напівавтоматичним приладом, сертифікованим для самостійного використання у конкретних умовах, зокрема в разі вагітності, похилого віку або порушень ритму [224]. За рекомендацією Всесвітньої ліги з гіпертензії, Європейської асоціації кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії, вимірювання слід проводити тільки на верхній кінцівці та обов'язково з індивідуально підбраною манжетою [60, 80, 224]. Вимірювання АТ на зап'ястку не припустимо, оскільки не надає коректної інформації для прийняття клінічного рішення [225]. Надзвичайно важливо використовувати манжету належного розміру. Її довжина повинна становити 80 %, а ширина – щонайменше 40 % окружності плеча [60, 80, 225]. Манжета замалого розміру не дозволяє достатньо перетиснути плечову артерію та завищує величину АТ на 3–30 мм рт. ст. [225, 226]. В осіб з ожирінням визначення належного розміру манжети особливо актуальне [225].

Оптимальний підхід до методики і режиму вимірювання домашнього АТ наразі остаточно не визначено. За рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та провідних кардіологічних асоціацій, хворий має

застосовувати сертифікований осцилометричний прилад для самостійної оцінки АТ і здійснювати по два вимірювання в ранній та вечірній час упродовж 3–7 послідовних днів [60, 80, 207]. Однак в основних дослідженнях, на які спираються рекомендації експертів, кількість днів визначення домашнього АТ коливалася від 2 до 28, а кількість вимірювань на день – від 1 до 9 [227]. До того ж більшість наукових робіт було спрямовано на вивчення значення домашнього АТ для первинної діагностики АГ. Відомостей щодо можливості застосування домашнього АТ у пацієнтів, котрим призначено антигіпертензивну терапію, як методу оцінки його якості й ефективності недостатньо [227, 228]. Саме тому в останньому консенсусному документі робочої групи Європейського товариства з гіпертензії з моніторування АТ та серцево-судинної варіабельності (2016) серед важливих питань, котрі слід дослідити, вказано визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ, який був би прийнятним для первинної діагностики АГ і для контролю ефективності лікування при тривалому спостереженні за хворими [228].

За рекомендаціями, що надають Європейське товариство з гіпертензії та кардіологічні асоціації низки країн, для належної оцінки рівня домашнього АТ не слід враховувати дані вимірювань 1-го дня [80, 207, 229]. Такий підхід ґрунтується на тому, що дані, отримані в 1-й день самостійного визначення хворим АТ, зазвичай нестабільні та слабше корелюють з результатами ДМАТ [227]. Проте японські науковці здебільшого враховують дані домашнього АТ, отримані в 1-й день вимірювань [230, 231, 232]. Результати нещодавніх досліджень щодо оптимального за тривалістю протоколу визначення домашнього АТ, а також необхідність вилучення даних АТ, отриманих у 1-й день вимірювання, досить суперечливі. За висновками деяких із них, врахування даних 1-го дня суттєво не погіршує діагностичну цінність домашнього АТ, як методу первинної діагностики АГ [233]. Слід до того ж зауважити, що більшість наукових робіт з аналізу ефективності різних протоколів визначення домашнього АТ, були присвячені саме діагностиці АГ

в осіб загальної популяції. Вплив врахування даних АТ у 1-й день вимірювання для оцінки його рівня при систематичному спостереженні за пацієнтами, котрим призначено антигіпертензивну терапію, вивчали у поодиноких дослідженнях із залученням малої кількості пацієнтів [234]. У останньому консенсусному документі робочої групи Європейського товариства з гіпертензії з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності (2016) подальші дослідження з розробки та обґрунтування оптимального режиму вимірювання домашнього АТ, прийнятного для контролю ефективності лікування при тривалому спостереженні за хворими, визнано нагальною необхідністю [228].

Офісне визначення АТ не відображає реальний його рівень у період між відвідуванням лікарняного закладу. Застосування будь-якого з методів оцінки АТ поза офісом дозволяє підтвердити, чи відповідає АТ рекомендованим рівням за всіма методами визначення, діагностувати неконтрольовану АГ в разі підвищеного офісного та позаофісного АТ, масковану АГ в осіб з нормальним офісним АТ та домашнім або АТ за даними ДМАТ, вищим за рекомендовані рівні, зокрема АТ у денний час понад 135/85 мм рт. ст., та АГ «білого халата» в разі поєднання офісного АТ понад 140/90 мм рт. ст. і нормального позаофісного АТ [60, 80, 207]. У пацієнтів з АГ, котрі від неї лікуються, зазначені фенотипи АГ отримали назви відповідно контрольованої, неконтрольованої, маскованої неконтрольованої АГ та АГ з ефектом «білого халата» [235, 236].

Поширеність різних фенотипів АГ значно відрізняється залежно від особливостей популяції, в яких її визначають. Так, з аналізу результатів ДМАТ з міжнародної бази даних IDACO серед 1168 пацієнтів з ізольованою систолічною АГ, котрих від неї не лікували, середнього та похилого віку (в середньому 64 роки) з 11 країн до призначення антигіпертензивної терапії було виявлено 314 (26,9 %) осіб із неконтрольованою, 520 (44,5 %) – з маскованою АГ та 334 (28,5 %) – з АГ «білого халата» [237]. Серед 9691 особи із загальної популяції з нормальним офісним АТ масковану АГ за

даними ДМАТ в пацієнтів без ЦД діагностували в 18,8 %, а масковану неконтрольовану – в 30,5 % випадках, а в разі його наявності – в 29,3 та 42,5 % відповідно [238]. У метааналізі W.J. Verberk та співавторів (2008) поширеність маскованої АГ серед дорослих становила 19 % та суттєво не відрізнялася в разі її визначення за даними самостійного домашнього вимірювання та ДМАТ (відповідно 21,1 та 16,8 %; $P=0,42$) [239]. N. Redmond та співавтори виявили масковану АГ в 27,5 % зі 909 афроамериканців з нормальним офісним АТ, яких залучили в дослідження Jackson Heart Study [240]. Серед 1365 пацієнтів із ХХН у японському дослідженні Ohasama Study контрольовану, масковану неконтрольовану АГ та АГ «білого халата» діагностували в 60,3; 12,8; 12 та 14,9 % випадках відповідно [241].

За результатами 5 популяційних досліджень із залученням близько 6500 пацієнтів із 4 країн, G.S. Stergiou та співавтори (2014) шляхом вимірювання АТ у домашніх умовах виявили масковану неконтрольовану АГ у 16 % тих, кому було призначено лікування, та в 41,4 % осіб із цільовим офісним АТ [242]. До подібних висновків з аналізу бази даних Іспанського товариства з гіпертензії дійшли J.R. Banegas та співавтори (2014), котрі діагностували масковану неконтрольовану АГ у 4608 (31,1 %) з 14 840 пацієнтів закладів загальної практики з контрольованим офісним АТ [243]. Ще в одному дослідженні, здійсненому в Іспанії у 2011 р., поширеність маскованої неконтрольованої АГ серед пацієнтів з контрольованим офісним АТ становила 48 % [244]. Таким чином, у реальній клінічній практиці ефективність призначеної антигіпертензивної терапії в 30–46 % пацієнтів з АГ треба визнати незадовільною щодо контролю домашнього АТ, попри досягнення цільового рівня офісного.

Дані літератури щодо предикторів маскованої, маскованої неконтрольованої АГ та АГ «білого халата» і чинників, що з ними асоціюються, дуже суперечливі. За повідомленням С. Cacciolati та співавторів, маскована АГ була притаманна особам віком понад 80 років, чоловікам, хворим на ЦД та асоціювалася із призначенням

антигіпертензивної терапії, високою варіабельністю домашнього АТ та домашнім САТ понад 120 мм рт. ст. [245, 246]. У кількох дослідженнях маскована АГ була пов'язана з ментальним стресом [247, 248], курінням та побутовим вживанням алкоголю [249], ожирінням і надлишковою масою тіла [250]. АГ «білого халата» частіше виявляли в жінок, в осіб, які не курять, та в разі незначного підвищення офісного АТ [251, 252].

За даними системного огляду та метааналізу 70 досліджень із залученням понад 86 тис. пацієнтів, J.P. Sheppard та співавтори (2016) дійшли висновку, що статистично значуще маскована АГ асоціюється із чоловічою статтю (OR 1,47; 95 % ДІ 1,18–1,75), курінням (OR 1,32; 95 % ДІ 1,13–1,50), зростанням ІМТ (OR 1,07; 95 % ДІ 1,01–1,14 на кожен 1 кг/м²) та офісного САТ (OR 1,10; 95 % ДІ 1,01–1,19 на кожен 1 мм рт. ст.), а АГ «білого халата» – тільки з жіночою статтю (OR 3,38; 95 % ДІ 1,64–6,96) [253].

У нечисленних дослідженнях, присвячених вивченню маскованої неконтрольованої АГ, серед її предикторів називають чоловічу стать, куріння, ожиріння, ЦД та високий нормальний рівень офісного АТ [243, 244]. Проте, наскільки стійкою є маскована неконтрольована АГ, на які фенотипи АГ вона перетворюється під впливом систематичного антигіпертензивного лікування, на сьогодні не з'ясовано.

Як маскована АГ, так і маскована неконтрольована АГ, діагностовані за даними обох методів визначення позаофісного АТ, асоціюються з вищим серцево-судинним ризиком порівняно з таким в осіб з контрольованим офісним і домашнім АТ [238, 242].

За повідомленням групи дослідників на чолі з G.S. Stergiou (2014), аналіз результатів спостереження впродовж 8,3 року за понад 5000 пацієнтами, які не отримували антигіпертензивного лікування, ризик серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ «білого халата», маскованої і неконтрольованої АГ, встановлених за даними домашнього визначення АТ, перевищував такий у нормотензивних пацієнтів (ВР відповідно 1,42; 95 % ДІ

1,06–1,91; $P = 0,02$; 1,55; 95 % ДІ 1,12–2,14; $P < 0,01$ та 2,13; 95 % ДІ 1,66–2,73; $P < 0,0001$) [242].

Водночас серед 1451 пацієнта з АГ, котрим лікування було призначене, рівень серцево-судинного ризику в разі АГ «білого халата» (ВР 1,16; 95 % ДІ 0,79–1,72; $P = 0,45$) був зіставним з таким в разі контрольованої АГ на відміну від маскованої неконтрольованої АГ (ВР 1,76; 95 % ДІ 1,23–2,53; $P = 0,002$) та неконтрольованої АГ (ВР 1,40; 95 % ДІ 1,02–1,94; $P = 0,04$), які зумовлювали в пацієнтів вищий, ніж контрольована АГ, ризик [242].

Такі дані підтверджують результати досліджень попередніх років, проведених із застосуванням ДМАТ або домашнього вимірювання АТ [239, 254, 255, 256].

На думку провідних експертів, така епідеміологічна ситуація відображає відомий факт, що антигіпертензивне лікування не в змозі усунути як шкоду, спричинену підвищенням АТ у попередні роки, залежну від тривалості АГ, так і негативний вплив від інших чинників ризику, зокрема метаболічних, а спрямованість лікарів на нормалізацію виключно офісного АТ та призначення ними субоптимальних режимів терапії залишає поза увагою значну кількість пацієнтів з невиявленою маскованою неконтрольованою АГ [235].

Сучасні дослідження повідомляють також про асоціацію маскованої АГ із ураженням органів-мішеней у пацієнтів з АГ [257, 258]. Так, за результатами обстеження понад 3000 осіб із загальної популяції США, яких залучили до Dallas Heart Study, як АГ «білого халата» так і маскована АГ, виявлені у 3,3 та 17,8 % випадках відповідно, незалежно асоціювалися з ураженням нирок, зростанням ознак жорсткості судини та системного запалення та вищим серцево-судинним ризиком, ніж в осіб з контрольованим офісним і позаофісним АТ (коригований відносний ризик відповідно 2,09; 95 % ДІ 1,05–4,15 та 2,03; 95 % ДІ 1,36–3,03) [257]. Р. Veerabhadrapa та співавтори встановили зв'язок маскованої АГ з ознаками ендотеліальної дисфункції [259].

Згідно з даними літератури, маскована АГ, за відсутності лікування, в найближчій перспективі перетворюється на неконтрольовану, тобто підвищення не тільки позаофісного, а також і офісного АТ. Так, за даними канадського популяційного дослідження, із залученням 1669 чоловіків і жінок без ССЗ (Х. Trudel та співавтори, 2013), через 3 і 5 років спостереження маскована АГ збереглася в 38 та 18,5 % осіб, а в 26 та 37 % випадках прогресувала до неконтрольованої АГ [260]. Серед 944 осіб із загальної популяції, що їх залучили до популяційного дослідження Finn-Home study, неконтрольовану АГ через 11 років діагностували в осіб з вихідним нормальним офісним і домашнім АТ, АГ «білого халата» та маскованою АГ у 18; 52 та 73 % випадків ($P < 0,0001$), а відносний ризик її розвитку в разі АГ «білого халата» та маскованої АГ на початку спостереження порівняно зі станом нормотензії становив відповідно 2,8 (95 % ДІ 2,2–3,6; $P < 0,0001$) та 3,8 (95 % ДІ 2,9–5,0; $P < 0,0001$) [261]. У французькому популяційному дослідженні Three-City Study, до якого залучали осіб із загальної популяції віком понад 73 роки, через 1 рік спостереження неконтрольовану АГ виявили у 13 % учасників з високим офісним і у 26 % з високим домашнім АТ [262]. Порівняно з особами з контрольованими офісним і домашнім АТ ризик неконтрольованої АГ зростав майже втричі в разі АГ «білого халата» (ВР 2,9; 95 % ДІ 1,5–5,5; $P = 0,002$) і приблизно в сім разів у разі маскованої АГ (ВР 6,8; 95 % ДІ 3,8–12,2; $P < 0,0001$) [262]. В осіб, які не отримували антигіпертензивної терапії, цей ризик був найвищим (у разі АГ «білого халата» – 4,3; $P = 0,03$; у разі маскованої АГ – 16,8; $P < 0,0001$) [262]. Проте даних щодо стійкості цього феномену під впливом систематичного медикаментозного лікування АГ та терапевтичних можливостей щодо запобігання її конвертації у АГ із підвищенням як офісним, так і домашнім АТ, наразі немає. Так само, попри відомості про високий серцево-судинний ризик та ураження органів-мішеней, асоційовані з маскованою і маскованою неконтрольованою АГ,

немає чіткої терапевтичної стратегії щодо ведення пацієнтів, у яких діагностовано зазначені фенотипи АГ [235].

Ще однією перевагою домашнього визначення АТ є можливість його контролю в різні періоди доби, зокрема вранці та увечері. У значної частини пацієнтів з АГ, що від неї лікуються, дія медикаментозних засобів триває менш ніж 24 години, що спричиняє ранковий підйом АТ, який асоціюється зі збільшенням ризику розвитку інсульту та ІХС [231, 263, 264]. Так, за даними системного огляду та метааналізу 6 досліджень, J.P. Sheppard та співавтори (2015) дійшли висновку, що зростання САТ у ранковий час асоціюється зі збільшенням ризику виникнення інсульту (відносний ризик на кожні 10 мм рт. ст. зростання – 1,11; 95 % ДІ 1,03–1,20) [263]. Аналіз бази даних результатів ДМАТ 5645 пацієнтів з 8 країн довів, що в разі зростання САТ вранці порівняно з вечірнім часом понад 37 мм рт. ст. ризик смерті від будь-яких причин упродовж 11 років зростає на 32 % ($P=0,004$), розвитку будь-яких серцево-судинних подій – на 30 % ($P=0,01$), коронарних подій – на 52 % ($P=0,004$), а цереброваскулярних – на 45 % ($P=0,03$) [264]. У японському дослідженні J-HOP Study відносний ризик розвитку інсульту впродовж 3,9 року зростав пропорційно до збільшення рівня домашнього ранкового САТ та становив у разі його величини 135–145 мм рт. ст. – 2,48 (95 % ДІ 1,19–5,15), 145–155 мм рт. ст. – 2,71 (95 % ДІ 1,25–5,85), понад 155 мм рт. ст. – 4,13 (95 % ДІ 1,92–8,90) порівняно з пацієнтами із САТ менше ніж 135 мм рт. ст. [265].

За даними, що їх нещодавно опублікували, попри зіставну прогностичну значущість ранкового підвищення АТ у різних етнічних популяціях [264], між ними існують суттєві відмінності щодо її абсолютної величини. Так, за висновками дослідження ARTEMIS, за даними ДМАТ в японських хворих на АГ різниця між нічним та ранковим АТ більша, ніж в європейських, незалежно від віку та рівня АТ та становить 40,1 (95 % ДІ 39,0–41,2) і 23,0 мм рт. ст. (95 % ДІ 22,4–23,5) відповідно ($P<0,001$) [266]. У аргентинському дослідженні HIBA-Home Study, до якого залучили 367 осіб, з

АГ, які від неї лікувалися, середня різниця між ранковим та вечірнім САТ і ДАТ, за даними домашнього визначення, становила $(1,1 \pm 12,5)$ мм рт. ст. та $(2,3 \pm 6,1)$ мм рт. ст. відповідно [267]. В Україні таких досліджень не проводили, так само, як і не визначали зміни АТ у різні періоди доби під впливом антигіпертензивної терапії. Отже, нагальною стає потреба розробки нових підходів до антигіпертензивного лікування, що забезпечують належний контроль як офісного, так і позаофісного АТ протягом усієї доби, а особливо в ранковий час.

Додатковою перевагою, що надає домашнє моніторування АТ, стає можливість, завдяки численним щоденним вимірюванням, визначати й оцінювати варіабельність АТ. Наразі встановлено, що варіабельність АТ упродовж доби, так звана короткострокова, за даними ДМАТ надає додаткову прогностичну інформацію, незалежну від величини АТ [268]. На підставі аналізу результатів ДМАТ близько 9 тис. пацієнтів з 11 країн з міжнародної бази даних International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome встановлено, що зростання варіабельності добового САТ асоціювалося з невеликим, але статистично значущим зростанням ризику виникнення смерті від усіх та від серцево-судинних причин упродовж 11 років [268]. Суттєві коливання офісного АТ між візитами до лікаря (довгострокова варіабельність) також, за даними літератури, асоціюються з погіршенням прогнозу щодо розвитку серцево-судинних подій у загальній популяції, пацієнтів з АГ та в осіб з високим кардіоваскулярним ризиком [269]. За даними метааналізу 13 проспективних досліджень із залученням понад 77 тис. пацієнтів, за якими спостерігали в середньому впродовж 6,3 року, в разі збільшення стандартного відхилення (SD) САТ на 1 мм рт. ст. зростав відносний ризик смерті від усіх та від серцево-судинних причин, а також ризик інсульту (ВР відповідно 1,03; 95 % ДІ 1,02–1,04; $P < 0,001$; 1,10; 95 % ДІ 1,02–1,17, $P < 0,001$; 1,02; 95 % ДІ 1,01–1,03, $P < 0,001$) [269].

Прогностичне значення варіабельності домашнього АТ менш вивчено, проте результати низки досліджень свідчать про можливість її використання для стратифікації ризику в пацієнтів з АГ [270, 271, 272, 273, 274]. Уперше такі дані отримано в японському дослідженні Ohasama Study (2008) із залученням близько 2500 пацієнтів із загальної популяції, за якими зростання SD домашнього САТ на 1 мм рт. ст. асоціювалося зі збільшенням відносного ризику смерті від серцево-судинних причин (1,27; $P=0,002$) та від інсульту (1,41; $P=0,0009$), а SD домашньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) 1 за хв – від серцево-судинних (1,24; $P=0,002$) та кардіальних причин (1,30; $P=0,003$) упродовж 11,9 року [270]. У понад 900 чоловіків з цієї популяції, що перенесли інсульт, статистично значущим зв'язок між величиною домашнього САТ, його варіабельністю та розвитком інсульту був тільки в курців (BP 1,38, $P=0,006$; BP 1,78, $P<0,0001$), а в осіб, котрі ніколи не курили, такої асоціації не виявлено [271]. При подовженні терміну спостереження до 12 років за пацієнтами, що їх залучили до Ohasama Study, встановлено залежність прогностичної значущості кількох нових показників варіабельності ранкового домашнього САТ від призначення або не призначення антигіпертензивної терапії, оскільки більшість з них асоціювалися з ризиком серцево-судинної та загальної смертності тільки в пацієнтів, які лікувалися від АГ, і лише показник *variation independent of mean* (VIM) був прогностично значущим у лікованих та в нелікованих пацієнтів [272]. Дані цього дослідження спростовують дослідники з Бельгії на чолі з R. Schutte (2012), за висновками яких жоден із показників варіабельності домашнього АТ не був пов'язаний з прогнозом серцево-судинного ризику, на відміну від його абсолютної величини [274]. Слід, однак зауважити, що в цьому дослідженні АТ вимірювали не пацієнти, а медичні працівники, які проводили 10 вимірювань упродовж двох непослідовних днів, що не відповідало рекомендаціям Європейського товариства з гіпертензії [80]. Експерти зазначають, що прогностична значущість показників варіабельності домашнього АТ може суттєво

відрізнятися у різних етнічних популяціях [275]. Проте у фінському дослідженні Finn-Home Study (2012) у близько 2000 пацієнтів із загальної популяції SD ранкового та вечірнього домашнього САТ також виявилися незалежними від рівня АТ предикторами серцево-судинної та загальної смертності впродовж 7,8 року [273].

У кількох дослідженнях останніх років доведено зв'язок між варіабельністю домашнього АТ та ураженням органів-мішеней [276, 277, 278, 279, 280, 281]. У дослідженні Y. Matsui та співавторів (2011) варіабельність домашнього САТ від дня до дня і максимальна величина САТ за 14 днів вимірювання незалежно асоціювалися із ІММ ЛШ, а останній показник також – зі співвідношенням альбумін/креатинін сечі в 356 пацієнтів з АГ до призначення антигіпертензивного лікування [276]. S. Hoshida та співавтори (2012) довели асоціацію між варіабельністю домашнього САТ та екскрецією альбуміну із сечею за результатами обстеження 310 пацієнтів з АГ, яких від неї лікували [280]. У дослідженні T. Okada (2012) не виявлено зв'язку між показниками варіабельності домашнього АТ у пацієнтів з ХХН та зменшенням ШКФ або прогресуванням основного захворювання [281]. Проте в роботі M. Nishimura та співавторів (2013) величина SD ранкового домашнього САТ незалежно корелювала із ШКФ за результатами обстеження 268 хворих на ЦД 2-го типу з виявами мікроальбумінурії [279]. Асоціацію між SD ранкового САТ та наявністю протеїнурії в пацієнтів з ЦД, встановили групи дослідників на чолі з E. Ushigome (2011; n=858) та M. Fukui (2013; n=332) [277, 278]. У останньому дослідженні варіабельність ранкового САТ також асоціювалася з показниками судинної жорсткості, зокрема зі швидкістю пульсової хвилі.

Оскільки висока довгострокова варіабельність АТ (офісного – поміж візитами до лікаря) та середньострокова (домашнього – впродовж кількох днів вимірювання або від дня до дня) асоціюється з ураженням органів-мішеней, зростанням серцево-судинного ризику та ризику інсульту, що робить її перспективною ймовірною терапевтичною метою

антигіпертензивного лікування [270, 273, 282]. Однак результати досліджень щодо можливості медикаментозної корекції зокрема варіабельності домашнього АТ неоднозначні. Різні групи дослідників повідомляють як про позитивний вплив монотерапії та комбінованого антигіпертензивного лікування на показники варіабельності домашнього АТ, так і про відсутність будь-якого ефекту [232, 283, 284].

Так, група дослідників на чолі з Y. Matsui (2012) за підсумками порівняльного аналізу результатів антигіпертензивної терапії двох груп пацієнтів, встановила, що комбінація олмесартану з азелнідипіном на відміну від його комбінації з гідрохлоротіазидом через 24 тижні їхнього застосування, окрім зіставного ефекту щодо зниження АТ у обох групах, приводить до зниження варіабельності домашнього АТ, котру автори визначали за даними інтраіндивідуального SD CAT (6,3 проти 7,1 мм рт. ст.; $P=0,007$). У той же час G. Mancía та співавтори (2015) вважають, що терапія лерканідипіном і еналаприлом, котру 854 пацієнти з АГ, що їх залучили до багатоцентрового рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження FELT, отримували впродовж 10 тижнів, була ефективною щодо зниження середніх рівнів домашнього та офісного АТ, але не спричинила змін показників варіабельності домашнього АТ, які б можна було б вважати клінічно значущими [284].

A.J.S. Webb та співавтори дослідили зміни домашнього АТ та його варіабельності, яку вони визначали за величиною показника CV CAT, у 288 пацієнтів з перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою, котрих лікували за загальноприйнятими рекомендаціями. За їх висновками, БКК та діуретичні засоби на відміну від інгібіторів АПФ, попри зіставний вплив на рівень офісного і домашнього АТ, статистично значуще знижують варіабельність ранкового домашнього САТ уже через 8–15 діб після призначення медикаментозних засобів або збільшення їх дози, яка становила у зазначені терміни 3,6; 17,0 та 38,3 % відповідно (усі $P=0,002$), але не впливають на варіабельність домашнього АТ у вечірній час [283].

У японському дослідженні HOMED-BP Study, результати якого опублікували К. Asayama та співавтори (2016), БКК, інгібітори АПФ та БРА чинили зіставний ефект на варіабельність домашнього АТ, котру визначали за змінами величини показника VIM через 10–28 днів після монотерапії препаратами зазначених терапевтичних груп [285].

Отже, існує нагальна потреба дослідити зміни варіабельності домашнього АТ та визначити можливість її зниження у пацієнтів з АГ за допомогою систематичного антигіпертензивного лікування, що й було зазначено експертами робочої групи Європейського товариства з гіпертензії з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності (2016), котрі вважають домашнє вимірювання АТ ідеальним методом оцінки його варіабельності, проте підкреслюють суперечливість наявних даних щодо перспектив медикаментозного впливу на неї та важливість подальшої дослідницької роботи в цьому напрямку [230].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дисертаційна робота базується на проспективному аналізі даних щодо обстеження та лікування впродовж 6 місяців 501 хворого з неускладненою АГ віком від 35 до 75 років.

Пацієнтів з 1 березня до вересня 2012 р. амбулаторно спостерігали, обстежували та лікували 54 кардіологи в амбулаторних лікарських закладах міста Києва, та в Олександрівській клінічній лікарні міста Києва, клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в рамках відкритого проспективного дослідження ПЕРФЕКТ (Програма з підвищення прихильності до лікування та покращення ефективності контролю артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію у звичайній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога), що його започаткувала Асоціація кардіологів, серцево-судинних хірургів та судинних хірургів міста Києва.

Протокол дослідження затверджений Центральною комісією з питань етики Міністерства охорони здоров'я України, а також отримав міжнародну реєстрацію у International Standard Randomised Controlled Trial Number Register за № ISRCTN75706523.

Критерієм залучення в дослідження були АТ, що перевищував 160/100 мм рт. ст., в осіб, котрим до того не було призначено антигіпертензивну терапію, або АТ понад 140/90 мм рт. ст. у разі, якщо антигіпертензивну терапію було призначено впродовж не менш ніж одного місяця до введення у дослідження. Іншими критеріями залучення в дослідження вважали здатність пацієнта самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом, що

засвідчена лікарем, та письмова поінформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями незалучення в дослідження вважали: АТ, що перевищував 200/120 мм рт. ст., ІМ в анамнезі, інсульт в анамнезі, стабільну стенокардію III–IV функціонального класу (ФК), СН III–IV ФК за NYHA, ЦД 2-го типу в стадії декомпенсації (фастингова глікемія вище 11 ммоль/л) або такий, що потребував застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, ХХН (ШКФ < 60 мл / (хв · 1,73 м²) за MDRD), порушення серцевого ритму (фібриляцію передсердь, шлуночкові аритмії тощо), порушення провідності (атріовентрикулярну та синоатріальну блокади) із ЧСС < 55 за 1 хв, захворювання клапанів серця, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення, захворювання щитоподібної залози, що супроводжувалися гіпо- або гіпертиреозом, клінічно значущі порушення функції печінки (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж утричі), вагітність або лактацію, непереносність препаратів.

Дизайн дослідження передбачав проведення впродовж 6 місяців 6 візитів: 1-й – для проведення скринінгу та наступні: 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 (табл. 2.1.1). На 1-му візиті за протоколом дослідження після отримання письмової згоди та оцінки відповідності критеріям залучення та вилучення хворому проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження із визначенням зокрема ШКФ за формулою MDRD, загального холестерину сироватки (ЗХС), рівня глюкози крові натщесерце, вимірювали зріст, масу тіла, ІМТ, окружність талії та окружність плеча. Лікар тричі визначав АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою та ЧСС і надавав усні та письмові інструкції щодо самостійного вимірювання АТ, після яких хворий проводив таке вимірювання у присутності лікаря для перевірки засвоєння навичок. Також пацієнтам надавали рекомендації, зокрема в друкованому вигляді, щодо модифікації способу життя. У пацієнтів, яким до уведення в

дослідження було призначено антигіпертензивну терапію, визначали прихильність до лікування. На кожному з наступних візитів пацієнтові двічі вимірювали офісний АТ та ЧСС, визначали середній домашній АТ за даними самостійного домашнього вимірювання, оцінювали скарги хворого, переносність терапії та регулярність прийому призначених препаратів. На заключному візиті всім пацієнтам, окрім дворазового визначення офісного АТ і ЧСС та середнього домашнього АТ, повторно оцінювали прихильність до лікування.

Після введення пацієнтів у дослідження 2-й візит проводили в середньому ($M \pm SD$) через $(6,90 \pm 1,03)$ доби, 3-й візит – через $(31,20 \pm 3,54)$ доби, 4-й візит – через $(60,70 \pm 4,45)$ доби, 5-й візит – через $(90,80 \pm 3,66)$ доби, заключний 6-й візит – через $(179,8 \pm 14,3)$ доби.

На 1-му візиті відміняли попередню антигіпертензивну терапію пацієнтам, які таку отримували (за винятком β -АБ у хворих на ІХС) та призначали антигіпертензивну терапію за уніфікованим покроковим алгоритмом (рис. 2.1.1). Від початку (1-й крок) усім хворим призначали фіксовану комбінацію амлодипіну і периндоприлу (Бі-Престаріум виробництва «Servier», Франція) у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря, а також статини з ацетилсаліцилову кислоту, в разі відсутності протипоказів. В разі недосягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) покроковий уніфікований алгоритм лікування передбачав на подальших візитах послідовне підвищення дози фіксованої комбінації амлодипіну і периндоприлу до максимальної переносної (2-й крок) і послідовне призначення індапаміду-ретард (Арифон-ретард виробництва «Servier», Франція) в дозі 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактону в дозі 25–50 мг на добу (4-й крок), моксонідину в дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксazosину 4–8 мг на добу (5-й крок).

Таблиця 2.1.1

Дизайн дослідження

	Візит 1 скринінг	Візит 2 (7±2) доби	Візит 3 (30±7) діб	Візит 4 (60±7) діб	Візит 5 (90±7) діб	Візит 6 (180±30) діб
Отримання письмової згоди пацієнта на участь у дослідженні. Клінічне обстеження хворого. Оцінка відповідності критеріям залучення, вилучення, вимірювання окружності плеча), анамнезу й інформації щодо наявності чинників ризику	+					
Вимірювання офісного АТ і ЧСС	+	+	+	+	+	+
Рекомендації щодо змін способу життя	+	+	+	+	+	+
Призначення/корекція терапії	+	+	+	+	+	+
Оцінка прихильності до лікування	+					+
Оцінка прийому препаратів, зокрема скільки разів був пропущений		+	+	+	+	+
Інструктаж хворого щодо вимірювання домашнього АТ, тренінг/контроль	+					
Контроль лікарем навичок вимірювання АТ хворим	+					
Оцінка скарг хворого		+	+	+	+	+
Визначення та оцінка середнього домашнього АТ		+	+	+	+	+

На момент введення в дослідження частка осіб віком понад 60 років перевищувала 46,31 %, а вік пацієнтів у середньому становив $(57,74 \pm 9,60)$ року (табл. 2.1.2). Серед них було 221 (44,11 %) чоловіків та 280 (55,89 %) жінок.

Дані щодо величини ІМТ були доступні в 487 (97,2 %) пацієнтів, у більшості пацієнтів виявлено надлишкову масу тіла (215 (44,15 %)) або ожиріння (225 (46,20 %)). Абдомінальне ожиріння виявлено у 150 (67,87 %) чоловіків та 256 (91,43 %) жінок.

Вихідний офісний САТ становив у середньому $(165,67 \pm 13,97)$ мм рт. ст., ДАТ – $(96,80 \pm 9,76)$ мм рт. ст. У 103 (20,56 %) з усіх пацієнтів, залучених у дослідження, АТ був 140/90 мм рт. ст та вище але менш ніж 160/100 мм рт. ст., у 291 (58,08 %) дорівнював або перевищував 160/100 мм рт. ст. але був меншим за 180/110 мм рт. ст. та в 107 (21,36 %) хворих перевищував 180/110 мм рт. ст.

Середня вихідна офісна ЧСС становила $74,99 \pm 9,86$ за 1 хв. і в 241 (48,1 %) хворого вона перевищувала 75 ударів за 1 хв

На супутні стабільну стенокардію напруження страждали 146 (29,14 %) хворих, на ЦД 2-го типу – 81 (16,16 %). ЗХС крові у середньому становив $(5,92 \pm 1,21)$ ммоль/л, у 427 (85,62 %) пацієнтів його рівень перевищував цільові значення. Рівень глюкози крові становив у середньому $5,28 \pm 1,09$ ммоль/л, ШКФ – $96,53 \pm 26,58$ мл / (хв · $1,73 \text{ м}^2$). До активних курців належали 94 (18,76 %) пацієнти. Спадковість, обтяжену щодо ССЗ, виявлено в 165 (32,93 %) випадків.

На момент введення у дослідження 94 (18,76 %) хворих не лікували АГ, лікарські засоби для зниження АТ було призначено 407 (81,24 %) пацієнтам (табл. 2.1.3) Для лікування пацієнтів застосовували препарати всіх терапевтичних груп, зокрема β -АБ входили до складу антигіпертензивної терапії у 227 (55,8 %) випадках, інгібітори АПФ – у 306 (75,2 %), БРА – у 54 (13,3 %), БКК – у 95 (23,3 %), діуретичні засоби – у 170 (41,8 %).

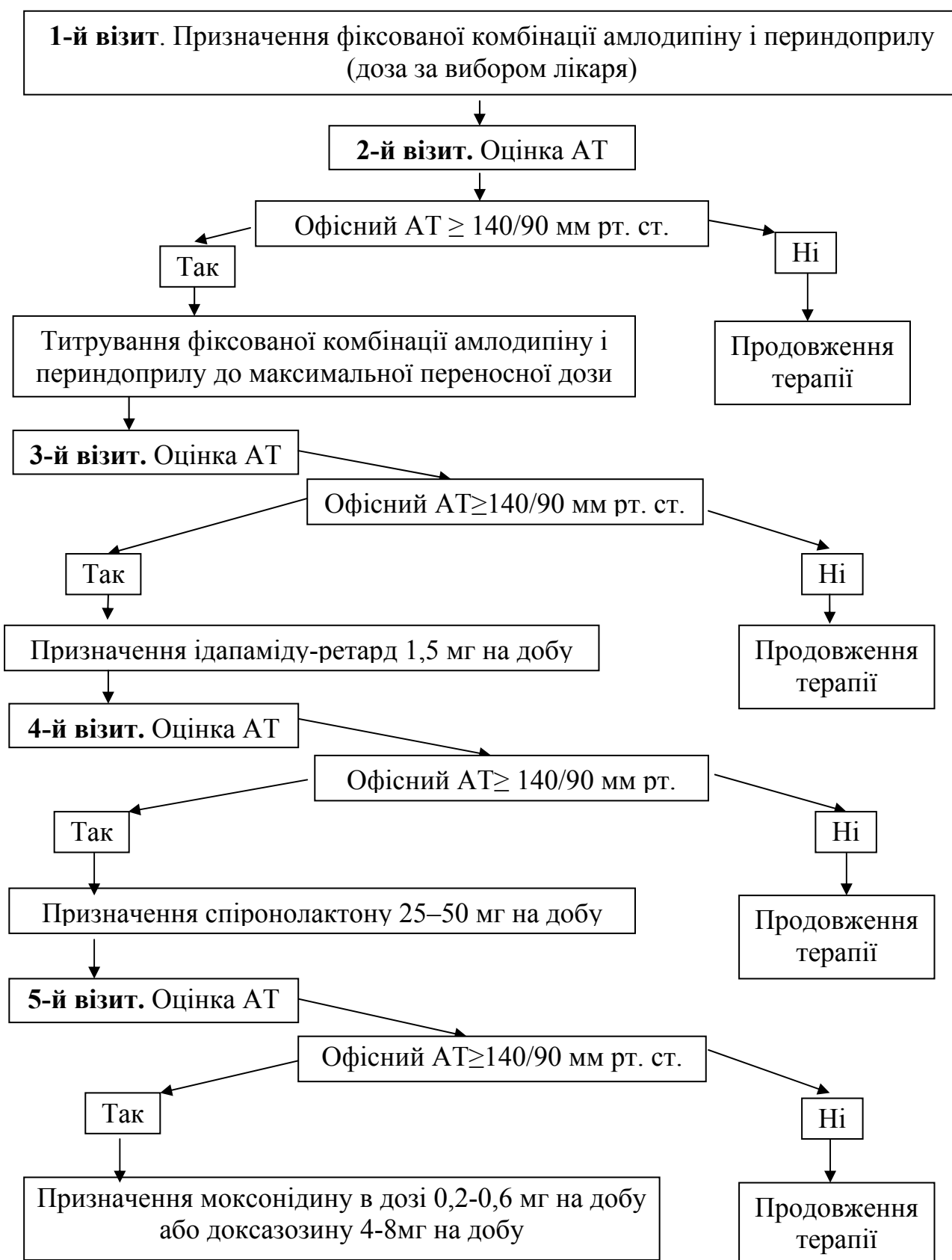


Рис. 2.1.1. Алгоритм антигіпертензивної терапії

Таблиця 2.1.2

Клінічна характеристика хворих на час введення в дослідження (n=501)

Показник	Величина показника
Середній вік , років	57,74±9,60
Вік ≥ 60 років	232 (46,31 %)
Чоловіки	221 (44,11 %)
Жінки	280 (55,89 %)
Середній ІМТ, кг/м ² (n=487)	30,46±4,62
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	225 (46,20 %)
ІМТ 25–29,9 кг/м ²	215 (44,15 %)
ІМТ < 25 кг/м ²	47 (9,65 %)
Окружність талії, см	96,75±12,76
Окружність талії в чоловіків, см	99,80±13,19
Окружність талії в чоловіків > 94 см	150 (67,87 %)
Окружність талії в жінок, см	94,35±11,90
Окружність талії в жінок > 80 см	256 (91,43 %)
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	165,67±13,97
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,80±9,76
АТ 1-го ступеня	103 (20,56 %)
АГ 2-го ступеня	291 (58,08 %)
АГ 3-го ступеня	107 (21,36 %)
Вихідна офісна ЧСС за 1 хв	74,99±9,86
Офісна ЧСС ≥ 75 за 1 хв	241 (48,1 %)
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	146 (29,14 %)
ЦД 2-го типу	81 (16,16 %)
ЗХС, ммоль/л	5,92±1,21
ЗХС $\geq 4,5$ ммоль/л	427 (85,2 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,28±1,09
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	96,53±26,58
Куріння	94 (18,76 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	165 (32,93 %)

Примітка: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$.

Таблиця 2.1.3

Медикаментозна терапія пацієнтів до залучення в дослідження (n=407)

Терапевтична група	Абс. (%)	Середня доза, мг
1	2	3
Б β-АБ, зокрема	227 (55,8 %)	
Атенолол	16 (7,0 %)	78,6±16,2
Бетаксолол	6 (2,6 %)	10,8±4,8
Бісопролол	121 (53,3 %)	5,6±3,1
Карведилол	15 (6,6 %)	25,0±7,6
Метопролол	41 (18,1 %)	57,8±48,3
Небіволол	28 (12,3 %)	4,7±2,8
БРА, зокрема	54 (13,3 %)	
Валсартан	16 (29,6 %)	150,0±19,1
Кандесартан	3 (5,6 %)	12,0±8,3
Лозартан	31 (57,4 %)	56,0±6,8
Телмісартан	4 (7,4 %)	60,0±11,6
Інгібітори АПФ, зокрема	306 (75,2 %)	
Каптоприл	24 (7,8 %)	52,1±7,2
Лізиноприл	58 (18,6 %)	14,1±11,7
Периндоприл	39 (12,4 %)	6,3±2,5
Раміприл	25 (7,8 %)	5,0
Еналаприл	166 (53,3 %)	16,0±0,5
БКК, зокрема	95 (23,3 %)	
Амлодипін	76 (80,0 %)	6,3±2,8
Верапаміл	2 (2,1 %)	200,0±40,0
Лерканідипін	2 (2,1 %)	15,0±5,0
Нітрендипін	1 (1,1 %)	10,0
Ніфедипін	10 (10,5 %)	23,3±4,4
Фелодипін	4 (4,2 %)	3,8±1,9
Діуретичні засоби, зокрема	170 (41,8 %)	
Гідрохлоротіазид	93 (54,7 %)	18,3±1,1
Індапамід	39 (22,9 %)	2,1±1,5
Спіронолактон	6 (3,5 %)	32,1±12,2
Торасемід	6 (3,5 %)	6,7±0,8
Тріамтерен	1 (0,6 %)	50,0
Фуросемід	7 (4,1 %)	26,6±6,4
Хлорталідон	18 (10,6 %)	25,0
Фіксовані медикаментозні комбінації	42 (10,3 %)	

Продовження таблиці 2.1.3

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Статини, зокрема	139 (34,2 %)	
Аторвастатин	90 (64,7 %)	16,1±4,9
Розувастатин	16 (11,5 %)	12,7±5,3
Симвастатин	33 (23,7 %)	21,2±8,9
Антитромбоцитарні засоби	230 (56,5 %)	
Пероральні цукорзнижувальні засоби	33 (8,7 %)	

Антитромбоцитарні та ліпідознижувальні засоби до залучення в дослідження входили до складу терапії в 230 (56,5 %) та 139 (34,2 %) пацієнтів відповідно.

Один антигіпертензивний засіб було призначено у 100 (24,57 %), комбіновану терапію із застосуванням 2 та 3 і більше препаратів – у 185 (37,52 %) та 122 (29,98 %) випадків. Тільки у 42 (10,3 %) із 407 пацієнтів комбіновану антигіпертензивну терапію було призначено у вигляді фіксованої медикаментозної комбінації.

Задля аналізу режимів попередньої антигіпертензивної терапії та причин неефективності проведено розподіл пацієнтів на групи за кількістю медикаментозних засобів, призначених до залучення в дослідження. У 1-шу групу увійшли 122 (29,98 %) пацієнти, з неконтрольованим АТ попри призначення трьох препаратів, у 2-гу – 285 (70,02 %) осіб, антигіпертензивна терапія котрих складалася з 1 або 2 медикаментозних засобів. Клінічну характеристику хворих обох груп наведено у розділі 3.

З метою аналізу можливостей корекції ризику розвитку інсульту впродовж наступних 10 років у 284 (69,8 %) з 407 хворих старших за 55 років з неускладненою АГ неконтрольованою попри попереднє антигіпертензивне лікування, їх також було розподілено на групи залежно від кількості призначених антигіпертензивних засобів: 84 (29,6 %) пацієнта, котрим було призначено 3 та більше препарати склали 1-шу групу, 200 (70,4 %) хворих, яких лікували одним або двома препаратами – 2-у.

Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування з 501 хворого, залученого в дослідження, його завершили 443 хворих. Усього відмовилися від участі в дослідженні 58 (11,6 %) пацієнтів, зокрема 20 (4 %) внаслідок побічних дій медикаментозних засобів та 38 (7,6 %) втратили зв'язок з лікарями.

Через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування з 501 пацієнта, залученого в дослідження, дані щодо офісного АТ були доступні в 479 (95,61 %), 458 (91,42 %), 455 (90,82 %), 456 (91,02 %) та 443 (88,42 %) осіб відповідно. Разом дані офісного і домашнього АТ через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування були доступні в 456 (91,02 %), 447 (89,22 %), 441 (88,02 %), 444 (88,62 %) та 436 (87,03 %) пацієнтів.

Дані офісного і домашнього АТ на усіх візитах були доступні в 431 (86,02 %) хворого, клінічну характеристику котрих наведено у розділі 4. За результатами лікування зазначених пацієнтів ми оцінювали ефективність запропонованого алгоритму антигіпертензивної терапії щодо досягнення цільового рівня офісного та рекомендованого рівня домашнього АТ, а також впливу на неї вихідного рівня АТ, статі пацієнтів, супутнього ЦД 2-го типу і наявності ожиріння та надлишкової маси тіла.

Задля визначення впливу вихідного рівня АТ на кінцеві результати лікування 430 пацієнтів розподілили на групи залежно від ступеня АГ на момент залучення в дослідження. До 1-ї групи увійшли 93 (21,6 %) пацієнти з АГ 3-го ступеня, до 2-ї – 338 (78,4 %) пацієнтів з АГ 1–2-го ступеня. Докладну клінічну характеристику зазначених груп пацієнтів наведено в розділі 4.

Для вивчення результатів антигіпертензивної терапії в осіб різних статей 431 пацієнта розподілили на групи, до 1-ї увійшли 234 (54,3 %) жінки, які становили 1-шу групу, та 197 (45,7 %) чоловіків, котрі увійшли в 2-гу. Клінічні дані пацієнтів докладно наведено в розділі 4.

Щоб оцінити ефективність алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів із ЦД 2-го типу ми здійснили розподіл на групи залежно від

наявності ЦД. У 71 (16,5 %) із 431 хворого виявлено ЦД 2-го типу (1-ша група), 360 (83,5 %) пацієнтів були без ЦД (2-га група). Клінічну характеристику зазначених груп пацієнтів наведено у розділі 4.

З урахуванням тісного взаємозв'язку між надлишковою масою тіла та розвитком АГ, а також ймовірності впливу цього чинника серцево-судинного ризику на результати лікування ми розподілили пацієнтів на групи за величиною ІМТ з метою порівняльного аналізу ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з ожирінням, надлишковою та нормальною масою тіла. Із 431 хворого дані, що дозволяли визначати ІМТ, були наявні в 418 (97,2 %) пацієнтів. Ожиріння виявлено в 195 (45,3 %) осіб (1-ша група), надлишкову масу тіла – в 190 (44,2 %) осіб (2-га група), нормальну масу тіла – в 33 (7,7 %) осіб (3-тя група). Клінічну характеристику пацієнтів у більш докладному вигляді надано у розділі 4.

Для оцінки впливу співвідношення контролю офісного і домашнього АТ у хворих із неускладненою АГ через 1 місяць антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом на його подальші результати ми розподілили пацієнтів за групами залежно від фенотипу АГ у зазначений термін. До 1-ї групи увійшли 120 хворих із контрольованою АГ, до 2-ї – 73 хворих з маскованою неконтрольованою АГ, до 3-ї – 17 пацієнтів з АГ «білого халата», до 4-ї – 230 пацієнтів з неконтрольованою АГ. Докладну клінічну характеристику усіх груп пацієнтів наведено в розділі 9.

Для проведення порівняльного аналізу клініко-демографічних даних, співвідношення офісного і домашнього АТ, режимів антигіпертензивної терапії та прихильності до лікування у хворих із неускладненою АГ залежно від контролю офісного АТ через 6 місяців покрокового алгоритмізованого лікування пацієнтів розподілили на групи залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ у зазначений термін: 355 (80,1 %) хворих із офісним АТ < 140/90 мм рт. ст., котрі склали 1-шу групу, та 88 (19,9 %) пацієнтів із АТ $\geq$ 140/90 мм рт. ст., які увійшли до 2-ї групи. Клінічну характеристику хворих наведено в розділі 6.

Для вивчення впливу прихильності до лікування на результати алгоритмізованої антигіпертензивної терапії через 6 місяців пацієнтів розподілили на групи з високою (1-ша група), помірною (2-га група) та низькою (3-тя група) прихильністю, до котрих увійшло 217 (49 %), 193 (43,6 %) та 33 (7,4 %) особи відповідно.

Субаналіз з визначення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на зміни домашнього АТ, зокрема вранці та увечері, а також на його варіабельність, здійснювали за даними 209 (41,7 %) з 501 хворого, в яких на завершальному етапі дослідження були доступні відомості щодо 42 вимірювань домашнього АТ (три вранці та три ввечері впродовж 7 діб) перед 2, 3, 4, 5 та 6 візитами до лікаря. Клінічні та демографічні дані пацієнтів та відомості щодо антигіпертензивної терапії наведено в табл. 2.1.4 та 2.1.5. з яких можна побачити, що за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників, особливостями медикаментозної терапії пацієнти, на підставі даних яких проводили субаналіз, не відрізнялися від основної когорти хворих, залучених в дослідження.

Таблиця 2.1.4

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів (n=209), залучених до субаналізу із вивчення змін домашнього АТ та його варіабельності порівняно з основною когортою хворих (n=443)

Показник	Хворі, залучені до субаналізу (n=209)	Основна когорта хворих (n=443)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Вік, років	59±9,5	57,8±9,6
Вік ≥ 70 років	28 (13,4 %)	52 (11,7 %)
Чоловіки	90 (43,1 %)	202 (45,6 %)
ІМТ, кг/м ²	30,3±4,6	30,4±4,6*
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	86 (41,1 %)	192 (44,5 %)*
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	164,5±14,9	165,6±14,1

Продовження табл. 2.1.4

1	2	3
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	95±10,8	97,0±9,7
Вихідний офісний САТ ≥ 180 мм рт. ст.	37 (17,7 %)	78 (17,6 %)
Вихідна офісна ЧСС у спокої, за 1 хв	73,1±8,6	75,0±9,6
Стабільна стенокардія напруження I–II ФК	65 (31,1 %)	130 (29,3 %)
ЦД 2-го типу	27 (12,9 %)	73 (16,5 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	62 (29,7 %)	148 (33,4 %)
Курці	28 (13,4 %)	86 (19,4 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,2±1,1	5,3±1,1
ЗХС, ммоль/л	5,9±1,4	5,9±1,2
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	94,7±28,6	96,5±26,2

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Відмінності між групами за всіма показниками статистично незначущі: $P > 0,05$. * Дані щодо величини ІМТ визначено в 431 (97,3 %) хворого основної когорти.

Таблиця 2.1.5

Антигіпертензивна терапія на момент введення в дослідження пацієнтів, залучених до субаналізу (n=209), порівняно з основною когортою хворих, котрі завершили дослідження (n=443)

Антигіпертензивна терапія	Субаналіз (n=209)	Основна когорта (n=443)
Не отримували антигіпертензивну терапію	30 (14,4 %)	78 (17,6 %)
Отримували ≤ 2 препарати	142 (67,9 %)	266 (60,0 %)
Отримували ≥ 3 препарати	37 (17,7 %)	99 (22,3 %)
β -АБ	85 (40,7 %)	201 (45,4 %)
Інгібітори АПФ	139 (66,5 %)	280 (63,2 %)
БРА	22 (10,5 %)	43 (9,7 %)
БКК	36 (17,2 %)	80 (18,1 %)
Діуретичні засоби	70 (33,5 %)	150 (33,9 %)

Примітка: відмінності між групами за всіма показниками статистично незначущі: $P > 0,05$.

Для визначення взаємозв'язку між змінами варіабельності домашнього АТ та ефективністю алгоритмізованої антигіпертензивної терапії щодо

контролю офісного й домашнього АТ 209 хворих, залучених до субаналізу, розподілили на дві групи за медіаною SD середньої величини домашнього САТ на початковому етапі (через 7 діб) лікування, яка становила 8,5 мм рт. ст. До 1-ї групи увійшли 104 особи із SD домашнього САТ, що дорівнював та перевищував 8,5 мм рт. ст., до 2-ї – 105 осіб із SD домашнього САТ менше ніж 8,5 мм рт. ст. Докладну порівняльну клінічну характеристику пацієнтів обох груп наведено в розділі 8.

Визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ для контролю результатів тривалої антигіпертензивної терапії, алгоритм призначення якої передбачав інтенсифікацію медикаментозної інтервенції в разі недосягнення цільового офісного АТ, здійснювали 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 менш ніж 7 діб перед 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами до лікаря. Порівняльний аналіз клінічних та демографічних даних зазначеної групи пацієнтів та основної когорти хворих, залучених у дослідження, наведено в табл. 2.1.6. За віком, розподілом статей, частотою виявлення супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників, на підставі даних яких проводили субаналіз з визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ, не відрізнялися від основної когорти хворих.

Таблиця 2.1.6

Клінічна характеристика пацієнтів (n=236), залучених до субаналізу із визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ порівняно з основною когортою хворих (n=443)

Показник	Хворі, залучені до субаналізу (n=236)	Основна когорта хворих (n=443)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Середній вік, років	58,8±9,4	57,8±9,6
Чоловіків	99 (41,9 %)	202 (45,6 %)
Жінок	137 (59,1 %)	241 (54,4 %)

Продовження таблиці 2.1.6

1	2	3
ІМТ, кг/м ²	30,5±4,7	30,4±4,6*
Вихідний офісний АТ, мм рт. ст.	164,4±14,9/94,8±10,7	165,6±14,1/97,0±9,7
Вихідна ЧСС у спокої, за 1 хв	74,9±8,9	75,0±9,6
Стабільна стенокардія І–ІІ ФК	76 (32,2 %)	130 (29,3 %)
ЦД 2-го типу	33 (14,0 %)	73 (16,5 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,9±1,4	5,3±1,1
ЗХС, ммоль/л	5,2±1,1	5,9±1,2
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	95,6±29,9	96,5±26,2
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	78 (33,1 %)	148 (33,4 %)
Куріння	29 (12,3 %)	86 (19,4 %)

Примітки: відмінності між групами за всіма показниками статистично незначущі: $P > 0,05$. * Дані щодо величини ІМТ визначено в 431 (97,3 %) хворого основної когорти.

Для визначення ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії залежно від діастолічної функції ЛШ та величини показників центральної гемодинаміки 91 хворому до призначення лікування та через 6 місяців дослідження проведено доплерехокардіографію з тканинною доплерографією, а також апіанаційну тонометрію. Дані табл. 2.1.7 свідчать, що зазначена група пацієнтів суттєво не відрізнялася від основної когорти хворих, залучених у дослідження, за віком, розподілом статей, частотою виявлення супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників.

Таблиця 2.1.7

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів (n=91), залучених до субаналізу з визначення впливу діастолічної функції ЛШ та вихідних показників центральної гемодинаміки на результат антигіпертензивного лікування порівняно з основною когортою хворих (n=443)

Показник	Хворі, залучені до субаналізу (n=91)	Основна когорта хворих (n=443)
1	2	3
Вік, років	56,1±10	57,8±9,6
Чоловіки	29 (31,9 %)	202 (45,6 %)

Продовження таблиці 2.1.7

1	2	3
Жінки	62 (68,1 %)	241 (54,4 %)
ІМТ, кг/м ²	31,7±4,5	30,4±4,6*
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	45 (49,5 %)	192 (44,5 %)*
Вихідний офісний АТ, мм рт. ст.	163,8±13,4/97,7±8,0	165,6±14,1/97,0±9,7
Вихідна ЧСС у спокої, за 1 хв	75,1±10,8	75,0±9,6
Стабільна стенокардія І–ІІ ФК	76 (32,2 %)	130 (29,3 %)
ЦД 2-го типу	33 (14,0 %)	73 (16,5 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,3±1,4	5,3±1,1
ЗХС, ммоль/л	6,1±1,1	5,9±1,2
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	95,6±29,9	96,5±26,2
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	78 (33,1 %)	148 (33,4 %)
Куріння	29 (12,3 %)	86 (19,4 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. * Дані щодо величини ІМТ визначено в 431 (97,3 %) хворого основної когорти.

З метою встановлення діагностичної цінності застосування домашнього визначення АТ разом із офісним для контролю ефективності терапії у зіставленні з даними ДМАТ, як референтного методу, 103 хворим до дослідження та через 6 місяців після проведено ДМАТ. Зазначена група пацієнтів суттєво не відрізнялася від основної когорти хворих, залучених у дослідження, за віком, розподілом статей, частотою виявлення супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників (табл. 2.1.8).

Таблиця 2.1.8

Клінічна характеристика пацієнтів (n=103), залучених до аналізу діагностичної цінності домашнього і офісного АТ для контролю ефективності терапії у зіставленні з даними ДМАТ порівняно з основною когортою хворих (n=443)

Показник	Хворі, залучені до субаналізу (n=103)	Основна когорта хворих (n=443)
1	2	3
Вік, років	56,1±10,0	57,8±9,6
Чоловіки	59 (57,3 %)	202 (45,6 %)

Продовження таблиці 2.1.8

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Жінки	208 (58,6 %)	241 (54,4 %)
ІМТ, кг/м ²	61 (59,2 %)	30,4±4,6*
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	31,7±4,5	192 (44,5 %)*
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	163,8±13,4	165,6±14,1
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	97,7±8,0	97,0±9,7
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	35 (34,0 %)	130 (29,3 %)
ЦД 2-го типу	21 (20,4 %)	73 (16,5 %)
Глюкоза крові, ммоль/л	5,5±1,2	5,8±1,1
ЗХС, ммоль/л	5,7±1,1	5,9±1,2
ШКФ, мл / (хв. · 1,73 м ²)	101,4±31,2	96,5±26,2
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	17 (16,5 %)	148 (33,4 %)
Куріння	52 (50,5 %)	86 (19,4 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Відмінності між групами за всіма показниками статистично незначущі: $P > 0,05$. * Дані щодо величини ІМТ визначено в 431 (97,3 %) хворого основної когорти.

2.2. Методи дослідження

Офісний АТ і ЧСС визначали під час кожного візиту до лікаря за допомогою стандартизованого автоматичного осцилометричного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Вимірювання проводили згідно з рекомендаціями вітчизняними, Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії, що діяли на час проведення дослідження, в положенні пацієнта сидячи після кількох хвилин відпочинку [60, 80, 286]. Під час 1-го візиту АТ вимірювали тричі, а на кожному наступному візиті (через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців) двічі з інтервалом 1–2 хв. Величину офісного АТ визначали як середнє з усіх вимірювань, що їх було здійснено лікарем. Цільовим рівнем офісного АТ за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського

товариства з гіпертензії вважали <140 мм рт. ст. [60]. АГ 1-го ступеня визначали в разі САТ ≥ 140 але < 160 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 але < 100 мм рт. ст.; АГ 2-го ступеня – у разі САТ ≥ 160 але < 180 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 100 але < 110 мм рт. ст.; АГ 3-го ступеня – в разі САТ ≥ 180 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. [60].

Величину пульсового АТ визначали за формулою (1):

$$\text{ПАТ} = \text{САТ} - \text{ДАТ}. \quad (1)$$

Величину середнього АТ (серАТ) визначали за формулою (2):

$$\text{серАТ} = \text{ДАТ} + 1/3(\text{САТ} - \text{ДАТ}). \quad (2)$$

Самостійне вимірювання АТ у домашніх умовах усі пацієнти здійснювали за допомогою стандартизованого автоматичного осцилометричного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, що є сертифікованим для використання в домашніх умовах [287]. Вимірювання проводили відповідно до чинних на момент обстеження рекомендацій щодо моніторингу домашнього АТ, наданих Європейським товариством з гіпертензії (2010), Американською асоціацією серця і Американським товариством з гіпертензії (2008) [80, 207].

Для того щоб підібрати кожному хворому манжету належного розміру, лікарі на 1-му візиті визначали окружність плеча пацієнта. У рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії наголошено на надзвичайній важливості індивідуального підходу до вибору розміру манжети [80]. Для точного визначення АТ частина манжети, до якої надходить повітря, повинна покривати від 80 до 100 % окружності плеча пацієнта. Використання манжети замалого розміру спричиняє завищення результатів вимірювання, а занадто великого – його недооцінку. Так, за даними S. Fonseca-Reyes та співавторів, у разі збільшення обводу плеча на кожні 5 см, починаючи з 35 см, результати визначення САТ спотворювалися на 2–5 мм рт. ст. а ДАТ – на 1–3 мм рт. ст. [288]. Частка хворих з великою окружністю плеча в популяції пацієнтів, котру обстежували дослідники, сягала 42 % [288]. У більшості дорослих пацієнтів припустимо застосовувати під час вимірювання стандартну

манжету, проте в разі обводу плеча менше ніж 24 см або понад 32 см слід обирати манжети відповідно меншого або більшого розміру.

Під час 1-го візиту лікар надавав хворому усні та письмові інструкції щодо самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах, після яких хворий проводив таке вимірювання у присутності лікаря для перевірки засвоєння навичок.

Пацієнтам рекомендували визначати АТ двічі на добу: уперше – перед сніданком та прийманням ліків, вдруге – перед сном до вечері бажано впродовж 7, але не менш ніж впродовж 3 послідовних днів перед візитом до лікаря. Задля визначення АТ кожен раз слід було проводити сесію з принаймні 2, але бажано – 3 послідовних вимірювань із 1–2-хвилинним інтервалом. Хворим надавали інструкції щодо вимірювання АТ після принаймні 5-хвилинного відпочинку та не менш ніж через 30 хв після фізичних вправ, куріння, прийому їжі або напоїв, що містять кофеїн. Вимірювати АТ рекомендували в тихій кімнаті, в сидячому положенні, з підтримкою під спину та руку, наприклад поклавши її на стіл. Під час вимірювання АТ не рекомендували розмовляти або рухатися. Одразу після вимірювання всі його результати слід було зафіксувати у щоденнику. Разом із даними щодо величини АТ пацієнти повинні були фіксувати величину ЧСС.

Величину домашнього АТ та домашньої ЧСС визначали як середнє з усіх вимірювань, що їх було здійснено хворим, з вилюченням даних 1-го дня [80]. Підвищеним домашній АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії вважали в разі, якщо його середня величина, що її визначили таким чином, дорівнювала або перевищувала 135/85 мм рт. ст., а рекомендованим рівнем домашнього АТ – <135/85 мм рт. ст. [60, 80].

Прихильність до антигіпертензивної терапії на 1-му візиті визначали у хворих, яким її було призначено до залучення в дослідження, та в усіх хворих на останньому візиті після 6 місяців лікування. Для оцінювання

застосовували анкету (Х. Gigerd та співавт., 2001) [289], яка складалася з 6 таких запитань:

1. Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?
2. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів з часу останнього візиту до лікаря?
3. Чи приймали Ви препарати дещо пізніше призначеного часу протягом останніх двох місяців?
4. Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів протягом останніх двох місяців через те, що забували або внаслідок «зайнятості» протягом дня?
5. Чи вирішували Ви протягом останніх двох місяців не приймати препарати через їх побічні ефекти?
6. Чи вважаєте Ви, що кількість препаратів, які Ви приймаєте щодня, є занадто великою?

Анкета передбачала бальне оцінювання. Кожну позитивну відповідь зараховували, як 1 бал. Прихильність до лікування вважали низькою в разі 3 та більше позитивних відповідей на питання анкети (≥ 3 бали), помірною – в разі 1 або 2 позитивних відповідей (1–2 бали), високою – в разі усіх негативних відповідей (0 балів).

Кожен із призначених медикаментозних засобів та кожна складова фіксованих медикаментозних комбінацій, відповідно до чинних рекомендацій були класифіковані тільки до однієї категорії (інгібітор АПФ, БРА, β -АБ, БКК, діуретичний засіб), за сумою яких визначали кількість застосованих антигіпертензивних препаратів [60, 290]. Дозу антигіпертензивного засобу визначали відповідно до такої, що була призначена впродовж принаймні останнього місяця. Оптимальною медикаментозною антигіпертензивною терапією вважали призначення 1 діуретичного та ≥ 2 інших антигіпертензивних засобів, кожний у дозі $\geq 50\%$ від максимальної затвердженої [290].

При проведенні аналізу антигіпертензивної терапії, призначеної до залучення в дослідження, АГ вважали ймовірно резистентною до лікування в

разі, якщо офісний АТ дорівнював або перевищував 140/90 мм рт. ст. попри призначення 3 та більше медикаментозних засобів АТ [60].

Варіабельність домашнього АТ визначали з використанням результатів домашнього вимірювання АТ, що отримані впродовж 7 послідовних днів з урахуванням даних 1-го дня вимірювань, в разі, якщо хворий здійснював щоразу не менш ніж три вимірювання вранці та увечері. Величину показників варіабельності домашнього АТ розраховували на підставі даних 42 вимірювань, отриманих упродовж 7 послідовних днів [228, 275].

Для оцінки варіабельності домашнього САТ та ДАТ використовували стандартне відхилення (SD), величину якого визначали за формулою (3) та коефіцієнт варіації (CV) (4) середньої величини домашнього АТ.

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}, \quad (3)$$

$$CV = 100 \times SD / \bar{x}, \quad (4)$$

де $\bar{x}$ – середня величина АТ, x – змінна, n – кількість вимірювань.

Оскільки між величиною SD домашнього САТ та середньою величиною домашнього САТ у популяції пацієнтів, залучених у дослідження, виявлено слабку, але статистично значущу кореляцію ($r=0,14$; $P<0,05$), то ми також визначали варіабельність домашнього САТ за даними показника VIM, незалежного від величини АТ, який розраховували згідно з методикою Р.М. Rothwell та співавторів за формулою (5) [282]. Коефіцієнт кореляції Пірсона між середньою величиною домашнього ДАТ і його SD становив 0,08 ($P>0,05$), отже VIM для оцінки варіабельності домашнього ДАТ не визначали.

$$VIM_{CAT} = (kSD/\bar{x}^2), k = 100, \quad (5)$$

де $\bar{x}$ – середня величина АТ.

Коефіцієнт k для визначення VIM розраховували для всіх осіб, залучених у дослідження, шляхом побудування кривої, де вісь Y – SD САТ, вісь X – середні величини САТ, таким чином, щоб коефіцієнт кореляції між середніми SD і величинами АТ дорівнював нулю.

Добове моніторування АТ (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 згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії, що діяли на час проведення дослідження [291]. Вимірювання АТ проводили з інтервалом 30 хв. Манжету вдягали на руку, яка в пацієнта не домінує, із розташування нижнього краю манжети на 2 см вище ліктьової ямки. Швидкість декомперсії становила 2 мм рт. ст. Пацієнту надавали інструкції поводитися, як зазвичай, та фіксувати в щоденнику дані щодо денної активності та самопочуття. За даними вимірювання визначали середньодобовий АТ, середньоденний АТ та середньонічний АТ відповідно до щоденників пацієнтів.

Рекомендованим рівнем добового АТ (добАТ) вважали 130/80 мм рт. ст., денного АТ (денАТ) за даними моніторування – 135/85 мм рт. ст., нічного АТ (нічАТ) – 120/70 мм рт. ст. [252].

Фенотипи АГ визначали за такими критеріями [60, 80 252]:

1. Контрольовану АГ – у разі величини офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. та
 - домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст., або
 - АТ середнього за добу $< 130/80$ мм рт. ст. або
 - АТ у денний період часу $< 135/85$ мм рт. ст.;
2. Ефект «білого халата» – у разі величини офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. та
 - та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. та домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст.
 - АТ середнього за добу $< 130/80$ мм рт. ст., або
 - АТ у денний період часу $< 135/85$ мм рт. ст.;

3. Масковану неконтрольовану АГ – у разі величини офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. та

- домашнього САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., або
- середнього за добу САТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст., або
- середнього в денний період часу САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.

4. Неконтрольовану АГ – у разі величини офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. та

- домашнього САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.
- середнього за добу САТ ≥ 130 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 80 мм рт. ст., або
- середнього в денний період часу САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.

Ехокардіографію проводили на ультразвуковому обладнанні Aloka ProSound 5000 (Aloka, Японія), оснащеному стандартним багаточастотним перетворювачем. Дослідження виконували відповідно до чинних рекомендацій [292]. На початку дослідження та через 6 місяців визначали об'єм та індекс об'єму лівого передсердя (ОЛП, ІОЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ, відносну товщину стінок (ВТС), кінцевий діастолічний діаметр (КДД) ЛШ, кінцевий діастолічний (КДО) та кінцевий систолічний (КСО) об'єми ЛШ, індекси кінцевого діастолічного (КДІ) та кінцевого систолічного (КСІ) об'ємів ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда (ММ) ЛШ розраховували за формулою (6), ІММ ЛШ – за формулою (7):

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 [1,04 (\text{ТМШП} + \text{КДДЛШ} + \text{ТЗС ЛШ})^3 - (\text{КДД ЛШ})^3] + 0,6 \text{ г}, \quad (6)$$

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ}/\text{ППТ}, \quad (7)$$

де ППТ – площа поверхні тіла за формулою Дюбуа.

Для оцінки діастолічної функції ЛШ визначали параметри трансмітрального кровотоку за даними доплерографії і швидкісні характеристики руху кільця мітрального клапана за даними тканинної доплерографії відповідно до чинних рекомендацій [292, 293]: швидкості раннього (E) та передсердного (A) діастолічного потоків, їх співвідношення (E/A), час ізоволюмічної релаксації (IVRT), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT), систолічну швидкість руху кільця мітрального клапана (s'), ранню діастолічну швидкість кільця мітрального клапана (e'), швидкість пізнього систолічного руху кільця мітрального клапана під час систоли передсердь (a'), співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку в кільці мітрального клапана (E/e'). Тканинну еходопплеркардіографію проводили в апікальній двокамерній та чотирикамерній позиціях із затосуванням контрольного об'єму 5 мм. Кожен з показників швидкості руху кільця мітрального клапана в систолу (s') та діастолу (e' , a') визначали в латеральній і септальній та нижній ділянках кільця, як середнє з трьох вимірювань у трьох послідовних серцевих циклах, після чого для кожного з показників визначали середнє значення. Наявність діастолічної дисфункції визначали згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейського товариства із серцево-судинної візуалізації (2016) [294].

Аналіз пульсової хвилі виконували методом апланаційної тонометрії на *a.radialis* і *a.carotis*, на початку дослідження за допомогою приладу SphygmoCor за допомогою системи SphygmoCor Px (AtCor Medical, Австралія). Дослідження проводили у положенні сидячи після 15 хв відпочинку. Хворого просили не курити та не вживати напоїв, що містять кофеїн за 2–3 год до дослідження. Після вимірювання брахіального АТ впродовж 10 с записували сигнал на променевій артерії за допомогою п'єзоелектричного датчика.

З показників центральної гемодинаміки визначали відповідно до чинних рекомендацій: центральні САТ (цСАТ), ДАТ (цДАТ), пульсовий АТ

(цПАТ), тиск аугментації (augmentation pressure – AP), AІх, індекс аугментації для ЧСС 75 за 1 хв (AІх75). Ампліфікацію систолічного АТ (амплСАТ) визначали за формулою (8):

$$\text{амплСАТ} = \text{цСАТ} - \text{брСАТ}, \quad (8)$$

(де брСАТ – брахіальний САТ).

Ампліфікацію пульсового тиску (PPA) визначали за формулою (9) [295]:

$$\text{PPA} = (\text{цСАТ} / \text{брСАТ}) \times 100 \, \%.$$

(9)

AP розраховували як різницю між другим (P2) і першим (P1) систолічними піками:

$$\text{AP} = \text{P2} - \text{P1}.$$

Індекс аугментації (AІх) розраховували за формулою (10) [296]:

$$\text{AІх} = \text{РА} / \text{ЦПАТ} \times 100) \text{ або } \text{AІх} (\%) = (\text{P2} - \text{P1}) / \text{ЦПАТ} \times 100. \quad (10)$$

Ймовірність розвитку серцево-судинних подій визначали в пацієнтів, які не страждали на ІХС, за спрощеним варіантом Фремінгемської шкали ризику з урахуванням віку, статі, рівня САТ, призначеної або не призначеної антигіпертензивної терапії, величини ІМТ, наявності ЦД 2-го типу та звички курити (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>). Зазначена шкала дозволяє оцінити ризик розвитку серцево-судинних подій (смерті від серцево-судинних причин, нефатального ІМ, стабільної стенокардії, ішемічного і геморагічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки, атеросклеротичного ураження периферичних артерій, СН) в осіб без ССЗ віком від 30 до 74 років [297].

Ризик розвитку інсульту впродовж наступних 10 років визначали за Фремінгемською шкалою, яка дозволяє оцінити ймовірність розвитку (у %) ПМК в осіб віком 55–84 років, які не переносили його в минулому, з урахуванням віку, статі, рівня САТ, призначення або не призначення антигіпертензивної терапії, наявності ЦД 2-го типу, ССЗ, фібриляції передсердь, гіпертрофії ЛШ та звички курити

(<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/stroke/stroke.php>) [298, 299].

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 χ^2 Пірсона. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний та непарний t -критерій Стюдента, 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 % ДІ. Незалежні змінні вводили до багатофакторної моделі в разі встановлення одномірної асоціації між розглянутими змінними шляхом визначення коефіцієнту кореляції Спірмена. Значення $P < 0,05$ розглядали як статистично значущі.

У разі потреби оцінювання узгодженості парних результатів двох методів вимірювання кількісної змінної, наприклад, величинами САД і ДАТ, отримані в різний спосіб, застосовували метод Бланда – Альтмана та вираховували коефіцієнт конкордації кореляції Ліна.

Метод визначення узгодженості між парними результатами вимірювання одного і того ж показника, отриманими за допомогою різних інструментальних методик, запропонований D.G. Altman, J.M. Bland (1983), передбачає визначення середньої різниці між парними даними та її довірчих інтервалів із використанням SD цієї різниці, відображеної у графічному

вигляді [300, 301]. Графік демонструє взаємозалежність між абсолютною різницею двох парних вимірювань від середнього значення тих самих вимірювань, тобто: по осі Y представлено величину різниці між відповідними парами даних, визначеними в однієї ж і тієї особи в різний спосіб ($A - B$), по осі X – їх середнє значення $((A - B) / 2)$. За рекомендацією авторів, узгодженість між двома методами слід вважати припустимою для практичного використання в разі, якщо 95 % точок даних містяться у межах $\pm 1,96$ SD величини середньої різниці [301]. Метод застосовували в разі нормального розподілу значень різниці між відповідними парами даних.

У разі ненормального розподілу значень різниці між відповідними парами даних для визначення узгодженості між двома рядами спостережень (X_k, Y_k) з популяції чисельністю n , де X – результати вимірювання стандартного тесту, а Y – тесту, узгодженість якого визначають, з відповідними середніми μ_y та μ_x , дисперсіями σ_y^2 та σ_x^2 та кореляцією ρ (коефіцієнт кореляції Пірсона), застосовували коефіцієнт конкордації кореляції (concordance correlation coefficient – CCC), запропонований L.I. Lin (1989) [302].

Ступінь узгодженості між цими двома показниками можна охарактеризувати очікуваним значенням їх різниці квадратів. Очікуваний квадрат перпендикулярного відхилення від лінії, що проходить через початок координат під кутом 45° , який розраховують за формулою (11), в разі повної узгодженості кожної пари з двомірної популяції, наближатиметься до 0.

$$E[(Y - X)^2] = (\mu_y - \mu_x)^2 + \sigma_y^2 + \sigma_x^2 - 2\rho\sigma_y\sigma_x. \quad (11)$$

Для визначення індексу узгодженості, що міститься в діапазоні від -1 до 1 , використовують формулу (12):

$$CCC = 1 - \frac{E[(Y - X)^2]}{E[(Y - X)^2 | \rho = 0]}$$

$$\begin{aligned}
&= 1 - \frac{(\mu_y - \mu_x)^2 + \sigma_y^2 + \sigma_x^2 - 2\rho\sigma_y\sigma_x}{(\mu_y - \mu_x)^2 + \sigma_y^2 + \sigma_x^2} \\
&= \frac{2\rho\sigma_y\sigma_x}{(\mu_y - \mu_x)^2 + \sigma_y^2 + \sigma_x^2} \\
&= \rho \left(\frac{2}{\frac{(\mu_y - \mu_x)^2}{\sigma_y\sigma_x} + \frac{\sigma_y}{\sigma_x} + \frac{\sigma_x}{\sigma_y}} \right) \\
&= \rho \left(\frac{2}{v^2 + \omega + \frac{1}{\varphi}} \right) \\
&= \rho\chi_\alpha,
\end{aligned}$$

$$\text{де } \chi_\alpha = \frac{2}{v^2 + \omega + \frac{1}{\omega}}; \omega = \frac{\sigma_y}{\sigma_x}; v = \frac{|\mu_y - \mu_x|}{\sqrt{\sigma_y\sigma_x}}. \quad (12)$$

Величина ω визначає зсув шкали, а величина v – положення зсуву щодо шкали. Кореляція ρ та кількісне значення χ_α визначають міру точності.

ССС підпорядковується нерівності (13):

$$-1 \leq -|\rho| \leq \text{ССС} \leq |\rho| \leq 1. \quad (13)$$

Автор методу вказує, що замість того, щоб перевіряти, чи дорівнює ССС нулю, більш логічно перевірити, чи є ССС більшим, ніж порогове значення, ССС_0 . Перевірку проводять шляхом обчислення нижнього довірчого інтервалу для ССС і перевірки, чи є нижня межа більшою, ніж

ССС0, в разі чого узгодженість методів вважається прийнятною. Тобто СССР є найменш прийнятним значенням СССР. Відповідне значення для СССР може бути знайдене за допомогою формули (14):

$$ССС0 = \chi_{\alpha} \sqrt{\rho_0^2 - d}, \quad (14)$$

де d – прийнятна точність.

Узгодження вважали відмінним у разі величини коефіцієнта Ліна $\geq 0,99$; значущим – у разі $0,95 \leq$ коефіцієнта Ліна $< 0,99$; помірним – у разі $0,90 \leq$ коефіцієнта Ліна $< 0,95$; поганим – у разі $0,70 \leq$ коефіцієнт Ліна $< 0,90$; дуже поганим – у разі коефіцієнта Ліна $< 0,70$ [303, 304].

Міру узгодження між парними категорійними змінними в одних і тих самих суб'єктів визначали за допомогою коефіцієнта каппа (κ) Коена [305]. Цей показник застосовували для визначення узгодженості між результатами визначення домашнього АТ, отриманими за допомогою різних режимів вимірювання щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та розподілу пацієнтів за фенотипами АГ. Коефіцієнт розраховували за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 21.0.

Узгодження вважали відмінним у разі величини $\kappa \geq 0,75$, добрим – у разі $\kappa \geq 0,41$, але $< 0,75$, поганим – у разі $\kappa < 0,41$ із 95 % ДІ [306].

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПРИЧИН НИЗЬКОГО РІВНЮ КОНТРОЛЮ АТ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

З огляду на значне поширення АГ в усьому світі та в нашій країні постає завдання визначення груп осіб з високим ризиком розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань для пошуку шляхів їхньої ефективної профілактики. Такою групою вважають пацієнтів з АТ, вищим за цільовий рівень, попри антигіпертензивне лікування, оскільки рівень ризику виникнення фатальних серцево-судинних подій у них є зіставним із хворими, яким терапію не призначали взагалі, а кількість таких хворих постійно збільшується [54, 55].

Так, у США частка пацієнтів з так званою «АГ, ймовірно резистентною до лікування», тобто з незадовільним контролем АТ попри призначення трьох та більше медикаментозних засобів становить близько 30 % [48]. Серед усіх 16,927 залучених до дослідження REGARDS хворих її виявили у 16 % випадків та в 66 % пацієнтів, яким було призначено ≥ 3 антигіпертензивних засоби [307].

На думку дослідників, до цієї групи належать хворі як зі справжньою резистентною, так і з псевдорезистентною АГ, обумовленою низькою прихильністю до лікування, терапевтичною інерцією, помилками у визначенні АТ та ефектом «білого халату» [48, 65].

Завданням цієї частини нашої роботи було визначення чинників серцево-судинного ризику, режимів антигіпертензивної терапії, рівня прихильності до лікування в пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ у загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога м. Києва.

3.1. Аналіз поширення ймовірно резистентної до лікування АГ серед пацієнтів з неконтрольованою АГ, яким призначено антигіпертензивну терапію, та чинники, що з нею асоціюються

Із 501 пацієнта з неускладненою АГ антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження отримували 407 (81,2 %) хворих віком у середньому ($59,3 \pm 8,9$) року із середнім офісним САТ ($165,9 \pm 14,8$) мм рт. ст. і ДАТ – ($96,5 \pm 10,1$) мм рт. ст. Серед них виявили 122 (30 %) пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ, тобто таких, у кого призначення 3 та більше препаратів не дозволило досягти цільового рівня офісного АТ (1-ша група). У 2-гу увійшли 285 (70 %) хворих з неконтрольованою АГ, які застосовували 1 або 2 антигіпертензивні засоби.

Аналіз клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих цих груп довів їхню зіставність за віком, співвідношенням статей, показниками вихідних САТ, ДАТ та ЧСС у спокої, частотою виявлення гіпертрофії ЛШ, рівнем ЗХС, ШКФ та кількістю курців (усі $P > 0,05$; табл. 3.1.1).

Частка осіб, що страждали на ІХС та мали обтяжений щодо ССЗ сімейний анамнез, була більшою серед пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими, що приймали 1–2 антигіпертензивних засоби (усі $P < 0,05$; табл. 3.1.1).

У хворих 1-ї групи на відміну від хворих 2-ї частіше виявляли ЦД 2-го типу ($P < 0,01$) та, відповідно, середній рівень глюкози крові був вищим ($P < 0,05$; табл. 3.1.1). Вони також відрізнялися більшою величиною середнього ІМТ ($P < 0,05$), однак частка хворих з ожирінням була зіставною в обох групах ($P > 0,05$). Кількість чоловіків з абдомінальним ожирінням виявилася більшою в 2-й групі ($P < 0,05$; табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

**Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою неконтрольованою
АГ залежно від вихідної кількості призначених антигіпертензивних
засобів**

Показник	1-ша група (n=122)	2-га група (n=285)
Вік, років	60,4±8,9	58,8±8,8
Вік ≥ 60 років	68 (55,7 %)	151 (53 %)
Чоловіки	49 (40,2 %)	123 (43,2 %)
Жінки	73 (59,8 %)	162 (56,8 %)
Окружність талії, см	98,7±13,1	97,1±12,7
Окружність талії в жінок > 80 см	66 (90,4 %)	139 (85,8 %)
Окружність талії в чоловіків > 94 см	34 (69,4 %)*	96 (78 %)
ІМТ, кг/м ²	31,4±4,9*	30,3±4,6
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ²	66 (54,1 %)	125 (43,9 %)
ЧСС у спокої, за 1 хв	74,9±10	75,2±9,9
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	51 (41,8 %)*	90 (31,6 %)
ЦД 2-го типу	33 (27,1 %)**	40 (14 %)
Гіпертрофія ЛШ	103 (84,4 %)	227 (79,6 %)
Вихідний САТ, мм рт. ст.	166,1±14,6	165,9±14,9
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	97,7±10,6	96,0±9,9
АГ 3-го ступеня	35 (28,7 %)	61 (21,4 %)
ЗХС, ммоль/л	6,1±1,3	5,9±1,2
ЗХС > 4,5 ммоль/л	108 (88,5 %)	240 (84,2 %)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6±1,3*	5,2±1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	94,0±29,9	94,4±24,3
Куріння	27 (22,1 %)	46 (16,1 %)
Обтяжена спадковість щодо ССЗ	50 (41 %)*	79 (27,7 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Тільки 28 (23 %) із 122 пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ, залучених у дослідження, було призначено оптимальну антигіпертензивну терапію, тобто не менше ніж 3 медикаментозних засоби, зокрема діуретичний, у належній дозі (група 1А). У 94 (77 %) хворих препарати призначали в дозах, менших ніж 50 % від максимальної або не застосовували діуретик (група 1Б).

Аналіз клінічних, антропометричних та демографічних даних у підгрупі хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ залежно від призначеної дози антигіпертензивних засобів довів їхню зіставність за віком, співвідношенням статей, величиною вихідних офісних САТ, ДАТ та ЧСС у спокої, частотою виявлення супутніх ІХС та ЦД 2-го типу, часткою осіб з АГ 3-го ступеня, обтяженим щодо ССЗ сімейним анамнезом, рівнем ЗХС і глюкози натще, величиною ШКФ, а також кількістю курців (усі $P > 0,05$; табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.2

Клінічна характеристика пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ залежно від дози призначених антигіпертензивних засобів

Показник	1А група (n=28)	1Б група (n=94)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Вік, років	59,2±8,8	58,9±9,3
Вік ≥ 60 років	14 (50 %)	56 (59,6 %)
Чоловіки	16 (40,2 %)	33 (35,1 %)
Жінки	12 (59,8 %)	61 (64,9 %)
Окружність талії, см	104,5±10,9*	96,9±13,3
Окружність талії в жінок > 80 см	11 (90,4 %)	61 (100 %)
Окружність талії в чоловіків > 94 см	15 (69,4 %)**	20 (21,3 %)
ІМТ, кг/м ²	33,5±5,2*	30,8±4,8
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ²	18 (54,1 %)	48 (51,1 %)
ЧСС у спокої, за 1 хв	75,6±12,4	74,7±9,3
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	13 (41,8 %)	38 (40,4 %)
ЦД 2-го типу	7 (27,1 %)	26 (27,6 %)
Вихідний САТ, мм рт. ст.	167,9±14,4	165,6±14,7
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	99,1±12,3	97,3±10
АГ 3-го ступеня	8 (28,6 %)	24 (25,6 %)

Продовження таблиці 3.1.2

1	2	3
ЗХС, ммоль/л	6,0±1,2	6,2±1,4
ЗХС > 4,5 ммоль/л	25 (88,5 %)	79 (84,2 %)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,5±1,1	5,7±1,3
ШКФ, мл / (хв. · 1,73 м ²)	99,7±29,8	92,1±29,9
Куріння	7 (22,1 %)	20 (21,3 %)
Обтяжена спадковість щодо ССЗ	12 (41 %)	38 (40,4 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника у групі 1Б статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Пацієнти, котрим антигіпертензивні засоби були призначені в оптимальних дозах, відрізнялися від інших хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ більшою величиною ІМТ ((33,5±5,2) і (30,8±4,8) кг/м² відповідно; $P < 0,05$), окружності талії (104,5±10,9) і (96,9±13,3) см відповідно; $P < 0,05$), а також більшою часткою чоловіків з ознаками абдомінального ожиріння (69,4 і 21,3 % відповідно; $P < 0,01$; табл. 3.1.2).

Таблиця 3.1.3

Ризик розвитку серцево-судинних подій упродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою в пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ без супутньої ІХС

Показник	1-ша група (n=71)	1А група (n=15)	1Б група (n=56)	2-га група (n=195)
Середній ризик	36,9±10,1*	43,1±11,3*	35,2±10,7	30,7±9,3
Низький ризик (< 10 %)	2 (2,8 %)	1 (6,7 %)	1 (1,8 %)	7 (3,6 %)
Проміжний ризик (10–20 %)	13 (18,3 %)	1 (6,7 %)	12 (21,4 %)	40 (20,5 %)
Високий ризик (≥ 20 %)	56 (78,9 %)	13 (86,7 %)	43 (76,8 %)	148 (75,9 %)
Ризик ≥ 40 %	27 (38 %)**	10(66,7 %)*#	17 (30,4 %)	42 (21,5 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо рівня ризику у хворих 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо рівня ризику у хворих групи 1Б статистично значуща: # $P < 0,05$.

Оцінку 10-річного ризику ймовірного розвитку серцево-судинних подій за Фремінгемською шкалою проводили в 71 (58,2 %) пацієнта 1-ї, 15 (53,6 %) – 1А, 56 (59,6 %) – 1Б та 195 (68,4 %) пацієнтів 2-ї групи, що не страждали на ІХС. Аналіз ризику продемонстрував його надзвичайно високий рівень в усіх хворих з неконтрольованою АГ (табл. 3.1.3).

Однак у групі пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими, яким було призначено 1 або 2 антигіпертензивних засоби, як середній рівень ризику ($36,9 \pm 10,1$ та $30,7 \pm 9,3$ відповідно; $P < 0,01$), так і частка осіб з ризиком розвитку серцево-судинних подій, що перевищував 40 % (38 і 21,5 % відповідно; $P < 0,01$; табл. 3.1.3), виявилися статистично значуще більшими.

Хворі з ймовірно резистентною до лікування АГ, котрим антигіпертензивні засоби призначали в субоптимальних дозах, не відрізнялися від пацієнтів 2-ї групи за величиною середнього ризику та розподілом за рівнем ризику.

Кількість осіб з ризиком, що перевищував 40 %, серед них виявилася меншою за таку в групі 1А ($P < 0,05$). Водночас середній рівень ризику хворих групи 1А порівняно з пацієнтами, яких лікували 1–2 препаратами, був вищим, а частка осіб з рівнем ризику ≥ 40 % – статистично значуще більшою (усі $P < 0,05$).

Серед пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ трьома лікарськими засобами лікували всього 104 (85,2 %) осіб, з них 20 (71,5 %) хворих групи 1А та 84 (89,4 %) хворих групи 1Б ($P < 0,05$). Антигіпертензивна терапія передбачала 4 препарати у 18 (14,8 %) пацієнтів 1-ї групи.

Частота застосування 4 препаратів в групі 1А перевищувала таку в групі 1Б та складала 8 (28,5 %) і 10 (10,6 %) відповідно ($P < 0,05$). У 2-й групі монотерапію було призначено 100 (35,1 %) хворим, 2 препарати – 185 (74,9 %). Середня кількість призначених пацієнтам 1-ї та 2-ї груп препаратів становила $3,1 \pm 0,4$ та $1,6 \pm 0,5$ відповідно ($P < 0,0001$), 1А та 1Б – $3,3 \pm 0,5$ та $3,1 \pm 0,3$ відповідно ($P > 0,05$).

Я видно з даних табл. 3.1.4, у хворих 1-ї та 2-ї груп найчастіше застосовували інгібітори АПФ (82,8 та 71,9 % відповідно; $P<0,05$), β -АБ (86,9 та 42,6 % відповідно; $P<0,001$) і діуретичні засоби (82 та 24,2 % відповідно; $P<0,001$), здебільшого тіазидні та тіазидоподібні (59,8 та 21,1 % відповідно; $P<0,001$). Частота використання антигіпертензивних лікарських засобів з різним механізмом дії в пацієнтів 1А та 1Б групи була зіставною ($P>0,05$).

Вартий уваги той факт, що хворим з неконтрольованою АГ 1-ї та 2-ї груп антигіпертензивні препарати призначали переважно в дозах, менших ніж 50 % від максимальних рекомендованих.

Однак у пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими, в яких АГ перевищував цільові значення на тлі лікування 1–2 медикаментозними засобами, частота застосування β -АБ (51,6 та 27,4 %; $P<0,01$), БКК (38,5 та 10,1 %; $P<0,001$), діуретичних засобів (53,3 та 10,5 %; $P<0,001$), зокрема тіазидних та тіазидоподібних (36,1 та 9,8 %; $P<0,01$), петльових (12,3 та 0,7 %; $P<0,01$) в оптимальній дозі була вищою (табл. 3.1.4).

Частота застосування фіксованих медикаментозних комбінацій у пацієнтів з неконтрольованою АГ виявилася дуже низькою, однак у пацієнтів 2-ї групи вона була статистично значуще нижчою, ніж у пацієнтів 1-ї ($P<0,01$), 1А ($P<0,05$) та 1Б груп ($P<0,01$; табл. 3.1.4).

Пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ не тільки всі антигіпертензивні засоби, а також і статини призначали статистично значуще частіше порівняно з хворими 2-ї групи (41,8 та 30,5 % відповідно; $P<0,05$).

Привертає увагу той факт, що пацієнтам групи 1А, в котрих застосовували оптимальну антигіпертензивну терапію, лікарські засоби, що впливають на прогноз (ліпідознижувальні й антитромбоцитарні) призначали в більшій кількості випадків порівняно з пацієнтами групи 1Б та 2-ї групи (усі $P<0,05$).

Таблиця 3.1.4

Антигіпертензивна терапія пацієнтів з неконтрольованою АГ

	1-ша група (n=122)	1А група (n=28)	1Б група (n=94)	2-га група (n =285)
Бета-адреноблокатори, з них в оптимальній дозі	106 (86,9 %)** 63 (51,6 %)**	25 (89,3 %)**	81(86,2 %)** 45 (47,9 %)**	121 (42,6 %) 78 (27,4 %)
Блокатори РААС, з них в оптимальній дозі	118 (96,7 %)** 73 (59,8 %)	27 (96,5 %)	92 (84,7 %) 52 (55,3 %)	242 (84,9 %) 153 (53,7 %)
Інгібітори АПФ, з них в оптимальній дозі	101 (82,8 %)* 60 (49,2 %)	22 (78,6 %)	80 (71,9 %) 43 (45,7 %)	205 (71,9 %) 127 (44,6 %)
БРА, з них в оптимальній дозі	17 (13,9 %) 13 (10,7 %)	5 (17,9 %)	12 (12,8 %) 9 (7,4 %)	37 (13 %) 26(9,1 %)
БКК, з них в оптимальній дозі	57 (46,7 %)** 47 (38,5 %)**	13 (46,4)**	44 (46,8 %)** 38 (40,4 %)**	38 (13,3 %) 29 (10,1 %)
Діуретичні засоби, з них в оптимальній дозі	101 (82,7 %)** 65 (53,3 %)**	28 (100 %)**	73 (77,7 %)** 39 (41,5 %)**	69 (24,2 %) 30 (10,5 %)
Тіазидні та тіазидоподібні, з них в оптимальній дозі	77 (63,1 %)** 44 (36,1 %)**	20 (71,4 %)**	57 (60,6 %)** 24 (25,5 %)**	60 (21,1 %) 28 (9,8 %)
Петльові, з них в оптимальній дозі	15 (12,3 %)** 15 (12,3 %)**	5 (17,9 %)**	10 (10,6 %)** 10 (10,6 %)**	7 (2,5 %) 2 (0,7 %)
Спіронолактон та К-збережні, з них в оптимальній дозі	9 (7,3 %)** 8 (6,5 %)**	3 (10,7 %)** 0	6 (6,4 %)** 5 (5,3 %)*	2 (0,7 %) 2 (0,7 %)
Статини	52 (42,6 %)*	16 (57,1 %)*§	36 (38,3 %)	87 (30,5 %)
Антитромбоцитарні засоби	75 (61,5 %)	21 (75 %)*§	49 (52,1 %)	155 (54,4 %)
Фіксовані комбінації	23 (18,7 %)**	5 (17,9 %)*	18 (19,1 %)**	19 (6,7 %)

Примітки: різниця щодо частоти застосування лікарських засобів у хворих 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частоти застосування лікарських засобів у хворих групи 1Б статистично значуща: § $P < 0,05$.

Прихильність до лікування пацієнтів з неконтрольованою АГ усіх груп була зіставною незалежно від кількості призначених антигіпертензивних препаратів та дози лікарських засобів (усі $P > 0,05$; табл. 3.1.5). Сукупна частка осіб з низьким рівнем комплаєнсу становила 213 (52,3 %), помірним – 112 (27,5 %) і високим – 82 (20,2 %).

Таблиця 3.1.5

Прихильність до лікування пацієнтів з неконтрольованою АГ

Прихильність	1-ша група (n=122)	1А група (n=28)	1Б група (n=94)	2-га група (n=285)
Висока	26 (21,3 %)	6 (21,4 %)	20 (21,2 %)	56 (19,6 %)
Помірна	30 (24,6 %)	6 (21,4 %)	23 (24,5 %)	82 (28,8 %)
Низька	66 (54,1 %)	16 (57,2 %)	51 (54,3 %)	147 (51,6 %)

Примітка: різниця щодо рівня прихильності до лікування між хворими усіх груп статистично незначуща.

Таким чином нами було встановлено, що понад 75 % пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ без супутньої ІХС, які лікуються в закладах амбулаторної допомоги м. Києва, належать до групи високого ризику розвитку серцево-судинних подій впродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою. На особливу увагу заслуговує той факт, що серед хворих з неускладненою АГ, що лікуються амбулаторно, в 30 % осіб офісний АТ перевищує 140/90 мм рт. ст. попри призначення 3 та більше антигіпертензивних засобів, тобто вони належать до групи ймовірно резистентною до лікування неконтрольованої АГ.

При зіставних рівнях АТ та прихильності до лікування ця категорія хворих відрізняється від пацієнтів, антигіпертензивна терапія яких передбачає ≤ 2 препарати, вищим на 16,8 % середнім рівнем ризику розвитку серцево-судинних подій упродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою внаслідок більшої величини ІМТ, частоти поширення ЦД 2-го типу та обтяженого щодо ССЗ сімейного анамнезу.

Частка осіб, яким призначено оптимальну антигіпертензивну терапію (2 антигіпертензивних засоби різного механізму дії та 1 діуретичний засіб у дозах, не менших за 50 % від максимальної рекомендованої), в популяції хворих із ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ становить 23 %, серед яких низьку прихильність до лікування мають 57,2 % пацієнтів.

3.2. Оцінка ризику розвитку інсульту у хворих з неускладненою неконтрольованою АГ старших за 55 років залежно від антигіпертензивної терапії до залучення у дослідження

З 407 хворих з неконтрольованою АГ, яким було призначено антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження, 284 (69,8 %) пацієнти були віком понад 55 років. У 1-шу групу увійшли 84 (29,6 %) особи з ймовірно резистентною до лікування АГ, тобто такі, в кого офісний АТ перевищував цільовий рівень попри призначення 3 та більше препаратів, у 2-гу – 200 (70,4 %) хворих, в яких не досягнуто цільового рівня АТ при лікуванні 1 або 2 антигіпертензивними засобами.

Хворі двох груп були зіставними за співвідношенням статей, вихідними показниками САТ, ДАТ та ЧСС у спокої, частотою виявлення гіпертрофії ЛШ, величиною ІМТ, рівнем ЗХС, ШКФ та кількістю курців (усі $P > 0,05$; табл. 3.2.1). Пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ віком понад 55 років порівняно з хворими зіставного віку з неконтрольованим АТ попри призначення 1–2 антигіпертензивних засобів, були старшими, частіше страждали на стабільну стенокардію напруження І–ІІ ФК, ЦД 2-го типу та мали обтяжений щодо ССЗ сімейний анамнез (усі $P < 0,05$; табл. 3.2.1).

Оцінка 10-річного ризику розвитку інсульту за Фремінгемською шкалою довела його надзвичайно високий рівень в усіх обстежених хворих (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.1

Клінічна характеристика пацієнтів з неконтрольованою АГ віком понад 55 років залежно від кількості призначених антигіпертензивних засобів

Показник	1-ша група (n=84)	2-га група (n=200)
Вік, років	65,1±5,5*	63,3±5,2
Чоловіки	29 (34,5 %)	80 (40 %)
Жінки	55 (65,5 %)	120 (60 %)
ІМТ, кг/м ²	31,2±4,9	30,3±4,1
ЧСС у спокої, за 1 хв	74,5±10,3	74,3±9,3
Вихідний САТ, мм рт. ст.	166,7±15,1	166,4±15,2
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	97±11,3	94,9±10,2
АГ 3-го ступеня	26(31 %)	44(22 %)
Стабільна стенокардія I–II ФК	43 (51,2 %)*	74 (37 %)
ЦД 2-го типу	25 (29,8 %)**	34 (17 %)
Гіпертрофія ЛШ	77 (91,7 %)	170 (85 %)
Куріння	13 (15,5 %)	29 (14,5 %)
Обтяжений щодо ССЗ анамнез	31 (36,9 %)*	47 (23,5 %)
ЗХС, ммоль/л	6,2±1,4	5,9±1,2
ЗХС > 4,5 ммоль/л	73 (86,9 %)	169 (84,5 %)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,7±1,2*	5,3±1,1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	83,5±22,1	85,7±19,6

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Однак у групі пацієнтів віком понад 55 років з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з групою хворих з неконтрольованим АТ попри призначення 1 або 2 антигіпертензивних засобів як середній рівень ризику ($34,3 \pm 17,6$ та $26,9 \pm 16,1$ відповідно), так і частка осіб з його високим рівнем (73,8 і 60,5 % відповідно) виявилися статистично значуще більшими (всі $P < 0,05$; табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

**Ризик розвитку інсульту впродовж наступних 10 років
за Фремінгемською шкалою в пацієнтів з неускладненою
неконтрольованою АГ віком понад 55 років залежно від кількості
призначених антигіпертензивних засобів**

Показник	1-ша група (n=84)	2-га група (n=200)
Середній ризик	34,3±17,6*	26,9±16,1
Низький ризик (< 10 %)	3 (3,6 %)	20 (10 %)
Проміжний ризик (10–20 %)	19 (22,6 %)	59(29,5 %)
Високий ризик (≥ 20 %)	62 (73,8 %)*	121(60,5 %)
Ризик ≥ 40 %	30 (35,7 %)**	35(17,5 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо рівня ризику у хворих 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Серед пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ антигіпертензивна терапія складалася з 3 препаратів в 71 (84,5 %), з 4 – в 13 (15,5 %) осіб. У 2-й групі монотерапію було призначено 65 (32,5 %), 2 медикаментозних засоби – 135 (67,5 %) хворим. Середня кількість препаратів, призначених пацієнтам 1-ї та 2-ї груп, становила $3,2 \pm 0,4$ та $1,7 \pm 0,5$ відповідно ($P < 0,0001$).

Я видно з даних табл. 3.2.3, у хворих 1-ї та 2-ї груп для антигіпертензивного лікування найчастіше застосовували інгібітори АПФ (82,8 та 71,9 % відповідно; $P > 0,05$), β -АБ (86,9 та 42,5 % відповідно; $P < 0,001$), БКК (47,6 та 14 % відповідно) і діуретичні засоби (84,5 та 24,5 % відповідно), здебільшого тіазидні та тіазидоподібні (59,8 та 21 % відповідно; усі $P < 0,001$). Хворим з неконтрольованою АГ обох груп медикаментозні препарати призначали переважно в дозах, менших ніж 50 % від максимальних рекомендованих, однак у пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з пацієнтами 2-ї групи, частота застосування β -АБ (47,6 та 27,5 %; $P < 0,01$), БКК (47,6 та 14 %; $P < 0,001$), діуретичних засобів (57,1 та 9,5 %;

$P<0,001$), зокрема тіазидних та тіазидоподібних (35,7 та 8 %; $P<0,01$), петльових (11,9 та 0,5 %; $P<0,01$) в оптимальній дозі була вищою (табл. 3.2.3).

Таблиця 3.2.3

**Антигіпертензивна терапія пацієнтів з неконтрольованою АГ віком
понад 55 років залежно від вихідної кількості призначених
антигіпертензивних засобів**

Група препаратів	1-ша група (n=84)	2-га група (n =200)
Бета-адреноблокатори, з них в оптимальній дозі	71 (86,9 %)** 40 (47,6 %)**	85 (42,5 %) 55 (27,5 %)
Блокатори РААС, з них в оптимальній дозі	82(97,6 %)* 51 (60 %)	172 (86 %) 114 (57 %)
Інгібітори АПФ, з них в оптимальній дозі	68 (82,8 %) 39 (46,4 %)	145 (72,5 %) 95 (47,5 %)
БРА, з них в оптимальній дозі	14 (16,7 %) 12 (14,3 %)	27 (13,5 %) 19 (9,5 %)
БКК, з них в оптимальній дозі	40(47,6 %)** 35 (41,7 %)**	28 (14 %) 21 (10,5 %)
Діуретичні засоби, з них в оптимальній дозі	71 (84,5 %)** 48 (57,1 %)**	49 (24,5 %) 19 (9,5 %)
Тіазидні та тіазидоподібні, з них в оптимальній дозі	52 (61,9 %)** 30 (35,7 %)**	42 (21 %) 16 (8 %)
Петльові, з них в оптимальній дозі	11 (13,1 %)** 10 (11,9 %)**	5 (2,5 %) 1 (0,5 %)
Спіронолактон та К-збережні, з них в оптимальній дозі	8 (9,5 %)** 8 (9,5 %)**	2 (1 %) 2 (1 %)
Статини	40 (47,6 %)*	68 (34 %)
Антитромбоцитарні засоби	61 (72,6 %)*	119 (59,5 %)
Фіксовані комбінації	16 (19 %)**	13 (6,5 %)

Примітка: різниця щодо частоти застосування лікарських засобів у хворих 2-ї групи статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Антигіпертензивна терапія була оптимальною у 23 (27,4 %) з 84 пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ, залучених у дослідження. У 61 (72,6 %) хворого препарати призначали в дозах, менших ніж 50 % від максимальної, або не застосовували діуретик. Частота призначення фіксованих медикаментозних комбінацій у пацієнтів 2-ї групи

була статистично значуще нижчою, ніж у пацієнтів 1-ї ($P < 0,01$; табл. 3.2.3). Пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ засоби, що впливають на прогноз (стати́ни та анти́тромбоцитарні препарати), призначали статистично значуще частіше порівняно з хворими 2-ї групи ($P < 0,05$; табл. 3.2.3).

Прихильність до лікування пацієнтів з неконтрольованою АГ усіх груп була зіставною незалежно від кількості призначених антигіпертензивних препаратів (усі $P > 0,05$; табл. 3.2.4). Сукупна частка осіб з низьким рівнем комплаєнсу становила 147 (52,4 %), з помірним – 78 (27,5 %) і високим – 57 (20,1 %).

Таблиця 3.2.4

**Прихильність до лікування пацієнтів віком понад 55 років
з неускладненою неконтрольованою АГ залежно від кількості
призначених антигіпертензивних засобів**

Прихильність до лікування	1-ша група (n=84)	2-га група (n=200)
Висока (0 балів)	16 (21 %)	41 (20,5 %)
Помірна (1–2 бали)	22 (26,2 %)	56 (28 %)
Низька (≥ 3 бали)	46 (54,8 %)	101 (51,5 %)

Примітка: різниця щодо рівня прихильності до лікування в обох групах статистично незначуща.

Аналіз режимів антигіпертензивної терапії пацієнтів до залучення в дослідження свідчить, що в більшості з них АГ не є дійсно резистентною. Так, тільки 8,1 % з них було призначено оптимальну терапію, тобто ≥ 3 медикаментозних засоби, зокрема з діуретиком, у дозах, більших ніж 50 % від максимальних рекомендованих, а монотерапію застосовували в третини хворих. Субоптимальний контроль АГ можна пояснити не тільки високим рівнем терапевтичної інерції, а також низькою прихильністю до лікування більш ніж у половини пацієнтів.

У хворих віком понад 55 років з неускладненою неконтрольованою АГ частота ймовірно резистентної до лікування АГ становить 29,6 % і, порівняно з пацієнтами із зіставними рівнем АТ та прихильністю до лікування з неконтрольованим АТ попри призначення 1 або 2 антигіпертензивних засобів, асоціюється зі старшим віком, вищою частотою супутніх ЦД 2-го типу та стабільної стенокардії напруження, обтяженим щодо розвитку ССЗ сімейним анамнезом та вищим на 21,6 % ризиком розвитку ПМК упродовж наступних 10 років за Фремінгемською шкалою.

Частота застосування оптимальної антигіпертензивної терапії (2 антигіпертензивних засоби різного механізму дії та 1 діуретичний засіб у дозах, не менших ніж 50 % від максимальної рекомендованої) у хворих віком понад 55 років з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ у закладах амбулаторної допомоги м. Києва становить 27,4 % та супроводжується низьким рівнем прихильності до лікування в 54,8 % з них.

Публікації до розділу:

1. 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.)*
2. Амосова К.М. Ризик розвитку інсульту та причини неефективності антигіпертензивної терапії в 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 приймав участь у обстеженні пацієнтів, особисто автором здійснені статистична обробка і аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ УНІФІКОВАНОГО ПОКРОКОВОГО АЛГОРИТМУ ЛІКУВАННЯ ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

4.1. Аналіз результатів застосування покрокового алгоритму антигіпертензивної терапії для контролю офісного і домашнього АТ у хворих з неускладненою АГ

Через 6 місяців лікування дослідження закінчили 443 (88,4 %) з 501 пацієнта, залученого в дослідження, у 12 з них дані вимірювання домашнього АТ були наявні не на всіх етапах дослідження. Відмовилися від участі в дослідженні 58 осіб. Відмова була спричинена побічною дією препаратів у 20 випадках, зокрема шкірними алергічними реакціями у 4 (0,8 %) пацієнтів, сухим кашлем – у 5 (1 %) пацієнтів, периферичними набряками – у 11 (1,8 %) пацієнтів. Втратили зв'язок з лікарями 38 пацієнтів.

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів, які закінчили дослідження та в яких були наявні дані щодо офісного і домашнього АТ на всіх його етапах (n=431), наведена у табл. 4.1.1. Як можна побачити з даних таблиці, 389 (77,6 %) пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, були віком понад 45 років та майже половина з них (206 (47,8 %)) – віком понад 60 років. Кількість жінок та чоловіків була зіставною. Тільки у 7,4 % хворих ІМТ відповідав нормі, в той час як 45,5 % осіб мали надлишкову масу тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²), а 47,1 % – ожиріння (ІМТ $\geq$ 30). Абдомінальний тип ожиріння виявлено в 76,7 % чоловіків та 91 % жінок. На ЦД 2-го типу страждали 16,5 % пацієнтів, на стабільну стенокардію – 27,1 %. Обтяжену

щодо ССЗ спадковість мали 33,4 % пацієнтів, 19,3 % осіб курили. Рівень глюкози крові перевищував 6,1 ммоль/л у 15,2 % хворих. Гіперхолестеринемію ($\text{ЗХС} \geq 4,5$ ммоль/л) встановлено в більшості (87,5 %) осіб. ШКФ була меншою 90 мл / (хв · 1,73 м²) в 45,8 % хворих.

Таблиця 4.1.1

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів, які закінчили дослідження (n=431)

Показник	Величина показника
Вік, років	57,3±9,5
Вік ≥ 60 років	206 (47,8 %)
Чоловіки	197 (45,7 %)
ІМТ, кг/м ² (n=418)	30,4±4,6*
ІМТ < 25,0 кг/м ²	33 (7,9 %)
ІМТ 25,0–29,9 кг/м ²	190 (44,2 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	195 (46,7 %)
Окружність талії, см	96,4±12,9
Окружність талії в чоловіків >94 см	151 (76,7 %)
Окружність талії в жінок > 80 см	213 (91 %)
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	165,6±14,1
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,9±9,6
АГ 1-го ступеня	97 (22,5 %)
АГ 2-го ступеня	239 (55,5 %)
АГ 3-го ступеня	95 (22,0 %)
Вихідна офісна ЧСС у спокої, за 1 хв	75,0±9,6
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	117 (27,1 %)
ЦД 2-го типу	71 (16,5 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	144 (33,4 %)
Курці	83 (19,3 %)
ЗХС, ммоль/л	5,9±1,2
ЗХС > 4,5 ммоль/л	377 (87,5 %)
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	96,5±26,2

Примітка: дані щодо величини ІМТ визначені в 418 (97 %) хворого.

На момент залучення в дослідження з 431 пацієнта 74 (17,2 %) не лікували АГ медикаментозно, 357 (82,8 %) приймали антигіпертензивні препарати, але АТ у них перевищував цільові величини. САТ становив у середньому 165,8±0,7 мм рт. ст., ДАТ – 97,2±0,5 мм рт. ст. У 332 (77,5 %)

хворих АГ був більше 160/100 мм рт. ст. (АГ 2-го ступеня), а в 95 (22 %) з них – більше 180/110 мм рт. ст. (АГ 3-го ступеня).

З 431 пацієнта, дані яких були наявні на завершальному етапі лікування, 357 (82,8 %) осіб лікували АГ упродовж не менше ніж 1 місяць до залучення в дослідження. Більшості з них – 268 (75,1 %) – було призначено комбіновану терапію, зокрема у 107 (30 %) випадках – трьома препаратами. Докладні дані щодо медикаментозної терапії представлено в табл. 4.1.2. Як видно з її даних, найчастіше (74,5 %) хворі приймали інгібітори АПФ, на другому місці (54,1 %) – β -АБ. Слід відзначити, що в пацієнтів із супутньою стабільною стенокардією (27,1 %), вони використовувалися також з антиангінальною метою.

Таблиця 4.1.2

Медикаментозна терапія пацієнтів, які отримували антигіпертензивне лікування до залучення в дослідження (n=357)

Терапія	Кількість пацієнтів, n (%)
β -АБ	193 (54,1 %)
БРА	50 (14,0 %)
Інгібітори АПФ	266 (74,5 %)
БКК	76 (21,3 %)
Діуретичні засоби	149 (41,7 %)
Ліпідознижувальні препарати	124 (34,7 %)
Атитромбоцитарні препарати	209 (58,6 %)
Пероральні цукрознижувальні препарати	28 (7,8 %)

Як можна побачити з даних табл. 4.1.3, середні рівні САТ і ДАТ статистично значуще знижувалися порівняно з вихідним значенням упродовж усього періоду спостереження. Середнє зниження САТ на заключному етапі дослідження становило ($34,6 \pm 14,7$) мм рт. ст., а ДАТ – ($17,8 \pm 10,7$) мм рт. ст. у всіх пацієнтів та ($50,1 \pm 15,9$) і ($27,3 \pm 9,4$) мм рт. ст. відповідно в пацієнтів з АГ 3-го ступеня (усі $P < 0,001$ порівняно з вихідним АТ).

З динаміки змін домашнього АТ (табл. 4.1.4) видно, що впродовж усього періоду спостереження відбувалося зниження величин домашнього САТ і ДАТ порівняно з такими на початковому етапі. За 6 місяців лікування величина САТ за даними домашнього визначення АТ зменшилася на $(19,5 \pm 14,9)$ мм рт. ст., а ДАТ – на $(10,1 \pm 9,6)$ мм рт. ст.

Таблиця 4.1.3

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження

Період дослідження	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Початок дослідження	$165,6 \pm 14,1$	$96,9 \pm 9,6$
7 діб	$150,9 \pm 16,4^*$	$89,3 \pm 9,8^*$
1 місяць	$142,0 \pm 14,1^*$	$84,1 \pm 8,7^*$
2 місяці	$136,4 \pm 12,0^*$	$82,1 \pm 8,5^*$
3 місяці	$133,0 \pm 10,8^{**}$	$79,9 \pm 7,8^{**}$
6 місяців	$131,0 \pm 9,4^{**}$	$79,3 \pm 7,1^{**}$

Примітка: різниця щодо вихідної величини АТ статистично значуща:

* $P < 0,001$; ** $P < 0,0001$.

Таблиця 4.1.4

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження

Період дослідження	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
7 діб	$148,8 \pm 16,0$	$88,1 \pm 10,1$
1 місяць	$139,2 \pm 14,0^*$	$82,8 \pm 9,3^*$
2 місяці	$134,5 \pm 11,2^*$	$80,8 \pm 8,7^*$
3 місяці	$131,3 \pm 10,3^*$	$79,1 \pm 7,8^*$
6 місяців	$129,4 \pm 8,3^{**}$	$77,9 \pm 7,2^{**}$

Примітка: різниця щодо величини АТ через 7 діб лікування статистично значуща: * $P < 0,001$; ** $P < 0,0001$.

Початок антигіпертензивного лікування в рамках дослідження привів до нормалізації АТ у 19,9 % хворих уже впродовж 1 тижня. Через 1, 2, 3 місяців частка пацієнтів з офісним АТ $< 140/90$ мм рт. ст. збільшилася до 42,2; 58 та 71,9 % відповідно (рис. 4.1.1).

Через 6 міс спостереження вдалося досягнути ефективного контролю офісного АТ у 82,8 % хворих, у тому числі у 69,9 % пацієнтів з АГ 3-го ступеня на початку дослідження та контролю домашнього АТ в 65,9%

пацієнтів. Впродовж усього періоду лікування контроль домашнього АТ був гіршим за такий оісного (рис. 4.1.1).

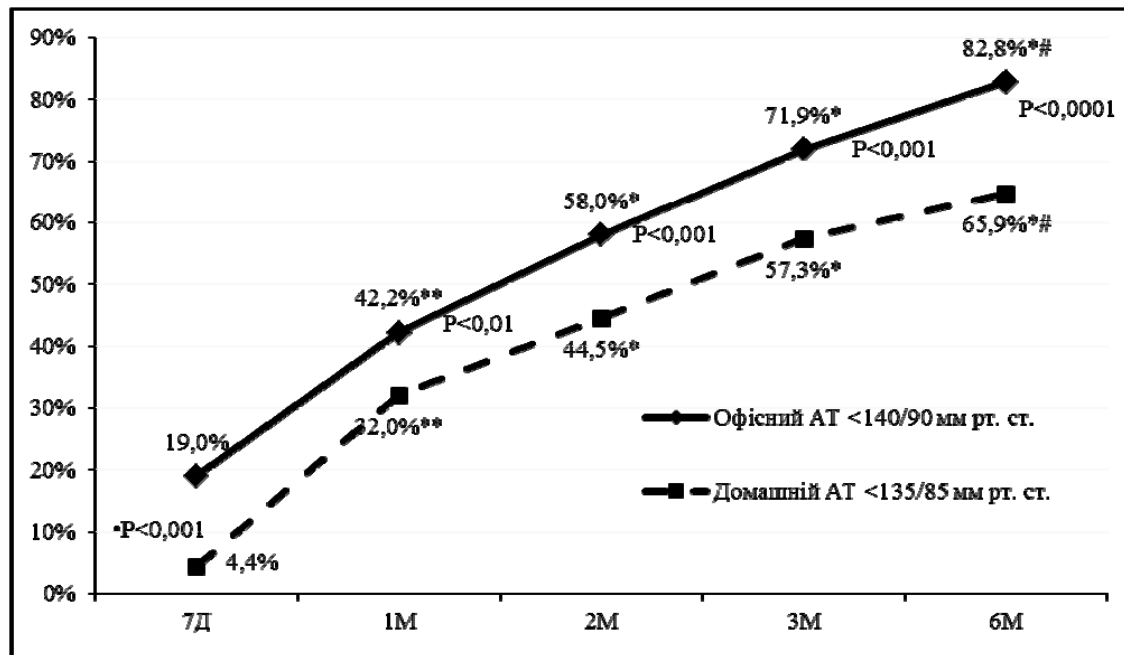


Рис. 4.1.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, у тому числі хворих з вихідним АТ >180/110 мм рт. ст., у динаміці спостереження
Примітка: різниця щодо частки хворих через 7 діб лікування статистично значуща: * P<0,05; # P<0,001.

Одночасного контролю як офісного, так і домашнього АТ наприкінці дослідження досягнуто в 63,1 % пацієнтів (рис. 4.1.2). У 19,7 % хворих із цільовим рівнем офісного АТ виявлено масковану АГ, тобто АТ за даними самостійного домашнього вимірювання перевищував 135/85 мм рт. ст. У той же час 2,8 % пацієнтів на завершальному етапі дослідження мали АГ з ефектом «білого халата», оскільки в них зафіксовано тільки підвищення офісного АТ при нормальному рівні домашнього АТ.

Слід зауважити, що частота виявлення АГ з ефектом «білого халата» та маскованої неконтрольованої АГ з 2-го візиту до останнього суттєво не змінювалася, незважаючи на прогресивне зменшення частки пацієнтів з неконтрольованою АГ та збільшенням кількості хворих з цільовим офісним та нормальним домашнім АТ.

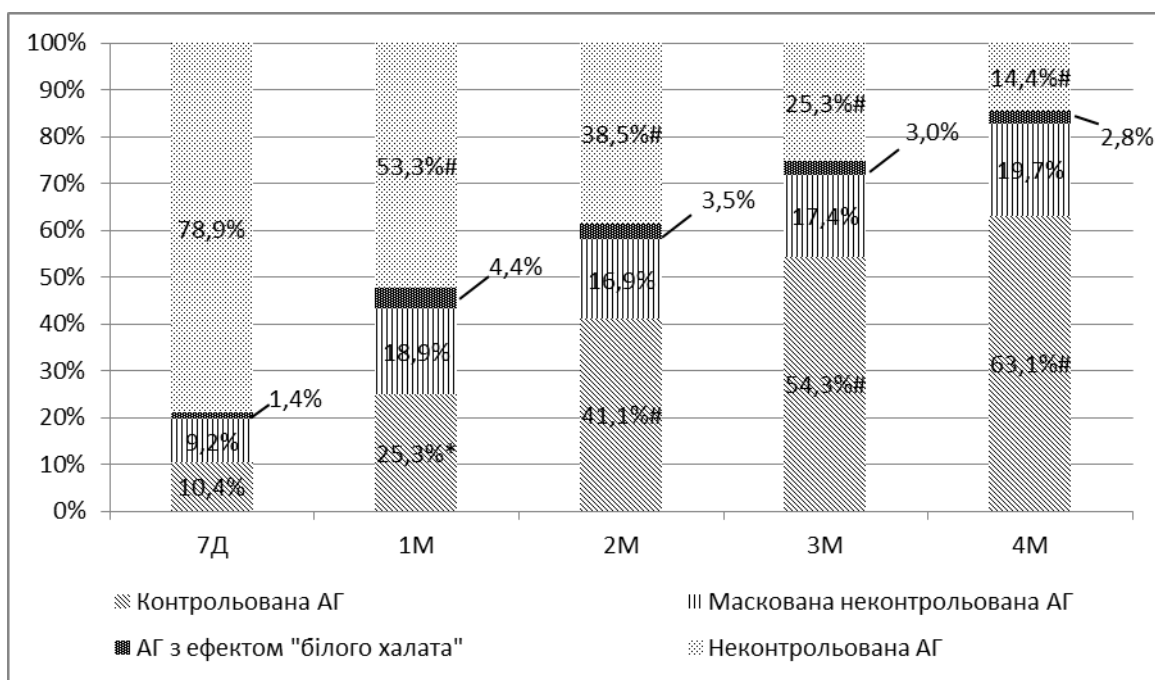


Рис. 4.1.2. Динаміка розподілу хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного та рекомендованого домашнього АТ

Примітка: різниця щодо частки хворих через 7 діб лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; # $P < 0,001$.

На завершальному етапі дослідження в 246 (57,1 %) пацієнтів зниження АТ було досягнуто призначенням тільки фіксованої комбінації, зокрема в максимальній дозі 10/10 мг 174 (40,4 %) пацієнтам. У 129 (29,9 %) випадків додатково призначено індапамід-ретард, а 56 (13 %) хворих потребували застосування 4 та більше препаратів.

Аналіз прихильності до лікування 357 хворих, котрі отримували антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження, продемонстрував, що більшість із них – 181 (50,7 %) – мали низьку прихильність (табл. 4.1.5). Упродовж 6 місяців спостереження частка хворих із високим рівнем комплаєнсу зросла з 25,8 до 49,9 % ($P < 0,001$), а з помірним – з 23,5 до 43,1 % ($P < 0,01$) за рахунок суттєвого зменшення кількості хворих з низькою прихильністю до 7 % ($P < 0,001$).

Таблиця 4.1.5**Динаміка змін прихильності хворих до лікування (n=357)**

Прихильність	На початку дослідження	У кінці дослідження	P
Висока	92 (25,8 %)	178 (49,9 %)	<0,001
Помірна	84 (23,5 %)	154 (43,1 %)	<0,01
Низька	181 (50,7 %)	25 (7 %)	<0,001

Побічні реакції зафіксовано у 24 (5,5 %) пацієнтів, що брали участь у дослідженні. Як було вказано раніше, у 5 (1,1 %) випадках сухий кашель, у 4 (0,9 %) алергійні реакції та у 11 (2,5 %) розвиток периферичних набряків спричинили вилучення пацієнтів з дослідження. Окрім того, у 2 (0,4 %) пацієнтів реєстрували тахікардію та в 1 (0,2 %) – слабкість.

Комплекс лікувальних і організаційних заходів, який ми пропонуємо, поєднує спрощений покроковий алгоритм лікування АГ, створений за сучасними рекомендаціями, на базі призначення низькодозової фіксованої комбінації БКК і інгібітора АПФ, подальше додавання за потребою діуретичного засобу і препаратів інших терапевтичних груп разом із коректним контролем домашнього АТ за допомогою осцилометричного приладу з індивідуально підбраною манжетою. Такий підхід до лікування хворих з неускладненою АГ надає змогу в реальній амбулаторній практиці лікарів-кардіологів через 6 місяців лікування досягти цільового рівня офісного АТ у 82,8 %, контролю офісного й домашнього АТ разом – у 63,1 % випадках, зокрема завдяки підвищенню частоти високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування за даними анкети до 93 %, або на 43,7 % вище від вихідної.

4.2. Порівняльний аналіз ефективності уніфікованого покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування у хворих з неускладненою АГ залежно від вихідного рівня АТ

За даними дослідження BP-CARE, контролю АТ у пацієнтів з АГ 3-го ступеня вдається досягти в меншій кількості випадків, ніж у хворих на АГ 1-

го та 2-го ступеня [43]. До того ж пацієнти, в котрих АТ перевищує 180/110 мм рт. ст., за визначенням Європейського товариства кардіологів, у будь-якому випадку належать до групи високого ризику щодо виникнення серцево-судинних подій і тому потребують особливої уваги з боку системи охорони здоров'я [60].

За результатами обстеження на 1-му візиті 93 (21,6 %) пацієнти з АГ 3-го ступеня (САТ $\geq$ 180 мм рт. ст. та/або ДАТ $\geq$ 110 мм рт. ст.) увійшли у 1-шу групу, а 338 (78,4 %) пацієнтів з АГ 1–2-го ступеня – у 2-гу. Аналіз клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих обох груп довів їхню зіставність за віком, ІМТ, частотою виявлення супутніх ІХС, ЦД 2-го типу і уражень органів-мішеней, а також кількості курців (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від ступеня АГ на початку дослідження

Показник	Хворі з АГ 3 (n=93)	Хворі з АГ 1-2 (n=338)
Вік, років	58,5 $\pm$ 8,6	56,5 $\pm$ 9,7
Чоловіки	54 (58,3 %)*	191 (40,5 %)
ІМТ, кг/м ² #	30,5 $\pm$ 4,5	30,4 $\pm$ 3,9
ІМТ $\geq$ 30,0 кг/м ² #	40 (51,6 %)	155 (45,9 %)
Вихідна офісна ЧСС у спокої, за 1 хв	78,0 $\pm$ 9,2	72,0 $\pm$ 9,8
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	29 (31,2 %)	88 (26 %)
ЦД 2-го типу	14 (15,1 %)	57 (16,9 %)
ЗХС, ммоль/л	6,2 $\pm$ 1,1	5,9 $\pm$ 1,1
Глюкоза натще, ммоль/л	5,2 $\pm$ 1,1	5,3 $\pm$ 1,3
ШКФ, мл / (хв $\cdot$ 1,73 м ²)	97,6 $\pm$ 23,2	95,9 $\pm$ 21,3
Куріння	22 (23,6 %)	61 (18,1 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М $\pm$ SD. Різниця щодо показника 2-ї групи статистично значуща: * P<0,05. #Дані щодо величини ІМТ визначені в 90 (96,8 %) хворих з АГ 3-го ступеня та 328 (97%) хворих з АГ 1-го і 2-го ступеня.

Однак, у нашому дослідженні серед пацієнтів 1-ї групи чоловіків виявилось статистично значуще більше (P<0,05; табл. 4.2.1). Групи також не

відрізнялися за кількістю осіб, що лікувалися раніше (84 (90,3 %) та 273 (80,8 %) відповідно).

Статистично значуще зниження середніх величин САТ і ДАТ у хворих обох груп, яке відбулося вже через тиждень лікування, продовжувалося на 3-му, 4-му та 5-му візитах, тобто до 3-го місяця спостереження (табл. 4.2.2). Через 6 місяців середні САТ і ДАТ суттєво не відрізнялися від результатів попереднього візиту (через 3 місяці) в обох групах. У пацієнтів 1-ї групи середні САТ і ДАТ статистично значуще перевищували такі в пацієнтів 2-ї групи впродовж усього часу дослідження. Слід зауважити, що в 2-й групі їхні величини стали нижчими за цільовий рівень через 1 місяць лікування, в той час як в 1-й групі – тільки через 3 місяці (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.2

Динаміка середніх величин САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження залежно від вихідного ступеня АГ

Період дослідження	АГ 3-го ступеня (n=93)		АГ 1–2 ступеня (n=338)	
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
На початку	184,1±14,0*	106,8±9,9*	160,7±13,5	94,6±9,4
7 діб	162,9±12,7#*^	94,0±9,0#*^	147,5±11,8#^	87,7±8,5#^
1 міс	150,1±11,7#*^	87,2±8,7#*^	140,0±10,7#^	83,1±7,4#^
2 міс	142,0±11,3##*^	83,8±8,0##*^	134,7±10,6##^	84,0±7,0##^
3 міс	137,4±10,2##*^^	81,5±7,0##*^^	131,7±9,5##^	79,2±7,4##^
6 міс	134,0±9,1##**	80,5±6,8##**	130,1±8,5##	78,8±6,4##

Примітки: різниця щодо рівня АТ через 7 діб лікування статистично значуща: # $P<0,01$; ## $P<0,001$. Різниця щодо рівня АТ у хворих з АГ 1–2 ступеня статистично значуща: * $P<0,001$; ** $P<0,05$. Різниця щодо рівня АТ на попередньому візиті статистично значуща: ^ $P<0,01$; ^^ $P<0,05$.

Як можна побачити з даних рис. 4.2.1, упродовж усього періоду спостереження частота досягнення цільового рівня офісного АТ у пацієнтів з АГ 3-го ступеня залишалася статистично значуще меншою, ніж у хворих на АГ 1-го та 2-го ступеня і через 6 місяців становила відповідно 69,9 та 86,4 %

(усі $P < 0,01$). Слід зауважити, що в 2-й групі частка пацієнтів з цільовим АТ уже через 1 місяць перевищила 50 % та статистично значуще зростала на кожному наступному візиті (усі $P < 0,01$). У 1-й групі збільшення кількості пацієнтів з адекватним контролем АТ у той самий термін не відзначено. Воно відбулося тільки через 2 місяці й продовжувалося в подальшому (усі $P < 0,01$).

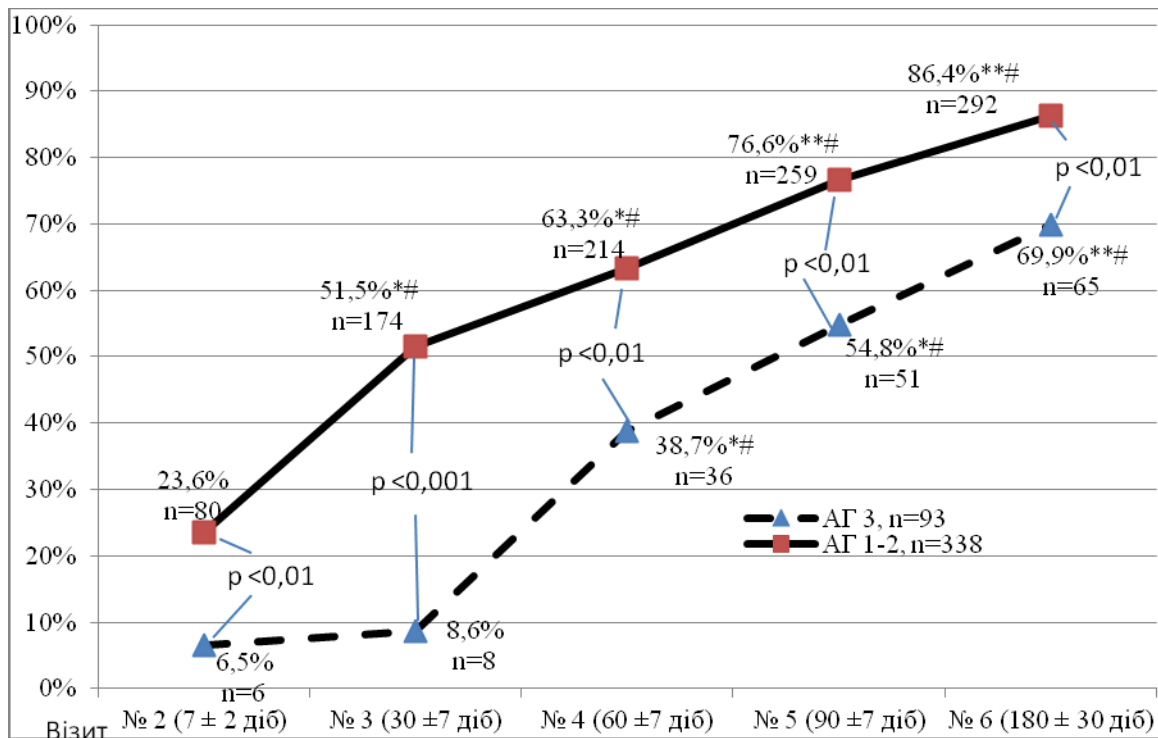


Рис. 4.2.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, залежно від вихідного ступеня АГ, у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів з цільовим офісним АТ на 2-му візиті статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів з цільовим офісним АТ на попередньому візиті статистично значуща: # $P < 0,01$.

Наприкінці дослідження в статистично значуще меншій кількості хворих 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї групи вдалося досягнути одночасного контролю офісного та домашнього АТ (48,4 та 67,2 % відповідно, $P < 0,01$; рис. 4.2.2). Частка хворих, в яких офісний і домашній АТ перевищували цільові значення, навпаки, у 1-й групі була більшою (26,9 та 10,2 % відповідно, $P < 0,01$; див. рис. 4.2.2). Водночас частота виявлення

маскованої АГ та АГ «білого халата» в пацієнтів з АГ 3-го та АГ 1–2-го ступенів була зіставною (усі $P > 0,05$; див. рис. 4.2.2).

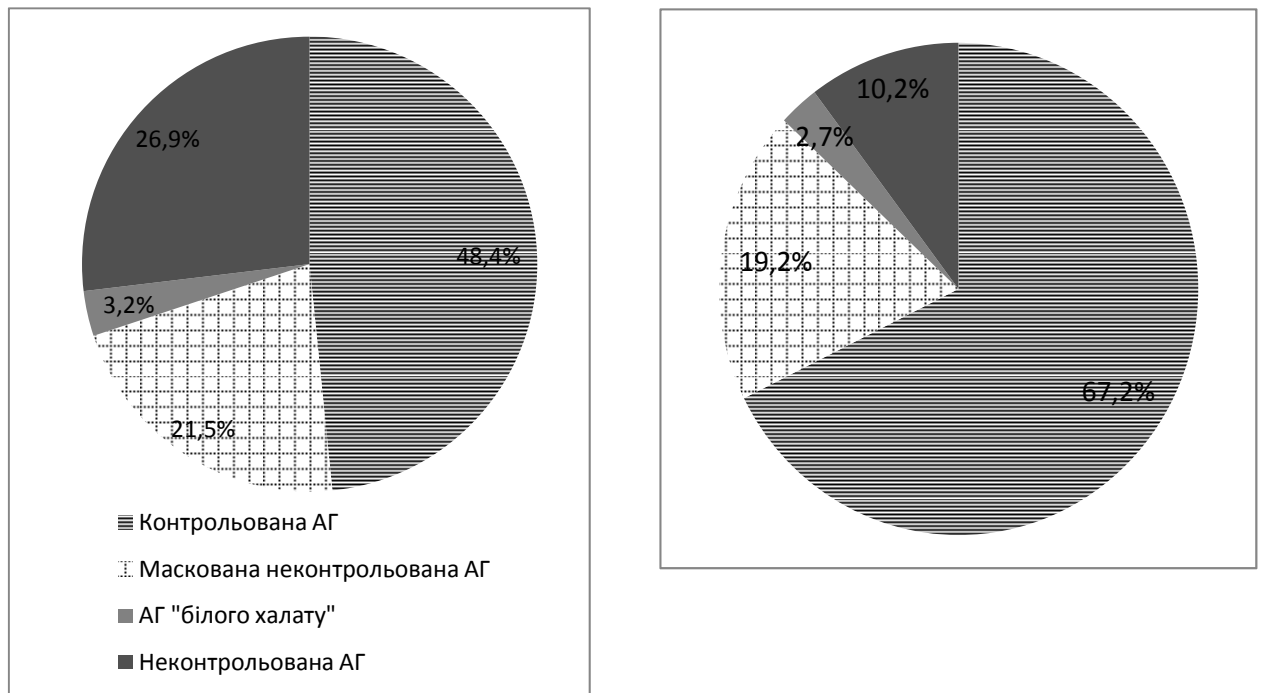


Рис. 4.2.2. Розподіл хворих 1-ї (А) та 2-ї (Б) груп за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного та рекомендованого рівня домашнього АТ

Примітка: різниця щодо частки хворих у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

Для зниження АТ на завершальному етапі дослідження більшості (62,4 %) пацієнтів 1-ї групи призначили 3 або 4 препарати, в той час як у 2-й групі результат частіше був досягнутий за допомогою застосування тільки фіксованої медикаментозної комбінації (усі $P < 0,01$; табл. 4.2.3).

Її, без додавання 3-го та 4-го препаратів, також частіше використовували у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи ($P < 0,01$). Пацієнти з АГ 3-го ступеня порівняно з такими з АГ 1–2-го ступеня через 6

місяців лікування в більшій кількості випадків отримували терапію 4 препаратами ($P<0,01$).

Таблиця 4.2.3

Розподіл хворих з різним вихідним ступенем АГ залежно від кількості призначених препаратів через 6 місяців лікування

Терапія	АГ 3-го ступеня (n=93)	АГ 1–2-го ступеня (n=338)
Фіксована медикаментозна комбінація	35 (37,6 %)*	211 (62,4 %)
3 препарати	35 (37,6 %)	94 (27,8 %)
4 препарати	23 (24,8 %)*	33 (9,8 %)

Примітка: різниця щодо частоти призначення у хворих з АГ 1–2-го ступеня статистично значуща: * $P<0,01$.

Під час аналізу динаміки призначення різних доз фіксованої медикаментозної комбінації впродовж усього періоду спостереження встановлено, що її мінімальну дозу (5/5 мг) хворим 1-ї групи від початку лікування призначали з меншою частотою, ніж хворим 2-ї ($P<0,01$; табл. 4.2.4). У пацієнтів обох груп частота застосування зазначеної дози препарату статистично значуще знизилася на 2-му візиті ($P<0,01$) і в подальшому залишалася фактично незмінною.

Максимальну дозу (10/10 мг), навпаки, пацієнтам 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї на всіх візитах призначали в більшій кількості випадків ($P<0,01$; табл. 4.2.4). Частота її застосування зросла на 2-му візиті ($P<0,01$) і суттєво не змінилася, як через 1 місяць, так і до кінця періоду спостереження.

Таблиця 4.2.4

Динаміка призначення фіксованої медикаментозної комбінації залежно від вихідного ступеня АГ

Доза фіксованої медикаментозної комбінації	Група	На початку дослідження	Через 7 діб	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 3 місяці	Через 6 місяців
5/5 мг	АГ 3-го ступеня (n=93)	24 (25,8 %)*	10 (10,8 %) # *	9 (9,7 %) #*	8 (8,6 %) #*	7 (7,5 %) #*	7 (7,5 %) #*
	АГ 1–2-го ступеня (n=338)	177 (52,5 %)	121 (35,8 %) #	104 (30,8 %) #	104 (30,8 %) #	102 (30,2 %) #	97 (28,7 %) #
5/10 мг	АГ 3-го ступеня (n=93)	8 (8,6 %)	11 (11,8 %)	6 (6,4 %)	4 (4,3 %)	5 (5,4 %)	5 (5,4 %)
	АГ 1–2-го ступеня (n=338)	16 (4,7 %)	26 (7,7 %)	13 (3,8 %)	13 (3,8 %)	12 (3,6 %)	20 (5,9 %)
10/5 мг	АГ 3-го ступеня (n=93)	25 (26,9 %)	23 (24,7 %)	18 (19,4 %)*	19 (20,4 %)	19 (20,4 %)	19 (20,4 %)*
	Хворі з АГ 1-2 (n=338)	79 (23,4 %)	103 (30,5 %)	112 (33,2 %) #	103 (30,5 %)	103 (30,5 %)	109 (32,3 %) #
10/10 мг	АГ 3-го ступеня (n=93)	36 (38,7 %)*	49 (52,7 %)*	60 (64,5 %) #*	62 (66,7 %) #*	62 (66,7 %) #*	62 (66,7 %) #*
	АГ 1–2-го ступеня (n=338)	66 (19,5 %)	88 (26 %)	109 (32,2 %) #	118 (34,8 %) #	121 (35,7 %) #	122 (36,1 %) #

Примітки: різниця щодо частоти призначення такої дози на 1-му візиті статистично значуща : # $P < 0,01$. Різниця щодо частоти призначення такої дози в 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

Визначення рівня прихильності до лікування в 84 пацієнтів 1-ї та 273 пацієнтів 2-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, дозволило встановити, що в обох групах частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася, а з низьким рівнем зменшилася (усі $P < 0,01$; табл. 4.2.5). Сукупна кількість хворих з високим та помірним рівнем прихильності у 1-й групі порівняно з 2-ю на початковому та заключному етапі дослідження суттєво не відрізнялася (53,6 % проти 48 % та 97,6 % проти 91,6 % відповідно, $P > 0,05$). Слід, однак, зауважити, що серед хворих з АГ 3-го ступеня високу прихильність до лікування впродовж усього дослідження реєстрували частіше ($P < 0,05$; табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Динаміка прихильності хворих до лікування, залежно від вихідного ступеня АГ

Прихильність	АГ 3-го ступеня (n=84)		АГ 1–2-го ступеня (n=273)	
	На початку дослідження	У кінці дослідження	На початку дослідження	У кінці дослідження
Висока	30 (35,7 %) #	50 (59,5 %) #*	62 (22,7 %)	128 (46,9 %) *
Помірна	15 (17,9 %)	32 (38,1 %) *	69 (25,3 %)	122 (44,7 %) *
Низька	39 (46,4 %)	2 (2,4 %) *	142 (52 %)	23 (8,4 %) *

Примітки: різниця щодо рівня прихильності у хворих 2-ї групи статистично значуща: # $P < 0,05$. Різниця щодо вихідного рівня прихильності в осіб тієї ж групи статистично значуща: * $P < 0,01$.

Застосування у хворих з неускладненою АГ покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації БКК і інгібітора АПФ разом з контролем домашнього АТ в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дозволило досягнути через 6 місяців лікування цільового рівня офісного АТ у 69,9 % пацієнтів з АГ 3-го ступеня та в 86,4 % – з АГ 1–2-го ступеня, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ до нормального рівня ($\leq 135/85$ мм рт. ст.) в 48,4 та 67,2 % випадків відповідно. Такий підхід є

ефективним щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від початкового рівня підвищення АТ та забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування за даними анкети X. Girerd у 97,6 % хворих з АГ 3-го ступеня та в 91,6 % пацієнтів з АГ 1–2-го ступеня.

4.3. Гендерні відмінності у забезпеченні контролю офісного та домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці

Усього до дослідження залучили 233 (54,2 %) жінок, які становили 1-шу групу та 197 (45,8 %) чоловіків, котрі увійшли у 2-гу. Аналіз клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих обох груп довів їхню зіставність за частотою супутніх стабільної стенокардії напруження I–II ФК, ЦД 2-го типу, рівнем глюкози крові та ЗХС, а також ЧСС у спокої (усі $P > 0,05$; табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою АГ залежно від статі

Показник	Жінки (n=233)	Чоловіки (n=197)
Вік, років	59,2±8,6**	56,1±7,7
Окружність талії (жінки > 80 см, чоловіки > 94 см)	213 (91,4 %)**	22 (67,5 %)
ІМТ, кг/м ² ^	30,9±2,3*	29,9±2,3
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ² ^	135 (59,7 %)**	75 (39,1 %)
ЧСС у спокої, за 1 хв	75,2±7,7	74,7±7,8
Стабільна стенокардія I–II ФК	68 (34,5 %)	59 (29,9 %)
ЦД 2-го типу	44 (18,9 %)	26 (13,2 %)
АГ 3-го ступеня	40 (17,2 %)*	52 (26,4 %)
ЗХС, ммоль/л	5,9±2,1	6±2,1
Глюкоза натще, ммоль/л	5,3±1,1	5,2±2,1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	88,3±18,6***	106,4±12,0
Куріння	16 (6,7 %)**	69 (35 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	36 (15,5 %)**	65 (33 %)

Примітки: різниця щодо величини показника в чоловіків статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$. ^ ІМТ визначали для 226 жінок та 192 чоловіків.

Жінки, порівняно з чоловіками, були старшими за віком ($P<0,01$), відрізнялися більшим ІМТ ($P<0,05$) та частотою абдомінального ожиріння ($P<0,001$), нижчою ШКФ ($P<0,001$; табл. 4.3.1). Водночас серед чоловіків виявлено більшу кількість курців ($P<0,001$), осіб з АГ 3-го ступеня ($P<0,05$) та з обтяженим щодо ССЗ сімейним анамнезом ($P<0,01$; табл. 4.3.1). Кількість осіб, що не лікували АГ раніше, в групі жінок була меншою: 34 (14,6 %) проти 44 (22,3 %) відповідно ($P<0,05$).

Як видно з даних табл. 4.3.2, статистично значуще зниження середніх величин офісного САТ і ДАТ як у чоловіків, так і в жінок відбулося вже через тиждень лікування. Зниження рівнів офісного та домашнього систолічного і діастолічного АТ в обох групах продовжувалося протягом усього терміну спостереження (табл. 4.3.2; табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.2

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ упродовж 6 місяців лікування залежно від статі

Період дослідження	Жінки (n=233)		Чоловіки (n=197)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
На початку	164,3±13,9	95,9±10,7	167,3±13,0*	98,6±9,7*
7 діб	149,2±13,0###	88,1±9,6###	152,9±11,2*###	91,3±9,7**###
1 міс	140,1±10,9##	82,8±9,6##	144,1±10,0*##	85,9±8,6**##
2 міс	134,7±10,8##	81±8,5#	138,1±9,9*##	83,5±8,6**##
3 міс	131,4±9,7#	79,5±8,8	134,5±8,8*##	80,8±7,6*#
6 міс	129,6±8,6#	78,4±7,4#	132,0±7,7*#	80,3±7,5*

Примітки: різниця щодо рівня АТ на попередньому візиті статистично значуща: # $P<0,05$; ## $P<0,01$; ### $P<0,001$. Різниця щодо рівня АТ у жінок на тому ж візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Слід, однак зауважити, що в чоловіків середні САТ і ДАТ статистично значуще перевищували такі в жінок від початку дослідження та впродовж

усього часу його проведення, як для офісного, так і для домашнього АТ (табл. 4.3.2, табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження залежно від статі

Період дослідження	Жінки (n=233)		Чоловіки (n=197)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
7 діб	147,5±13,1	87,0±9,7	150,6±13,2*	89,9±9,7*
1 міс	137,2±11,9####	81,1±9,6####	141,6±12,0*####	84,9±9,7*##
2 міс	132,9±10,8##	79,7±8,6#	136,3±10,8***##	82,4±8,7***#
3 міс	129,8±9,7#	78,2±7,5	132,8±9,7***##	80,3±7,6*#
6 міс	127,8±8,5#	77,2±7,5	130,8±8,6***#	78,9±7,5*

Примітки: різниця щодо рівня АТ на попередньому візиті статистично значуща: # $P<0,05$; ## $P<0,01$; ### $P<0,001$. Різниця щодо рівня АТ в жінок на тому ж візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$.

Як можна побачити з даних рис. 4.3.1 і 4.3.2, упродовж усього періоду спостереження частота досягнення цільового офісного та нормального рівня домашнього АТ у чоловіків залишалася статистично значуще меншою, ніж у жінок, і через 6 місяців становила відповідно 73,6 % проти 88,4 % 55,8 % та проти 76,8 % (усі $P<0,01$).

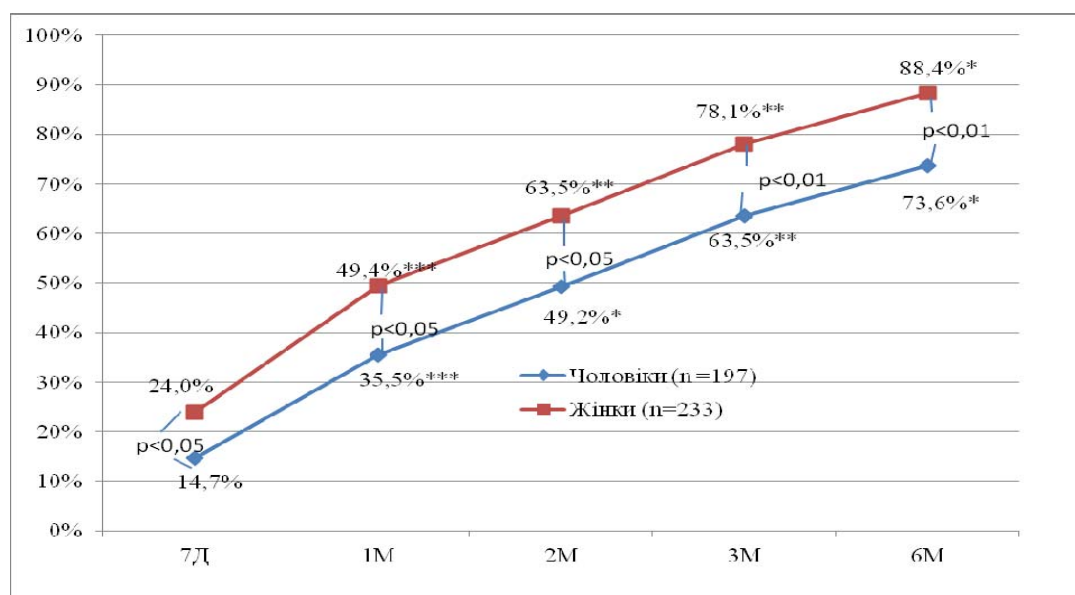


Рис. 4.3.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, залежно від статі, в динаміці спостереження

Примітка: різниця щодо частки хворих з цільовим офісним АТ на попередньому візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Слід також зауважити, що в групі жінок частка пацієнтів з цільовим рівнем АТ вже через 1 місяць сягала майже 50 % тоді, як у групі чоловіків це відбулося тільки через 2 місяці. В обох групах кількість осіб з адекватним контролем офісного і домашнього АТ статистично значуще зростала на кожному наступному візиті (див. рис. 4.3.1).

Наприкінці дослідження в статистично значуще меншій кількості чоловіків порівняно з жінками вдалося досягнути одночасного контролю офісного та домашнього АТ (72,5 та 52,8 % відповідно, $P<0,01$; табл. 4.3.4).

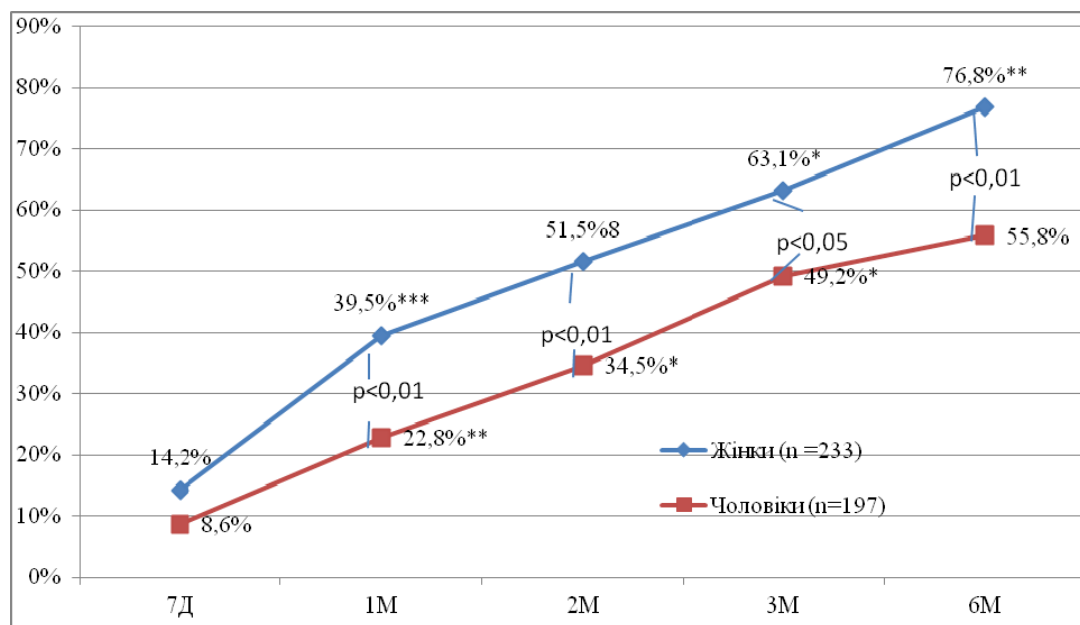


Рис. 4.3.2. Частка хворих з нормальним рівнем домашнього АТ, залежно від статі, в динаміці спостереження

Примітка: різниця щодо частки хворих з рекомендованим рівнем домашнього АТ на попередньому візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Частка жінок, в яких офісний АТ перевищував цільові, а домашній – нормальні значення, навпаки, була меншою (7,3 та 23,4 % відповідно, $P<0,01$;

табл. 4.4.4). Частота виявлення маскованої АГ та АГ «білого халата» в пацієнтів обох груп була зіставною (усі $P > 0,05$; див.табл. 4.3.4).

Таблиця 4.3.4

Розподіл чоловіків та жінок за фенотипом АГ через 6 місяців

Фенотип АГ	Жінки (n =233)	Чоловіки (n=197)
Контрольована АГ	169 (72,5 %)	104 (52,8 %)*
Маскована неконтрольована АГ	37 (15,9 %)	41 (20,8 %)
АГ з ефектом «білого халата»	10 (4,3 %)	6 (3 %)
Неконтрольована АГ	17 (7,3 %)	46 (23,4 %)*

Примітка: різниця щодо частки хворих в групі жінок статистично значуща:

* $P < 0,01$.

Для зниження АТ на завершальному етапі дослідження 3 або 4 препарати призначали у зіставній кількості пацієнтів обох груп, так само як і фіксовану медикаментозну комбінацію (табл. 4.3.5).

Таблиця 4.3.5

Розподіл хворих за кількістю призначених препаратів через 6 місяців лікування залежно від статі

Терапія	Жінки (n =233)	Чоловіки (n=197)
Фіксована медикаментозна комбінація	163(70 %)	134(68 %)
3 препарати	51(21,9 %)	40(20,3 %)
4 препарати	19(8,1 %)	23(11,7 %)

Примітка: усі $P > 0,05$.

Під час аналізу динаміки призначення різних доз фіксованої медикаментозної комбінації впродовж усього періоду спостереження встановлено, що її мінімальну дозу (5/5 мг) у групі жінок від початку лікування застосовували частіше, ніж у групі чоловіків ($P < 0,01$; табл. 4.3.6). Частота застосування зазначеної дози препарату в пацієнтів обох груп протягом часу дослідження залишалася фактично незмінною. Максимальну дозу (10/10 мг), навпаки, на всіх візитах частіше використовували для лікування чоловіків ($P < 0,01$; табл. 4.3.6), в яких частота її застосування зросла на 2-му візиті ($P < 0,01$) і суттєво не змінилася до кінця періоду спостереження.

Таблиця 4.3.6

Динаміка призначення фіксованої медикаментозної комбінації залежно від статі

Доза фіксованої комбінації	Група	Через 7 діб	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 3 місяці	Через 6 місяців
5/5 мг	Жінки	82(35,2 %)	72 (30,9 %)	70 (30 %)	68 (29,2 %)	67 (28,7 %)
	Чоловіки	44 (22,3 %)**	36 (18,3 %)**	35 (17,8 %)*	35 (17,8 %)*	34 (17,3 %)*
5/10 мг	Жінки	19 (8,1 %)	14 (6 %)	13 (5,6 %)	13 (5,6 %)	13 (5,6 %)
	Чоловіки	18 (9,1 %)	9 (4,5 %)	6 (3,0 %)	6 (3,0 %)	7 (3,5 %)
10/5 мг	Жінки	72 (30,9 %)	73 (31,3 %)	73 (31,3 %)	73 (31,3 %)	71 (30,5 %)
	Чоловіки	63 (32 %)	63 (32 %)	60 (30,5 %)	60 (30,5 %)	60 (30,5 %)
10/10 мг	Жінки	60 (25,8 %) #	74 (31,8 %)	77 (33,1 %)	79 (33,9 %)	82 (35,2 %) §
	Чоловіки	72 (36,6 %) * #	89 (45,2 %) * ##	96 (48,7 %) * * ### §	96 (48,7 %) * * ### §	96 (48,7 %) * * ### §

Примітки: різниця щодо частоти призначення дози фіксованої комбінації 5/5 мг на тому ж візиті в тій ж групі статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$. Різниця щодо частоти призначення дози фіксованої комбінації жінкам статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо частоти призначення тієї ж дози фіксованої комбінації на 2-му візиті в тій ж групі. § $P < 0,05$.

Визначення рівня прихильності до лікування в усіх пацієнтів наприкінці дослідження та в 199 жінок і 153 чоловіків, які отримували терапію до залучення в дослідження, дозволило встановити, що в обох групах частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася, а з низьким рівнем – зменшилася (табл. 4.3.7). Сукупна кількість хворих з високим та помірним рівнем прихильності в обох групах на початковому та заключному етапі дослідження була зіставною (49,2 % проти 48,3 % та 94,8 % проти 90,4 % відповідно, $P>0,05$). Слід зауважити, що через 6 місяців кількість жінок з помірною та високою прихильністю була практично однаковою (48,5 % проти 46,3 %, $P>0,05$), а в групі чоловіків частка осіб з високою прихильністю до лікування перевищувала таку з помірною прихильністю (51,8 % проти 38,6 %, $P<0,05$; табл. 4.3.7).

Таблиця 4.3.7

Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від статі

Прихильність	Жінки		Чоловіки	
	На початку дослідження (n=199)	У кінці дослідження (n=233)	На початку дослідження	У кінці дослідження (n=197)
Висока	41 (20,6 %)	113 (48,5 %) **	38 (24,8 %)	102 (51,8 %) **
Помірна	57 (28,6 %)	108 (46,3 %) #*	36 (23,5 %)	76 (38,6 %) *
Низька	101 (50,8 %)	12 (5,2 %) ***	79 (51,6 %)	19 (9,6 %) ***

Примітки: різниця щодо рівня прихильності в чоловіків у той же період дослідження статистично значуща: # $P<0,05$. Різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща * $P<0,01$; ** $P<0,05$; *** $P<0,0001$.

Таким чином, застосування у хворих з неускладненою АГ покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ разом з контролем домашнього АТ в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дозволило досягнути через 6 місяців лікування цільового рівня офісного АТ у 88,4 % жінок та в 73,6 % чоловіків, що супроводжувалося

зниженням домашнього АТ до нормального рівня ($< 135/85$ мм рт. ст.) у 72,5 та 52,8 % випадків відповідно.

Такій підхід ефективний щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від початкового рівня підвищення АТ та забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування за даними анкети X. Girerd у 94,8 % жінок та в 90,4 % чоловіків.

4.4. Оцінка ефективності контролю офісного і домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою АГ різної статі залежно від віку в реальній клінічній практиці

Усього до дослідження залучено 204 (48,5 %) особи віком 60 років та старших, зокрема 78 (18,5 %) чоловіків (1-ша група) та 126 (29,9 %) жінок (2-га група) і 217 (51,5 %) віком менше 60 років, зокрема 115 (27,3 %) чоловіків (3-тя група) та 102 (24,2 %) жінок (4-та група). Клінічну характеристику пацієнтів залежно від віку та статі наведено в табл. 4.4.1.

Таблиця 4.4.1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від віку та статі

Показник	Вік ≥ 60 років		Вік < 60 років	
	Чоловіки (n=78)	Жінки (n=126)	Чоловіки (n=115)	Жінки (n=102)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вік, років	65,7 $\pm$ 4,2	65,8 $\pm$ 4,2	49,6 $\pm$ 6,8	51,1 $\pm$ 6,5
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	24(30,8 %)**	63(50,0 %)	51(44,3 %)	51(50 %)
Середній ІМТ, кг/м ²	29,6 $\pm$ 5,1	30,7 $\pm$ 4,4	30,2 $\pm$ 4,1	31,0 $\pm$ 5,0
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	165,6 $\pm$ 13,6	164,4 $\pm$ 14,7	168,0 $\pm$ 14,4	164,1 $\pm$ 12,67
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	94,9 $\pm$ 10,5####	94,1 $\pm$ 10,2 ###	100,6 $\pm$ 8,3***	97,5 $\pm$ 8,5
Вихідна ЧСС у спокої, за 1 хв	74,5 $\pm$ 11,1	73,9 $\pm$ 8,7##	75,4 $\pm$ 10,2	76,5 $\pm$ 8,4
Стабільна стенокардія напруження І-ІІ ФК	36(46,2 %)	50(39,7 %)	21(18,3 %)	16(15,7 %)

Продовження таблиці 4.4.1.

1	2	3	4	5
ЦД 2-го типу	14(17,9%)	32(25,4%)###	13(11,3%)	12(11,8%)
Куріння	22(28,2%)**	7(5,6%)	45(39,1%)**	8(7,8%)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	17(21,8%)###	38(30,2%)	46(40,0%)	42(41,2%)
Не лікували АГ раніше	6(7,7%)###	8(6,3%)###	39(33,9%)	24(23,5%)
ЗХС, ммоль/л	5,8±1,2	6,1±1,4	6,0±1,3	5,8±1,0
Глюкоза крові, ммоль/л	5,5±1,2	5,4±1,1	5,0±0,8	5,2±1,0
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	93,4±23,5*	78,0±17,0#	114,7±23,5	99,8±23,7

Примітки: різниця щодо показників у жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у осіб тієї ж статі молодшої вікової групи статистично значуща: # $P < 0,02$; ## $P < 0,0$; ### $P < 0,001$.

Як можна побачити з її даних, серед чоловіків старшого віку порівняно з жінками тієї ж вікової групи було менше осіб із ожирінням, вони також мали вищу ШКФ. Середній вихідний ДАТ у молодших чоловіків був вищим за такий у пацієнтів 3 інших груп, а в старших осіб – нижчим, ніж в осіб такої ж статі молодшої вікової групи. Чоловіки обох груп курили частіше, ніж жінки того ж віку. Старші жінки порівняно з молодшими частіше страждали на ЦД 2-го типу, мали меншу вихідну ЧСС у спокої та нижчу ШКФ. Частка хворих, які не лікували АГ раніше, була більшою серед осіб молодшого віку порівняно зі старшими хворими тієї ж статі.

Через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії офісний і домашній АТ статистично значуще знизився у хворих усіх груп. Проте, на початку дослідження в молодших чоловіків, а на завершальному його етапі в чоловіків обох вікових груп, АТ за даними самостійного визначення був вищим за такий у жінок того ж віку (табл. 4.4.2).

Через 6 місяців цільового офісного АТ вдалося досягти в 339 (80,5 %) пацієнтів, рекомендованого рівня домашнього АТ – 277 (65,8 %). Частка осіб із цільовим офісним АТ у чоловіків обох вікових груп становила 73,1 та 73 % відповідно і виявилася меншою за таку в жінок (85,7 та 88,2 % відповідно; $P < 0,03$; рис. 4.4.1).

Таблиця 4.4.2

Динаміка змін офісного і домашнього АТ залежно від віку і статі

	АТ, мм рт. ст.	Вік ≥ 60 років		Вік < 60 років	
		Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
7 днів	Офісний САТ	151,6 $\pm$ 15,6	149,2 $\pm$ 16,3	154,5 $\pm$ 17,4	149,3 $\pm$ 15,6
	Офісний ДАТ	89,9 $\pm$ 9,8****	86,2 $\pm$ 9,5	92,6 $\pm$ 9,7***	89,2 $\pm$ 9,1##
	Домашній САТ	149,2 $\pm$ 16,0	147,8 $\pm$ 16,3	152,1 $\pm$ 15,4*	147,0 $\pm$ 16,6
	Домашній ДАТ	87,8 $\pm$ 9,8	85,0 $\pm$ 10,2	91,3 $\pm$ 9,7* ##	88,1 $\pm$ 10,1#
1 місяць	Офісний САТ	144,0 $\pm$ 13,3**	140,6 $\pm$ 14,7	144,5 $\pm$ 13,9	140,1 $\pm$ 13,9
	Офісний ДАТ	84,9 $\pm$ 8,4**	81,4 $\pm$ 8,8	86,6 $\pm$ 8,4***	83,6 $\pm$ 8,4#
	Домашній САТ	140,1 $\pm$ 13,1	138,0 $\pm$ 15,0	143,0 $\pm$ 13,5****	136,4 $\pm$ 13,5
	Домашній ДАТ	83,1 $\pm$ 9,0 *	80,1 $\pm$ 9,0	86,2 $\pm$ 9,0****	81,7 $\pm$ 9,0
6 місяців	Офісний САТ	131,6 $\pm$ 9,6	130,1 $\pm$ 8,9	132,3 $\pm$ 9,6	130,0 $\pm$ 9,0
	Офісний ДАТ	78,7 $\pm$ 6,8	77,4 $\pm$ 6,6	81,1 $\pm$ 7,7 #	79,6 $\pm$ 6,4#
	Домашній САТ	130,1 $\pm$ 8,9 *	127,9 $\pm$ 8,1	131,3 $\pm$ 8,4***	128,5 $\pm$ 7,4
	Домашній ДАТ	77,3 $\pm$ 7,2	76,1 $\pm$ 6,4	79,8 $\pm$ 7,9####	78,5 $\pm$ 6,9#

Примітки: різниця щодо рівня АТ у жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: * $P < 0,04$; ** $P < 0,03$; *** $P < 0,02$; **** $P < 0,01$. Різниця щодо рівня АТ в осіб тієї ж статі старшої вікової групи статистично значуща: # $P < 0,03$; ## $P < 0,02$; ### $P < 0,01$.

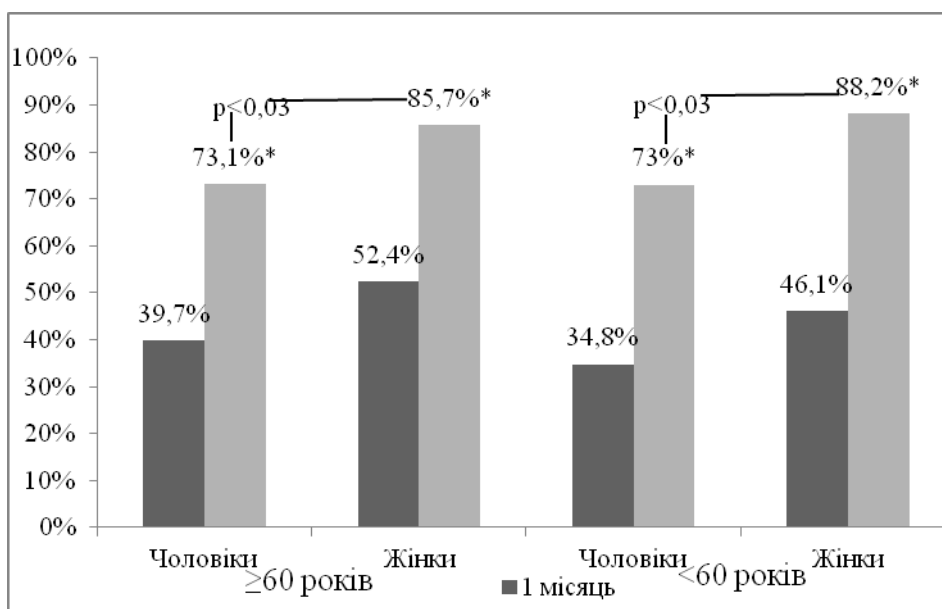


Рис. 4.4.1. Контроль офісного АТ через 1 та 6 місяців лікування залежно від статі та віку

Примітка: різниця щодо досягнення цільового рівня офісного АТ через 1 місяць лікування в тій ж гендерній та віковій групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

На завершальному етапі дослідження частота досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ у молодших чоловіків (49,6 %) була найменшою порівняно зі старшими особами тієї ж статі (69,2 %; $P < 0,01$; рис. 4.4.2) та старшими і молодшими жінками (76,2 та 68,6 % відповідно, усі $P < 0,01$; рис. 4.4.2). Слід зауважити, що через 1 місяць лікування контроль домашнього АТ в чоловіків молодшої вікової групи виявився статистично значуще нижчим за такий у жінок (20,9 і 43,1 % відповідно, $P < 0,01$), в той час, як у старших осіб на зазначеному етапі лікування розбіжностей за цим показником не виявлено (див. рис. 4.4.2).

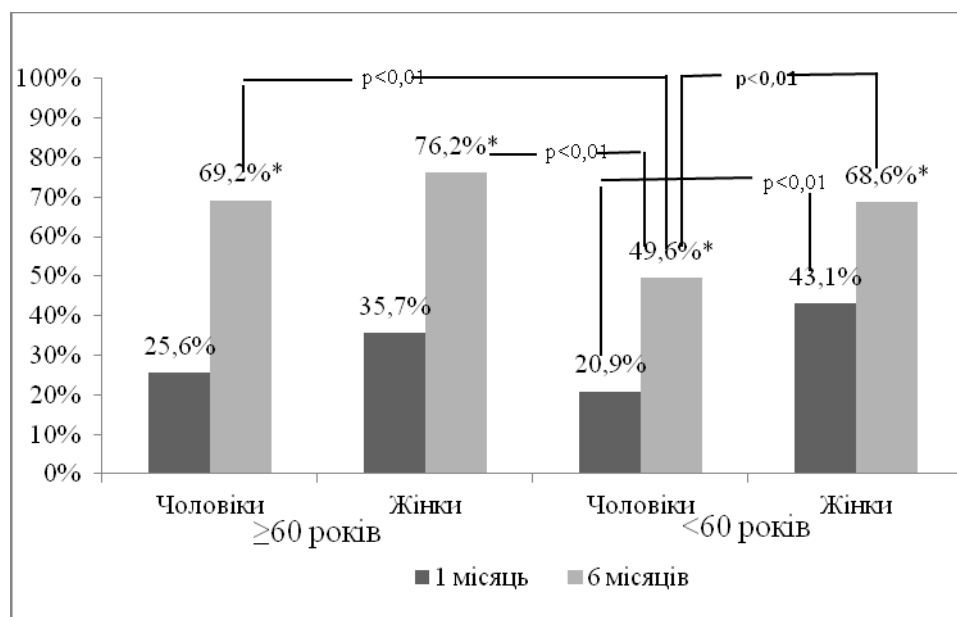


Рис. 4.4.2. Контроль домашнього АТ через 1 та 6 місяців лікування залежно від статі та віку

Примітка: різниця щодо досягнення домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст. через 1 місяць лікування в тій ж гендерній та віковій групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування частота маскованої неконтрольованої АГ серед пацієнтів з цільовим офісним АТ віком понад 60 років статистично значуще зменшилася порівняно з такою через 1 місяць лікування як у чоловіків, так і в жінок на 72,9 та 53,6 % відповідно, а в молодшій віковій групі статистично значущих змін за цим показником не відбулося (табл. 4.4.3).

Таблиця 4.4.3

Частота маскованої неконтрольованої АГ через 1 та 6 місяців в пацієнтів з цільовим офісним АТ залежно від статі та віку

	Вік ≥ 60 років				Вік < 60 років			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
	Кількість осіб з цільовим офісним АТ	Кількість осіб з маскованою АГ	Кількість осіб з цільовим офісним АТ	Кількість осіб з маскованою АГ	Кількість осіб з цільовим офісним АТ	Кількість осіб з маскованою АГ	Кількість осіб з цільовим офісним АТ	Кількість осіб з маскованою АГ
1 місяць	31	16(51,6%)	66	25(37,9%)	40	19(47,5%)*	47	10(21,3%)
6 місяців	57	8(14,0%)§§ #	108	19(17,6%)§ #	84	28(33,3%)	90	22(24,4%)

Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ в жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: * $p < 0,01$. Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: # $p < 0,007$. Різниця щодо частки пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ через 1 місяць лікування в тієї ж групі статистично значуща: § $p < 0,003$; §§ $p < 0,0001$.

Виявлені нами гендерні та вікові відмінності стосовно досягнення рекомендованого домашнього АТ в таких хворих, зокрема гірші результати лікування в чоловіків середнього віку порівняно з жінками зіставного віку та старшими особами обох статей, що обумовило більшу частоту маскованої неконтрольованої АГ в цієї групі пацієнтів. Наші дані узгоджуються з висновками D. Conen та співавторів (2014) щодо більшої поширеності маскованої гіпертензії, встановленої за даними ДМАТ, в чоловіків молодших за 50 років порівняно із іншими віковими і гендерними групами [308].

У цілому медикаментозна терапія, що її призначали пацієнтам усіх груп, суттєво не відрізнялася, але на завершальному етапі дослідження старшим чоловікам частіше, ніж жінкам того ж віку, призначали максимальну дозу фіксованої медикаментозної комбінації, але з меншою частотою додавали до терапії 3-й медикаментозний засіб (табл. 4.4.4).

Прихильність до лікування на початку дослідження оцінювали в 72 (92,3 %), 118 (93,7 %), 76 (66,1 %) та 78 (76,5 %) пацієнтів 1, 2, 3 та 4-ї груп відповідно, яким було призначено антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження. Через 6 місяців в пацієнтів усіх груп вона статистично значуще зросла, але серед чоловіків віком менше 60 років порівняно з такими старшої вікової групи кількість осіб із високою прихильністю в зазначений термін виявилася статистично значуще більшою, а з помірною – меншою (табл. 4.4.5). Інші показники комплаєнсу в пацієнтів усіх груп на завершальному етапі дослідження були зіставними.

Таким чином, застосування в реальній клінічній практиці алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації амлодипіну і периндоприлу через 6 місяців дозволяє забезпечити досягнення цільового офісного АТ у 80,5 % хворих з неускладненою АГ, проте відзначено кращий рівень контролю офісного АТ у жінок порівняно з чоловіками незалежно від віку пацієнтів при зіставній прихильності їх до лікування.

Таблиця 4.4.4

Медикаментозна терапія на завершальному етапі дослідження залежно від статі та віку

Призначена терапія	Вік ≥ 60 років		Вік < 60 років	
	Чоловіки, n=78	Жінки, n=126	Чоловіки, n=78	Жінки, n=126
2 препарати (фіксована комбінація периндопрілу і амлодіпіну)	54(69,2%)	77(61,1%)	68(59,1%)	66(64,7%)
3 препарати	13(16,7%)*#	38(30,2%)	34(29,6%)	28(27,5%)
≥ 4 препаратів	11(14,1%)	11(8,7%)	13(11,3%)	8(7,8%)
Фіксована комбінація периндопрілу і амлодіпіну у дозі 10/10 мг	39(50,0%)*	44(34,9%)	51(44,3%)	34(33,3%)

Різниця щодо показника в жінок тієї ж вікової групи статистично значуща: * $p < 0,03$. Різниця щодо показника в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: # $p < 0,05$.

Таблиця 4.4.5

Прихильність пацієнтів до лікування на початковому і завершальному етапі дослідження залежно від статі та віку

	Вік ≥ 60 років				Вік < 60 років			
	Чоловіки		Жінки		Чоловіки		Жінки	
Прихильність	Початок дослідження, n=72	Завершення дослідження, n=78	Початок дослідження, n=118	Завершення дослідження, n=126	Початок дослідження, n=76	Завершення дослідження, n=115	Початок дослідження, n=78	Завершення дослідження, n=102
Висока	14(19,4%)	32(41,0%)*#	18(15,3%)	52(41,3%)*#	18(23,7%)	69(60,0%)*	9(11,5%)	56(54,9%)*
Помірна	19(26,4%)	40(51,3%)*#	35(29,7%)	65(51,6%)*#	14(18,4%)	35(30,4%)*	25(32,1%)	42(41,2%)*
Низька	39(54,2%)	6(7,7%)**	65(55,1%)	9(7,1%)**	44(57,9%)	11(9,6%)**	44(56,4%)	4(3,9%)**

Різниця щодо рівня прихильності на початковому етапі дослідження статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

Різниця щодо рівня прихильності на завершальному етапі дослідження в чоловіків молодшої вікової групи статистично значуща: # $p < 0,01$.

Застосування в реальній клінічній практиці алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації через 6 місяців дозволяє забезпечити досягнення рекомендованого рівня ($< 135/85$ мм рт. ст.) домашнього АТ у 65,8 % хворих з неускладненою АГ, при гіршому рівні контролю домашнього АТ у чоловіків віком менше 60 років порівняно з жінками того ж віку та чоловіками і жінками віком понад 60 років при зіставній прихильності пацієнтів до лікування.

Частота маскованої неконтрольованої АГ у чоловіків віком менше 60 років з цільовим офісним АТ через 6 місяців застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації перевищує таку в чоловіків та жінок віком понад 60 років.

4.5. Аналіз ефективності покрокового уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії у хворих з неускладненою АГ залежно від наявності ЦД 2-го типу в реальній клінічній практиці

Із 431 пацієнта, дані яких щодо офісного і домашнього АТ були доступні на всіх етапах дослідження, ЦД 2-го типу відзначено у 71 (16,5 %) хворого, вони склали 1-шу групу, в 2-гу групу увійшли 360 (83,5 %) пацієнтів без ЦД.

Пацієнти обох груп були зіставними за розподілом статей, величиною вихідного офісного АТ та ШКФ, часткою курців (усі $P > 0,05$; табл. 4.5.1). Проте хворі на ЦД 2-го типу були старшими за віком, мали вищі початкові показники ЧСС ($P < 0,05$), рівнів глюкози натще ($P < 0,01$) та ЗХС ($P < 0,05$), більшу частоту виявлення ІХС ($P < 0,01$), ожиріння ($P < 0,001$), обтяженого щодо ССЗ сімейного анамнезу ($P < 0,01$; табл. 4.5.1).

Групи пацієнтів з ЦД та без ЦД не відрізнялися за часткою осіб, що лікувалися раніше (90,1 та 81,4 % відповідно, $P > 0,05$).

Таблиця 4.5.1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою АГ залежно від наявності в них ЦД

Показник	Хворі на ЦД (n=71)	Хворі без ЦД (n=360)
Вік, років	60,4±9,1*	57,5±9,5
Чоловіки	26 (36,6 %)	165 (45,8 %)
Середній ІМТ, кг/м ² ^	33,5±4,6***	29,9±4,2
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ² ^	51 (71,8 %)***	152 (43,6 %)
ЧСС у спокої, за 1 хв	77,2±10,2*	74,5±10,5
Вихідний офісний САТ ≥180/110 мм рт. ст.	16 (22,5 %)	77 (21,4 %)
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	35 (49,3 %)***	82 (22,7 %)
Спадковість обтяжена щодо ССЗ	37 (52,1 %)***	107 (29,7 %)
Куріння	13 (18,3 %)	70 (19,4 %)
ЗХС, ммоль/л	6,4±1,2*	5,9±2,1
Глюкоза натще, ммоль/л	6,6±2,2**	5,0±1,1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	98,7±20,3	95,6±19,5

Примітки: різниця щодо показника у хворих без ЦД 2-го типу статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. ^ Дані щодо величини ІМТ визначені для 70 пацієнтів з ЦД та для 348 пацієнтів без ЦД.

На момент початку дослідження та впродовж усього періоду спостереження середні величини САТ і ДАТ у пацієнтів обох груп виявилися зіставними, за винятком 1-го місяця лікування, коли середня величина САТ у хворих на ЦД статистично значуще перевищувала таку у хворих 2-ї групи (P<0,05; табл. 4.5.2). Слід також зауважити, що в обох групах середній САТ, нижчий за цільовий рівень, зареєстровано на через 2 місяці, а ДАТ – через 7 діб лікування (табл. 4.5.2).

У хворих обох груп стійке зниження середнього САТ, яке було встановлено вже на 2-му візиті, реєстрували впродовж усього періоду спостереження, так само, як і ДАТ у хворих без ЦД (табл. 4.5.2). Середня величина ДАТ у пацієнтів 1-ї групи статистично значуще відрізнялася від такої на попередньому візиті впродовж 1-го місяця дослідження. У подальшому значущих відмінностей не встановлено (табл. 4.5.2).

Таблиця 4.5.2

**Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ упродовж періоду
дослідження у пацієнтів із ЦД та без ЦД**

Період дослідження	Хворі на ЦД (n=71)		Хворі без ЦД (n=360)	
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
На початку	166,4±15,3	96,4±10,1	165,6±16,7	97,2±11,5
7 днів	153,6±13,8*	88,7±9,2**	150,3±14,8**	89,1±10,5**
1 місяць	145,3±12,6#*	83,4±8,1###**	141,3±13,8**	84,1±9,4**
2 місяці	138,3±10,4**	81,3±7,6**	135,9±10,4&**	81,9±7,4&**
3 місяці	134,3±9,1###**	79,3±6,9**	132,6±9,6###**	79,8±7,4###**
6 місяців	131,6±8,7**	78,7±6,8**	130,9±8,5###**	79,4±6,9**

Примітки: різниця щодо вихідної величини АТ статистично значуща: * $P<0,01$; ** $P<0,001$. Різниця щодо величини АТ у 2-й групі статистично значуща: # $P<0,05$. Різниця щодо величини АТ на попередньому візиті статистично значуща: ## $P<0,05$.

Як видно з даних рис. 4.5.1, частка хворих з цільовим офісним АТ у 2-й групі статистично значуще зростала на кожному наступному візиті (усі $P<0,01$). Серед пацієнтів із ЦД частка осіб, що досягли рівня АТ 140/90 мм рт. ст., збільшилася через 1 ($P<0,01$) та 2 місяці ($P<0,05$) порівняно з результатами, отриманими на попередньому візиті, та залишалася зіставною з такою в 2-й групі впродовж 3 місяців спостереження. Однак вона виявилася статистично значуще меншою наприкінці дослідження (74,7 та 84,5 % відповідно, $P<0,05$).

Водночас рівня АТ 140/85 мм рт. ст., який визнано цільовим за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2013) [60], на всіх етапах дослідження вдалося досягти в меншій кількості пацієнтів з ЦД порівняно з часткою пацієнтів з адекватним контролем АТ у хворих без ЦД.

Через 6 місяців лікування АТ 140/85 мм рт. ст. зареєстровано в 67,6 % хворих 1-ї групи.

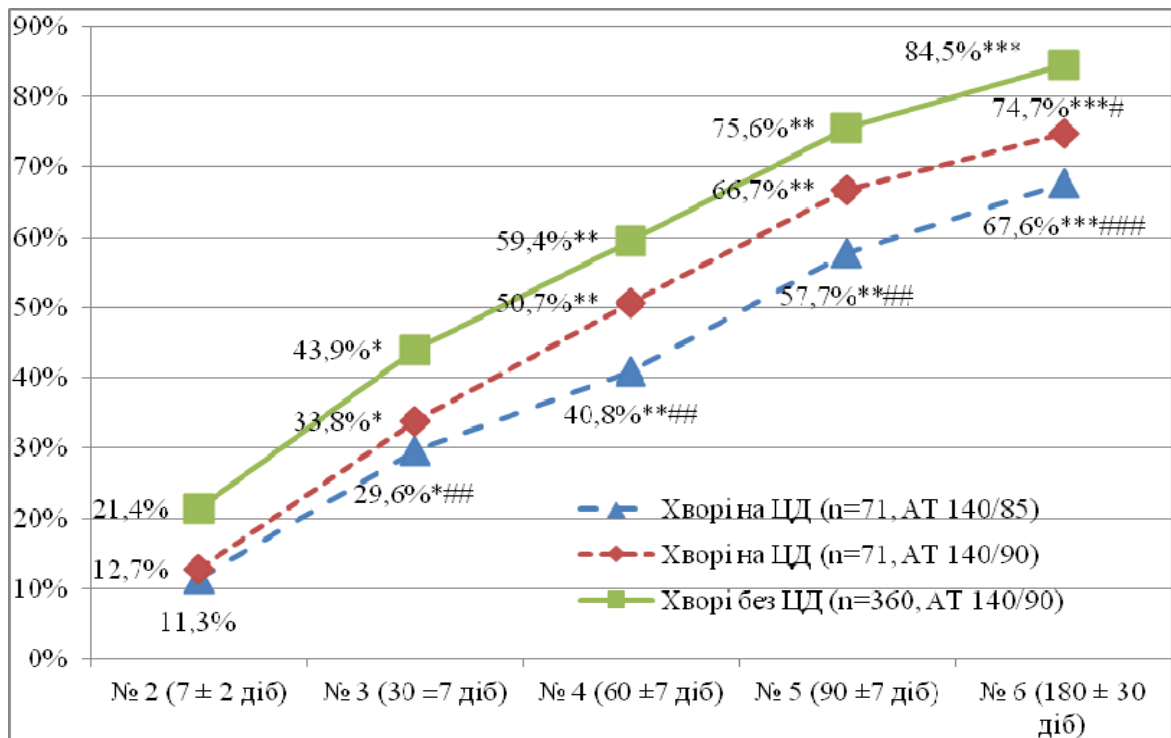
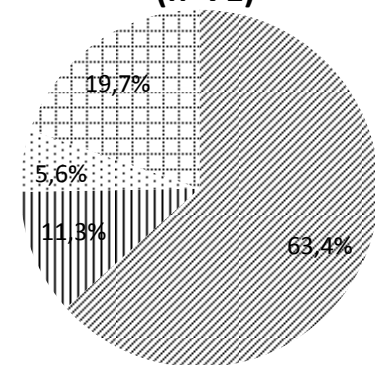


Рис. 4.5.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, залежно від наявності ЦД 2-го типу, в динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки хворих через 7 днів лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих з цільовим офісним АТ у групі пацієнтів без ЦД статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$.

Одночасного контролю офісного АТ на рівні 140/90 мм рт. ст. та домашнього АТ на рівні 135/85 мм рт. ст. наприкінці дослідження з однаковою частотою було досягнуто як у пацієнтів із ЦД, так і без ЦД (63,4 та 63,1 % відповідно, $P > 0,05$; рис. 4.5.2). Частка хворих, в яких офісний і домашній АТ перевищували цільові значення, не відрізнялася в обох групах пацієнтів (19,7 та 13,3 % відповідно, $P > 0,05$; див. рис. 4.5.2), так само була зіставною частота виявлення маскованої АГ та АГ «білого халата» (усі $P > 0,05$; див. рис. 4.5.2).

**А. Хворі на ЦД 2-го типу
(n=71)**



// Контрольована АГ
 II Маскована неконтрольована АГ
 :: АГ "білого халата"
 "" Неконтрольована АГ

Б. Хворі без ЦД (n=360)

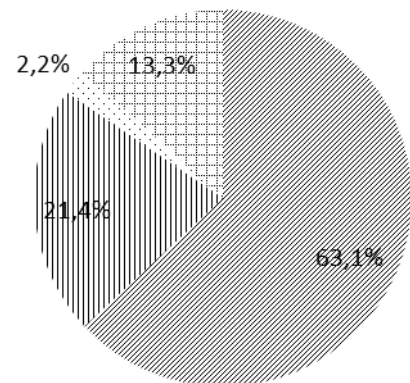


Рис. 4.5.2. Розподіл хворих 1-ї (А) та 2-ї (Б) груп за частотою досягнення цільового рівня офісного (< 140/90 мм рт. ст.) та рекомендованого рівня домашнього АГ (< 135/85 мм рт. ст.)

Примітка: усі $P > 0,05$.

Для досягнення результату тільки фіксовану комбінацію було призначено 39 (54,9 %) хворим 1-ї та 198 (55 %) – 2-ї групи. У 17 (23,9 %) та 118 (32,8 %) пацієнтів виникла потреба у призначенні 3 та в 15 (21,2 %) та 45 (12,5 %) – 4 та більше препаратів (усі $P > 0,05$).

За даними аналізу прихильності до лікування, в 66 пацієнтів 1-ї та 291 пацієнтів 2-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, вона була зіставною в пацієнтів із ЦД та без ЦД на всіх етапах дослідження (усі $P > 0,05$; табл. 4.5.3). У хворих обох груп частка осіб з високим рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася ($P < 0,05$ та $P < 0,01$ відповідно; табл. 4.5.3), так само, як і сукупна кількість хворих з високим та помірним рівнем (з 60,6 до 89,4 %, $P < 0,01$ та з 55 до 93,9 %, $P < 0,001$ відповідно; табл. 4.5.3), а з низьким рівнем – зменшилася ($P < 0,01$ та $P < 0,001$ відповідно; табл. 4.5.3).

Таблиця 4.5.3

**Динаміка прихильності хворих з неускладненою АГ до лікування,
залежно від наявності ЦД 2-го типу**

Прихильність	Хворі на ЦД (n=66)		Хворі без ЦД (n=291)	
	На початку дослідження	У кінці дослідження	На початку дослідження	У кінці дослідження
Висока	21 (31,8 %)	33 (50 %)*	95 (32,7 %)	148 (50,9 %)**
Помірна	19 (28,8 %)	26 (39,4 %)	65 (22,3 %)	125 (43 %)**
Низька	26 (39,4 %)	7 (10,6 %)**	131 (45 %)	18 (6,1 %)***

Примітка: різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Застосування у хворих з неускладненою АГ покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ разом з контролем домашнього АТ в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дозволило досягти через 6 місяців лікування офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. у 74,7 %, а $< 140/85$ мм рт. ст. – у 67,7 % пацієнтів із ЦД та в 84,5 % пацієнтів без ЦД, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ до рекомендованого рівня ($< 135/85$ мм рт. ст.) у 63,4 та 63,1 % випадків відповідно. Такій підхід ефективний щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від наявності ЦД та забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування за даними анкети X. Girerd у 89,4 % хворих на ЦД та в 93,9 % пацієнтів без ЦД.

4.6. Порівняльний аналіз результатів алгоритмізованого антигіпертензивного лікування для ефективного контролю АТ у хворих з неускладненою АГ та ожирінням і надлишковою масою тіла

Метою цієї частини нашої роботи стало визначення ефективності спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення контролю офісного і домашнього АТ і підвищення прихильності до лікування хворих з АГ і ожирінням порівняно з такими з надлишковою

або нормальною масою тіла в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

За даними обстеження на 1-му візиті ожиріння виявлено в 195 (45,3 %) осіб (1-ша група), надлишкову масу тіла – в 190 (44,2 %) осіб (2-га група), нормальну масу тіла – в 33 (7,7 %) осіб (3-тя група). Дані щодо зросту і маси тіла 12 (2,8 %) учасників дослідження втрачено. Аналіз клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих усіх груп довів їхню зіставність за віком, частотою стабільної стенокардії I–II ФК, гіпертрофії ЛШ, ЧСС у спокої та за вихідним рівнем креатиніну плазми крові ($P > 0,05$; табл. 4.6.1).

Таблиця 4.6.1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою АГ залежно від величини ІМТ

Показник	Хворі з ожирінням (n=195)	Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)	Хворі з нормальною масою тіла (n=33)
Вік, років	57,8±9,4	57,5±9,7	57,5±10,5
Чоловіки	77 (39,5 %)*	100 (52,6 %)	15 (45,5 %)
Жінки	118 (60,5 %)*	90 (47,4 %)	18 (54,5 %)
ІМТ, кг/м ²	34,2±5,3***###	27,7±6,1###	23,6±5,2
Окружність талії: в жінок > 80 см в чоловіків > 94 см	112 (94,9 %)*### 64 (83,1 %)**###	78 (86,7 %)### 61 (61 %)###	6 (33,3 %) 2 (13,3 %)
ЧСС у спокої, за 1 хв	75,4±9,7	74,3±9,6	76,0±10,8
АГ 3-го ступеня	45 (23,1 %)	34 (17,9 %) #	11 (33,3 %)
Стабільна стенокардія I–II ФК	61 (31,3 %)	52 (27,4 %)	7 (21,2 %)
ЦД 2-го типу	47 (24,1 %)**	13 (6,8 %)	4 (12,1 %)
ЗХС, ммоль/л	6,2±1,1**	5,9±1,1	5,8±1,2
ЗХС ≤ 4,5 ммоль/л	12 (6,2 %)	18 (9,5 %)	3 (9,1 %)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6±2,1**	4,9±1,1	5,1±2,1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	103,9±23,1***##	91,9±21,8##	79,3±23,7
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	64 (32,8 %)**	36 (18,9 %)	6 (18,2 %)
Куріння	22 (11,3 %)**	44 (23,2 %)	7 (21,2 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо показників у хворих 2-ї групи

статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо показників у хворих 3-ї групи статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$.

Пацієнти з ожирінням, серед яких порівняно з хворими із надлишковою масою тіла переважали жінки ($P < 0,05$) та курці, частіше страждали на ЦД 2-го типу, в більшій кількості випадків мали обтяжену щодо ССЗ спадковість (усі $P < 0,01$; табл. 4.6.1). У них виявлено вищий, ніж у хворих 2-ї групи, початковий рівень ЗХС і глюкози натще (усі $P < 0,01$; табл. 4.6.1). Частка чоловіків та жінок з абдомінальним ожирінням у 1-й групі була більшою, ніж в 2-й ($P < 0,01$) та 3-й ($P < 0,001$; табл. 4.6.1). Пацієнти з нормальною масою тіла порівняно з хворими 1-ї та 2-ї груп відрізнялися нижчою ШКФ ($P < 0,01$; табл. 4.6.1). Хворі трьох груп не відрізнялися між собою за кількістю осіб, що лікувалися раніше (31 (15,9 %), 41 (21,6 %) та 5 (15,2 %) відповідно, $P > 0,05$).

Вихідний середній рівень офісного САТ і ДАТ та їхні величини впродовж періоду спостереження в пацієнтів усіх груп здебільшого виявилися зіставними між собою, за винятком середньої величини САТ у хворих з ожирінням, яка через тиждень лікування статистично значуще перевищувала таку у хворих з нормальною, а через 2 та 6 місяців – в пацієнтів із надлишковою масою тіла (усі $P < 0,05$; табл. 4.6.2). У хворих усіх груп через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування вдалося досягти стійкого зниження середнього офісного САТ та ДАТ (усі $P < 0,0001$), яке відбулося вже через тиждень ($P < 0,001$; табл. 4.6.2). У пацієнтів з ожирінням та надлишковою масою тіла статистично значуще зменшення цих величин реєстрували на кожному наступному візиті протягом перших 3 місяців лікування. У пацієнтів із нормальною масою тіла середні САТ і ДАТ через тиждень лікування суттєво зменшилися відносно їхніх вихідних рівнів. У подальшому статистично значущих змін АТ щодо результатів попереднього візиту не спостерігали (табл. 4.6.2).

Середні величини домашнього АТ у хворих усіх груп на початку і упродовж періоду дослідження не відрізнялися (табл. 4.6.3).

Таблиця 4.6.2

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ у хворих з неускладненою АГ залежно від ІМТ

Період дослідження	Хворі з ожирінням (n=195)		Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)		Хворі із нормальною масою тіла (n=33)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
На початку	166,7±16,0	97,6±10,6	165±15,0	96,8±9,7	165,4±17,8	97,9±10,9
7 діб	152,7±14,2*§§ §	89±9,7§§§	149,8±13,2§§§	89,6±9,7§§§	146,3±16,9§§	89,2±10,9§§
1 міс	143,1±12,0§§§	84,5±9,6§§	141,2±12,0§§	84,2±8,6§§§	138,4±12,9	83,5±9,7§
2 міс	137,8±11,8#§§	82,2±8,6§	134,9±10,8§§	82,2±8,6§	133,5±12,8	81,7±9,8
3 міс	133,7±9,7§§	79,9±8,5§	131,9±9,8§	79,6±7,5§§	132,6±10,8	82,4±10,0
6 міс	132,5±9,6#^	79,8±8,5^	129,2±8,7§^	78,5±7,5^	128,7±10,2^	79,6±9,6^

Примітки: різниця щодо рівня АТ у хворих із надлишковою масою тіла статистично значуща: # P<0,05. Різниця щодо рівня АТ у хворих із нормальною масою тіла статистично значуща: *P<0,05. Різниця щодо рівня АТ на попередньому візиті статистично значуща: § P<0,05; §§ P<0,01; §§§ P<0,001. Різниця щодо рівня АТ на першому візиті статистично значуща: ^ P<0,0001.

Таблиця 4.6.3

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ у хворих з неускладненою АГ залежно від ІМТ

Період дослідження	Хворі із ожирінням (n=195)		Хворі із надлишковою масою тіла (n=190)		Хворі із нормальною масою тіла (n=33)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
7 діб	149,8±14,1	89,2±9,7	148,4±14,2	87,9±9,8	146,2±17,1	86,3±11,7
1 міс	140,4±13,0§§§	83,4±9,6§§§	138,2±13,0§§§	82,6±9,7§§§	136,4±15,9§	81,8±11,8
2 міс	135,6±11,8§§	81,4±8,6§	133,5±11,8§§	80,6±8,7§	132,6±12,3	80,5±10,7
3 міс	132,6±10,7*§	79,5±8,6§	129,9±10,8§§	78,7±8,6§	129,5±12,1	79,8±10,4
6 міс	130,5±9,6*§^^^	78,6±8,5*^^^	128,1±9,6^^^	77,1±8,5^^^	127,6±11,7^^	79±9,4^

Примітки: різниця щодо показників у хворих із надлишковою масою тіла статистично значуща: * P<0,05. Різниця щодо рівня АТ на попередньому візиті статистично значуща: § P<0,05; §§ P<0,01; §§§ P<0,001. Різниця щодо рівня АТ на другому візиті статистично значуща: ^ P<0,01; ^^ P<0,001; ^^^ P<0,0001.

Однак, САТ через 3 місяці лікування та САТ і ДАТ наприкінці спостереження у хворих з ожирінням виявилися вищими за такий у пацієнтів із надлишковою масою тіла ($P<0,05$; табл. 4.6.3). Статистично значуще зниження середніх величин домашнього САТ і ДАТ порівняно з вихідними рівнями через 6 місяців відбулося в пацієнтів усіх груп (табл. 4.6.3). Динамічні зміни цих величин у цілому були подібними до таких офісного АТ.

Як видно з даних табл. 4.6.4, через 6 місяців лікування частка хворих з цільовим офісним АТ виявилася зіставною в 3 групах (80,5; 83,7; 75,8 % відповідно) так само, як і на інших етапах дослідження (усі $P>0,05$). У групах пацієнтів з ожирінням та надлишковою масою тіла вона статистично значуще зростала на кожному наступному візиті порівняно з попереднім (табл. 4.6.4). У хворих з нормальною масою тіла динамічні зміни відбулися тільки через 1 місяць лікування, коли контроль офісного АТ був досягнутий у 51,5 % пацієнтів ($P<0,05$).

Таблиця 4.6.4

Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, залежно від величини ІМТ, у динаміці спостереження

Період дослідження	Хворі з ожирінням (n=195)	Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)	Хворі з нормальною масою тіла (n=33)
7 діб	30 (15,4 %)	44 (23,2 %)	9 (27,3 %)
1 місяць	76 (38,9 %)**	86 (45,3 %)**	17 (51,5 %)*
2 місяці	107 (54,9 %)**	116 (61,1 %)**	17 (51,5 %)
3 місяці	138 (70,8 %)**	138 (72,6 %)*	23 (69,7 %)
6 місяців	157 (80,5 %)*##	159 (83,7 %)*##	25 (75,8 %)#

Примітки: різниця за всіма показниками між хворими трьох груп статистично незначуща ($P>0,05$). Різниця щодо частки хворих в тій самій групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$. Різниця щодо частки хворих в тій самій групі через 7 днів лікування статистично значуща: # $P<0,01$; ## $P<0,001$.

Частка пацієнтів із нормальним рівнем домашнього АТ впродовж усього терміну спостереження була зіставною в 3-х групах ($P>0,05$). Через 6 місяців вона статистично значуще зросла порівняно з вихідним рівнем та становила 60,5 %, 68,9 % ($P<0,001$) та 63,6 % ($P<0,01$) відповідно (табл. 4.6.5). Упродовж 3 місяців дослідження в групах пацієнтів з ожирінням і надлишковою масою тіла та 1-го місяця в групі хворих з нормальною масою тіла кількість осіб з адекватним контролем домашнього АТ статистично значуще зростала порівняно з такою на попередніх візитах (табл. 4.6.5).

Таблиця 4.6.5

Частка хворих з нормальним рівнем домашнього АТ, залежно від величини ІМТ, у динаміці спостереження

Період дослідження	Хворі з ожирінням (n=195)	Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)	Хворі з нормальною масою тіла (n=33)
7 діб	15 (7,7 %)	23 (12,1 %)	6 (18,2 %)
1 місяць	53 (27,2 %)**	65 (34,2 %)*	14 (42,4 %)*
2 місяці	75 (38,5 %)*	89 (46,8 %)*	17 (51,5 %)
3 місяці	100 (51,3 %)*	115 (60,5 %)*	20 (60,6 %)
6 місяців	118 (60,5 %)##	131 (68,9 %)##	21 (63,6 %)#

Примітки: різниця за всіма показниками між хворими трьох груп статистично незначуща ($P>0,05$). Різниця щодо частки хворих в тій самій групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,001$. Різниця щодо частки хворих в тій самій групі через 7 днів лікування статистично значуща: # $P<0,01$; ## $P<0,001$.

Частота встановлення одночасного контролю офісного АТ на рівні 140/90 мм рт. ст. та домашнього АТ на рівні 135/85 мм рт. ст. наприкінці терміну лікування в учасників дослідження була подібною незалежно від величини ІМТ (56,4 %, 64,7 % та 63,6 % відповідно, $P>0,05$), так само, як і частка хворих, в яких офісний і домашній АТ перевищували зазначені рівні (19,5; 16,8 та 24,2 % відповідно, $P>0,05$; табл. 4.6.6). Масковану АГ та АГ

«білого халата» виявили в зіставної кількості пацієнтів трьох груп (усі $P > 0,05$; табл. 4.6.6).

Кількість хворих з ожирінням, яким для досягнення оптимального контролю АТ лікарі призначали тільки фіксовану медикаментозну комбінацію, становила 119 (61 %) та виявилася меншою, ніж така серед пацієнтів із надлишковою (144 (75,8 %); $P < 0,01$) та нормальною масою тіла (28 (84,8 %); $P < 0,05$). Застосування 3 та більше препаратів, навпаки, частіше – у 76 (39 %) випадків – потребували пацієнти 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї (51 (26,9 %)) та 3-ї (5 (15,1 %); усі $P < 0,05$).

Таблиця 4.6.6

Розподіл хворих з неускладненою АГ за фенотипом АГ через 6 місяців залежно від величини ІМТ

Фенотип АГ	Хворі з ожирінням (n=195)	Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)	Хворі з нормальною масою тіла (n=33)
Контрольована АГ	110 (56,4 %)	123 (64,7 %)	21 (63,6 %)
Маскована неконтрольована АГ	39 (20 %)	28 (14,7 %)	4 (12,1 %)
АГ з ефектом «білого халата»	8 (4,1 %)	7 (3,7 %)	0
Неконтрольована АГ	38 (19,5 %)	32 (16,8 %)	8 (24,2 %)

Примітки: різниця за всіма показниками між хворими 3-х груп статистично незначуща ($p > 0,05$).

У групі пацієнтів з нормальною масою тіла частота застосування різних доз фіксованої комбінації суттєво не відрізнялася та залишалася незмінною протягом усього періоду дослідження (усі $P > 0,05$; табл. 4.6.7). Максимальну дозу фіксованої комбінації (10/10 мг) пацієнтам з ожирінням лікарі призначали частіше, ніж мінімальну (5/5 мг), протягом усього терміну лікування ($P < 0,01$), а пацієнтам з надлишковою масою тіла – починаючи з 2-го місяця дослідження ($P < 0,05$). На завершальному етапі дослідження порівняно з його початком статистично значуще зросла кількість пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, яким для досягнення цільового рівня АТ було потрібне лікування максимальною дозою препарату ($P < 0,05$; табл. 4.6.7).

Таблиця 4.6.7

**Динаміка призначення фіксованої медикаментозної комбінації пацієнтам з неускладненою АГ
залежно від величини ІМТ**

Період дослідження	Хворі з ожирінням (n=195)				Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)				Хворі з нормальною масою тіла (n=33)			
	5/5 мг	5/10 мг	10/5 мг	10/10 мг	5/5 мг	5/10 мг	10/5 мг	10/10 мг	5/5 мг	5/10 мг	10/5 мг	10/10 мг
7 діб	51 (26,2 %)	16 (8,2 %)	58 (29,7 %)	70 (35,9 %)*	59 (31,1 %)	17 (8,9 %)	65 (34,2 %)	49 (25,8 %)	14 (42,4 %)	2 (6,1 %)	7 (21,2 %)	10 (30,3 %)
1 місяць	43 (22,1 %)	10 (5,1 %)	58 (29,7 %)	84 (43,1 %)**	50 (26,3 %)	12 (6,3 %)	64 (33,7 %)	64 (33,7 %)	13 (39,4 %)	1 (3 %)	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)
2 місяці	41 (21 %)	8 (4,1 %)	57 (29,2 %)	89 (45,6 %)**	50 (26,3 %)	11 (5,8 %)	60 (31,6 %)	69 (36,3 %)*#	13 (39,4 %)	1 (3 %)	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)
3 місяці	39 (20 %)	9 (4,6 %)	59 (30,3 %)	88 (45,1 %)**	48 (25,3 %)	11 (5,8 %)	60 (31,6 %)	71 (37,4 %)*#	13 (39,4 %)	1 (3 %)	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)
6 місяців	38 (19,2 %)	10 (5,1 %)	57 (29,2 %)	90 (46,2 %)**#	49 (25,8 %)	10 (5,3 %)	59 (31,1 %)	72 (37,9 %)*#	13 (39,4 %)	1 (3 %)	9 (27,3 %)	10 (30,3 %)

Примітки: різниця щодо частоти призначення дози 5/5 мг на такому самі візиті статистично значуща: * $P < 0,05$;
** $P < 0,01$. Різниця щодо частоти призначення такої самі дози на 2-му візиті статистично значуща: # $P < 0,05$.

Прихильність до лікування на 1-му візиті визначали в 164 (84,1 %) пацієнтів 1-ї, 149 (78,4 %) пацієнтів 2-ї та 28 (84,8 % %) пацієнтів 3-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, та в усіх хворих через 6 місяців антигіпертензивної терапії. Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася в усіх групах незалежно від величини ІМТ, так само, як і сукупна кількість хворих з його високим та помірним рівнем (з 51,8 до 91,8 % ($P<0,01$); з 45 до 92,7 % ($P<0,01$) та з 46,5 до 97 % ($P<0,05$) відповідно), а з низьким рівнем – зменшилася (табл. 4.6.8). Відмінностей щодо прихильності до лікування між хворими з ожирінням, надлишковою та нормальною масою тіла не виявлено як на початковому, так і на завершальному етапі дослідження (усі $P>0,05$; табл. 4.6.8).

Таблиця 4.6.8

**Динаміка прихильності до лікування хворих з неускладненою АГ,
залежно від величини ІМТ**

Прихильність	Хворі з ожирінням (n=195)		Хворі з надлишковою масою тіла (n=190)		Хворі з нормальною масою тіла (n=33)	
	На початку дослідження (n=164)	У кінці дослідження (n=195)	На початку дослідження (n=149)	У кінці дослідження (n=190)	На початку дослідження (n=28)	У кінці дослідження (n=33)
Висока	42 (25,6 %)	100 (51,3 %)**#	31 (20,8 %)	90 (47,4 %)**	5 (17,9 %)	17 (51,5 %)*
Помірна	43 (26,2 %)	79 (40,5 %)*	36 (24,2 %)	86 (45,3 %)**	8 (28,6 %)	15 (45,5 %)
Низька	79 (48,2 %)	16 (8,2 %)***	82 (55 %)	14 (7,4 %)***	15 (53,5 %)	1 (3 %)**

Примітки: різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$. Різниця щодо частки хворих з помірним рівнем прихильності в тій самій групі статистично значуща: # $P<0,05$.

Таким чином, застосований алгоритм лікування через 6 місяців забезпечил зіставний рівень контролю офісного і домашнього АТ в пацієнтів

з неускладненою АГ незалежно від величини ІМТ. Частка пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ серед осіб з ожирінням становила 80,5 %, із надлишковою масою тіла – 83,7 %, з нормальною – 75,8 %, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ до $< 135/85$ мм рт. ст. у 56,4; 64,7 та 63,6 % випадків відповідно.

Такій підхід ефективний щодо підвищення прихильності хворих до лікування незалежно від величини ІМТ та забезпечує частоту високої і помірної прихильності пацієнтів до лікування за даними анкети X. Girerd у 91,8 % хворих з ожирінням, 92,7 % – з надлишковою та в 97 % – з нормальною масою тіла.

Публікації до розділу:

1. 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.)*
2. Амосова К.М., Руденко Ю.В. Гендерні та вікові особливості контролю офісного і домашнього артеріального тиску в хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці. // Медичні перспективи. – 2016. – Том XXI (2). – с. 31-38. *(Особисто автором здійснені статистична обробка і аналіз отриманих даних. Дисертант приймав участь в обстеженні пацієнтів, написанні та підготовці статті до друку)*
3. Амосова К. М. 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.)*

4. 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.

5. 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.

6. 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 приймав участь у обстеженні пацієнтів, розробці протоколу дослідження, особисто автором здійснені статистична обробка і аналіз отриманих даних, написання та підготовка статті до друку)*

7. 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, I.U. Rudenko // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, Abstract Supplement. – P.598. *(Автор приймав участь у відборі та обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, приймав участь в підготовці тез до друку)*

8. 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-Supplement

1. – P.468. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, підготовав тези до друку)*
9. 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, I.U. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33 (e-Supplement 1 - ESH 2015 Abstract Book). – P.e9-e10. *(Автор приймав участь у обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, приймав участь в написанні та підготовці тез до друку)*
10. 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, I. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33 (e-Supplement 1 - ESH 2015 Abstract Book). – P.305. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні та підготовці тез до друку)*

РОЗДІЛ 5

ЗАСТОСУВАННЯ УНІФІКОВАНОГО АЛГОРИТМУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ОФІСНОГО І ДОМАШНЬОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З ЙМОВІРНО РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

5.1. Оцінка ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з ймовірно резистентною неконтрольованою АГ

Метою цієї частини нашого дослідження була оцінка ефективності спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і рекомендованого ($< 135/85$ мм рт. ст.) домашнього АТ і підвищення прихильності до лікування хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ порівняно з пацієнтами із зіставним рівнем АТ, котрим початково було призначено ≤ 2 антигіпертензивних засоби, в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

Із 501 хворого з неускладненою неконтрольованою АГ 94 (18,8 %) не лікувалися раніше. Серед 407 (81,2 %) пацієнтів, котрі отримували антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення у дослідження, 122 (30 %) було призначено ≥ 3 препаратів. Вони склали 1-шу групу хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ. У 2-гу групу увійшли 285 пацієнтів, початкова терапія яких передбачала ≤ 2 медикаментозних засоби.

На 2-му візиті кількість пацієнтів 1-ї групи становила 116 (95,1 %), на 3-му – 112 (91,8 %), на 4-му – 111 (91 %), на 5-му – 110 (90,2 %), на 6-му –

108 (88,5 %) осіб, а хворих 2-ї групи – 275 (96,5 %), 270 (94,7 %), 262 (91,9 %), 266 (93,3 %) та 260 (91,2 %) осіб відповідно (усі $P > 0,05$).

Клінічну характеристику пацієнтів та відомості щодо антигіпертензивної терапії до залучення в дослідження наведено у розділі 3 у табл. 3.1.1, 3.1.2.

Вихідний середній рівень офісного та домашнього САТ і ДАТ, а також їхні величини впродовж 6 місяців спостереження в пацієнтів вказаних груп були зіставними (усі $P < 0,05$; табл. 5.1.1, 5.1.2). У хворих обох груп статистично значуще зниження середнього офісного САТ та ДАТ (усі $P < 0,0001$) порівняно із їхнім початковим рівнем відбулося вже через тиждень ($P < 0,001$), а ЧСС – через місяць алгоритмізованого антигіпертензивного лікування ($P < 0,05$; табл. 5.1.1). Середні рівні офісного САТ і ДАТ знижувалися на кожному візиті щодо їхньої попередньої величини протягом перших 3 місяців лікування та наприкінці дослідження становили $(132,8 \pm 9,4)$ та $(131,2 \pm 9,7)$ мм рт. ст. і $(79,3 \pm 7,3)$ та $(79,8 \pm 7)$ мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно ($P > 0,05$).

Зміни домашнього АТ упродовж періоду дослідження були подібними до змін офісного. Середній рівень домашнього САТ знизився з $150,1 \pm 16,7$ до $130,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. у хворих 1-ї групи та з $149,3 \pm 15,7$ до $129,6 \pm 8,8$ мм рт. ст. у хворих 2-ї групи, а ДАТ – з $88,0 \pm 10,3$ до $77,7 \pm 7,7$ мм рт. ст. і з $86,9 \pm 10,4$ до $(78,2 \pm 7,2)$ мм рт. ст. відповідно (усі $P < 0,001$; табл. 5.1.2).

Хворі обох груп не відрізнялися за вихідною величиною ЧСС у спокої. За час спостереження вона статистично значуще зменшилася в пацієнтів з ймовірно резистентною АГ з $74,9 \pm 10,0$ до $69,8 \pm 5,4$ за 1 хв ($P < 0,01$) та у хворих, в яких початкова антигіпертензивна терапія передбачала ≥ 2 препарати, – з $75,2 \pm 9,9$ до $70,5 \pm 6,9$ за 1 хв ($P < 0,0001$; табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

**Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ та ЧСС за 6 місяців спостереження в пацієнтів
з неускладненою АГ залежно від вихідної кількості призначених препаратів**

Період дослідження	1-ша група				2-га група			
	n	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв	n	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв
На початку	122	166,1±14,6	97,7±10,6	74,9±10	285	165,9±15	95±9,9	75,2±9,9
7 діб	116	152,4±18***	89,5±10,4***	73,9±7,9	281	151,4±16,1***	89,1±9,9***	74,3±8,6
1 міс	112	143,2±14,6**	84,4±9**	71,6±7,3*#	270	142,6±14,4***	84±8,6***	72,1±7,6*##
2 міс	111	138,6±11,3*	82,2±8,8	70,9±6,1#	262	136,6±12***	82,3±8,6*	72,1±7,1##
3 міс	110	134,2±12,1*	79,6±8,9*	70,7±5,6##	266	133,2±10,3**	80,1±7,5**	71±6,9###
6 міс	108	132,8±9,4####	79,3±7,3####	69,8±5,4##	260	131,2±9,7*####	79,8±7##	70,5±6,9####

Примітки: різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на попередньому візиті статистично значуща: *

P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на 1-му візиті статистично значуща: # P<0,05; ##P<0,01; ### P<0,0001.

Таблиця 5.1.2

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ та ЧСС за 6 місяців спостереження в пацієнтів з неускладненою АГ залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Період дослідження	1-ша група (n=122)			2-га група (n=285)		
	n	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	n	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
7 діб	116	150,1±16,7	88±10,3	281	149,3±15,7	86,9±10,4
1 міс	112	139,9±14**	83±8,9**	270	139,6±14***	82,7±9,4***
2 міс	111	136±11,7*	81,1±8,3	262	134,9±11,1**	81±9*
3 міс	110	131,7±10,2**	79,2±7,9*	266	131,5±9,9*	78,3±7,6
6 міс	108	130,7±8,2#	77,7±7,7#	260	129,6±8,8*#	78,2±7,2#

Примітки: різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на попередньому візиті статистично значуща: *

P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на 2-му візиті статистично значуща: # P<0,001.

Як видно з даних табл. 5.1.3 та 5.1.4, частка хворих як з цільовим рівнем офісного, так і з нормальним домашнього АТ виявилася зіставною в групах на всіх етапах дослідження і через 6 місяців лікування сягала 73,1 і 80 % та 62,1 та 63,6 % відповідно (усі $P > 0,05$).

Таблиця 5.1.3

Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ, залежно від вихідної кількості призначених препаратів, у динаміці спостереження

Період дослідження	1-ша група		2-га група	
7 діб	n=116	23 (19,8 %)	n=281	52 (18,5 %)
1 місяць	n=112	42 (37,5 %)*	n=270	115 (42,6 %)**
2 місяці	n=111	55 (49,5 %)##	n=262	148 (56,3 %)**###
3 місяці	n=110	74 (67,3 %)*##	n=266	186 (69,9 %)**###
6 місяців	n=108	79 (73,1 %)##	n=260	208 (80 %)*###

Примітки: різниця за всіма показниками між групами статистично незначуща ($P > 0,05$). Різниця щодо частки хворих у тій самій групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих у тій самій групі через 7 днів лікування статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$; ### $P < 0,0001$.

Таблиця 5.1.4

Частка хворих з рівнем домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст., залежно від вихідної кількості призначених препаратів, у динаміці спостереження

Період дослідження	1-ша група		2-га група	
7 діб	n=116	14 (12,1 %)	n=281	35 (12,5 %)
1 місяць	n=112	26 (23,2 %)*	n=270	92 (34,1 %)**
2 місяці	n=111	44 (39,6 %)*#	n=262	107 (40,7 %)###
3 місяці	n=110	58 (52,7 %)##	n=266	144 (54,1 %)**###
6 місяців	n=108	67 (62,1 %)##	n=260	164 (63,1 %)*###

Примітки: різниця за всіма показниками між групами статистично незначуща ($P > 0,05$). Різниця щодо частки хворих у тій самій групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Різниця щодо частки хворих в тій самій групі на 2-му візиті статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$; ### $P < 0,0001$.

Одночасного контролю офісного АТ та домашнього АТ наприкінці терміну лікування в учасників дослідження вдалося досягти в 56,5 % хворих 1-ї та 58,5 % пацієнтів 2-ї групи ($P > 0,05$). Частка хворих, в яких офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст., а домашній – 135/85 мм рт. ст., становила 21,3 і 15,3 % відповідно ($P > 0,05$; табл. 5.1.5). Масковану АГ та АГ «білого халата» виявили в зіставній кількості пацієнтів обох груп (усі $P > 0,05$; табл. 5.1.5).

Таблиця 5.1.5

Розподіл хворих за фенотипом АГ через 6 місяців залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Фенотип АГ	1-ша група (n=108)	2-га група (n=260)
Контрольована АГ	61 (56,5 %)	152 (58,5 %)
Маскована неконтрольована АГ	18 (16,7 %)	56 (21,5 %)
АГ з ефектом «білого халата»	6 (5,5 %)	12 (4,6 %)
Неконтрольована АГ	23 (21,3 %)	40 (15,3 %)

Примітка: різниця за всіма показниками між групами статистично незначуща ($P > 0,05$).

У групі пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ частка осіб, яким задля досягнення оптимального контролю АТ лікарі призначали тільки фіксовану комбінацію, становила 54,6 % та виявилася статистично значуще меншою, ніж така серед пацієнтів 2-ї групи (70,9 %; $P < 0,01$). Застосування 3 та більше препаратів, навпаки, частіше – у 45,4 % випадків – потребували пацієнти 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї (29,1 %; $P < 0,01$; табл. 5.1.6), так само, як і 4 препаратів (16,7 та 7,7 % відповідно, $P < 0,05$).

На завершальному етапі дослідження фіксовану медикаментозну комбінацію в максимальній дозі (10/10 мг) було призначено 55,6 % пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з 38,1 % хворих 2-ї групи ($P < 0,01$; табл. 5.1.6). Слід зауважити, що в обох групах її застосовували з більшою частотою, ніж мінімальну (5/5 мг).

Таблиця 5.1.6

Кількість призначених медикаментозних засобів та доза фіксованої медикаментозної комбінації на завершальному етапі дослідження, залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії

Терапія	1-ша група (n=108)	2-га група (n=260)
2 препарати	59 (54,6 %)**	184 (70,8 %)
≥ 3 препарати	49 (45,4 %)**	76 (29,2 %)
Доза фіксованої комбінації		
5/5 мг	11 (10,2 %)**	60 (23,1 %)
5/10 мг	5 (4,6 %)	18 (6,9 %)
10/5 мг	32 (29,6 %)	83 (32,2 %)
10/10 мг	60 (55,6 %)**	99 (38,1 %)

Примітка: різниця щодо кількості або дози препаратів, призначених хворим 2-ї групи, статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

До залучення в дослідження хворі вказаних груп не відрізнялися за рівнем прихильності до медикаментозного лікування АГ, який виявився низьким у більш ніж половини пацієнтів (табл. 5.1.7).

Таблиця 5.1.7

Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=122)	У кінці дослідження (n=108)	На початку дослідження (n =285)	У кінці дослідження (n =260)
Висока	26 (21,3 %)	42 (38,9 %)*	56 (19,6 %)	130(50 %)***
Помірна	30 (24,6 %)	53 (49,1 %)**	82(28,8 %)	115 (44,2 %)**
Низька	66 (54,1 %)	13 (12,2 %)***	147 (55 %)	15 (5,8 %)***#

Примітка: різниця щодо початкового рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо такого ж рівня прихильності у хворих 1-ї групи на завершальному етапі дослідження статистично значуща: # $P < 0,05$

Через 6 місяців застосування покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та програми підвищення прихильності до лікування частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася в обох групах. Однак кількість хворих з його низьким рівнем у 2-й групі виявилася меншою ($P < 0,05$; табл. 5.1.7).

Домашнє вимірювання АТ разом із офісним у нашому дослідженні дозволило встановити, що на його завершальному етапі близько 5 % хворих обох груп ймовірно належали до категорії «АГ, псевдорезистентна внаслідок ефекту білого халата», яку S.S. Franklin та співавтори (2012) запропонували для визначення групи хворих із офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. та ранковим домашнім $< 135/85$ мм рт. ст. за результатами метааналізу даних ДМАТ у 1593 хворих [237]. Ще однією знахідкою за результатами одночасного аналізу офісного та домашнього АТ була досить висока поширеність маскованої АГ в обох групах пацієнтів через 6 місяців алгоритмізованого лікування (16,7 та 21,5 % відповідно; $P > 0,05$).

Таким чином, застосування спрощеного покрокового алгоритму терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації дозволило встановити контроль офісного АТ у 73 % та домашнього у 62 % пацієнтів з АГ, ймовірно резистентною до лікування. Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ та домашнім АТ $< 135/90$ мм рт. ст. у хворих цієї групи через 6 місяців не відрізнялася від такої в пацієнтів із зіставним рівнем АТ, вихідне лікування яких включало 1 або 2 антигіпертензивних засоби. Слід, однак, зауважити, що пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ, в яких вихідна антигіпертензивна терапія передбачала більшу кількість медикаментозних засобів для досягнення цільового рівня АТ упродовж 6 місяців дослідження, в 45 % випадків потребували застосування ≥ 3 , а в 16,7 % – 4 препаратів, тобто частіше, ніж хворі 2-ї групи. До того ж у більш ніж 55 % пацієнтів 1-ї групи порівняно з 38 % – 2-ї ($P < 0,01$) довелося застосовувати максимальну дозу фіксованої медикаментозної комбінації.

5.2. Вивчення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на ризик інсульту у хворих з ймовірно резистентною АГ старших 55 років

Метою цієї частини нашої роботи було визначення ефективності спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного і рекомендованого домашнього АТ, зниження ризику розвитку інсульту і підвищення прихильності до лікування хворих віком понад 55 років з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно із пацієнтами із неконтрольованим АТ, попри призначення ≤ 2 антигіпертензивних засобів, у загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

З аналізу даних обстеження 407 хворих частка осіб віком понад 55 років серед пацієнтів, залучених у дослідження, становила 284 (69,8 %). У 1-шу групу увійшли 84 (29,6 %) пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ, тобто такі, в кого офісний АТ перевищував цільовий рівень попри призначення 3 та більше препаратів, у 2-гу – 200 (70,4 %) хворих, в яких він не був досягнутий при лікуванні 1 або 2 антигіпертензивними засобами. Клінічну характеристику та дані щодо вихідної антигіпертензивної терапії пацієнтів обох груп наведено у розділі 3 у табл. 3.2.1 та 3.2.2.

Частка пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, дані яких щодо величини офісного і домашнього АТ були доступні на 2-му візиті, становила відповідно 80 (95,2 %) та 194 (97 %), на 3-му – 77 (91,7 %) та 186 (93 %), на 4-му – 76 (90,5 %) та 183 (91,5 %), на 5-му – 76 (90,5 %) та 187 (93,5 %), на 6-му – 75 (89,3 %) та 183 (91,5 %; різниця щодо частки пацієнтів тієї ж групи на початку дослідження статистично незначуща, $P > 0,05$).

Вихідні середні рівні офісного та домашнього САТ і ДАТ, а також їхні величини впродовж усього терміну спостереження в пацієнтів вказаних груп були зіставними (усі $P < 0,05$; табл. 5.2.1, табл. 5.2.2).

Таблиця 5.2.1

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ та ЧСС у пацієнтів віком понад 55 років залежно від вихідної кількості призначених препаратів впродовж 6 місяців лікування

Період дослідження	1-ша група			2-га група		
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, за 1 хв
Початок дослідження	166,7±15,1	97±11,3	74,5±10,3	166,4±15,2	94,9±10,2	74,3±9,3
7 діб	151,4±16,8***	88,7±9,8***	74,1±8,2	151,9±15,6***	88,3±10,3***	73,7±8,4
1 місяць	143,2±15,7**	84±9,6**	71,8±7,1	142,5±14,0***	83±8,6***	71,9±7,1
2 місяці	138,4±12,0*	81,7±8,7*	70,7±6,2	136,1±12,1**	80,9±8,1*	71,6±6,8
3 місяці	133,5±10,0*	78,7±7,1*	70,1±5,4	133,0±10,2	79,3±7,3*	70,9±6,7
6 місяців	132±9,2##	78,5±6,9##	69,8±5,7#	130,9±9,5##	79±6,6##	70,5±6,9#

Примітки: різниця щодо величини показника в тій же групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$. Різниця щодо величини показника в тій же групі на 1-му візиті статистично значуща: # $P<0,01$; ## $P<0,001$.

Таблиця 5.2.2

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ у пацієнтів віком понад 55 років залежно від вихідної кількості призначених препаратів упродовж 6 місяців лікування

Період дослідження	1-ша група		2-га група	
	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
7 діб	150,2±16,9	86,9±10,8	149,6±15,6	86,9±10,4
1 місяць	139,9±15,3**	82,8±9,2*	139,2±13,7***	81,6±9,3***
2 місяці	136,0±12,5	80,3±8,8	134,5±11**	79,8±8,8
3 місяці	131,5±11,2*	77,8±7,8	131,5±9,9*	78,3±7,6
6 місяців	129,9±8,8#	77,5±7,7#	128,8±7,8#	77,2±6,6#

Примітки: різниця щодо величини показника в тієї же групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо величини показника в тієї же групі на 2-му візиті статистично значуща: # $P < 0,001$.

У хворих обох груп статистично значуще зниження середніх офісних САТ і ДАТ (усі $P < 0,0001$) порівняно із їхнім початковим рівнем відбулося вже через тиждень ($P < 0,001$), а ЧСС – у 1-й групі через 2 місяці, а в 2-й – через місяць алгоритмізованого антигіпертензивного лікування ($P < 0,05$; табл. 5.2.1). Середні рівні офісні САТ і ДАТ знижувалися на кожному візиті щодо їхньої попередньої величини протягом перших 3 місяців лікування та наприкінці дослідження становили $(132,0 \pm 9,2)$ та $(130,9 \pm 9,5)$ мм рт. ст. і $(78,5 \pm 6,9)$ та $(79,0 \pm 6,6)$ мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно ($P > 0,05$). Середній рівень домашнього САТ наприкінці дослідження, порівняно з його рівнем перед 2-м візитом, знизився з $(150,2 \pm 16,9)$ до $(132,0 \pm 9,2)$ мм рт. ст. у хворих 1-ї та з $(149,6 \pm 15,6)$ до $(128,8 \pm 7,8)$ мм рт. ст. у хворих 2-ї групи, а ДАТ – з $(86,9 \pm 10,8)$ до $(77,5 \pm 7,7)$ мм рт. ст. і з $(86,9 \pm 10,4)$ до $(77,2 \pm 6,6)$ мм рт. ст., відповідно (усі $P < 0,001$; табл. 5.2.2). Хворі обох груп не відрізнялися за вихідною величиною ЧСС у спокої. За час спостереження вона статистично значуще зменшилася в пацієнтів з ймовірно резистентною АГ з $(74,5 \pm 10,3)$ до $(69,8 \pm 5,7)$ за 1 хв ($P < 0,01$) та у хворих, в яких початкова антигіпертензивна терапія передбачала ≤ 2 препарати, – з $(74,3 \pm 9,3)$ до $(70,5 \pm 6,9)$ за 1 хв ($P < 0,001$; табл. 5.2.1).

Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ і з нормальним домашнього АТ виявилася зіставною в групах упродовж усього дослідження і на його завершальному етапі сягала 74,7 % проти 82,5 % і 68 % проти 69,4 % відповідно (усі $P > 0,05$; табл. 5.2.3, табл. 5.2.4).

Таблиця 5.2.3

Частка хворих віком понад 55 років з контролем офісного АТ, залежно від вихідної антигіпертензивної терапії у динаміці спостереження

Період дослідження	1-ша група	2-га група
7 діб	16 (20 %)	34 (17,5 %)
1 місяць	32 (41,6 %)*	80 (43 %)**
2 місяці	38 (50 %)	110 (60,1 %)*
3 місяці	54 (71,1 %)*	134 (71,7 %)
6 місяців	56 (74,7 %)#	151 (82,5 %)*#

Примітки: різниця щодо частки хворих у тій самій групі на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих з цільовим рівнем офісного АТ у тій самій групі через 7 днів лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$.

Таблиця 5.2.4

Частка хворих віком понад 55 років з контролем домашнього АТ, залежно від вихідної антигіпертензивної терапії у динаміці спостереження

Період дослідження	≥ 3 препарати	1–2 препарати
7 діб	10 (12,5 %)	26 (13,4 %)
1 місяць	18 (23,4 %)	66 (35,5 %)**
2 місяці	35 (46,1 %)**	79 (43,2 %)
3 місяці	41 (53,9 %)	106 (56,7 %)*
6 місяців	51 (68 %) #	127 (69,4 %) #

Примітки: різниця щодо частки хворих у тій самій на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих у тій самій групі через 7 днів лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$.

Одночасний контроль офісного та домашнього АТ наприкінці терміну лікування в учасників дослідження був досягнутий у 61,3 % хворих 1-ї та 63,9 % 2-ї групи ($P > 0,05$). Частка хворих, в яких офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст., а домашній – 135/85 мм рт. ст., становила 18,7 і 12 % відповідно ($P > 0,05$; табл. 5.2.5). Пацієнти вказаних груп не відрізнялися за частотою виявлення маскованої АГ та АГ «білого халату» (усі $P > 0,05$; табл. 5.2.5).

Таблиця 5.2.5

Розподіл хворих віком понад 55 років за фенотипом АГ через 6 місяців залежно від вихідної антигіпертензивної терапії

Фенотип АГ	1-ша група	2-га група
Контрольована АГ	46 (61,3 %)	117 (63,9 %)
Маскована неконтрольована АГ	10 (13,3 %)	34 (18,6 %)
АГ «білого халату»	5 (6,7 %)	10 (5,5 %)
Неконтрольована АГ	14 (18,7 %)	22 (12 %)

Примітка: різниця за всіма показниками між хворими обох груп статистично незначуща ($P > 0,05$).

На завершальному етапі дослідження тільки фіксовану медикаментозну комбінацію застосовували в 53,3 % пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ та в 70,5 % хворих, яким до залучення в дослідження було призначено 1 або 2 медикаментозних засоби ($P < 0,01$). Пацієнтів 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї частіше лікували трьома та більше препаратами ($P < 0,01$; табл. 5.2.6).

Таблиця 5.2.6

**Кількість медикаментозних засобів та доза фіксованої
медикаментозної комбінації призначених хворим віком понад 55 років
на завершальному етапі дослідження, залежно від вихідної
антигіпертензивної терапії**

Терапія	1-ша група (n=75)	2-га група (n=183)
2 препарати	40 (53,3 %)**	129 (70,5 %)
≥ 3 препаратів	35 (46,7 %)**	54 (29,5 %)
Доза фіксованої комбінації, n (%)		
5/5 мг	4 (5,3 %)**	42 (23 %)
5/10 мг	3 (4 %)	12 (6,6 %)
10/5 мг	25 (33,3 %)	57 (31,1 %)
10/10 мг	43 (57,4 %)**##	72 (39,3 %) #

Примітки: різниця щодо кількості або дози препаратів, що призначені хворим 2-ї групи, статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи, яким була призначена доза фіксованої медикаментозної комбінації 5/5 мг, статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$.

Наприкінці дослідження максимальну дозу фіксованої медикаментозної комбінації в обох групах призначали більшій кількості хворих, ніж мінімальну. Однак для лікування пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими 2-ї групи її застосовували частіше: у 55,6 та 38,1 % випадків відповідно ($P < 0,01$; табл. 5.2.6).

У пацієнтів з неконтрольованою АГ обох груп на початку дослідження виявлено дуже високий ризик розвитку ПМК. За 6 місяців застосування покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування середній рівень його вдалося зменшити на 39,1 % в 1-й і на 37,9 % в 2-й групі

(табл. 5.2.7). Однак як його середня величина, так і частка осіб, у котрих він перевищував 20 %, на початковому і завершальному етапах були статистично значуще більшими в пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими з неконтрольованим АТ попри призначення ≤ 2 медикаментозних засобів.

Таблиця 5.2.7

Ризик ПМК у пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ віком понад 55 років на початковому і завершальному етапах дослідження залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії

Рівень ризику	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=84)	Наприкінці дослідження (n=75)	На початку дослідження (n=200)	Наприкінці дослідження (n=183)
У середньому, %	34,3±17,6**	20,9±12,2*##	26,9±16,1	16,7±11,3####
Низький	3 (3,6 %)	14 (18,7 %)*##	20 (10 %)	56 (30,6 %)*###
Проміжний	19 (22,6 %)	30 (40 %)*#	59 (29,5 %)	76 (41,5 %)*#
Високий	62 (73,8 %)*	31 (41,3 %)*###	121 (60,5 %)	51 (27,9 %)*###

Примітки: різниця щодо рівня ризику в 2-ї групі статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$. Різниця щодо початкового рівня ризику в тієї ж групі статистично значуща: # $P<0,05$; ## $P<0,01$; ### $P<0,001$.

Упродовж усього періоду спостереження хворі вказаних груп були зіставними за рівнем прихильності до лікування, який на початку дослідження виявився низьким у 147 (51,7 %) пацієнтів (табл. 5.2.8).

Таблиця 5.2.8

Динаміка прихильності до лікування у хворих віком понад 55 років з неускладненою неконтрольованою АГ залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії *

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=84)	Наприкінці дослідження (n = 75)	На початку дослідження (n =200)	Наприкінці дослідження (n = 183)
Висока	16 (21 %)	29 (38,7 %)*	41 (20,5 %)	84 (45,9 %)****
Помірна	22 (26,2 %)	37 (49,3 %)**	56 (28 %)	87 (47,5 %)**
Низька	46 (54,8 %)	9 (12 %)****	101 (51,5 %)	12 (6,6 %)****

Примітки: різниця щодо рівня прихильності на початку дослідження статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,001$.

Через 6 місяців застосування покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та програми підвищення прихильності до лікування частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу статистично значуще збільшилася в обох групах і становила 88 та 93,4 % відповідно ($P > 0,05$; табл. 5.2.8).

Ефективною стратегією економії та водночас раціонального використання матеріальних ресурсів може стати розробка комплексних програм, що об'єднують низку профілактичних і лікувальних заходів, та визначення груп пацієнтів для їхнього цілеспрямованого застосування. Такою групою, на нашу думку, є пацієнти з АГ ймовірно резистентною до лікування, що підтверджують дані інших досліджень [64]. Застосування комплексу зазначених лікувальних та організаційних заходів дозволило за 6 місяців досягти цільового рівня офісного АТ в 74,7 % пацієнтів, в яких до залучення в дослідження антигіпертензивна терапія з 3 та більше медикаментозних засобів була неефективною, та в 82,5 % хворих з підвищеним АТ попри призначення 1–2 препаратів ($P > 0,05$). Зменшити рівень домашнього АТ нижче 135/85 мм рт. ст. вдалося в 68 та 69,4 % хворих відповідно ($P > 0,05$). За даними одночасного контролю офісного та домашнього АТ упродовж усього періоду спостереження частка пацієнтів з маскованою АГ та частота виявлення ефекту «білого халата» була зіставною в групах.

Алгоритмізоване лікування дозволило суттєво зменшити ризик розвитку ПМК в обох групах пацієнтів, проте його рівень у групі осіб з ймовірно резистентною до лікування АГ залишився вищим, ніж в інших хворих. До того ж для оптимального контролю АТ пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ віком понад 55 років потрібна була інтенсивніша за кількістю медикаментозних засобів та їхніми дозами терапевтична інтервенція. Результати нашого дослідження свідчать, що алгоритмізоване лікування на базі фіксованої медикаментозної комбінації

разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах є ефективним інструментом для зниження ризику інсульту у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ, оскільки дозволяє досягти цільового рівня АТ у більшості з них.

Публікації до розділу:

1. 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).*
2. Амосова К. М. Застосування уніфікованого алгоритму антигіпертензивної терапії для зниження ризику інсульту у хворих віком понад 55 років з ймовірно 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).*
3. Amosova K. Prevalence of true resistant hypertension in uncomplicated hypertensives with apparent treatment-resistant hypertension in longitudinal real-life study / K.M. Amosova, I. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34 (e-Supplement 2 - ESH 2016 Abstract Book). – P.172. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, приймав участь в підготовці тез до друку)*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ПРИЧИН НЕЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В РЕАЛЬНІЙ АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

Причинами, що обумовлюють незадовільний контроль АТ, експерти вважають значну поширеність чинників ризику серед цієї популяції хворих, терапевтичну інерцію медичних працівників, застосування ними нерациональних режимів антигіпертензивного лікування, неналежне дотримання хворими лікарських рекомендацій [43, 309, 310]. Термін «терапевтична інерція», що вперше був запропонований Е.С. Okonofua та співавторами (2006), означає відмову від інтенсифікації медикаментозної терапії АГ, попри рівень АТ вищий за цільові значення [82]. З аналізу даних близько 50 тис. хворих, котрі перебували під спостереженням у 62 закладах загальної практики США, ця група дослідників дійшла висновку, що в разі неконтрольованого АТ лікарі збільшували дозу лікарських засобів або призначали ще один антигіпертензивний препарат лише у 13,1 % випадків [82].

Метою цього розділу нашої роботи був порівняльний аналіз клініко-демографічних даних, співвідношення офісного і домашнього АТ, режимів антигіпертензивної терапії та прихильності до лікування у хворих із неускладненою АГ залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ (<140/90 мм рт. ст.) через 6 місяців покрокового алгоритмізованого лікування в загальній амбулаторній практиці.

6.1. Оцінка впливу прихильності пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на її ефективність в реальній клінічній практиці

Із 443 осіб, котрі завершили дослідження, через 6 місяців покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування високу прихильність до антигіпертензивної терапії було визначено в 217 (49 %) осіб (1-ша група), помірну – в 193 (43,6 %) осіб (2-га група), низьку – в 33 (7,4 %) осіб (3-тя група).

Як можна побачити з даних табл. 6.1.1, пацієнти трьох груп були зіставними між собою за розподілом статей, частотою ожиріння, супутніх ІХС і ЦД 2-го типу, величиною ІМТ, рівнем ЗХС та глюкози крові натще, ШКФ, кількістю осіб зі спадковістю, обтяженою щодо ССЗ (усі $P > 0,05$). Пацієнти з високою прихильністю до лікування були молодшими за таких із помірною та вирізнялися від них більшою кількістю осіб, що не лікували АГ до залучення у дослідження (усі $P < 0,03$).

Таблиця 6.1.1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від їх прихильності до лікування на завершальному етапі дослідження

Показник	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Вік ≥ 60 років	85 (39,2 %) #	111 (57,5 %)	15 (45,5 %)
Вік, років	56,9 $\pm$ 9,3 #	58,8 $\pm$ 9,5	57,5 $\pm$ 11,2
Чоловіки	104 (47,9 %)	79 (40,9 %)	19 (57,6 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	98 (45,2 %) ^	81 (43,3 %) ^	17 (51,5 %)
ІМТ, кг/м ²	30,5 $\pm$ 4,5 ^	30,1 $\pm$ 4,8 ^	31,1 $\pm$ 4,3
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт.ст.	39 (18,0 %)	36 (18,7 %)	3 (9,1 %)
Вихідний САТ, мм рт. ст.	166,4 $\pm$ 12,5 **	165,3 $\pm$ 16,0	161,3 $\pm$ 11,2
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	97,9 $\pm$ 9,1	96,0 $\pm$ 9,8	97,1 $\pm$ 11,8
Стенокардія напруження	62 (28,6 %)	59 (30,6 %)	9 (27,3 %)
ЦД 2-го типу	35 (16,1 %)	29 (15,0 %)	9 (27,3 %)
ЗХС, ммоль/л	6,1 $\pm$ 1,2	5,8 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,3
Глюкоза натще, ммоль/л	5,2 $\pm$ 1,1	5,3 $\pm$ 1,0	5,6 $\pm$ 1,1

Продовження таблиці 6.1.1

1	2	3	4
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	96,7±23,9	95,1±27,5	103,1±31,0
Куріння	40 (18,4 %)**	34 (17,6 %)**	12 (36,4 %)
Обтяжена спадковість	72 (33,2 %)	63 (32,6 %)	13 (39,4 %)
Не лікували АГ до залучення в дослідження	48 (22,1 %) #	26 (13,5 %)	4 (12,1 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P < 0,03$; ** $P < 0,02$. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: # $P < 0,03$. ^ ІМТ визначено в 211 пацієнтів 1-ї та 187 пацієнтів 2-ї групи.

Серед пацієнтів з низькою прихильністю до лікування виявлено більше курців, ніж у хворих з її високим та помірним рівнем (усі $P < 0,02$). Між хворими 1-ї і 2-ї груп не встановлено відмінностей за величиною вихідного АТ, проте в пацієнтів з низькою прихильністю вихідний САТ був нижчим, ніж у пацієнтів з високою ($P < 0,03$).

Антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження призначено 169 (77,9 %) пацієнтам 1-ї, 167 (86,5 %) 2-ї та 29 (87,9 %) – 3-ї групи (табл. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2

Антигіпертензивна терапія до залучення в дослідження залежно від прихильності пацієнтів до лікування на його завершальному етапі

Терапія	1-ша група (n=169)	2-га група (n=167)	3-тя група (n=29)
1 препаратом	49 (29,0 %)	39 (23,4 %)	5 (17,2 %)
2 препаратами	82 (48,5 %)	76 (45,5 %)	11 (37,9 %)
≥ 3 препаратами	38 (22,5 %)**	52 (31,1 %)	13 (44,8 %)
β-АБ	86 (50,9 %)	101 (60,5 %)	14 (48,3 %)
Призначено препаратів у середньому	1,5±1,1*#	1,8±1,0	2,0±1,0

Примітки: різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: # $P < 0,01$.

У пацієнтів з високою прихильністю до лікування вихідна антигіпертензивна терапія передбачала в середньому меншу кількість препаратів порівняно з хворими, в котрих визначено помірну і низьку прихильність ($P<0,01$ та $P<0,02$ відповідно; табл. 6.1.2). Частка осіб з неконтрольованим АТ попри призначення 3 та більше медикаментозних засобів, до залучення у дослідження в 3-й групі була більшою, ніж у 1-й ($P<0,01$).

Через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії АТ, як за даними офісного, так і позаофісного самостійного визначення, статистично значуще знизився в усіх пацієнтів незалежно від їхньої прихильності до лікування (усі $P<0,001$; табл. 6.1.3; табл. 6.1.4). Однак середня величина офісного і домашнього САТ і ДАТ у хворих 3-ї групи на завершальному етапі дослідження перевищувала таку в пацієнтів 1-ї та 2-ї попри той факт, що вихідний офісний САТ, а також домашній САТ через 7 діб лікування в групі пацієнтів з високим комплаєнсом були більшими за такі в пацієнтів з його низьким рівнем (табл. 6.1.1, 6.1.3, 6.1.4). Слід зауважити, що від 1-го до 3-го місяця дослідження АТ за даними офісного і домашнього визначення в пацієнтів усіх груп був зіставним (усі $P>0,05$; табл. 6.1.3, 6.1.4).

Таблиця 6.1.3

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Період дослідження	АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
7 діб	САТ	153,1±15,8#	148,9±16,7	148,2±17,1
	ДАТ	89,8±9,3	88,6±10,0	91,1±11,6
1 місяць	САТ	142,6±13,2	141,0±14,0	143,9±19,4
	ДАТ	84,0±8,3	84,1±8,9	85,2±9,8
3 місяці	САТ	133,1±10,2	132,1±10,0	137,6±16,2
	ДАТ	79,4±7,6	80,0±7,3	82,7±11,1
6 місяців	САТ	130,6±9,1**§	130,5±9,4**§	136,6±11,5§
	ДАТ	78,7±7,3**§	79,2±6,5*§	83,6±7,4§

Примітки: різниця щодо середнього офісного АТ у пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$. Різниця щодо середнього офісного АТ у пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: # $P < 0,01$. Різниця щодо середнього домашнього АТ у пацієнтів тієї ж групи через 7 днів лікування статистично значуща: § $P < 0,001$.

Пацієнти 1-ї та 2-ї груп протягом усього терміну лікування не відрізнялися між собою за часткою осіб з цільовим офісним АТ. В обох групах вона статистично значуще зростала протягом усього дослідження та на завершальному його етапі становила 84,8 та 80,3 % відповідно ($P > 0,05$; рис 6.1.1). Водночас у групі хворих з низькою прихильністю до лікування після 1-го місяця дослідження суттєвих змін зазначеного показника не відбулося і через 6 місяців він дорівнював 48,5 %, тобто був статистично значуще меншим за такий у 1-й та 2-й групах (усі $P < 0,01$; рис. 6.1.1).

Таблиця 6.1.4

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Період дослідження	АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
7 днів	САТ	150,7±15,7*	147,4±16,2	144,2±15,1
	ДАТ	88,8±10,0	87,4±10,1	86,7±10,6
1 місяць	САТ	140,1±13,4	138,0±14,2	140,6±16,7
	ДАТ	82,7±9,4	82,5±9,0	84,4±9,6
3 місяці	САТ	131,6±10,1	130,5±10,1	133,7±12,9
	ДАТ	78,7±7,8	79,3±7,8	80,4±7,4
6 місяців	САТ	129,5±7,8**§	128,5±8,7**§	133,9±8,5§
	ДАТ	77,7±7,6**§	77,7±6,7**§	81,2±6,4§

Примітки: різниця щодо середнього домашнього АТ у пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо середнього домашнього АТ у пацієнтів тієї ж групи через 7 днів лікування статистично значуща: § $P < 0,001$.

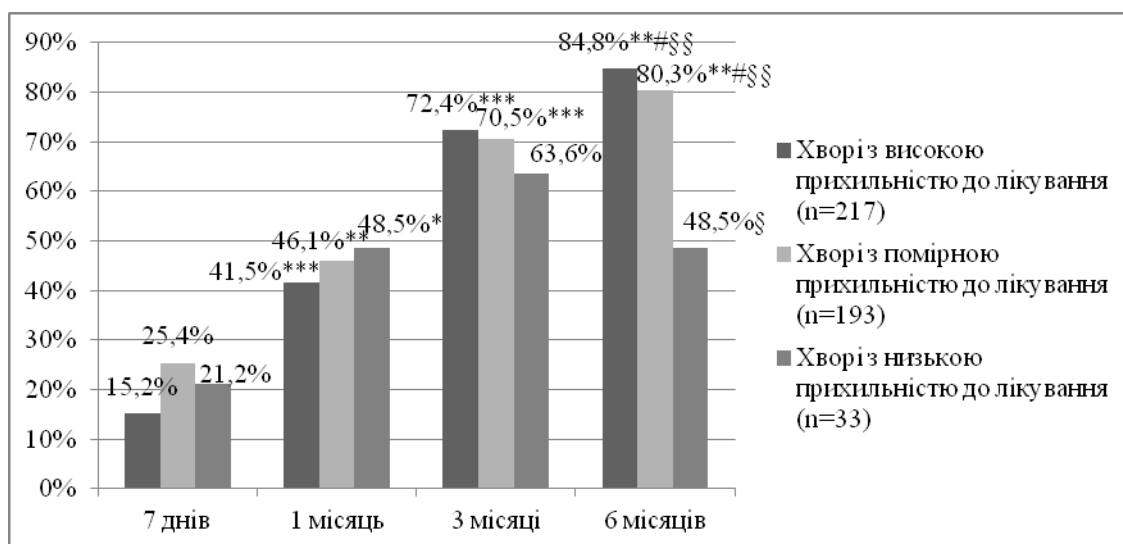


Рис. 6.1.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ у динаміці спостереження залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Примітки: різниця щодо частки хворих з цільовим офісним АТ на попередньому етапі дослідження у пацієнтів тієї ж групи статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих з цільовим офісним АТ у 3-й групі через 6 місяців статистично значуща: # $P < 0,01$. Різниця щодо частки хворих з цільовим офісним АТ у тій ж групі через 7 діб статистично значуща: § $P < 0,02$; §§ $P < 0,001$.

У 1-й та 2-й групах частка осіб із рекомендованим рівнем домашнього АТ зростала на кожному етапі дослідження протягом 3 місяців (усі $P < 0,001$; рис. 6.1.2). У 3-й групі статистично значущі зміни цього показника відбулися тільки через 3 місяці ($P < 0,02$; див. рис. 6.1.2). За період від 3 до 6 місяців кількість пацієнтів з контрольованим домашнім АТ залишилася стабільною в усіх трьох групах. На завершальному етапі дослідження в пацієнтів з високою та помірною прихильністю до лікування вона була зіставною та статистично значуще більшою, ніж у хворих з її низьким рівнем (усі $P < 0,03$; див. рис. 6.1.2).

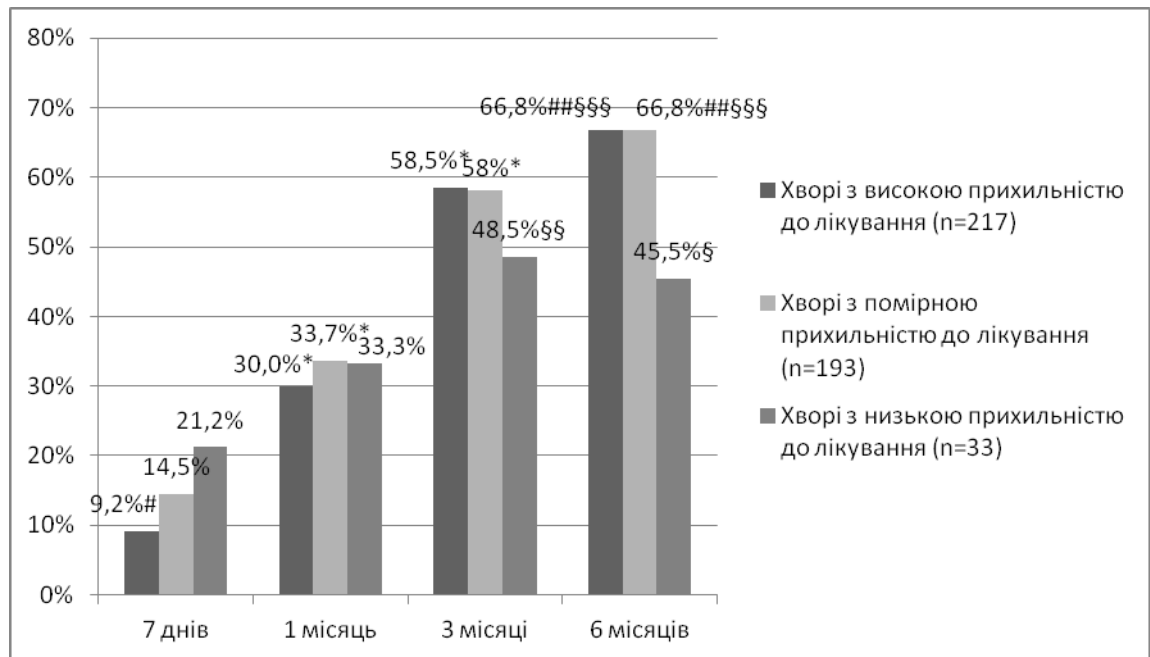


Рис. 6.1.2. Частка хворих з рекомендованим рівнем домашнього АТ (< 135/85 мм рт. ст.) у динаміці спостереження залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Примітки: різниця щодо частки хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. на попередньому етапі дослідження у тій же групі статистично значуща: * $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. у 3-й групі статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,03$. Різниця щодо частки хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. у тій же групі через 7 діб статистично значуща: § $P < 0,04$; §§ $P < 0,02$; §§§ $P < 0,001$.

Через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії одночасного контролю офісного і домашнього АТ вдалося досягти в 139 (66,8 %) та в 123 (66,8 %) пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно ($P > 0,05$; рис. 6.1.3), що в обох випадках перевищувало їхню кількість у 3-й групі (12 (36,4 %); усі $P < 0,01$; див. рис. 6.1.3). Частка осіб з неконтрольованою АГ у групі хворих з низькою прихильністю до лікування (42,4 %) на завершальному етапі дослідження виявилася більшою, ніж у групах з високим та помірним рівнем комплаєнсу (12,4 і 16,6 % відповідно; усі $P < 0,01$; див. рис. 6.1.3). Масковану неконтрольовану АГ та АГ «білого халата» через 6 місяців лікування в усіх групах виявляли із зіставною частотою (див. рис. 6.1.3).

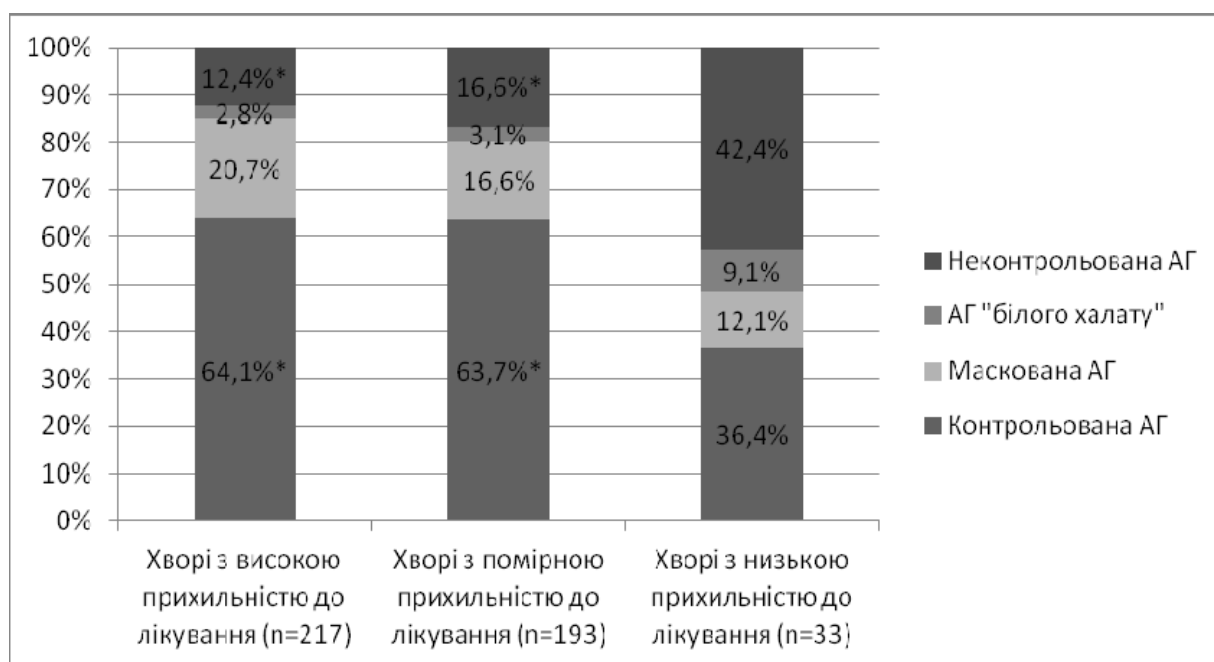


Рис. 6.1.3. Розподіл хворих за фенотипами АГ через 6 місяців залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Примітка: різниця щодо частки хворих у 3-ій групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

Антигіпертензивна терапія пацієнтів усіх груп суттєво не відрізнялася протягом перших трьох місяців лікування (табл. 6.1.5). Проте у період від 3-го до 6-го місяця пацієнтам 3-ї групи було призначено в середньому більшу кількість препаратів, ніж хворим 1-ї і 2-ї груп ($P < 0,02$ і $P < 0,01$ відповідно; табл. 6.1.5). Частка хворих, терапія яких передбачала 4 та більше медикаментозних засоби, у 1-й групі була меншою порівняно з 3-ю (8,3 і 21,2 % відповідно; $P < 0,03$; табл. 6.1.5).

При аналізі вихідної прихильності до антигіпертензивної терапії пацієнтів, яким її було призначено до залучення в дослідження, було встановлено, що в 1-й групі частка осіб з її високим рівнем була більшою, а з низьким рівнем – меншою порівняно з такою в 2-й та 3-й групах ($P < 0,01$ та $P < 0,001$ відповідно; табл. 6.1.6).

Таблиця 6.1.5

**Антигіпертензивна терапія через 1, 3 та 6 місяців залежно від
прихильності до лікування на його завершальному етапі**

Період дослідження	Терапія	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
1 місяць	2 препарати	164 (75,6 %)	143 (74,1 %)	23 (69,7 %)
	3 препарати	51 (23,5 %)	47 (24,4 %)	9 (27,3 %)
	≥ 4 препарати	2 (0,9 %)	3 (1,6 %)	1 (3,0 %)
	Призначено препаратів у середньому	2,25±0,46	2,27±0,48	2,33±0,54
3 місяці	2 препарати	140 (64,5 %)	128 (66,3 %)	20 (60,6 %)
	3 препарати	64 (29,5 %)	53 (27,5 %)	10 (30,3 %)
	≥ 4 препарати	13 (6,0 %)	12 (6,2 %)	3 (9,1 %)
	Призначено препаратів у середньому	2,43±0,67	2,40±0,62	2,48±0,67
6 місяців	2 препарати	140 (64,5 %)*	124 (64,2 %)*	15 (45,5 %)
	3 препарати	59 (27,2 %)	50 (25,9 %)	11 (33,3 %)
	≥ 4 препарати	18 (8,3 %)**	19 (9,8 %)	7 (21,2 %)
	Призначено препаратів у середньому	2,45±0,69****	2,49±0,77***	2,79±0,86

Примітка: різниця щодо величини показника у 3-й групі статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,03$; *** $P<0,02$; **** $P<0,01$.

Таблиця 6.1.6

**Вихідна прихильність до антигіпертензивної терапії пацієнтів, яким її
було призначено до залучення в дослідження**

Прихильність	1-ша група (n=169)	2-га група (n=167)	3-тя група (n=29)
Висока	48 (28,4 %)*#	12 (7,2 %)	2 (6,9 %)
Помірна	51 (30,2 %)	40 (24,0 %)	9 (31,0 %)
Низька	70 (41,4 %)*#	115 (68,9 %)	18 (62,1 %)

Примітки: різниця щодо прихильності до лікування в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P<0,01$. Різниця щодо прихильності до лікування в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: # $P<0,001$.

Аналіз даних анкети з визначення прихильності пацієнтів до лікування продемонстрував, що через 6 місяців алгоритмізованого лікування на кожне з

запитань анкети позитивно відповіли статистично значуще менше осіб, ніж до залучення в дослідження (рис. 6.1.4). Слід підкреслити, що від прийому препаратів через їх побічні ефекти періодично відмовлялися менше 3 % хворих, а кількість призначених медикаментозних засобів вважали зовеликою тільки 6,5 % осіб (усі $P < 0,001$ порівняно з показниками на початку дослідження; див. рис. 6.1.4).

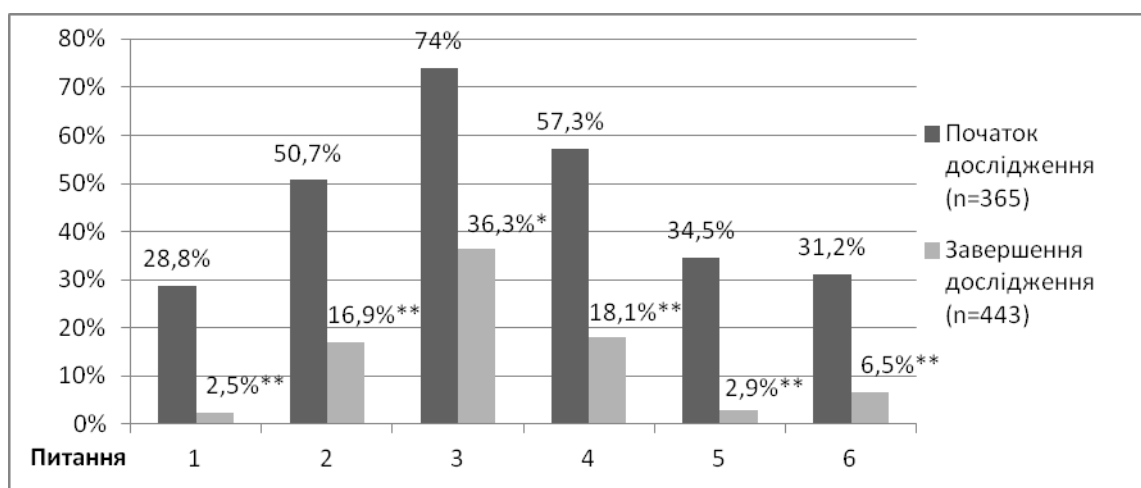


Рис. 6.1.4. Частка осіб, що позитивно відповіли на запитання анкети, на початку дослідження та через 6 місяців лікування, залежно від прихильності до лікування на його завершальному етапі

Примітки: різниця щодо частки осіб на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Таким чином, застосування в пацієнтів з неускладненою АГ покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої медикаментозної комбінації разом з контролем домашнього АТ в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дозволило досягти високої прихильності до лікування за даними анкети X. Girerd у 49 % хворих, а помірної – у 43,6 %.

Висока прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії асоціюється з меншою частотою її застосування в минулому та, порівняно з низькою, збільшує частоту досягнення у хворих з неускладненою АГ цільового офісного АТ через 6 місяців на 42,8 %, рекомендованого рівня домашнього АТ – на 31,9 %, а одночасного контролю офісного і домашнього АТ – на 43,2 %. Низька прихильність до антигіпертензивної терапії в

пацієнтів з неконтрольованою АГ асоціюється з більшою частотою АГ, ймовірно резистентної до лікування, до залучення в дослідження.

6.2. Аналіз чинників, що асоціюються з досягненням та відсутністю контролю офісного і домашнього АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії. Роль терапевтичної інерції

Із 501 пацієнта, залученого в дослідження, його завершили 443 (88,4 %) особи, з яких через 6 місяців покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового офісного АТ досягли у 355 (80,1 %) хворих, котрі склали 1-шу групу. До 2-ї увійшли 88 (19,9 %) хворих із офісним АТ, що на останньому візиті до лікаря дорівнював або перевищував 140/90 мм рт. ст.

Як можна побачити з даних табл. 6.2.1, пацієнти вказаних груп були зіставними за віком, частотою супутніх стенокардії напруження I–II ФК та ЦД 2-го типу, кількістю осіб з ожирінням та курців, величиною середніх ІМТ, ЗХС, глюкози натще та ШКФ (усі $P > 0,05$). Проте серед хворих із субоптимальним контролем АТ було більше чоловіків ($P < 0,01$) та менше осіб, котрі не лікували АГ до залучення в дослідження ($P < 0,03$). Вони відрізнялися від пацієнтів 1-ї групи більшою часткою осіб з вихідним САТ ≥ 180 мм рт. ст. ($P < 0,001$) та ЧСС ≥ 80 за 1 хв ($P < 0,02$), а також більшою середньою величиною вихідних офісних САТ, ДАТ ($P < 0,001$) і ЧСС ($P < 0,02$; табл. 6.2.1). З метою антигіпертензивної терапії в пацієнтів 2-ї групи, що її отримували до залучення в дослідження, частіше застосовували 2 та більше медикаментозних засоби ($P < 0,01$; табл. 6.2.1).

Під впливом алгоритмізованого лікування величина АТ за даними офісного визначення у хворих 1-ї групи статистично значуще зменшилася з $164,0 \pm 13,3 / 96,6 \pm 9,2$ до $127,7 \pm 6,8 / 77,5 \pm 5,8$ мм рт. ст., за даними самостійного моніторування – з $147,0 \pm 15,7 / 87,1 \pm 9,8$ до $127,1 \pm 6,8 / 76,5 \pm 6,1$ мм рт. ст., у

хворих 2-ї – з $171,8 \pm 15,3 / 98,8 \pm 11,1$ до $144,4 \pm 7,1 / 86,6 \pm 7,2$ мм рт. ст. і з $156,2 \pm 14,9 / 92,0 \pm 10,6$ до $138,7 \pm 7,6 / 83,8 \pm 8,1$ мм рт. ст. (усі $P < 0,0001$).

Таблиця 6.2.1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від досягнення цільового офісного АТ на завершальному етапі дослідження

Показник	1-ша група (n=355)	2-га група (n=88)	P
Вік ≥ 60 років	170 (47,9 %)	41 (46,6 %)	$>0,05$
Вік, років	$57,8 \pm 9,7$	$57,8 \pm 9,2$	$>0,05$
Чоловіки	147 (41,4 %)	55 (62,5 %)	$<0,01$
Жінки	208 (58,6 %)	33 (37,5 %)	$<0,01$
ІМТ ≥ 30 кг/м ² *	151 (43,8 %)	39 (45,3 %)	$>0,05$
ІМТ, кг/м ² *	$30,3 \pm 4,4$	$30,5 \pm 5,5$	$>0,05$
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт. ст.	48 (13,5 %)	30 (34,1 %)	$<0,001$
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	$164,0 \pm 13,3$	$171,8 \pm 15,3$	$<0,001$
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	$96,6 \pm 9,2$	$98,8 \pm 11,1$	$<0,001$
Вихідна ЧСС ≥ 80 за 1 хв	95 (26,7 %)	34 (38,6 %)	$<0,02$
Вихідна офісна ЧСС, за 1 хв	$74,5 \pm 8,9$	$76,9 \pm 11,8$	$<0,02$
Стенокардія напруження I–II ФК	102 (28,7 %)	28 (31,8 %)	$>0,05$
ЦД 2-го типу	54 (15,2 %)	19 (21,6 %)	$>0,05$
ЗХС, ммоль/л	$6,0 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,4$	$>0,05$
Глюкоза натще, ммоль/л	$5,4 \pm 1,0$	$5,2 \pm 1,1$	$>0,05$
ШКФ, мл / (хв $\cdot$ 1,73 м ²)	$99,6 \pm 32,7$	$95,8 \pm 24,4$	$>0,05$
Куріння	68 (19,2 %)	18 (20,5 %)	$>0,05$
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	121 (34,1 %)	27 (30,7 %)	$>0,05$
Не лікували АГ до залучення у дослідження	69 (19,4 %)	8 (9,1 %)	$<0,03$
Лікування до залучення в дослідження:			
1 препаратом	80 (22,5 %)	15 (17 %)	$>0,05$
≥ 2 препаратами	206 (58,1 %)	65 (73,9 %)	$<0,01$
β -АБ	152 (42,8 %)	46 (52,3 %)	$>0,05$

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. * ІМТ визначено в 345 пацієнтів 1-ї та 86 пацієнтів 2-ї групи.

Проте у хворих 2-ї групи показники офісного і домашнього САТ і ДАТ, як і на початку дослідження, залишалися вищими за такі в 1-й (усі $P < 0,001$). Середня офісна ЧСС через 6 місяців виявилася зіставною у хворих вказаних груп та становила $70,3 \pm 6,0$ та $72,3 \pm 8,1$ за 1 хв відповідно ($P > 0,05$).

Проте зміни офісного АТ, спричинені лікуванням, за їх абсолютним значенням у хворих 2-ї групи були статистично значуще меншими за такі у 1-й ($P < 0,001$), в той час як абсолютні величини змін домашнього АТ суттєво не відрізнялися (рис. 6.2.1).

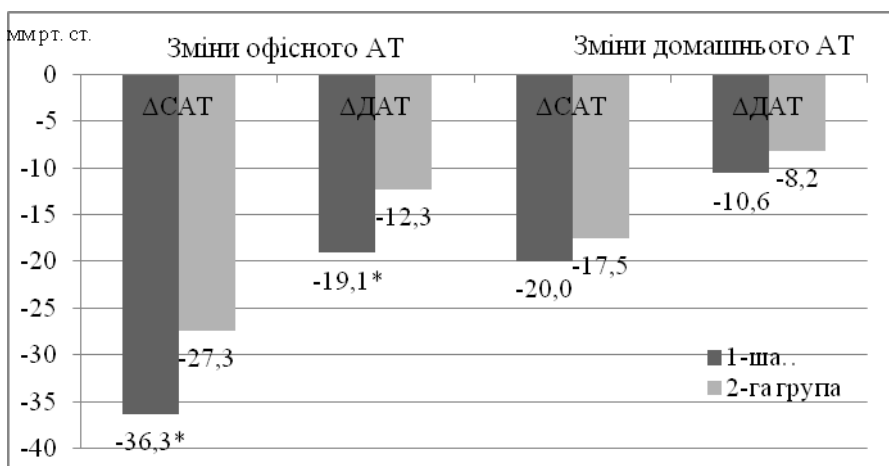


Рис. 6.2.1. Зміни офісного і домашнього САТ і ДАТ упродовж терміну спостереження

Примітка: різниця щодо величини змін АТ у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,001$.

У 266 (74,9 %) хворих 1-ї групи зниження офісного АТ до цільового рівня супроводжувалося досягненням рекомендованої величини домашнього АТ. Тобто, масковану неконтрольовану АГ через 6 місяців було виявлено в 89 (25,1 %) пацієнтів. У 15 (17 %) хворих 2-ї групи з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., величина домашнього АТ була меншою за 135/85 мм рт. ст., що свідчило про наявність ефекту «білого халата».

Усього від 7-го дня до завершального етапу дослідження пацієнти 1-ї групи здійснили 1760, пацієнти 2-ї – 437 візитів, разом – 2197 візитів (табл. 6.2.2). Залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ у домашніх умовах дозволило виявити масковану неконтрольовану АГ на 29,2 % візитів у разі офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. у пацієнтів 1-ї та на 66 % – 2-ї групи ($P<0,01$), а ефект «білого халата», у разі підвищення офісного АТ, – на 8,1 % і 9,8 % візитах відповідно ($P>0,05$; табл. 6.2.2).

Таблиця 6.2.2

Дані щодо кількості візитів з досягненням або недосягненням цільових рівнів офісного та рекомендованого домашнього АТ та зміни медикаментозної терапії на них

Показник	1-ша група	2-га група
Загальна кількість візитів з 7-го дня дослідження до його завершення	1760	437
Кількість візитів з офісним АТ < 140/90 мм р. ст., зокрема	1143 (64,9 %)**	50 (11,4 %)
• з маскованою неконтрольованою АГ, з яких	334 (29,2 %)*	33 (66,0 %)
• візитів без змін у медикаментозному лікуванні	302 (90,4 %)	27 (81,8 %)
Кількість візитів з офісним АТ $\geq$ 140/90 мм р. ст., зокрема	617 (35,1 %)*	387 (88,6 %)
• з АГ «білого халата»	50 (8,1 %)	38 (9,8 %)
• візитів без змін у медикаментозному лікуванні	280 (45,4 %)*	226 (58,4 %)

Примітка: різниця щодо кількості візитів у 2-й групі статистично значуща: * $P<0,01$; ** $P<0,001$.

Слід зауважити, що офісний АТ перевищував цільові значення на 1004 (45,7 %) з 2197 візитів, які здійснили пацієнти обох груп від 7-го дня до 6-го місяця дослідження.

На 506 із 1004 візитів, тобто в 50,4 % випадків в усіх пацієнтів або у 45,4 і 58,4 % у 1-й та 2-й групах відповідно ($P < 0,01$; табл. 6.2.2), лікарі не приймали рішення щодо посилення терапевтичної інтервенції (збільшення дози фіксованої медикаментозної комбінації або кількості призначених антигіпертензивних засобів).

Як наслідок, 52,3 % пацієнтам із неналежним рівнем контролю АТ на момент завершення дослідження було призначено тільки фіксовану медикаментозну комбінацію, однак її максимальну дозу та чотири антигіпертензивні засоби у хворих 2-ї групи застосовували частіше, ніж у 1-й (рис. 6.2.2; рис. 6.2.3).

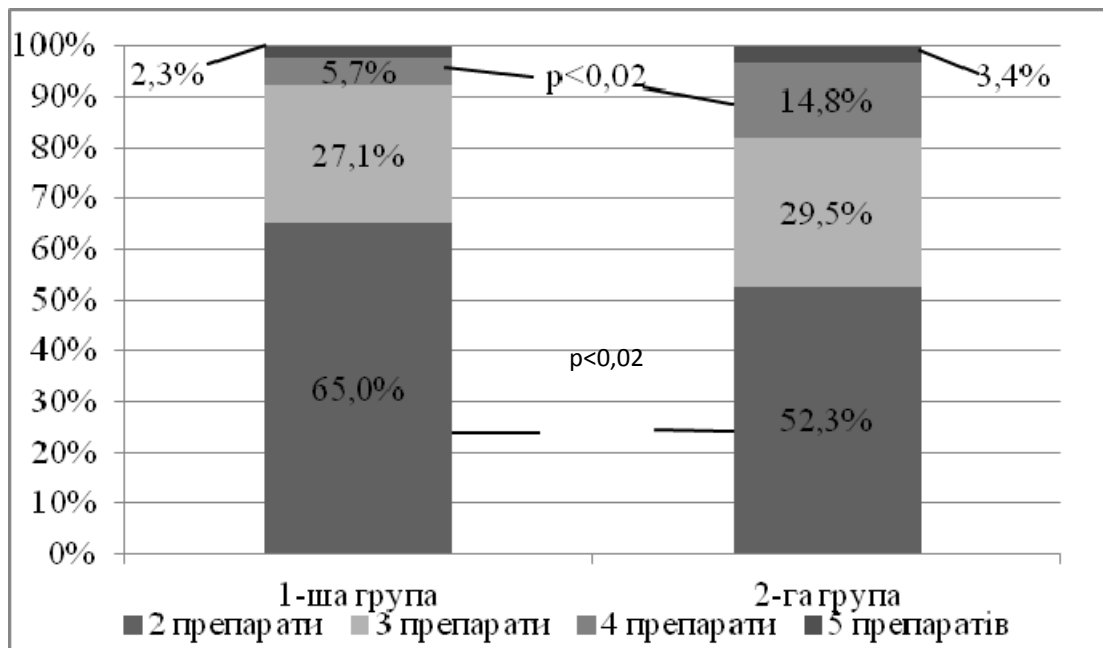


Рис. 6.2.2. Розподіл пацієнтів 1-ї та 2-ї груп за кількістю призначених антигіпертензивних засобів на завершальному етапі дослідження

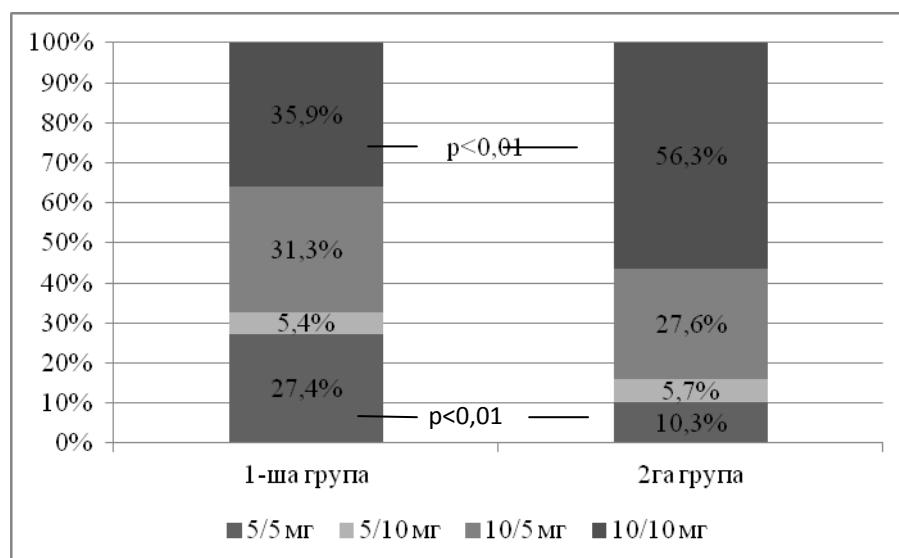


Рис. 6.2.3. Розподіл пацієнтів 1-ї та 2-ї груп за частотою застосування різних доз фіксованої медикаментозної комбінації на завершальному етапі дослідження

Прихильність до лікування на 1-му візиті визначали в 287 (80,8 %) пацієнтів 1-ї та 80 (90,9 %) пацієнтів 2-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, та в усіх хворих через 6 місяців антигіпертензивної терапії (табл. 6.2.3). Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу статистично значуще зросла в пацієнтів обох груп. При зіставній вихідній прихильності до лікування у 2-й групі частка осіб із її високим рівнем була меншою, а з низьким – більшою порівняно із 1-ю ($P < 0,01$; табл. 6.2.3).

Таблиця 6.2.3

Прихильність пацієнтів до лікування на початковому та завершальному етапі дослідження залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ через 6 місяців

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=287)	Наприкінці дослідження (n=355)	На початку дослідження (n=80)	Наприкінці дослідження (n=88)
Висока	33 (11,5 %)	184 (51,8 %)*###	18 (22,5 %)	33 (37,5 %)##
Помірна	78 (27,2 %)	155 (43,7 %)###	23 (28,7 %)	38 (43,2 %)
Низька	176 (61,3 %)	16 (4,5 %)*###	39 (48,8 %)	17 (19,3 %)###

Примітки: різниця щодо рівня прихильності у хворих 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,01$. Різниця щодо вихідного рівня прихильності статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$.

Таким чином, неналежний контроль офісного АТ попри 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії у хворих з неускладненою АГ у реальній клінічній практиці асоціювався з чоловічою статтю, більшою частотою АГ 3-го ступеня та ЧСС у спокої ≥ 80 за 1 хв, а також застосуванням 2 та більше медикаментозних засобів для вихідної антигіпертензивної терапії.

Частота випадків терапевтичної інерції при лікуванні хворих з неускладненою АГ перевищує таку серед пацієнтів із неналежним контролем офісного АТ попри 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці порівняно з пацієнтами, котрі досягли цільового офісного АТ у зазначений термін.

Частка осіб з високим рівнем прихильності до лікування серед пацієнтів, котрі досягли цільового офісного АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, перевищує таку серед хворих з неналежним контролем офісного АТ у зазначений термін.

Для виявлення чинників, які незалежно асоціюються із досягненням терапевтичної мети щодо контролю офісного і домашнього АТ, а також кількістю потрібних для того медикаментозних засобів у пацієнтів з неускладненою АГ, нами проведено багатофакторний лінійний регресійний аналіз. Незалежні змінні вводили до багатофакторної моделі в разі встановлення одномірної асоціації між розглянутими змінними шляхом визначення коефіцієнта кореляції Спірмена. При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом встановлено статистично значущу пряму кореляцію між досягненням цільового офісного АТ через 6 місяців та жіночою статтю, відсутністю ожиріння, яке визначали в разі $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$, та зростанням прихильності до лікування, зворотний кореляційний зв'язок з вихідною

величиною офісного САТ 180 мм рт. ст. та більше, наявністю ЦД 2-го типу, курінням і потребою у призначенні 3-го медикаментозного засобу через 7 діб лікування (табл. 6.2.4).

З досягненням рекомендованої величини домашнього АТ через 6 місяців статистично значуще прямо корелювали вік, жіноча стать, відсутність ожиріння та зростанням прихильності до лікування, зворотно – вихідна величина офісного САТ 180 мм рт. ст. та більше і куріння (табл. 6.2.5).

Таблиця 6.2.4

Кореляційний та багатфакторний регресійний аналіз чинників, що асоціюються з досягненням цільового офісного АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії ($R^2=0,149$)

Показник	Одновимірна лінійна модель		Багатовимірна лінійна модель	
	r	P	β (95 % ДІ)	P
Стать (чоловіча – 1, жіноча – 0)	–0,221	<0,0001	0,197 (0,081–0,234)	0,0001
ІМТ ≥ 30 кг/м ² (так – 1, ні – 0)	–0,147	0,002	–0,027 (–0,011... –0,006)	0,566
ЦД 2-го типу (так – 0, ні – 1)	–0,174	0,0002	–0,035 (–0,139... –0,063)	0,457
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт. ст. (так – 0, ні – 1)	–0,194	<0,0001	–0,192 (–0,295... –0,108)	0,0001
Куріння (так – 0, ні – 1)	0,169	0,0004	0,089 (–0,006... 0,187)	0,067
Потреба у призначенні ≥ 3 препаратів через 7 діб лікування (так – 1, ні – 0)	–0,153	0,001	–0,164 (–0,235... –0,068)	0,0001
Прихильність до лікування наприкінці дослідження (висока – 1; помірна – 2; низька – 3)	–0,394	<0,0001	–0,208 (–0,110... –0,044)	0,0001

При створенні регресійних моделей для визначення незалежних чинників, які асоціюються із оптимальним контролем офісного або домашнього АТ через 6 місяців лікування встановлено, що до таких належали для офісного

АТ жіноча стать, вихідний офісний САТ, менший ніж 180 мм рт. ст., відсутність потреби в додаванні до терапії через 7 діб третього медикаментозного засобу та висока прихильність до лікування, а для домашнього АТ – старший вік, жіноча стать, вихідний офісний САТ, менший ніж 180 мм рт. ст., та висока прихильність до лікування (табл. 6.2.4, табл. 6.2.5).

Таблиця 6.2.5

Кореляційний та багатофакторний регресійний аналіз чинників, що асоціюються з досягненням рекомендованого рівня домашнього АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії ($R^2=0,129$)

Показник	Одновимірна лінійна модель		Багатовимірна лінійна модель	
	r	P	β (95 % ДІ)	P
Вік	0,176	0,0003	0,173 (0,004–0,013)	<0,0001
Стать (чоловіча – 0, жіноча – 1)	0,308	<0,0001	0,153 (0,052–0,240)	0,002
ІМТ ≥ 30 кг/м ² (так – 0, ні – 1)	0,149	0,002	0,092 (–0,001...0,190)	0,051
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт. ст. (так – 1, ні – 0)	–0,181	0,0002	–0,220 (–0,388...–0,156)	<0,0001
Куріння (так – 0, ні – 1)	0,155	0,001	0,055 (–0,053...–0,184)	0,280
Прихильність до лікування наприкінці дослідження (висока – 1; помірна – 2; низька – 3)	–0,597	<0,0001	–0,134 (–0,102...–0,019)	0,004

З потребою у призначенні 3 та більше препаратів для досягнення оптимального контролю АТ у ході алгоритмізованої терапії корелювали лікування трьома та більше медикаментозними засобами до залучення в дослідження, величина ІМТ, вихідні рівні офісного САТ і офісної ЧСС, домашнього САТ через 7 діб лікування, неконтрольовані офісний і домашній

АТ через 1 місяць лікування та прихильність до лікування на завершальному етапі дослідження (табл. 6.2.6).

Проте при проведенні багатофакторного регресійного аналізу чинниками, що незалежно асоціювалися із потребою в призначенні більшої кількості препаратів, виявилися лікування трьома та більше препаратами до залучення в дослідження, величина домашнього САТ через 7 діб лікування, неконтрольовані офісний і домашній АТ через 1 місяць лікування та прихильність до лікування на завершальному етапі дослідження (табл. 6.2.7).

Таблиця 6.2.6

Кореляційні взаємозв'язки між потребою в застосуванні 3 та більше антигіпертензивних засобів та клінічними і демографічними чинниками

Показник	r	P
ІМТ	0,107	0,014
Лікування ≥ 3 препаратами до залучення в дослідження (так – 1, ні – 0)	0,124	0,004
Вихідний офісний САТ	0,172	<0,0001
Вихідна офісна ЧСС	0,118	0,008
Домашній САТ через 7 діб лікування	0,372	<0,0001
Неконтрольовані офісний і домашній АТ через 1 місяць лікування (так – 1, ні – 0)	0,449	<0,0001
Прихильність до лікування наприкінці дослідження (висока – 1; помірна – 2; низька – 3)	0,122	0,005

Таблиця 6.2.7

Багатофакторний регресійний аналіз чинників, що асоціювалися з потребою в застосуванні 3 та більше антигіпертензивних засобів для досягнення цільового офісного АТ ($R^2=0,217$)

Показник	β (95 % ДІ)	P
Лікування ≥ 3 препаратами до залучення в дослідження (так – 1, ні – 0)	0,103 (0,022–0,212)	0,016
Неконтрольовані офісний і домашній АТ через 1 місяць лікування (так – 1, ні – 0)	0,275 (0,041–0,090)	<0,0001
Домашній САТ через 7 діб лікування	0,285 (0,004–0,013)	<0,0001
Прихильність до лікування наприкінці дослідження (висока – 1; помірна – 2; низька – 3)	0,092 (0,004–0,080)	0,032

До чинників, котрі незалежно асоціюються із досягненням цільового рівня офісного АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою АГ, належать жіноча стать, вихідний офісний САТ, менший ніж 180 мм рт. ст., відсутність потреби в додаванні до терапії через 7 діб третього медикаментозного засобу та висока прихильність до лікування наприкінці дослідження.

До чинників, котрі незалежно асоціюються з досягненням рекомендованого рівня домашнього АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою АГ, належать вік, жіноча стать, вихідний офісний САТ, менший ніж 180 мм рт. ст., та висока прихильність до лікування наприкінці дослідження.

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

Публікації до розділу:

1. 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).*

2. 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).*

3. 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.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ВПЛИВУ АЛГОРИТМІЗОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДОМАШНІЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ТА ЙОГО ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ

7.1. Порівняльний аналіз ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії щодо зниження офісного, домашнього артеріального тиску та варіабельності домашнього артеріального тиску

Одним із ефективних шляхів до покращення контролю АТ у пацієнтів з АГ вважають залучення хворих до самостійного вимірювання АТ за допомогою осцилометричних приладів [311]. Метою цієї частини нашої роботи було вивчення змін домашнього АТ та варіабельності домашнього АТ під впливом алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації БКК і інгібітора АПФ у хворих на неускладнену АГ в умовах реальної клінічної практики.

Із 501 пацієнта, залученого в дослідження, закінчили дослідження 443 (88,4 %) хворих. Субаналіз з визначення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на зміни домашнього АТ та його варіабельності здійснювали 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 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами. Клінічні та демографічні дані пацієнтів та відомості щодо антигіпертензивної терапії наведено у табл. 2.1.12 та 2.1.13 розділу 2, з яких можна побачити, що за віком, співвідношенням статей, наявністю супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнями основних лабораторних показників, особливостями медикаментозної терапії

пацієнти, на підставі даних яких проводили субаналіз, не відрізнялися від основної когорти хворих, залучених у дослідження.

Через 6 місяців лікування за запропонованим алгоритмом, офісний САТ у пацієнтів знизився в середньому з $(164,5 \pm 14,9)$ до $(130,1 \pm 10,3)$ мм рт. ст. ($P < 0,0001$), ДАТ – з $(95,0 \pm 10,8)$ до $(78,5 \pm 6,7)$ мм рт. ст. ($P < 0,0001$; рис. 7.1.1, рис. 7.1.2).

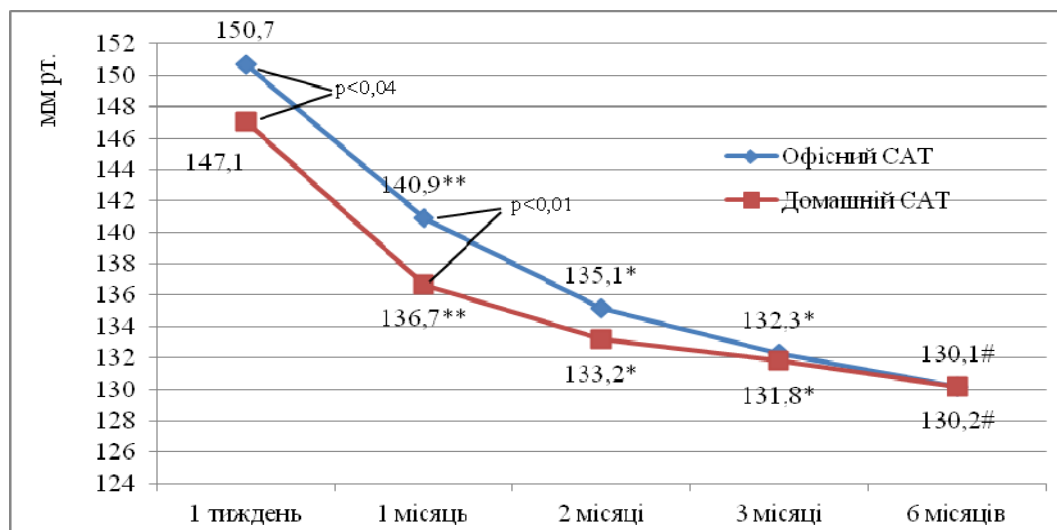


Рис. 7.1.1. Динаміка офісного і домашнього САТ упродовж 6 місяців спостереження

Примітки: різниця щодо величини АТ через 6 місяців статистично значуща: # $P < 0,0001$. Різниця щодо величини АТ на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

За результатами самостійного вимірювання впродовж першого тижня лікування домашній САТ дорівнював у середньому $(147,1 \pm 17,3)$ мм рт. ст., ДАТ – $(85,3 \pm 10,2)$ мм рт. ст. На завершальному етапі дослідження відбулося статистично значуще зниження цих показників до $(130,2 \pm 11,7)$ мм рт. ст. ($P < 0,0001$) та $(77,8 \pm 7,0)$ мм рт. ст. ($P < 0,0001$) відповідно (див. рис. 7.1.1, 7.1.2).

Зниження офісного і домашнього АТ у 139 (66,5 %) пацієнтів досягнуто застосуванням тільки фіксованої медикаментозної комбінації. Додаткового призначення індапаміду для досягнення цільового офісного АТ потребували 48 (23 %) хворих, а чотирьох та більше антигіпертензивних засобів – 22 (10,5 %). На завершальному етапі дослідження фіксовану

комбінацію у дозі 5/5 мг застосовано в 48 (22 %) осіб, у дозі 5/10 мг або 10/5 мг – у 76 (36,4 %), а в дозі 10/10 мг – у 87 (41,6 %).

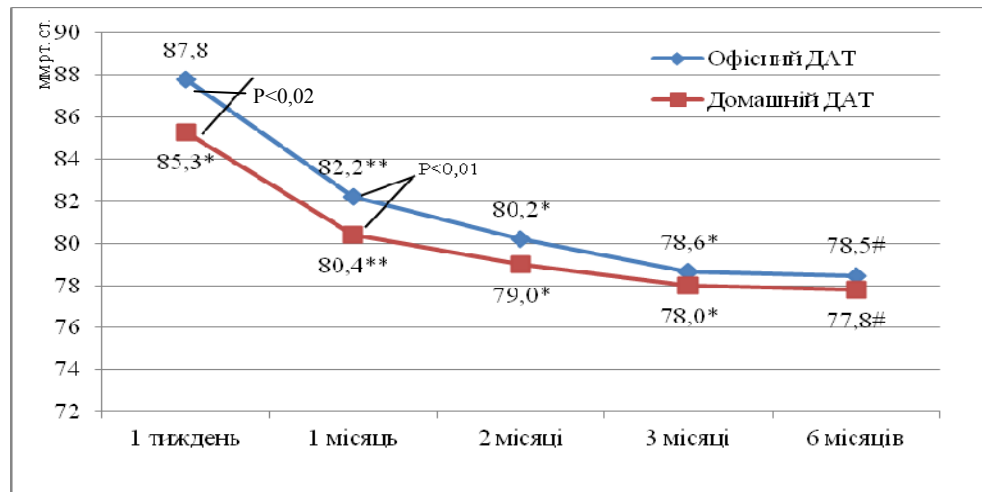


Рис. 7.1.2. Динаміка офісного і домашнього ДАТ впродовж 6 міс. спостереження

Примітки: різниця щодо величини АТ через 6 місяців статистично значуща: # $P<0,0001$. Різниця щодо величини АТ на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P<0,01$; ** $P<0,001$.

Кількість хворих з цільовим рівнем офісного АТ через 6 місяців сягала 175 (83,7 %) та статистично значуще перевищувала таку з рекомендованим рівнем домашнього АТ ($<135/85$ мм рт. ст.), яка в зазначений термін становила 139 (66,5 %) ($P<0,01$; рис. 7.1.3).

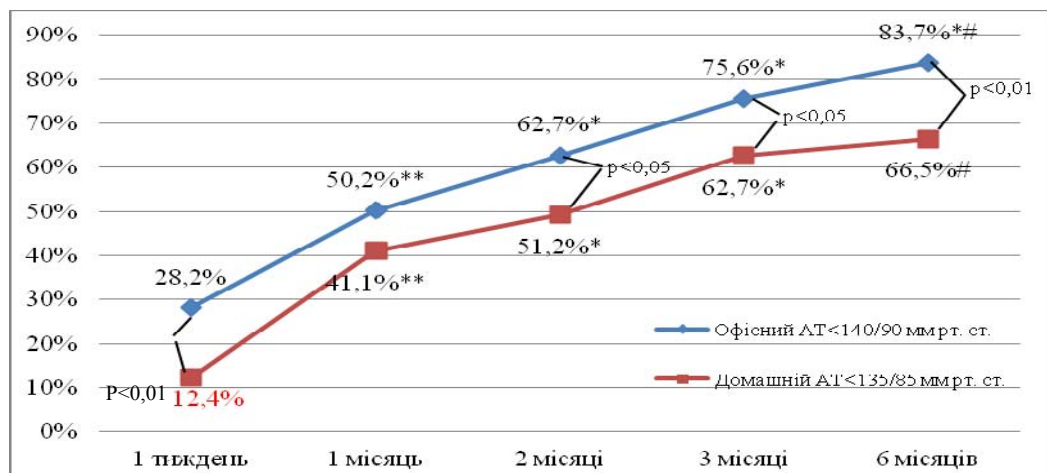


Рис. 7.1.3. Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ та з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки хворих через 6 місяців статистично значуща: # $P<0,0001$. Різниця щодо частки хворих на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P<0,05$; ** $P<0,001$.

Оптимальний результат лікування на завершальному етапі дослідження, тобто одночасний контроль офісного і домашнього АТ, зареєстровано в 128 (61,2 %) пацієнтів (рис. 7.1.4). АГ «білого халата» виявлено в 11 (5,3 %) хворих, масковану неконтрольовану АГ – в 47 осіб, що становило 22,5 % від 209 хворих, залучених у субаналіз, або 26,9 % від 175 пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ через 6 місяців лікування (див. рис. 7.1.4). У 23 (11 %) пацієнтів як офісний, так і домашній АТ перевищували рекомендовані значення.

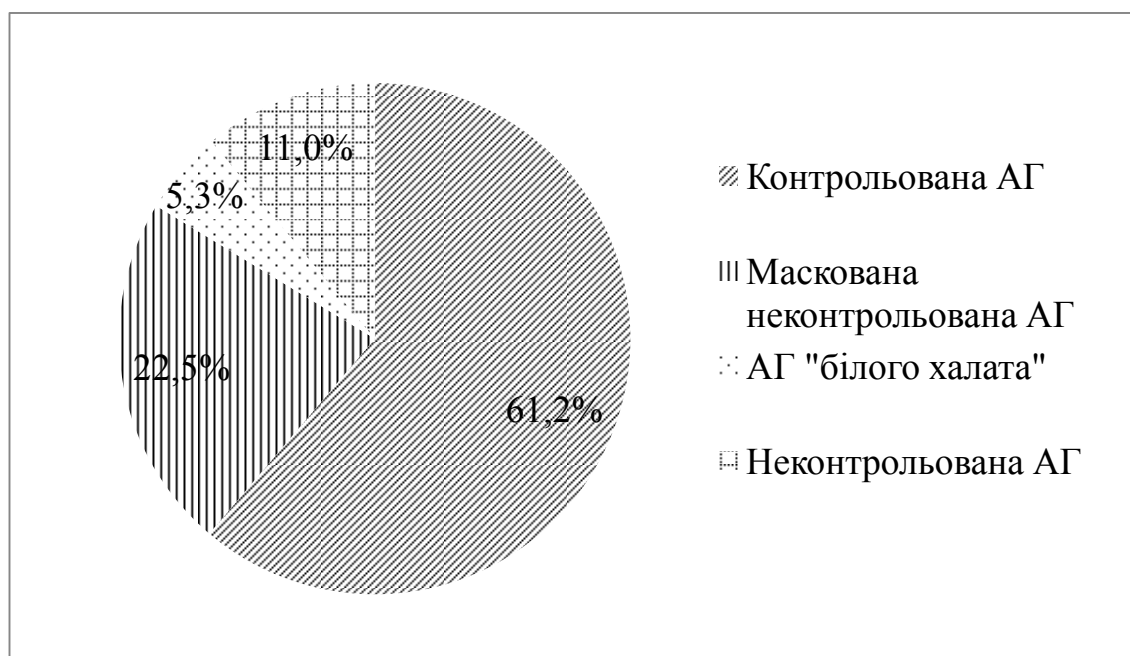


Рис. 7.1.4. Розподіл хворих за частотою досягнення цільового рівня офісного і рекомендованого рівня домашнього АТ

Як уже було зазначено, антигіпертензивне лікування впродовж 6 місяців зумовило статистично значуще зниження офісного і домашнього АТ. Однак упродовж усього терміну спостереження частка хворих з належним контролем офісного АТ перевищувала таку з домашнім, меншим ніж 13 5/85 мм рт. ст. (див. рис. 7.1.3). До того ж величина змін офісного САТ на час

завершення дослідження перевищувала таку домашнього на 18,4 %, ДАТ – на 19,4 % (рис. 7.1.5).

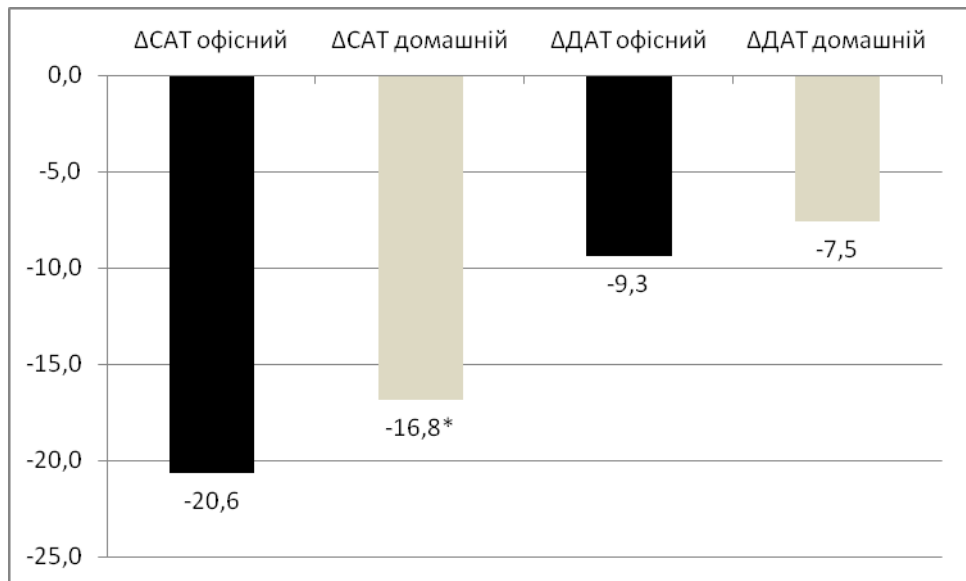


Рис. 7.1.5. Зміни офісного і домашнього САТ і ДАТ упродовж терміну спостереження

Примітка: різниця щодо абсолютної величини змін офісного САТ через 6 місяців статистично значуща: * $P < 0,04$.

Аналіз співвідношення офісних САТ і ДАТ з такими, що визначені хворими самостійно в домашніх умовах, продемонстрував наявність між ними статистично значущих тісних позитивних кореляційних взаємозв'язків як на початковому етапі дослідження, так і через 6 місяців лікування (усі $P < 0,0001$; табл. 7.1.1).

Таблиця 7.1.1

Кореляційні взаємозв'язки між офісними і домашніми САТ, ДАТ і ЧСС упродовж терміну спостереження

Період	Офісний САТ до домашнього САТ	Офісний ДАТ до домашнього ДАТ
1 тиждень	0,75	0,62
6 місяців	0,64	0,60
Зміни за термін лікування	0,63	0,43

Примітка: усі $P < 0,0001$.

Зіставлення вихідних рівнів САТ і ДАТ з їхніми змінами під впливом алгоритмізованого антигіпертензивного лікування довів тісну статистично значущу зворотну кореляцію між цими показниками як для офісного, так і для домашнього АТ (усі $P < 0,0001$; табл. 7.1.2).

Таблиця 7.1.2

Кореляційні взаємозв'язки між офісними і домашніми САТ, ДАТ і ЧСС через тиждень лікування та їхніми змінами (Δ) через 6 місяців лікування

Показник	САТ до Δ САТ	ДАТ до Δ ДАТ
Офісний АТ	-0,83	-0,79
Домашній АТ	-0,84	-0,70

Примітка: усі $P < 0,0001$.

Зменшення середніх величин домашнього САТ і ДАТ під впливом алгоритмізованого антигіпертензивного лікування супроводжувалося зменшенням їхньої варіабельності день від дня, як за даними визначення SD так і CV, а для домашнього САТ – за даними визначення VIM (табл. 7.1.3).

Таблиця 7.1.3

Динаміка змін показників варіабельності домашнього САТ, ДАТ, ЧСС під впливом антигіпертензивного лікування

Показник	Через 7 діб	Через 1 місяць	Через 2 місяці	Через 3 місяці	Через 6 місяців
САТ SD, мм рт. ст.	8,5 $\pm$ 4,2	7,0 $\pm$ 4,0**	6,3 $\pm$ 3,5***	6,3 $\pm$ 3,4***	5,6 $\pm$ 3,3***
ДАТ SD, мм рт. ст.	5,5 $\pm$ 2,4	4,8 $\pm$ 2,4**	4,4 $\pm$ 2,4**	4,2 $\pm$ 2,0**	4,2 $\pm$ 1,8**
САТ CV, %	5,9 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,3*	4,8 $\pm$ 0,3*	4,8 $\pm$ 0,3*	4,3 $\pm$ 0,3**
ДАТ CV, %	6,5 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,3*	5,5 $\pm$ 0,3*	5,4 $\pm$ 0,2*
САТ VIM	9,3 $\pm$ 4,2	7,3 $\pm$ 4,2***	6,6 $\pm$ 4,0***	6,6 $\pm$ 3,9***	6,0 $\pm$ 4,1***

Примітка: різниця щодо величини показника через 1 тиждень лікування статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$.

Слід, однак, зауважити, що зміни середніх величин показників варіабельності домашнього САТ були статистично значущими вже через 1

місяць лікування, а суттєве зменшення SD і CV для ДАТ відбулося пізніше – протягом 2-го і 3-го місяця. Найбільш суттєві зміни усіх показників варіабельності домашнього АТ відбулися на початковому етапі покрокового алгоритмізованого лікування (1 місяць). Вони виявилися стійкими та зберігалися впродовж 6 місяців спостереження. На завершальному етапі дослідження SD САТ зменшилося на 34,1 %, ДАТ – на 23,6 %; CV – на 27,1 і 16,9 % відповідно, а VIM САТ – на 35,5 %.

Через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії прихильність хворих до лікування статистично значуще зросла порівняно з її вихідним рівнем (табл. 7.1.4). Частка пацієнтів із високим та помірним комплаєнсом становила 91,9 % ($P < 0,0001$)

Таблиця 7.1.4

Динаміка змін прихильності хворих до лікування

Прихильність	Початок дослідження (n=179)	Завершення дослідження (n=209)
Висока	35 (19,6 %)	103 (49,3 %)**
Помірна	52 (29,1 %)	89 (42,6 %)*
Низька	92 (51,4 %)	17 (8,1 %)***

Примітка: різниця щодо вихідного рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$.

Зміни домашнього АТ у хворих на неускладнену АГ, що спричинені алгоритмізованою антигіпертензивною терапією на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, на 18,4 % менші, ніж такі офісного АТ, але мають з ними тісну пряму кореляцію.

Застосування впродовж 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації у хворих на неускладнену АГ дозволяє не лише досягнути одночасного контролю офісного і домашнього АТ у 61,2 % випадків, а також знизити варіабельність домашнього АТ.

7.2. Аналіз ефективності контролю офісного і домашнього АТ залежно від варіабельності домашнього артеріального тиску на початковому етапі лікування в хворих з неускладненою АГ

Висока довготермінова варіабельність АТ, офісного – між візитами до лікаря та домашнього – від дня до дня, асоціюється з ураженням органів-мішеней, зростанням серцево-судинного ризику та ризику інсульту, що робить її перспективною ймовірною терапевтичною метою антигіпертензивного лікування [270, 273, 282]. Однак результати досліджень щодо можливості медикаментозної корекції зокрема варіабельності домашнього АТ неоднозначні [232, 283, 284]. Метою цієї частини нашої роботи є визначення ефективності алгоритмізованого антигіпертензивного лікування у хворих з неускладненою АГ в умовах реальної клінічної практики залежно від рівня варіабельності домашнього АТ на початковому етапі лікування.

Аналіз здійснювали 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 2, 3, 4, 5 і 6-м візитами. Клінічні та демографічні дані пацієнтів і відомості щодо антигіпертензивної терапії наведено в табл. 2.1.12 та 2.1.13 розділу 2.

За медіаною SD середньої величини домашнього САТ, яка становила 8,5 мм рт. ст., хворі були поділені на дві групи. У 1-шу увійшли 104 особи із SD домашнього САТ, що дорівнював та перевищував 8,5 мм рт. ст., у 2-гу – 105 осіб із SD домашнього САТ, меншою ніж 8,5 мм рт. ст.

Як можна побачити з даних табл. 7.2.1, хворі обох груп були зіставними за віком, співвідношенням статей, величиною ІМТ, вихідним рівнем САТ і ДАТ, глюкози крові, ШКФ, частотою супутніх стабільної стенокардії напруження І–ІІ ФК та ЦД 2-го типу.

Таблиця 7.2.1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження за даними величини SD САТ

Показник	1-ша група n=104	2-га група n=105
Вік ≥ 60 років	62 (59,6 %)	50 (47,6 %)
Вік, років	59,9 $\pm$ 9,5	58,0 $\pm$ 9,4
Чоловіків	44 (42,3 %)	46 (43,8 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	46 (44,2 %)	40 (38,1 %)
ІМТ, кг/м ²	30,3 $\pm$ 4,9	30,2 $\pm$ 4,0
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт. ст.	22 (21,2 %)	17 (16,2 %)
Вихідний САТ, мм рт. ст.	165,3 $\pm$ 14,2	164,2 $\pm$ 15,4
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	94,6 $\pm$ 11,4	95,0 $\pm$ 10,2
Вихідна ЧСС ≥ 75 за 1 хв	34 (32,7 %)*	49 (46,7 %)
Вихідна ЧСС, за 1 хв	71,6 $\pm$ 7,8**	74,5 $\pm$ 9,3
Стабільна стенокардія напруження	30 (28,8 %)	35 (33,3 %)
ЦД 2-го типу	13 (12,5 %)	14 (13,3 %)
ЗХС, ммоль/л	6,0 $\pm$ 1,6	5,7 $\pm$ 1,1
Глюкоза крові, ммоль/л	5,2 $\pm$ 1,0	5,3 $\pm$ 1,2
ШКФ, мл / (хв $\cdot$ 1,73 м ²)	91,7 $\pm$ 27,6	96,3 $\pm$ 26,4
Куріння	7 (6,7 %)**	21 (20 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	39 (37,5 %)*	23 (21,9 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,03$; *** $P < 0,01$.

Проте в групі з вищою вихідною варіабельністю САТ виявлено більшу частку осіб з вихідною офісною ЧСС, що перевищувала 75 за 1 хв ($P < 0,05$), та вищу вихідну середню ЧСС порівняно з пацієнтами 2-ї групи ($P < 0,03$).

Серед хворих 1-ї групи також було менше курців та більше осіб з обтяженою щодо ССЗ спадковістю ($P < 0,01$).

Антигіпертензивна терапія, що її застосовували до залучення в дослідження, не відрізнялася у хворих обох груп: 17 (16,3 %) пацієнтів 1-ї та 14 (13,3 %) 2-ї групи не отримували медикаментозних засобів для зниження АТ, один антигіпертензивний засіб було призначено 24 (23,1 %) та 28 (26,7 %) хворим відповідно, два препарати – 42 (40,4 %) та 46 (43,8 %) хворим, три та більше – 21 (20,2 %) та 17 (16,2 %; усі $P > 0,05$). Бета-адреноблокатори використовували із зівставною частотою в 43 (41,3 %) та 42 (40 %) пацієнтів відповідно ($P > 0,05$).

Величина показників варіабельності домашніх САТ, ДАТ і ЧСС від дня до дня під впливом алгоритмізованого антигіпертензивного лікування статистично значуще зменшилася в усіх пацієнтів, зокрема САТ SD на 34,1 % – з $8,5 \pm 4,2$ до $5,6 \pm 3,3$ мм рт. ст. ($P < 0,0001$); САТ CV на 27,1 % – з $5,90 \pm 0,03$ до $4,3 \pm 3,0$ % ($P < 0,001$); САТ VIM на 35,5 % – з $9,3 \pm 4,2$ до $6,0 \pm 4,1$ ($P < 0,0001$); ДАТ SD на 23,6 % – з $5,5 \pm 2,4$ до $4,2 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($P < 0,01$), ДАТ CV на 16,9 % – з $6,5 \pm 3,0$ до $5,4 \pm 2,0$ % ($P < 0,01$); ЧСС SD на 17,4 % – з $4,6 \pm 2,8$ до $3,8 \pm 2,2$ за 1 хв ($P < 0,01$); ЧСС CV на 15,4 % – з $6,5 \pm 4,0$ до $5,5 \pm 3,0$ % ($P < 0,01$). Проте у хворих 1-ї групи суттєве зниження усіх індексів варіабельності домашнього АТ і ЧСС відбулося через 1 місяць, а в пацієнтів 2-ї групи статистично значущі зміни виявлено лише через 6 місяців (табл. 7.2.2).

У хворих 1-ї групи середні величини SD, CV та VIM домашнього САТ упродовж усього терміну лікування, а SD і CV ДАТ на початку дослідження та через 1, 3 і 6 місяців перевищували такі у 2-й групі (табл. 7.2.2).

Подібні відмінності щодо варіабельності домашньої ЧСС між групами виявлено через 7 діб та 1 місяць лікування (табл. 7.2.2). Через 6 місяців покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії у хворих обох груп статистично значуще знизились офісний і домашній САТ і ДАТ – (усі $P < 0,0001$; табл. 7.2.3 табл. 7.2.4).

Таблиця 7.2.2

Динаміка показників варіабельності домашнього АТ від дня до дня за 6 місяців спостереження залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

Період	Показник	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)	P [§]
7 діб	CAT SD, мм рт. ст.	11,7±3,5	5,6±2,0	<0,0001
	ДАТ SD, мм рт. ст.	6,7±2,3	4,4±1,9	<0,0001
	ЧСС SD, на хв	5,1±2,5	4,2±3,0	<0,0001
	CAT CV, %	8,2±2,5	3,9±1,5	<0,0001
	ДАТ CV, %	8,1±2,8	5,1±2,4	0,0001
	ЧСС CV, %	7,2±3,4	5,8±3,7	<<0,0001
	CAT VIM	13,0±4,8	5,9±3,2	<0,0001
1 місяць	CAT SD, мм рт. ст.	8,3±4,7****	5,6±2,8	<0,0001
	ДАТ SD, мм рт. ст.	5,4±2,7****	4,1±1,8	<0,001
	ЧСС SD, на хв	4,6±2,0***	4,1±2,4	<0,01
	CAT CV, %	6,3±3,3****	4,1±2,0	<0,0001
	ДАТ CV, %	6,9±3,3***	5,1±2,3	<0,01
	ЧСС CV, %	6,6±2,7***	5,7±3,4	<0,005
	CAT VIM	9,2±4,7***	5,6±3,0	<0,0001
3 місяці	CAT SD, мм рт. ст.	7,3±3,6	5,4±2,7	<0,001
	ДАТ SD, мм рт. ст.	4,5±2,0	3,9±1,7	<0,03
	ЧСС SD, на хв	3,9±2,2	3,8±2,6	>0,05
	CAT CV, %	5,7±2,8	4,1±2,1	<0,0001
	ДАТ CV, %	6,0±2,7	5,0±2,4	<0,02
	ЧСС CV, %	5,7±3,2	5,5±4,0	>0,05
	CAT VIM	8,0±4,2	5,4±3,2	<0,0001
6 місяців	CAT SD, мм рт. ст.	6,3±3,3****	4,7±2,5**	<0,02
	ДАТ SD, мм рт. ст.	4,4±1,8****	3,8±1,7*	<0,03
	ЧСС SD, на хв	3,7±1,9****	3,8±2,1*	>0,05
	CAT CV, %	4,9±2,8****	3,6±1,9**	<0,02
	ДАТ CV, %	5,8±2,5****	4,8±2,1**	<0,04
	ЧСС CV, %	5,3±2,8****	5,1±3,0***	>0,05
	CAT VIM	7,1±4,5****	4,7±3,1***	<0,007

Примітки: різниця щодо величини показника у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,02; *** P<0,01; **** P<0,0001. [§] Різниця щодо величини показника між групами.

Середні величини офісних САТ і ДАТ у хворих обох груп через 7 діб, 1 і 3 місяці антигіпертензивної терапії статистично значуще зменшувалися порівняно з їхнім рівнем на попередньому етапі та залишалися стабільними

від 3-го до 6-го місяця дослідження (табл. 7.2.3). Офісний АТ за його вихідним рівнем та протягом усього дослідження був зіставним у вказаних групах, за винятком вищого рівня офісного САТ через 3 місяці лікування у 1-й групі порівняно з 2-ю ($P < 0,03$; табл. 7.2.3).

Таблиця 7.2.3

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ за 6 місяців лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

Період дослідження	АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)	P [§]
На початку	САТ	165,3±14,2	164,2±15,4	>0,05
	ДАТ	94,6±11,4	95,0±10,2	>0,05
7 діб	САТ	148,6±17,9***	152,0±17,2**	>0,05
	ДАТ	86,2±10,4	88,7±10,2	>0,05
1 місяць	САТ	138,9±14,7**	141,9±14,2**	>0,05
	ДАТ	81,2±8,8	82,8±8,2	>0,05
3 місяці	САТ	129,8±10,2*#	133,5±11,0*#	<0,03
	ДАТ	77,7±6,9#	79,4±7,0#	>0,05
6 місяців	САТ	128,2±9,1#	130,7±9,8#	>0,05
	ДАТ	77,9±6,9#	78,6±6,2#	>0,05

Примітки: різниця щодо величини АТ у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо величини АТ у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$. § Різниця щодо величини показника між групами.

Динаміка змін середніх величин домашніх САТ і ДАТ в обох групах була подібною до такої офісного АТ (табл. 7.2.3, табл. 7.2.4). Однак упродовж усього періоду дослідження середні рівні САТ і ДАТ за даними самостійного визначення у домашніх умовах у 1-й групі були нижчими за такі в 2-й (табл. 7.2.4).

На початковому етапі дослідження величина домашнього середнього АТ у пацієнтів 2-ї групи перевищувала таку в 1-й при зіставних рівнях ПАТ (табл. 7.2.5). За 6 місяців лікування величина обох зазначених показників статистично значуще зменшилася в усіх хворих, проте на 1-му, 3-му та 6-му

місяцях дослідження в групі пацієнтів із більшою варіабельністю домашнього АТ залишалася меншою порівняно з такою у 2-й (табл. 7.2.5).

Таблиця 7.2.4

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ за 6 місяців лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

Період дослідження	АТ, мм рт. ст	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)	P [§]
7 діб	САТ	144,3±16,5	149,5±17,7	<0,02
	ДАТ	83,0±10,2	87,3±9,9	<0,005
1 місяць	САТ	132,9±13,3**	140,0±14,7**	<0,01
	ДАТ	78,8±7,9*	81,8±9,4**	<0,03
3 місяці	САТ	128,1±10,4#	133,9±11,7**#	<0,002
	ДАТ	76,3±6,9*#	79,2±8,1#	<0,01
6 місяців	САТ	128,8±11,3#	134,1±10,9#	<0,01
	ДАТ	76,9±4,8#	79,1±8,2#	<0,02

Примітки: різниця щодо величини АТ у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * P<0,01; ** P<0,001. Різниця щодо величини АТ у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # P<0,0001. § Різниця щодо величини показника між групами.

Таблиця 7.2.5

Динаміка середніх величин домашніх ПАТ і середнього АТ за 6 місяців лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

Період дослідження	АТ, мм рт. ст	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)	P [§]
7 діб	ПАТ	61,3±12,5	62,3±13,5	>0,05
	Середній АТ	103,5±11,2	108±11,4	<0,01
1 місяць	ПАТ	54,2±11,2***	58,2±11,5*	<0,03
	Середній АТ	96,8±8,5***	101,2±10,1**	<0,001
3 місяці	ПАТ	51,9±10,1#	54,7±9,5**#	<0,009
	Середній АТ	93,6±6,8*#	97,4±8,3**#	<0,008
6 місяців	ПАТ	50,3±9,4#	53,6±8,2#	<0,008
	Середній АТ	92,6±6,3#	96,5±8,0#	<0,002

Примітки: різниця щодо величини АТ у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо величини АТ у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # P<0,0001. § Різниця щодо величини показника між групами.

Статистично значуще зниження як офісної, так і домашньої ЧСС у хворих обох груп відбулося впродовж першого місяця лікування зі збереженням цього ефекту до завершення дослідження (табл. 7.2.6). Середня офісна ЧСС на початку дослідження та через 7 діб лікування перевищувала таку в першій групі (табл. 7.2.6), проте на подальших етапах дослідження величина показника в пацієнтів обох груп була зіставною. Середня величина домашньої ЧСС в обох групах не відрізнялася на всіх етапах лікування.

Через 6 місяців покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового рівня офісного АТ було досягнуто в 180 (86,1 %) пацієнтів. Частка таких хворих була зіставною в обох групах упродовж усього періоду спостереження (рис. 7.2.1). Вона статистично значуще зросла порівняно з такою через 7 діб дослідження і на завершальному його етапі становила у 1-й і 2-й групах 88,5 та 83,8 % відповідно (див. рис. 7.2.1).

Таблиця 7.2.6

Динаміка середніх величин офісної і домашньої ЧСС за 6 місяців лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

Період дослідження	ЧСС, за 1 хв	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)
7 діб	Офісна	72,5±8,6*	74,6±8,2
	Домашня	71,8±8,8	72,2±7,8
1 місяць	Офісна	70,6±8,0	72,2±7,5
	Домашня	70,3±8,3#	71±6,9#
3 місяці	Офісна	70,6±6,2	70,7±6,9
	Домашня	69±6,6##	70,3±6,1##
6 місяців	Офісна	70,3±6,9	70,7±7,2
	Домашня	70,1±6,3	70,4±6

Примітки: різниця щодо величини ЧСС у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # $P < 0,04$; ## $P < 0,01$. Різниця щодо величини офісної ЧСС у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,04$.

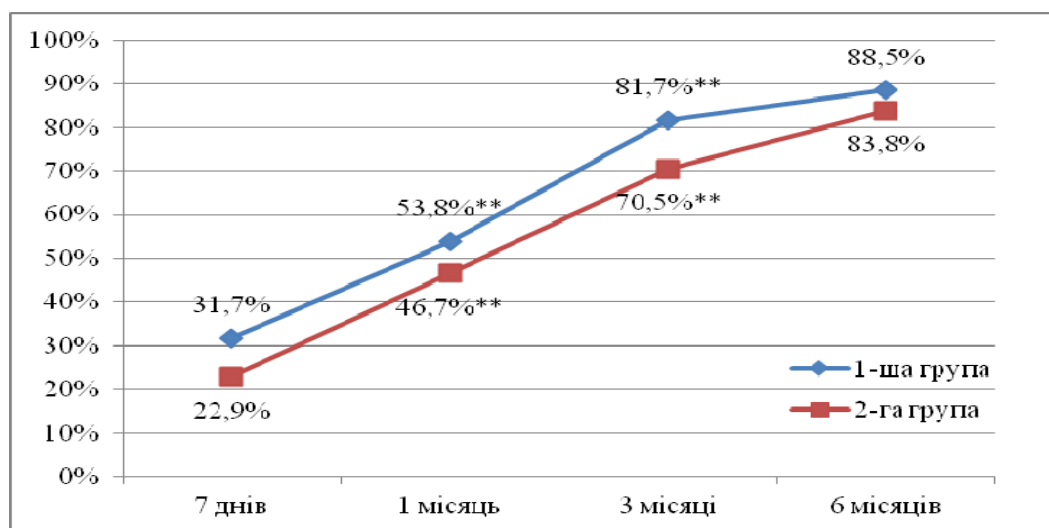


Рис. 7.2.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки хворих з цільовим рівнем офісного АТ у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P < 0,03$; ** $P < 0,01$. Різниця щодо частки хворих з цільовим рівнем офісного АТ у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$.

Частка пацієнтів із рекомендованим рівнем домашнього АТ наприкінці дослідження становила загалом 142 (67,9 %), проте в 1-й групі через 1 місяць (54,8 і 39 %; $P < 0,03$), 3 місяці (72,1 і 57,1 %; $P < 0,03$) та 6 місяців (75 і 61 %; $P < 0,05$) лікування вона була статистично значуще більшою порівняно з такою у 2-й групі (рис. 7.2.2).

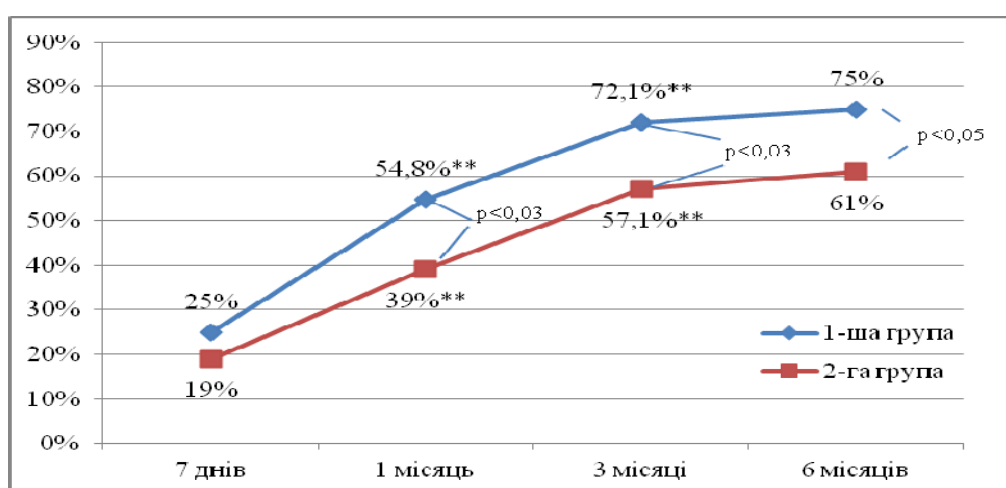


Рис. 7.2.2. Частка хворих із домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща:

* $P < 0,03$; * $P < 0,01$. Різниця щодо частки хворих з домашнім АТ $< 135/85$ мм рт. ст. у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$.

Як можна побачити з даних табл. 7.2.7, кількість хворих з контрольованою АГ статистично значуще зросла в обох групах.

Таблиця 7.2.7

Розподіл хворих за частотою досягнення цільового рівня офісного і рекомендованого рівня домашнього АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Період	Фенотип АГ	1-ша група (n=104)	2-га група (n=105)	$P^{\S}$
7 діб	Контрольована АГ	15 (14,4 %)	15 (14,3 %)	$>0,05$
	Маскована неконтрольована АГ	18 (17,3 %)	9 (8,6 %)	$>0,05$
	АГ «білого халата»	11 (10,6 %)	5 (4,8 %)	$>0,05$
	Неконтрольована АГ	60 (57,7 %)	76 (72,4 %)	$<0,03$
1 місяць	Контрольована АГ	40 (38,5 %)**	33 (31,4 %)*	$>0,05$
	Маскована неконтрольована АГ	16 (15,4 %)	16 (15,2 %)	$>0,05$
	АГ «білого халата»	17 (16,3 %)	8 (7,6 %)	$>0,05$
	Неконтрольована АГ	31 (29,8 %)**	48 (45,7 %)	$<0,02$
3 місяці	Контрольована АГ	71 (68,3 %)*	56 (53,3 %)	$<0,03$
	Маскована неконтрольована АГ	14 (13,5 %)	18 (17,1 %)	$>0,05$
	АГ «білого халата»	4 (3,8 %)	4 (3,8 %)	$>0,05$
	Неконтрольована АГ	15 (14,4 %)	27 (25,7 %)	$<0,05$
6 місяців	Контрольована АГ	75 (72,1 %)##	57 (54,3 %)##	$<0,01$
	Маскована неконтрольована АГ	17 (16,3 %)	31 (29,5 %) #	$<0,03$
	АГ «білого халата»	3 (2,9 %)	7 (6,7 %)	$>0,05$
	Неконтрольована АГ	9 (8,7 %)##	10 (9,5 %)##	$>0,05$

Примітки: різниця щодо величини показника у тій же групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$. Різниця щодо величини показника у тій же групі через 7 діб лікування статистично значуща: # $P < 0,001$; ## $P < 0,0001$. $\S$ Різниця щодо величини показника між групами.

Проте через 3 та 6 міс лікування у 1-й групі вона перевищувала таку в 2-й ($P < 0,03$). Частка пацієнтів з неконтрольованою АГ через 7 діб, 1, 2 і 3

місяці серед пацієнтів з більшою вихідною варіабельністю домашнього АТ виявилася меншою порівняно з такою серед хворих 2-ї групи (табл. 7.2.7). Через 6 місяців лікування в групі з меншою варіабельністю АТ за даними перших 7 діб лікування частка осіб із маскованою АГ, як від загальної кількості хворих, так і від таких з контрольованим офісним АТ була більшою, ніж у 1-й групі ($P < 0,03$; табл. 7.2.7; табл. 7.2.8).

Слід також зауважити, що в 2-й групі частота виявлення маскованої АГ серед осіб із цільовим рівнем офісного АТ суттєво не змінювалася впродовж усього дослідження, в той час як у 1-й групі вона статистично значуще зменшилася з 54,5 до 18,5 % на завершальному етапі дослідження ($P < 0,001$; табл. 7.2.8).

Таблиця 7.2.8

Частка хворих із маскованою АГ серед пацієнтів із цільовим рівнем офісного АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Період	1-ша група		2-га група	
	Хворі з цільовим офісним АТ	Хворі з маскованою АГ	Хворі з цільовим офісним АТ	Хворі з маскованою АГ
7 діб	33	18 (54,5 %)	24	9 (37,5 %)
1 міс	56	16 (28,6 %)##	49	16 (32,7 %)
3 міс	85	14 (16,5 %)###	74	18 (24,3 %)
6 міс	92	17 (18,5 %)###*	88	31 (35,2 %)

Примітки: різниця щодо частки хворих з маскованою АГ у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,03$. Різниця щодо частки хворих з маскованою АГ через 7 діб лікування у тій же групі статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,03$; ### $P < 0,001$.

На початковому етапі дослідження антигіпертензивна терапія в групах пацієнтів суттєво не відрізнялася (табл. 7.2.9). Проте через 3 та 6 місяців частота призначення 3-го медикаментозного засобу та середня кількість препаратів, що їх застосовували для лікування пацієнтів, у 2-й групі були більшими, ніж у 1-й ($P < 0,01$; табл. 7.2.9).

Таблиця 7.2.9

**Динаміка призначення антигіпертензивних засобів залежно від
варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження**

Період	Терапія	1-ша група	2-га група
7 діб	5/5 мг	44 (42,3 %)	51 (48,6 %)
	5/10–10/5 мг	38 (36,5 %)	34 (32,4 %)
	10/10 мг	22 (21,2 %)	20 (19,0 %)
1 місяць	2 препарати (фіксована медикаментозна комбінація)	88 (84,6 %)	89 (84,8 %)
	Фіксована медикаментозна комбінація 10/10 мг	34 (32,7 %)	30 (28,6 %)
	3 препарати	15 (14,4 %)	15 (14,3 %)
	≥ 4 препаратів	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
	Середня кількість призначених препаратів	2,16±0,40	2,16±0,39
3 місяці	2 препарати (фіксована медикаментозна комбінація)	85 (81,7 %)*	59 (56,2 %)
	Фіксована медикаментозна комбінація 10/10 мг	41 (39,4 %)	49 (46,7 %)
	3 препарати	12 (11,5 %)*	37 (35,2 %)
	≥ 4 препаратів	7 (6,7 %)	9 (8,6 %)
	Середня кількість призначених препаратів	2,28±0,66*	2,54±0,71
6 місяців	2 препарати (фіксована медикаментозна комбінація)	82 (78,8 %)*	56 (53,3 %)
	Фіксована медикаментозна комбінація 10/10 мг	39 (37,5 %)	50 (47,6 %)
	3 препарати	14 (13,5 %)*	35 (33,3 %)
	≥ 4 препаратів	8 (7,7 %)	14 (13,3 %)
	Середня кількість призначених препаратів	2,31±0,69*	2,61±0,77

Примітки: різниця щодо величини показника у 2-й групі статистично значуща: * $P < 0,01$.

Частка хворих з високим і помірним рівнем прихильності статистично значуще зросла за 6 місяців дослідження і виявилася зіставною в обох групах на початковому і завершальному етапах дослідження (табл. 7.2.10).

Таблиця 7.2.10

**Динаміка змін прихильності хворих до лікування залежно від
варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження**

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=87)	Наприкінці дослідження (n=104)	На початку дослідження (n=91)	Наприкінці дослідження (n=105)
Висока	21 (24,1 %)	47 (45,2 %)*	17 (18,7 %)	58 (55,2 %)**
Помірна	24 (27,6 %)	51 (49,0 %)*	28 (30,8 %)	38 (36,2 %)
Низька	42 (48,3 %)	6 (5,8 %)**	46 (50,5 %)	9 (8,6 %)**

Примітка: різниця щодо вихідного рівня прихильності статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

Висока варіабельність домашнього АТ у хворих з неускладненою АГ через 7 діб після призначення фіксованої комбінації амлодипіну і периндоприлу порівняно з її низьким рівнем асоціюється з більш виразним зниженням домашнього АТ, більшою частотою досягнення його рекомендованого рівня та меншою частотою маскованої неконтрольованої АГ через 6 місяців покрокової алгоритмізованої терапії.

Висока варіабельність домашнього АТ у хворих з неускладненою АГ через 7 діб після призначення фіксованої комбінації амлодипіну й периндоприлу порівняно з її низьким рівнем асоціюється зі зниженням частоти маскованої неконтрольованої АГ серед хворих з цільовим офісним АТ протягом 6 місяців покрокової алгоритмізованої терапії.

Висока варіабельність домашнього АТ у хворих з неускладненою АГ через 7 діб після призначення фіксованої комбінації амлодипіну й периндоприлу порівняно з її низьким рівнем асоціюється з меншою величиною сурогатних індексів судинної жорсткості, а саме пульсового і середнього АТ, протягом 6 місяців покрокової алгоритмізованої терапії.

7.3. Порівняльний аналіз контролю ранкового та вечірнього домашнього артеріального тиску в умовах алгоритмізованої антигіпертензивної терапії

Метою цієї частини нашої роботи було визначення ефективності покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії щодо поєднаного контролю офісного АТ та домашнього АТ, а також контролю домашнього АТ в ранковий і вечірній час у хворих з неускладненою АГ у загальній амбулаторній практиці.

Аналіз з визначення впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на зміни домашнього АТ у ранковий і вечірній час здійснювали 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 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами. Клінічні та демографічні дані пацієнтів та відомості щодо антигіпертензивної терапії наведено в табл. 2.1.12 та 2.1.13 розділу 2.

Як можна побачити з даних табл. 7.3.1, середні величини САТ і ДАТ уранці та увечері виявилися зіставними на всіх етапах дослідження (усі $P > 0,05$). Їх статистично значуще зниження тривало до 3-го місяця лікування зі збереженням ефекту через 6 місяців. Різниця між ранковим та вечірнім рівнями САТ і ДАТ не перевищувала 1 мм рт. ст. увесь час дослідження. Аналіз динаміки змін домашнього АТ довів можливість забезпечення ефективного контролю АТ упродовж усього дня в умовах реальної клінічної практики за допомогою алгоритмізованого підходу до антигіпертензивного лікування та призначення фіксованої комбінації медикаментозних засобів.

Цільовий рівень офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) через 7 діб, 1, 3 та 6 місяців покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії встановлено відповідно в 57 (27,3 %), 105 (50 %), 159 (76,1 %) та 174 (83,3 %) з 209 пацієнтів. Частота досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ

(< 135/85 мм рт. ст.) у зазначені терміни за даними 6 вимірювань протягом дня, 3 ранкових та 3 вечірніх була зіставною (усі $P > 0,05$: рис. 7.3.1).

Таблиця 7.3.1

Динаміка змін домашнього АТ упродовж 6 місяців лікування

Період дослідження	АТ, мм рт. ст.	За даними 6 вимірювань за увесь день	За даними 3 ранкових вимірювань	За даними 3 вечірніх вимірювань	Різниця між ранковим та вечірнім АТ
7 діб	САТ	147,1±17,3	147,38±17,72	146,80±17,46	0,53±7,17
	ДАТ	85,3±10,2	85,74±10,65	84,92±10,36	0,78±4,02
1 міс	САТ	136,7±14,5**	136,70±15,01**	136,77±14,65**	-0,05±6,01
	ДАТ	80,4±8,8**	80,76±9,17**	80,08±8,82**	0,66±3,46
3 міс	САТ	131,8±11,7*	131,52±12,40*	131,97±11,80*	-0,50±5,92
	ДАТ	78,0±7,6	78,21±8,02	77,75±7,64	0,42±3,27
6 міс	САТ	131,8±11,7#	131,20±12,30#	131,40±11,71#	-0,87±5,69
	ДАТ	78,3±7,0#	78,41±7,56#	78,22±7,04#	-0,03±3,71

Примітки: різниця, щодо середнього рівня ранкового та вечірнього АТ на усіх етапах дослідження статистично незначуща. Різниця щодо середнього рівня АТ на попередньому етапі лікування статистично значуща: ** $P < 0,001$; * $P < 0,01$. Різниця щодо середнього рівня АТ на початковому етапі лікування статистично значуща: # $P < 0,0001$.

Як можна побачити з даних рис. 7.3.1, частка осіб із контрольованим домашнім АТ через 3 місяці перевищувала 60 % за даними вимірювання в будь-який період доби. Такі результати дозволяють вважати алгоритмізований підхід до антигіпертензивної терапії ефективнішим порівняно з традиційним щодо досягнення терапевтичної мети в максимальній кількості пацієнтів з АГ. Так, у обсерваційному дослідженні SURGE (2012) з лікування АГ у клініках загальної практики 5 європейських країн згідно із чинними місцевими і міжнародними протоколами і рекомендаціями цільового офісного АТ досягнуто в 41,7 %, рекомендованого ранкового та вечірнього домашнього – у 31,8 та 36,4 % випадків відповідно [312].

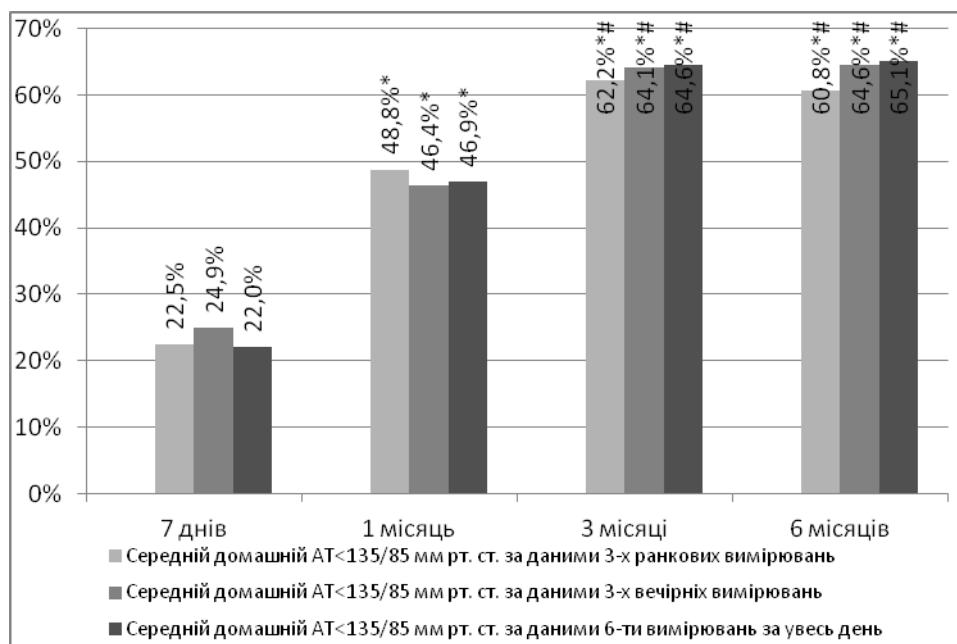


Рис. 7.3.1. Частка хворих з рекомендованим рівнем домашнього АТ у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки хворих із рекомендованим рівнем домашнього АТ (уранці, увечері та за увесь день відповідно) на початковому етапі лікування статистично значуща: * $P < 0,001$. Різниця щодо частки хворих із рекомендованим рівнем домашнього АТ (вранці, увечері та за увесь день відповідно) через 1 місяць лікування статистично значуща: # $P < 0,01$.

У японському дослідженні I-HAT із 2337 пацієнтів, яким антигіпертензивну терапію призначали за вибором лікаря, контрольований офісний АТ зафіксовано в 37,7 %, домашній – у 34,5 %, зокрема ранковий – у 23,5 % та вечірній – у 44 % осіб [313]. Таким чином, алгоритмізована антигіпертензивна терапія продемонструвала свою ефективність щодо запобігання ранковому підвищенню АТ, спричиненого зокрема підвищенням активності РААС та СНС у цей період [314, 315].

Зниження офісного і домашнього АТ у 139 (66,5 %) пацієнтів було досягнуто застосуванням тільки фіксованої комбінації. Додаткового призначення індапаміду для досягнення цільового офісного АТ потребували 48 (23 %), а чотирьох та більше антигіпертензивних засобів – 22 (10,5 %) хворих. На завершальному етапі дослідження фіксовану комбінацію в дозі

5/5 мг було застосовано в 48 (22 %), у дозі 5/10 мг або 10/5 мг – у 76 (36,4 %), а у дозі 10/10 мг – у 87 (41,6 %) хворих.

Через 6 місяців частка осіб з контрольованою АГ статистично значуще зросла порівняно з початковим етапом (7-ма доба лікування) та становила 55,5; 60,3 та 63,2 % за даними ранкового, вечірнього вимірювання та 6 вимірювань за увесь день відповідно (рис. 7.3.2). Результатом проспективного обсерваційного дослідження HONEST із залученням більше 20 тис. пацієнтів з вивчення ефективності комбінованої терапії на базі різних доз омелсартану в реальній практиці став адекватний контроль офісного і ранкового домашнього АТ у 38,9 % пацієнтів [312]. Слід, однак, зауважити, що хворі, яких ми залучили в дослідження, були молодшими, ніж пацієнти в дослідженні HONEST (у середньому $(59,0 \pm 9,5)$ та $(64,8 \pm 11,9)$ року відповідно), але мали в середньому більший ІМТ ($(30,3 \pm 4,6)$ та $(24,3 \pm 3,7)$ кг/м² відповідно) [316].

З аналізу розподілу пацієнтів за частотою одночасного досягнення або недосягнення цільового рівня офісного і рекомендованого рівня домашнього АТ можна підсумувати, що разом із значущим зростанням кількості пацієнтів із ефективним контролем офісного і домашнього АТ та зменшенням осіб із неконтрольованим АТ, статистично значуще збільшилася частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ за даними ранкового визначення на 64,1 %, вечірнього – на 48,1 % та за даними 6 вимірювань за увесь день – на 43,8 % (див. рис. 7.3.2). Маскована неконтрольована АГ асоціюється з ризиком щодо смерті від серцево-судинних причин зіставним із таким у хворих зі стійкою АГ [242]. Зростання кількості осіб із маскованою неконтрольованою АГ на завершальному етапі нашого дослідження є відображенням недостатньої ефективності лікування в певної частини пацієнтів, що узгоджується із даними літератури стосовно більшої частоти маскованої АГ серед пацієнтів з АГ, яким призначено антигіпертензивну терапію лікування порівняно з такими, котрі від неї не лікуються [80]. Подібними були висновки дослідження HONEST, за результатами якого зростання в пацієнтів рівня

контролю ранкового домашнього АТ з 13,5 до 50,8 % супроводжувалося збільшенням частоти виявлення в них маскованої АГ з 11,8 до 24,2 % [316].

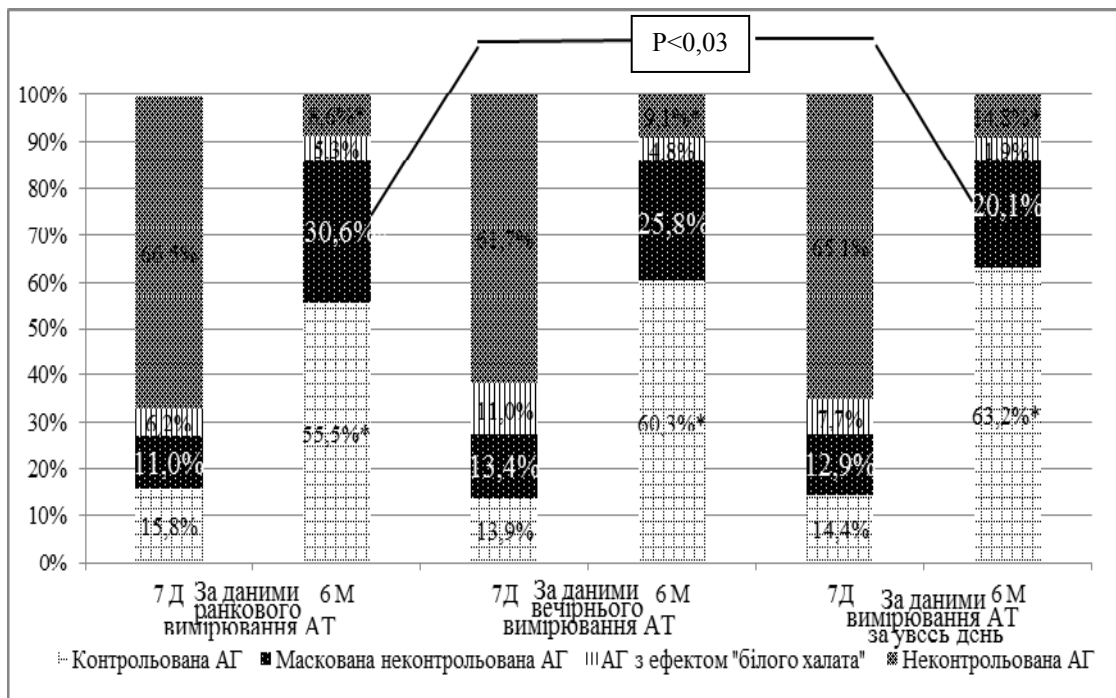


Рис. 7.3.2. Розподіл пацієнтів за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного і рекомендованого рівня домашнього АТ залежно від часу вимірювання домашнього АТ на початковому та завершальному етапах дослідження

Примітки: різниця щодо величини показника на початковому етапі лікування статистично значуща: * $P<0,001$; ** $P<0,01$; *** $P<0,05$. Різниця щодо частки пацієнтів із маскованою АГ за даними 6 вимірювань за увесь день на завершальному етапі лікування статистично значуща: # $P<0,03$.

У нашому дослідженні вперше встановлено, що попри незначну абсолютну різницю між величиною ранкового і вечірнього домашнього АТ та зіставну частоту досягнення його рекомендованого рівня вранці та увечері, масковану неконтрольовану АГ через 6 місяців за даними ранкових вимірювань було діагностовано в більшій кількості пацієнтів, ніж за сукупними даними за увесь день як серед усіх пацієнтів, залучених у

дослідження, так і серед осіб з цільовим офісним АТ на його завершальному етапі (див. рис. 7.3.2; табл. 7.3.2).

Таблиця 7.3.2

Частка хворих із маскованою АГ серед пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ залежно від часу вимірювання домашнього АТ на початковому та кінцевому етапах дослідження

Період	Хворі з цільовим офісним АТ	Хворі з маскованою АГ		
		За даними 3 ранкових вимірювань	За даними 3 вечірніх вимірювань	За даними 6 вимірювань за увесь день
7 діб	57	23 (40,4 %)	28 (49,1 %)	27 (47,4 %)
6 місяців	174	64 (36,8 %) #	54 (30,0 %) *	48 (26,7 %) *

Примітки: різниця щодо величини показника на початковому етапі лікування статистично значуща: * $P < 0,02$. Різниця щодо величини показника за даними 6 вимірювань за увесь день на завершальному етапі лікування статистично значуща: # $P < 0,05$.

Слід також зауважити, що серед пацієнтів з цільовим офісним АТ частка осіб із маскованою АГ за результатами вечірнього вимірювання та вимірювання АТ за увесь день під впливом лікування статистично значуще зменшилася на 38,9 та 43,7 % відповідно, а за даними ранкового вимірювання – залишилася незмінною (табл. 7.3.2). Виявлений нами факт доводить необхідність приділяти в рутинній клінічній практиці особливу увагу ефективності контролю АТ у ранковий час, надійним інструментом якого може стати самостійне моніторування домашнього АТ.

Алгоритмізований підхід до антигіпертензивної терапії із застосуванням фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ у хворих на неускладнену АГ є однаково ефективним щодо зниження як ранкового, так і вечірнього АТ за даними самостійного визначення в домашніх умовах та дозволяє через 6 місяців лікування досягнути рекомендованого рівня ранкового домашнього АТ у 60,8 %, а вечірнього – у 64,6 % випадків.

Ранкове визначення АТ більш інформативне для діагностики маскованої неконтрольованої АГ у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, порівняно з її визначенням за сукупністю ранкового та вечірнього вимірювання АТ.

Публікації до розділу:

1. 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.)*
2. 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.)*
3. 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.)*

РОЗДІЛ 8

СПІВВІДНОШЕННЯ КОНТРОЛЮ ОФІСНОГО І ДОМАШНЬОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ПРОЦЕСІ АЛГОРИТМІЗОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

8.1. Оцінка впливу фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на віддалені результати лікування

Цю частину нашої роботи присвячено оцінюванню віддалених результатів антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом щодо співвідношення контролю офісного і домашнього АТ залежно від фенотипу АГ через 1 місяць терапії у хворих із неускладненою АГ в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

Через 1 місяць алгоритмізованої антигіпертензивної терапії були доступні дані вимірювання офісного та домашнього АТ 440 (87,8 %) пацієнтів з 501, що залучили до дослідження. За фенотипом АГ у зазначений термін їх поділили на 4 групи: 120 (27,3 %) хворих із контрольованою АГ (1-ша група), 73 (16,6 %) хворих із маскованою неконтрольованою АГ (2-га група), 17 (3,8 %) хворих із АГ «білого халата» (3-тя група) та 230 (52,3 %) хворих з неконтрольованою АГ (4-та група). На 5-му та 6-му візитах, тобто через 3 та 6 місяців спостереження, були доступні дані 425 (96,7 %) хворих, зокрема 70 (95,9 %) пацієнтів 1-ї, 118 (98,3 %) – 2-ї, 17 (100 %) – 3-ї та 220 (95,7 %) – 4-ї груп.

Аналіз вихідних клінічних, антропометричних та демографічних даних хворих 4 груп довів їхню зіставність за віком, середньою величиною ІМТ,

ШКФ, рівнем глюкози крові і ЗХС, а також кількістю курців та осіб зі спадковістю, обтяженою щодо ССЗ (усі $P > 0,05$; табл. 8.1.1).

Таблиця 8.1.1

**Клінічна характеристика пацієнтів залежно від фенотипу АГ
через 1 місяць алгоритмізованої антигіпертензивної терапії**

Показник	1-ша група (n=120)	2-га група (n=73)	3-тя група (n=17)	4-та група (n=230)
Вік ≥ 70 років	16 (13,3 %)	11 (15,1 %)	1 (5,9 %)	26 (11,3 %)
Вік, років	58,1 $\pm$ 9,4	58,4 $\pm$ 10,6	57,7 $\pm$ 8,8	57,6 $\pm$ 9,3
Чоловіки	37 (30,8 %) ^{***}	36 (49,3 %) [#]	7 (41,2 %)	116 (50,4 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	44 (36,7 %)	37 (50,7 %)	9 (52,9 %)	112 (48,7 %)
ІМТ, кг/м ²	29,5 $\pm$ 4,2	30,9 $\pm$ 5,0	30,0 $\pm$ 3,5	30,8 $\pm$ 4,7
Вихідний офісний САТ ≥ 180 мм рт. ст.	9 (7,5 %) ^{****}	5 (6,8 %) ^{***}	1 (5,9 %)	60 (26,1 %)
Вихідна офісна ЧСС у спокій ≥ 75 за 1 хв	41 (34,2 %) ^{****}	30 (41,1 %) ^{***}	6 (35,3 %)	135 (58,7 %)
Вихідна ЧСС у спокої, за 1 хв	71,7 $\pm$ 7,8 ^{***}	73,4 $\pm$ 8,8 ^{***}	71,6 $\pm$ 11,8	77,3 $\pm$ 10,0
Стабільна стенокардія І–ІІ ФК	28 (23,3 %) [*]	20 (27,4 %)	6 (35,3 %)	77 (33,5 %)
ЦД 2-го типу	13 (10,8 %) [*]	13 (17,8 %)	3 (17,6 %)	46 (20,0 %)
ЗХС, ммоль/л	5,7 $\pm$ 1,3	5,8 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 1,0	6,1 $\pm$ 1,2
Глюкоза натще, ммоль/л	5,1 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 1,2
ШКФ, мл/(хв $\cdot$ 1,73 м ²)	90,4 $\pm$ 22,7	97,5 $\pm$ 26,2	93,2 $\pm$ 20,7	98,9 $\pm$ 26,5
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	41 (34,2 %)	24 (32,9 %)	4 (23,5 %)	77 (33,5 %)
Куріння	17 (14,2 %)	15 (20,5 %)	2 (11,8 %)	50 (21,7 %)

Примітки: різниця щодо показників у хворих з неконтрольованою АГ через 1 місяць лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих з контрольованою АГ через 1 місяць лікування статистично значуща: # $P < 0,01$.

В хворих з неконтрольованою АГ, порівняно з пацієнтами 1-ої та 2-ої груп, середні величини відхідних офісних САТ, ДАТ (табл. 3) та ЧСС були

вірогідно більшими, так само, як і частка осіб з вихідним рівнем САТ ≥ 180 мм рт. ст. та ЧСС ≥ 75 уд на хв. (табл. 1). В них частіше, ніж в пацієнтів з контрольованим офісним та домашнім АТ, виявляли ЦД 2 типу та стабільну стенокардію I-II ФК ($p < 0,05$). Частка чоловіків у 2-ї групі була меншою ніж у 1-й ($p < 0,05$) та 4-ї ($p < 0,001$). Кількість медикаментозних засобів для зниження АТ, які лікувались до залучення у дослідження, була зіставною в хворих усіх груп (табл. 8.1.2). Проте, пацієнтів хворих 4-ої групи частіше ніж хворих 1-ої лікували бета-адреноблокаторами, що ймовірно, пояснюється більшою кількістю осіб зі стабільною стенокардією напруження I-II ФК у цієї групі.

Таблиця 8.1.2

Антигіпертензивна терапія до залучення в дослідження залежно від фенотипу АГ через 1 місяці лікування

Режим лікування	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
Не лікувались раніше	25 (20,8 %)	19 (26,0 %)	1 (5,9 %)	33 (14,3 %)
Монотерапія	26 (21,7 %)	11 (15,1 %)	5 (29,4 %)	46 (20,0 %)
2 препарати	46 (38,3 %)	25 (34,2 %)	8 (47,1 %)	90 (39,1 %)
≥ 3 препарати	23 (19,2 %)	18 (24,7 %)	3 (17,6 %)	60 (26,1 %)
Бета-адреноблокатори	39 (32,5 %)*	32 (43,8 %)	7 (41,2 %)	117 (50,9 %)

Примітки: різниця щодо показника у хворих із неконтрольованою АГ через 1 місяць лікування статистично значуща: * $P < 0,02$.

Як можна побачити з даних табл. 8.1.3 та 8.1.4, у хворих 4-ї групи, в котрих терапевтичних цілей не було досягнуто попри 1 місяць антигіпертензивного лікування, середні величини як офісного, так і домашнього САТ і ДАТ перевищували такі в пацієнтів 1-ї та 2-ї груп не тільки на момент залучення в дослідження, а й упродовж усього терміну лікування попри більшу інтенсивність терапевтичної інтервенції (табл. 8.1.5).

Таблиця 8.1.3

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ залежно від фенотипу АГ через 1 місяць лікування

Період	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
На початку	159,2±12,5**	94,8±9,7**	160,3±12,5**	95,6±10,4*	160,4±10,9	93,0±8,4	170,8±12,9	98,6±9,3
7 діб	138,5±14,0**	83,0±8,8**	143,3±10,2###**	86,0±9,0#*	149,1±10,4	86,2±6,6	160,4±13,7	93,5±8,4
1 міс	127,7±7,3**	77,0±5,8**	133,3±5,4####**	79,4±6,9#*	144,8±8,4	80,8±4,9	152,0±10,6	88,8±7,2
2 міс	125,6±8,4**	76,3±6,8**	132,1±7,0####**	78,9±7,0#*	136,3±6,9	77,6±5,4	143,4±9,7	85,7±7,8
3 міс	125,8±8,3*	76,1±6,2*	130,8±10,4####**	77,5±9,6*	132,2±10,2	76,5±4,6	137,9±9,0	82,7±6,9
6 міс	125,3±7,0*	75,9±6,2*	128,5±8,2###*	77,3±7,5*	136,8±12,3	80,0±5,5	134,4±8,5	81,5±6,7

Примітки: різниця щодо показників хворих з неконтрольованою АГ у той самий термін статистично значуща:

* P<0,001; ** P<0,0001. Різниця щодо показників хворих з контрольованою у той самий термін статистично значуща:

P<0,02; ## P<0,01; ### P<0,001.

Таблиця 8.1.4

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ залежно від фенотипу АГ через 1 місяць лікування

Період	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
7 діб	137,6±13,7**	81,6±8,7**	143,0±10,7###**	85,3±9,6###**	137,3±13,7	81,4±6,3	157,9±12,3	92,6±8,6
1 міс	124,9±6,5**	74,7±5,5**	135,4±6,0####**	80,8±7,8####**	128,8±4,3	76,6±4,7	149,1±10,6	88,0±7,7
2 міс	124,9±7,7**	75,1±6,7**	131,5±7,1####**	78,1±7,5###**	131,4±9,3	76,4±4,8	140,7±9,8	84,4±8,0
3 міс	123,4±7,8**	74,8±6,1**	129,7±7,7####**	76,4±6,9**	129,1±8,0	75,3±4,9	136,2±9,3	82,1±7,6
6 міс	124,5±6,2**	74,9±6,3**	128,1±7,5###**	76,2±7,6*	128,6±6,7	76,0±3,9	132,5±7,9	79,9±7,1

Примітки: різниця щодо показників хворих з неконтрольованою АГ у той самий термін статистично значуща:

* P<0,001; ** P<0,0001. Різниця щодо показників у хворих з контрольованою АГ у той самий термін статистично

значуща: # P<0,01; ## P<0,001.

Порівняння середніх величин офісного АТ у хворих з контрольованою та маскованою АГ дозволило встановити, що, попри його зіставний вихідний рівень, в останніх САТ упродовж усього терміну, а ДАТ упродовж 2 місяців лікування був статистично значуще вищим (табл. 8.1.3). Аналіз даних домашнього вимірювання АТ виявив подібну закономірність щодо зіставлення середніх величин АТ у досліджуваних групах пацієнтів (табл. 8.1.4). Пацієнтам 4-ї групи порівняно з хворими 1-ї і 2-ї як через 1 місяць, так і на завершальному етапі дослідження, зі статистично значуще більшою частотою призначали 3 препарати та максимальну дозу фіксованої комбінації (табл. 8.1.5). Режими лікування пацієнтів з груп контрольованої та маскованої АГ у зазначені терміни не відрізнялися.

Таблиця 8.1.5

Антигіпертензивна терапія пацієнтів з неускладненою АГ залежно від фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованого лікування

Призначена терапія	Термін	1-ша група	2-га група	3-тя група	4-та група
2 препарати (фіксована медикаментозна комбінація)	1 місяць	106 (88,3 %) ^{***}	57 (78,1 %) ^{***}	16 (94,1 %)	102 (44,3 %)
	6 місяців#	100 (84,7 %) ^{***}	52 (74,3 %) ^{***}	15 (88,2 %)	95 (43,2 %)
3 препарати	1 місяць	12 (10 %) ^{***}	13 (17,8 %) ^{***}	0	106 (46,1 %)
	6 місяців#	14 (11,9 %) ^{***}	13 (18,6 %) ^{**}	1 (5,9 %)	91 (41,4 %)
≥ 4 препарати	1 місяць	2 (1,7 %) [*]	3 (4,1 %)	1 (5,9 %)	22 (9,6)
	6 місяців#	4 (3,4 %) [*]	5 (7,1 %)	1 (5,9 %)	34 (15,5 %)
Фіксована медикаментозна комбінація у дозі 10/10 мг	1 місяць	22 (18,3 %) ^{***}	14 (19,2 %) ^{**}	3 (17,6 %)	121 (52,6 %)
	6 місяців#	21 (17,8 %) ^{***}	14 (20,0 %) ^{**}	3 (17,6 %)	129 (58,6 %)

Примітки: #кількість пацієнтів на завершальному візиті у 1, 2, 3 та 4-й групах становила відповідно 118, 70, 17 та 220 осіб. Різниця щодо показників у хворих з неконтрольованою АГ статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Частка пацієнтів із цільовим офісним АТ у 2-й групі через 2 місяці антигіпертензивної алгоритмізованої терапії, порівняно із такою через 1 місяць, статистично значуще зменшилася, а з рекомендованим домашнім – зросла (рис. 8.1.1). Проте в зазначений термін досягнути контролю як офісного, так і домашнього АТ вдалося в меншій кількості хворих 2-ї групи, ніж 1-ї ($P<0,01$; $P<0,0001$ відповідно; див. рис. 8.1.1, рис. 8.1.2).

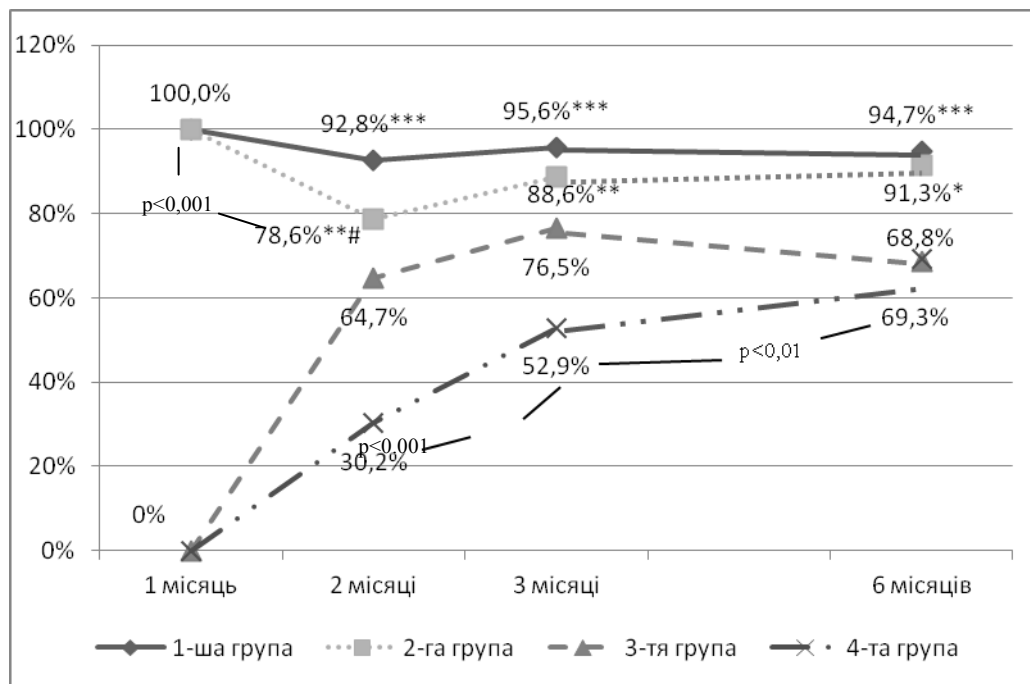


Рис. 8.1.1. Частка хворих з цільовим рівнем офісного АТ у динаміці спостереження залежно від фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованого лікування

Примітки: різниця щодо показників у хворих із неконтрольованою АГ у той самий термін статистично значуща: * $P<0,01$; ** $P<0,001$; *** $P<0,0001$. Різниця щодо показників у хворих з контрольованою АГ у той самий термін статистично значуща: # $P<0,01$.

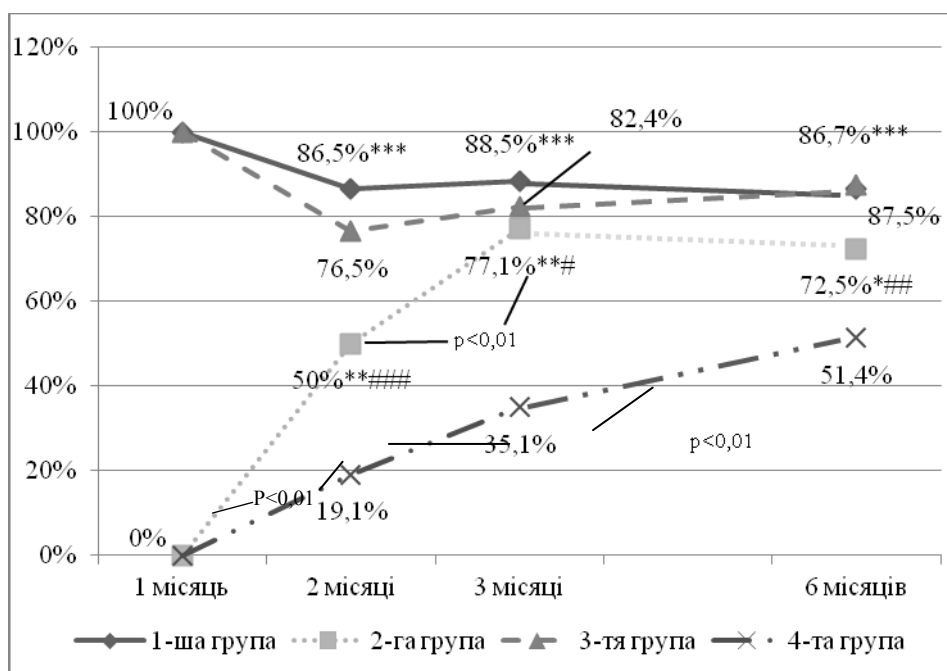


Рис. 8.1.2. Частка хворих з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. у динаміці спостереження залежно від фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованого лікування

Примітки: різниця щодо показників у хворих з неконтрольованою АГ у той самий термін статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих з контрольованою АГ у той самий термін статистично значуща: # $P < 0,04$; ## $P < 0,03$; ### $P < 0,001$.

Частка пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ в 1-й групі через 2, 3 та 6 місяців лікування перевищувала таку в 4-й групі, а з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. і з одночасним контролем офісного й домашнього АТ – 2-й та 4-й. У 4-й групі рівень контролю офісного й домашнього АТ на подальших етапах лікування зростає, однак упродовж усього терміну спостереження залишався статистично значуще нижчим порівняно з 1-ю і 2-ю групами (табл. 8.1.6, див. рис. 8.1.1, 8.1.2). Частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ у хворих 2-ї та 4-ї груп через 6 місяців була зіставною та в обох групах перевищувала таку в пацієнтів 1-ї (табл. 8.1.6).

Таблиця 8.1.6

Розподіл хворих за фенотипом АГ на завершальному етапі дослідження залежно від фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованого лікування

Фенотип АГ	1-ша група (n=118)	2-га група (n=70)	3-тя група (n=17)	4-та група (n=220)
Контрольована АГ	97 (82,2 %)**	48 (68,6 %)##	11 (64,7 %)	102 (46,4 %)
Маскована неконтрольована АГ	13 (11,0 %)*	16 (22,9 %)##	1 (5,9 %)	51 (23,2 %)
АГ з ефектом білого халату	5 (4,2 %)§	2 (2,9 %)§	4 (23,5 %)* *	10 (4,5 %)
Неконтрольована АГ	3 (2,5 %)**	4 (5,7 %)**	1 (5,9 %)	57 (25,9 %)

Примітки: різниця щодо показників у хворих з неконтрольованою АГ статистично значуща: * $P < 0,02$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,0001$. Різниця щодо показників у хворих з контрольованою АГ статистично значуща: # $P < 0,03$; ## $P < 0,01$. Різниця щодо показників у хворих з АГ «білого халата» статистично значуща: § $P < 0,01$.

Через 6 місяців лікування частка пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ від загальної кількості осіб, залучених у дослідження, порівняно з такою через 1 місяць, статистично значуще не змінилася та становила 73 (16,6 %) та 81 (19,1 %) через 1 та 6 місяців ($P > 0,05$; рис. 8.1.3). Проте, як можна побачити з даних рис. 8.1.3, у зазначені терміни до пацієнтів, в яких домашній АТ перевищував рекомендовані рівні попри досягнення цільового офісного АТ, належали різні особи. Слід підкреслити, що серед хворих з маскованою АГ через 1 місяць лікування на завершальному етапі дослідження вона персистувала в 16 (22,9 %) з 70 осіб, що його завершили (див. рис. 8.1.3).

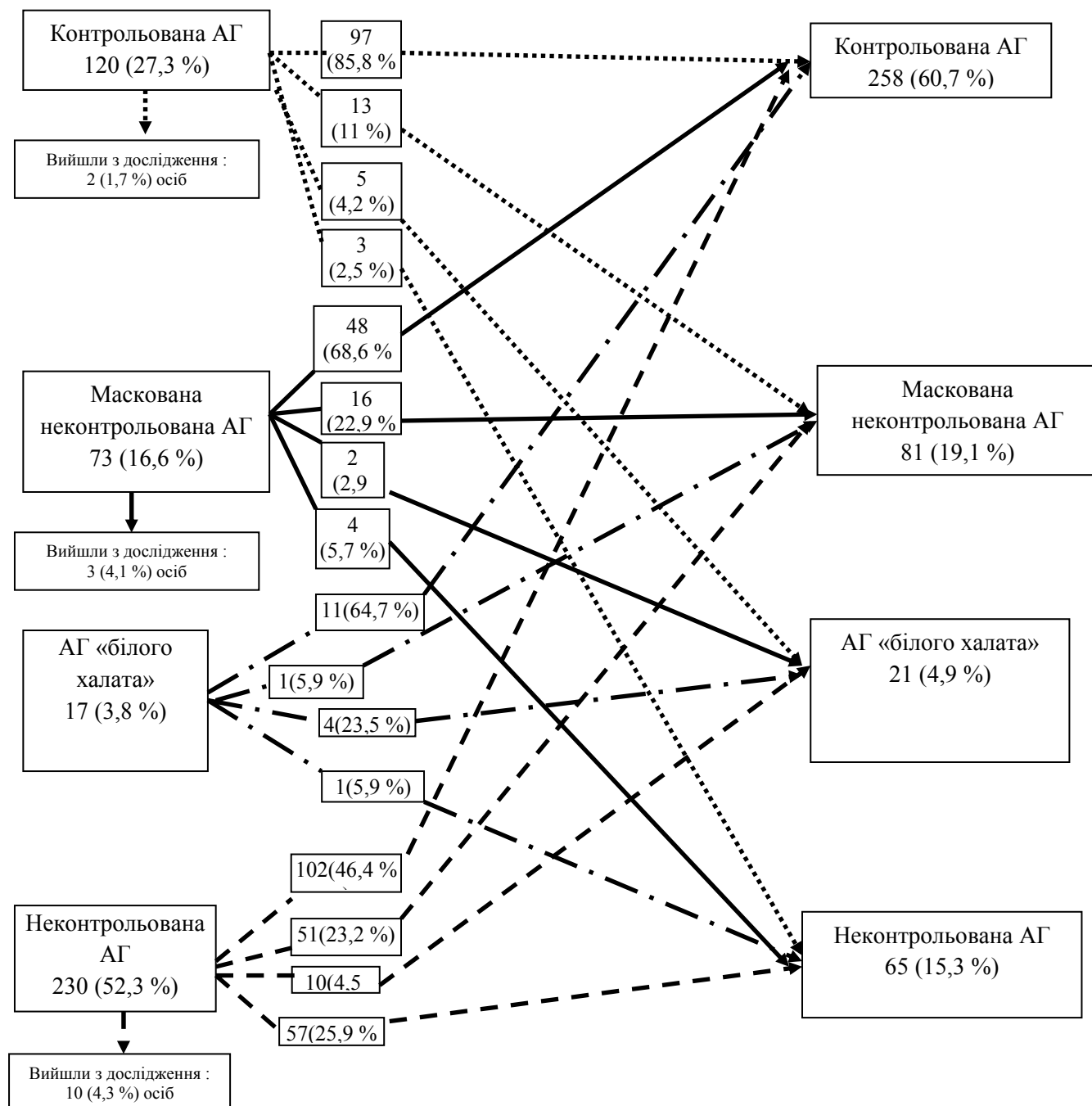


Рис. 8.1.3. Розподіл хворих за співвідношенням офісного і домашнього АГ через 1 та 6 місяців лікування

Через 6 місяців лікування дані як офісного, так і домашнього АТ були доступні в 425 хворих, з яких масковану неконтрольовану АГ виявлено в 81 (19,1 %), контрольований домашній і офісний АТ – в 258 (60,7 %), АГ «білого халата» – в 21 (4,9 %), неконтрольовану АГ – в 65 (15,3 %; табл. 8.1.6, див. рис. 8.1.3).

Більшість, а саме 49 (60,5 %) з 81 хворого з маскованою АГ та 57 (87,9 %) з 65 пацієнтів з неконтрольованою АГ на завершальному етапі дослідження, становили пацієнти 4-ї групи, тобто ті, в кого через 1 місяць антигіпертензивного лікування не було досягнуто контролю ані офісного, а ні домашнього АТ.

Прихильність до лікування на 1-му візиті визначали в 95 (79,2 %) пацієнтів 1-ї, 54 (73,9 %) пацієнтів 2-ї, 16 (94,1 % %) 3-ї та 196 (85,2 %) пацієнтів 4-ї групи, які отримували терапію до залучення в дослідження, та в усіх хворих через 6 місяців антигіпертензивної терапії (табл. 8.1.7).

Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу статистично значуще зросла в усіх групах хворих, так само, як і сукупна кількість хворих з його високим та помірним рівнем (з 48,4 до 91,6 % ($P < 0,0001$); з 38,9 до 94,3 % ($P < 0,0001$), з 50 до 100 % ($P < 0,01$) та з 45,9 до 93,2 % ($P < 0,0001$) відповідно). Відмінностей у прихильності до лікування між хворими усіх 4 груп не виявлено як на початковому, так і на завершальному етапі дослідження (усі $P > 0,05$; табл. 8.1.7).

Таблиця 8.1.7

Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від фенотипу АГ через 1 місяць алгоритмізованого лікування

Прихильність	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	На початку дослідження (n=95)	Наприкінці дослідження (n=118)	На початку дослідження (n=54)	Наприкінці дослідження (n=70)	На початку дослідження (n=16)	Наприкінці дослідження (n=17)	На початку дослідження (n=196)	Наприкінці дослідження (n=220)
Висока	15 (15,8 %)	54 (45,8 %)***	9 (16,7 %)	35 (50 %)**	3 (18,8 %)	9 (52,9 %)*	38 (19,4 %)	117 (53,2 %)***
Помірна	31 (32,6 %)	54 (45,8 %)*	12 (22,2 %)	31 (44,3 %)*	5 (31,3 %)	8 (47,1 %)	52 (26,5 %)	88 (40 %)**
Низька	49 (51,6 %)	10 (8,5 %)***	33 (61,1 %)	4 (5,7 %)***	8 (50,0 %)	0	106 (54,1 %)	15 (6,8 %)***

Примітка: різниця щодо рівня прихильності на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Серед хворих на АГ, що лікуються, частота маскованої неконтрольованої АГ через 1 місяць терапії становить 16 %, а серед пацієнтів із цільовим офісним АТ – 37 %. Подальша терапія цієї групи хворих, порівняно з пацієнтами з контрольованою АГ у зазначений термін, асоціюється із зіставним рівнем контролю офісного АТ.

Хворі з маскованою АГ, порівняно з пацієнтами з неконтрольованим офісним та домашнім АТ через 6 місяців частіше досягають як цільового офісного, так і рекомендованого рівня домашнього АТ, а також одночасного контролю їх обох, незважаючи на меншу інтенсивність застосованої антигіпертензивної терапії.

Відсутність контролю офісного і домашнього АТ наприкінці першого місяця алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, попри її більшу інтенсивність і зіставну прихильність пацієнтів до лікування, порівняно з їх оптимальним контролем у зазначений термін, асоціюється з меншою на 26,8 % частотою досягнення через 6 місяців цільового офісного АТ, на 40,7 % – домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. та на 44,4 % – контролю їх обох. Гірший контроль АТ у таких пацієнтів асоціюється із більшим представництвом чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, вищим вихідним рівнем АТ та ЧСС у спокої.

Покрокова алгоритмізована антигіпертензивна терапія дозволяє через 1 місяць досягти одночасного контролю офісного і домашнього АТ в 27,3 % хворих зі стійким збереженням цього результату протягом 6 місяців.

8.2. Аналіз чинників, асоційованих з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією в пацієнтів, котрі отримують антигіпертензивне лікування

Із 501 пацієнта, залученого в дослідження, дані щодо офісного АТ були доступні через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування в 479 (95,6 %), 458

(91,4 %), 455 (90,8 %), 456 (91 %) та 443 (88,4 %) осіб відповідно, з котрих цільового рівня офісного АТ було досягнуто в 96 (20 %), 197 (43 %), 261 (57,4 %), 325 (71,3 %) та 355 (80,1 %) відповідно.

Дані офісного і домашнього АТ через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування були доступні в 456 (91 %), 447 (89,2 %), 441 (88 %), 444 (88,6 %) та 436 (87 %) пацієнтів. Клінічну і демографічну характеристику хворих (n=456) наведено в табл. 8.2.1. Цільового рівня офісного АТ через 7 діб, 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 (рис. 8.2.1).

Таблиця 8.2.1

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів

Показник	Величина показника
Вік, років	57,7±9,6
Чоловіки	198 (43,4 %)
ІМТ, кг/м ²	30,3±4,4
ІМТ < 25 кг/м ²	48 (10,5 %)
ІМТ 25–29,9 кг/м ²	201 (44,1 %)
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	207 (45,4 %)
Вихідний офісний САТ мм рт. ст.	165,6±13,8
Вихідний офісний ДАТ мм рт. ст.	96,8±9,7
Вихідна офісна ЧСС у спокої, за 1 хв	75,1±9,8
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	131 (28,7 %)
ЦД 2-го типу	76 (16,7 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	152 (33,3 %)
Курці	88 (19,3 %)
ЗХС, ммоль/л	6,0±1,2
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	96,1±25,9
АГ, виявлена вперше	85 (18,6 %)

Примітка: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді M±SD.

Із загальної кількості пацієнтів з цільовим офісним АТ через 7 діб, 1, 2, 3 та 6 місяців контрольовану АГ діагностували в 44 (48,4 %), 120 (62,2 %), 176 (70,4 %), 241 (75,8 %) та 263 (76,5 %), а масковану неконтрольовану АГ

– в 47 (51,6 %), 73 (37,8 %), 74 (29,6 %), 77 (24,2 %) та 81 (23,5 %) відповідно (див. рис. 8.2.1), що становило відповідно 10,3 %, 16,3 % ($P < 0,05$ порівняно з часткою пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ через 7 днів лікування), 16,8 %, 17,3 % та 18,6 % (усі $P < 0,01$ порівняно з часткою пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ через 7 днів лікування) від загальної кількості пацієнтів у зазначені періоди дослідження.

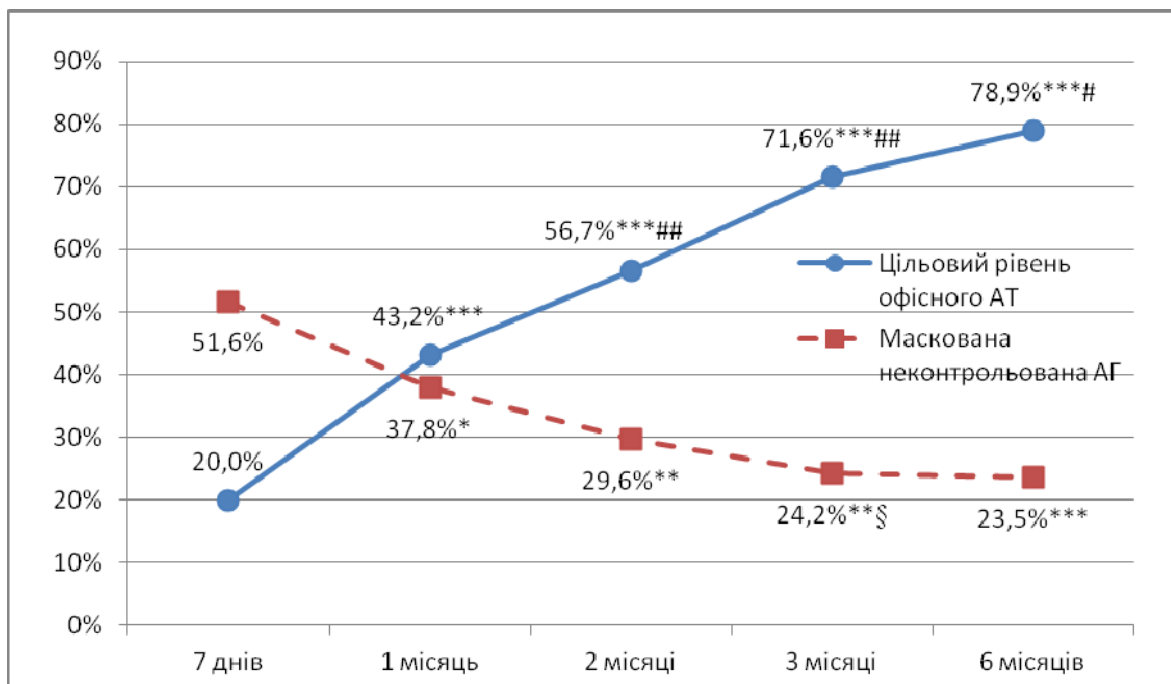


Рис. 8.2.1. Частка пацієнтів з цільовим рівнем офісного АТ та з маскованою неконтрольованою АГ серед них у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів через 7 днів лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів на попередньому етапі лікування статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів через 1 місяць лікування статистично значуща: § $P < 0,01$.

На всіх етапах дослідження середні величини офісного САТ і ДАТ у пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ перевищували такі у хворих з контрольованою АГ (табл. 8.2.2).

Таблиця 8.2.2

**Офісний АТ у пацієнтів з маскованою неконтрольованою
та контрольованою АГ у різні періоди дослідження**

Період дослідження	Маскована неконтрольована АГ	Контрольована АГ	Р
	САТ, мм рт. ст.		
7 днів	132,7±6,9	126,5±8,2	<0,01
1 місяць	133,3±5,4	127,7±7,3	<0,001
2 місяці	132,8±5,2	126,8±7,2	<0,001
3 місяць	133,2±5,2	126,5±6,8	<0,001
6 місяців	132,3±6,3	126,4±6,3	<0,001
	ДАТ мм рт. ст.		
7 днів	79,3±6,9	77,9±6,0	<0,01
1 місяць	79,4±6,9	77,0±5,8	<0,001
2 місяці	80,1±6,4	76,6±5,9	<0,001
3 місяць	80,8±5,2	76,4±6,2	<0,001
6 місяців	81,0±5,9	76,4±5,3	<0,001

Кількість осіб з офісними САТ понад 130 мм рт. ст. та ДАТ понад 85 мм рт. ст. через 7 діб, 1 та 2 місяці лікування серед пацієнтів з його цільовим рівнем становила відповідно 52 (57,1 %), 119 (61,7 %), 142 (56,8 %). На етапі 3-го та 6-го місяців дослідження вона зменшилася порівняно з даними 1-го місяця відповідно до 154 (48,4 %) та 165 (48 %; усі $P<0,01$), однак упродовж усього періоду спостереження в разі маскованої неконтрольованої АГ залишалася більшою, ніж в разі контрольованої АГ (табл. 8.2.3).

Слід зауважити, що попри той факт, що абсолютна кількість пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ від 1-го місяця дослідження до його завершення суттєво не змінювалася, цей фенотип АГ діагностували на кожному етапі в різних пацієнтів. З метою оцінки стійкості феномена маскованої неконтрольованої АГ під впливом алгоритмізованої антигіпертензивної терапії ми провели аналіз розподілу таких пацієнтів за фенотипом АГ на наступному етапі лікування.

Таблиця 8.2.3

Частка пацієнтів з офісним САТ ≥ 130 мм рт. ст. та ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. у пацієнтів з маскованою неконтрольованою та контрольованою АГ у різні періоди дослідження

Період дослідження	Маскована неконтрольована АГ		Контрольована АГ		Р
	N	n (%)	N	n (%)	
	САТ ≥ 130 мм рт. ст.				
7 днів	47	35 (74,5 %)	44	17 (38,6 %)	<0,01
1 місяць	73	61 (83,6 %)	120	58 (48,3 %)	<0,001
2 місяці	74	58 (78,4 %)	176	84 (47,7 %)	<0,001
3 місяць	77	60 (77,9 %)	241	94 (39,0 %)	<0,001
6 місяців	81	57 (70,4 %)	263	108(41,1 %)	<0,001
	ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.				
7 днів	47	12 (25,5 %)	44	5 (11,4 %)	>0,05
1 місяць	73	19 (26,0 %)	120	6 (5,0 %)	<0,001
2 місяці	74	20 (27,0 %)	176	10 (5,7 %)	<0,001
3 місяць	77	21 (27,3 %)	241	14 (5,8 %)	<0,001
6 місяців	81	27 (33,3 %)	263	17 (6,5 %)	<0,001

Примітка: N – кількість пацієнтів відповідно з маскованою неконтрольованою та контрольованою АГ у зазначений період дослідження.

Усього впродовж перших 3 місяців дослідження цільовий офісний АТ у хворих було встановлено на 852 візитах, з маскованою неконтрольованою АГ – на 271 (31,8 %) з них. Відомості щодо офісного та домашнього АТ на наступному візиті через 1, 2, 3 та 6 місяців були доступні в 45 (95,7 %) із 47, 70 (95,9 %) із 73, 72 (97,3 %) із 74 та 74 (96,1 %) із 77 пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ відповідно, в котрих частота виявлення окремих фенотипів АГ у динаміці лікування суттєво не змінювалася (табл. 8.2.4). У разі маскованої неконтрольованої АГ ще один медикаментозний засіб додавали тільки в 36 випадках, оскільки основним критерієм ефективності лікування на сьогодні є офісний АТ, з яких на наступному візиті контрольовану АГ діагностували в 12 (33,3 %), масковану неконтрольовану

АГ – в 18 (50 %), АГ «білого халата» – в 2 (5,6 %), неконтрольовану АГ – в 5 (11,1 %) пацієнтів.

Таблиця 8.2.4

Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ у разі наявності маскованої неконтрольованої АГ на попередньому етапі лікування

Період	N	Контрольована АГ	Маскована неконтрольована АГ	АГ «білого халата»	Неконтрольована АГ
1 місяць	45	26 (57,8 %)	11 (24,4 %)	1 (2,2 %)	7 (15,6 %)
2 місяці	70	32 (45,7 %)	23 (32,9 %)	3 (4,3 %)	12 (17,1 %)
3 місяці	72	39 (54,2 %)	27 (37,5 %)	1 (1,4 %)	5 (6,9 %)
6 місяців	74	34 (45,9 %)	27 (36,5 %)	2 (2,7 %)	11 (14,9 %)
Усього	261	131 (50,2 %)	88 (33,7 %)	7 (2,7 %)	35 (13,4 %)

Примітка: N – кількість пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ на попередньому етапі лікування, відомості щодо офісного і домашнього АТ котрих були наявні в зазначений період дослідження.

Багатофакторний лінійний регресійний аналіз продемонстрував, що чоловіча стать виключно через 7 діб лікування, а офісний САТ 130–140 мм рт. ст. і офісний ДАТ 85–90 мм рт. ст. на всіх його етапах статистично значуще асоціювалися з розвитком маскованої неконтрольованої АГ у пацієнтів, котрі отримують алгоритмізовану антигіпертензивну терапію (табл. 8.2.5).

Таблиця 8.2.5

Кореляційний та багатофакторний лінійний регресійний аналіз чинників, що асоціюються з маскованою неконтрольованою АГ на різних етапах алгоритмізованої антигіпертензивної терапії

Показник	Одновимірний лінійний модель		Багатовимірний лінійний модель#	
	r	P	β (стандартна похибка)	P
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
	МН АГ через 7 діб лікування ($R^2=0,309$)			
Чоловіча стать*	0,088	0,042	0,081 (0,046)	0,04
ІМТ**	0,063	0,152	0,046 (0,005)	0,213
Куріння***	-0,033	0,450	0,035 (0,058)	0,354
Офісний САТ****	0,536	<0,0001	0,539 (0,060)	<0,0001

Продовження таблиці 8.2.5

1	2	3	4	5
Офісний ДАТ****	0,099	0,022	0,073 (0,060)	0,046
МН АГ через 1 місяць лікування ($R^2=0,292$)				
Чоловіча стать*	-0,044	0,312	-0,058 (0,055)	0,152
ІМТ**	-0,030	0,487	-0,025 (0,006)	0,511
Куріння***	0,015	0,723	0,018 (0,070)	0,649
Офісний САТ****	0,525	<0,0001	0,508 (0,059)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,162	<0,0001	0,119 (0,077)	0,001
МН АГ*****	0,088	0,041	0,028 (0,045)	0,465
МН АГ через 2 місяці лікування ($R^2=0,234$)				
Чоловіча стать*	-0,061	0,162	-0,032 (0,059)	0,441
ІМТ**	0,080	0,680	-0,047 (0,006)	0,231
Куріння***	0,040	0,352	0,533 (0,074)	0,595
Офісний САТ****	0,427	<0,0001	0,391 (0,060)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,186	<0,0001	0,139 (0,084)	<0,0001
МН АГ*****	0,204	<0,0001	0,155 (0,040)	<0,0001
МН АГ через 3 місяці лікування ($R^2=0,238$)				
Чоловіча стать*	-0,003	0,252	0,003 (0,059)	0,946
ІМТ**	-0,090	0,039	-0,049 (0,006)	0,208
Куріння***	0,005	0,914	0,007 (0,074)	0,871
Офісний САТ****	0,425	<0,0001	0,370 (0,061)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,217	<0,0001	0,143 (0,089)	<0,0001
МН АГ*****	0,252	<0,0001	0,171 (0,040)	<0,0001
МН АГ через 6 місяців лікування ($R^2=0,251$)				
Чоловіча стать*	-0,025	0,562	-0,012(0,059)	0,765
ІМТ**	-0,068	0,119	-0,038(0,006)	0,324
Куріння***	0,067	0,124	0,035(0,075)	0,398
Офісний САТ****	0,384	<0,0001	0,118(0,062)	0,003
Офісний ДАТ****	0,328	<0,0001	0,321(0,091)	<0,0001
МН АГ*****	0,235	<0,0001	0,274(0,040)	<0,0001

Примітки: МН АГ – маскована неконтрольована АГ. * Стать: чоловіча – 1, жіноча – 0. ** ІМТ: ≥ 30 кг/м² – 1, <30 кг/м² – 0. *** Куріння: так – 1, ні – 0. **** Офісний САТ на тому ж етапі лікування ≥ 130 мм рт. ст.; офісний ДАТ на тому ж етапі лікування ≥ 85 мм рт. ст.: так – 1, ні – 0. ***** МН АГ на попередньому етапі лікування: так – 1, ні – 0. # З урахування усіх зазначених у таблиці змінних.

Від 2-го місяця лікування до чинників, що незалежно асоціювалися із відсутністю контролю домашнього АТ попри цільовий офісний АТ додалася маскована неконтрольована АГ на попередньому етапі лікування.

Маскована неконтрольована АГ за даними домашнього визначення АТ на різних етапах антигіпертензивної терапії притаманна 23,5–51,6 % пацієнтів з контрольованим офісним АТ та персистує в подальшому не менш ніж у третини пацієнтів.

Маскована неконтрольована АГ на початку лікування асоціюється із чоловічою статтю та офісним САТ 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст., ДАТ 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст., а в подальшому – із офісним САТ 130 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 140 мм рт. ст., ДАТ 85 мм рт. ст. та більше, але менше ніж 90 мм рт. ст. та маскованою неконтрольованою АГ на попередньому етапі лікування.

Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ дозволяє за 6 місяців лікування зменшити частку пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ серед пацієнтів з цільовим офісним АТ на 56,8 %.

Публікації до розділу:

1. 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).*
2. 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).

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

4. 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 Supplement. – P.66. *(Автор приймав участь в обстеженні пацієнтів, проводив аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні та підготовці тез до друку).*

РОЗДІЛ 9

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО РЕЖИМУ ВИМІРЮВАННЯ ДОМАШНЬОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЙОГО ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ

9.1. Порівняльний аналіз різної тривалості періоду визначення домашнього артеріального тиску для контролю ефективності антигіпертензивного лікування у реальній клінічній практиці

На думку експертів робочої групи Європейського товариства гіпертензії з моніторингу АТ та серцево-судинної варіабельності, яку вони сформулювали у останньому консенсному документі (2016) визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ залишається невирішеною проблемою, особливо з огляду щодо необхідності тривалого спостереження за хворими та систематичного контролю ефективності антигіпертензивної терапії [228]. Дуже обмеженими є дані щодо можливості застосування домашнього АТ для контролю результатів антигіпертензивного лікування [227, 228].

Метою цієї частини нашої роботи була оцінка діагностичних можливостей режиму вимірювання домашнього АТ упродовж 3 та 5 діб порівняно з таким протягом 7 діб для контролю ефективності тривалої (протягом 6 місяців) алгоритмізованої антигіпертензивної терапії щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та визначення фенотипів АТ в умовах реальної клінічної практики.

Визначення оптимального режиму вимірювання домашнього АТ для контролю результатів тривалої антигіпертензивної терапії, алгоритм призначення якої передбачав інтенсифікацію медикаментозної інтервенції в разі недосягнення цільового офісного АТ, здійснювали на підставі даних 236 хворих, в котрих були доступні відомості щодо не менш ніж 4 вимірювань

домашнього АТ на день (2 вранці та 2 увечері) впродовж не менше ніж 7 діб перед 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами до лікаря. Пацієнти зазначеної групи за основними клінічними та демографічними показниками (дані наведено в табл. 2.1.15 розділу 2) не відрізнялися від основної когорти хворих, залучених у дослідження.

Через 6 місяців лікування офісний САТ знизився з $(164,4 \pm 14,9)$ до $(130,1 \pm 10,3)$ мм рт. ст., ДАТ – з $(94,8 \pm 10,7)$ до $(79,7 \pm 6,4)$ мм рт. ст. (усі $P < 0,0001$). Через 1 місяць алгоритмізованої антигіпертензивної терапії домашні САТ і ДАТ статистично значуще знизилися за даними вимірювання від 2-ї до 3-ї, від 2-ї до 5-ї та від 2-ї до 7-ї доби (усі $P < 0,001$; табл. 9.1.1).

Таблиця 9.1.1

Середні величини домашніх САТ і ДАТ залежно від періоду їхнього визначення у динаміці спостереження

Період дослідження	Період вимірювання		
	2-га–7-ма доба	2-га–5-та доба	2-га–3-тя доба
	САТ, мм рт. ст.		
7 днів	147,5±17,4	148,3±18,0 ^{§§§}	149,7±19,0 ^{§§§}
1 місяць	137,2±14,6*	137,6±15,0*	138,1±15,7* ^{§§}
3 місяці	131,8±11,7*#	131,9±11,6*#	132,3±12,4*#
6 місяців	130,5±10,8*	130,8±10,9*	131,4±11,6*
	ДАТ, мм рт. ст.		
7 днів	85,6±10,3	86,1±10,6 [§]	87,0±10,9 [§]
1 місяць	80,5±8,9*	80,7±9,1*	80,9±9,2*
3 місяці	78,1±7,7*#	78,2±7,7*#	78,3±7,9*#
6 місяців	78,0±7,7*	78,1±7,7*	78,5±8,1*

Примітки: різниця щодо величини АТ через 1 тиждень лікування статистично значуща: * $P < 0,001$. Різниця щодо величини АТ через 1 місяць лікування статистично значуща: # $P < 0,01$. Різниця щодо величини АТ за даними 2–7 діб вимірювання статистично значуща: § $P < 0,04$; §§ $P < 0,01$; §§§ $P < 0,001$.

Величини зазначених показників зменшувалися до 3-го місяця лікування та залишилися стабільними до заключного етапу дослідження (табл. 9.1.1). Через 7 діб лікування середні домашні САТ і ДАТ за даними 2–5

та 2–3 діб вимірювання, а через 1 місяць – САТ за даними 2–3 діб вимірювання статистично значуще перевищували такі, визначені упродовж 2–7 діб. На подальших етапах дослідження зазначені показники суттєво не відрізнялися між собою незалежно від тривалості періоду їхнього визначення (усі $P > 0,05$; табл. 9.1.1).

Як можна побачити з даних табл. 9.1.2, величина коефіцієнта конкордації кореляції (ССС) Ліна свідчить, що на всіх етапах дослідження узгодження величин САТ і ДАТ за даними визначення протягом 5 діб із таким упродовж 7 діб можна охарактеризувати як значуще, а за даними визначення протягом 3 діб – як помірне або значуще.

Таблиця 9.1.2

Узгодження між величиною 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	на 2-гу–3-тю добу
	САТ (95 % ДІ)	
7 днів	0,984 (0,964–0,991)	0,946 (0,923–0,960)
1 місяць	0,985 (0,965–0,991)	0,962 (0,932–0,962)
3 місяці	0,952 (0,950–0,976)	0,933 (0,923–0,952)
6 місяців	0,981 (0,967–0,992)	0,959 (0,946–0,976)
	ДАТ (95 % ДІ)	
7 днів	0,982 (0,963–0,990)	0,943 (0,924–0,959)
1 місяць	0,987 (0,964–0,990)	0,945 (0,926–0,954)
3 місяці	0,960 (0,952–0,978)	0,929 (0,922–0,949)
6 місяців	0,981 (0,966–0,9920)	0,945 (0,936–0,965)

Антигіпертензивна алгоритмізована терапія за 6 місяців дозволила досягти цільового офісного АТ у 196 (83,1 %) з 236 хворих (рис. 9.1.1). Частка пацієнтів з рекомендованим домашнім АТ, що визначена за результатами вимірювання впродовж 3, 5 та 7 діб, була зіставною на всіх етапах дослідження (усі $P > 0,05$). Вона статистично значуще зростала

впродовж 3 місяців лікування і на заключному етапі спостереження становила 57,2; 60,2 та 63,1 % відповідно (усі $P > 0,05$; див. рис. 9.1.1).

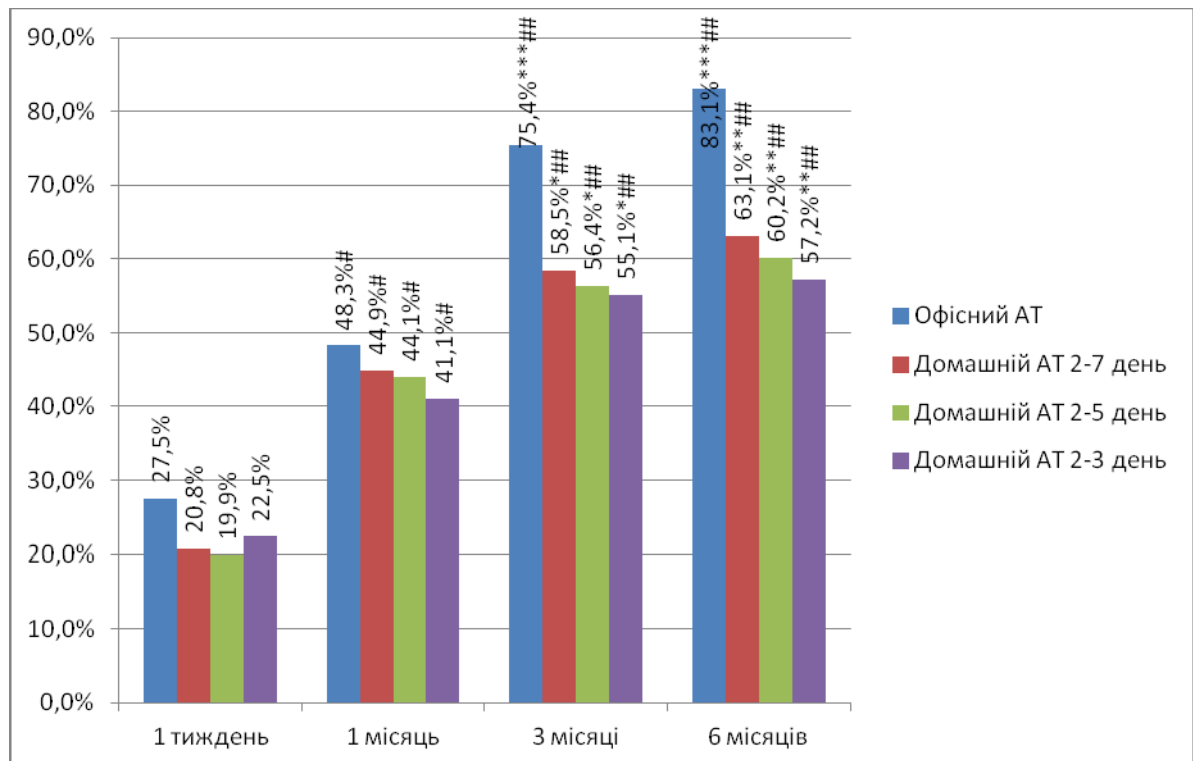


Рис. 9.1.1. Частка пацієнтів з цільовим офісним АТ та рекомендованим рівнем домашнього АТ, залежно від періоду його визначення у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів через 1 тиждень лікування статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів через 1 місяць лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Порівняння результатів вимірювання домашнього АТ упродовж 3 та 5 діб з таким протягом 7 діб, щодо до оцінки досягнення його рекомендованого рівня, продемонструвало високий ступінь узгодження між ними за даними коефіцієнта к Коена на всіх етапах дослідження, який, однак, був вищим для режиму вимірювання АТ протягом 5 діб (табл. 9.1.3).

Таблиця 9.1.3

**Узгодження між частотою досягнення рекомендованого рівня
домашнього АТ, залежно від періоду його визначення, за даними
коефіцієнта к Коена (95 % ДІ) у динаміці спостереження**

Період дослідження	Узгодження між даними визначення АТ на 2-гу–7-му добу та	
	на 2-гу–5-ту добу	на 2-гу–3-тю добу
7 днів	0,942 (0,876–1,007)	0,822 (0,709–0,934)
1 місяць	0,939 (0,886–0,992)	0,873 (0,801–0,946)
3 місяці	0,941 (0,885–0,998)	0,929 (0,867–0,990)
6 місяців	0,951 (0,883–1,018)	0,857 (0,748–0,966)

Аналіз розподілу пацієнтів за фенотипами АГ продемонстрував зростання кількості хворих з контрольованим офісним і домашнім АТ до 3-го місяця лікування та зменшення частки осіб, в котрих офісний і домашній АТ перевищували рекомендовані рівні до 6-го місяця лікування (табл. 9.1.4).

Кількість пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ та АГ «білого халата» була майже не змінною протягом 1-го місяця лікування. Проте на завершальному етапі дослідження частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ зросла, а з АГ «білого халата» – статистично значуще зменшилася за даними всіх режимів вимірювання. Результати визначення всіх фенотипів АГ за результатами вимірювання впродовж 3, 5 та 7 діб суттєво не відрізнялися між собою протягом усього періоду алгоритмізованого лікування (табл. 9.1.4).

Із зіставлення даних вимірювання домашнього АТ упродовж 3 та 5 діб з таким протягом 7 діб, щодо до визначення контрольованої, маскованої неконтрольованої та неконтрольованої АГ, можна зробити висновок про високий ступінь узгодження між ними на всіх етапах дослідження, оскільки для режиму вимірювання домашнього АТ протягом 5 діб величина коефіцієнта к Коена в усіх випадках перевищувала 0,900, а для такого впродовж 3 діб була не меншою ніж 0,819 із 95 % ДІ 0,681–0,956 (для

маскованої неконтрольованої АГ через 6 місяців лікування; табл. 9.1.5).
Результати зіставлення різних режимів вимірювання домашнього АГ щодо діагностики АГ «білого халата» були подібними до інших фенотипів АГ, але кількість випадків, на нашу думку, замала для належного аналізу.

Таблиця 9.1.4

**Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ, залежно від періоду визначення
домашнього АГ, у динаміці спостереження**

Період дослідження	Період вимірювання		
	2-га–7-ма доба	2-га–5-та доба	2-га–3-тя доба
	Контрольована АГ		
7 днів	35 (14,8 %)	33 (14,0 %)	27 (11,4 %)
1 місяць	79 (33,5 %)**	77 (32,6 %)*	82 (34,7 %)*
3 місяці	129 (54,7 %)***##	124 (52,5 %)***##	122 (51,7 %)***##
6 місяців	136 (57,6 %)***	126 (53,4 %)***	118 (50,0 %)***
	Маскована неконтрольована АГ		
7 днів	30 (12,7 %)	32 (13,6 %)	37 (15,7 %)
1 місяць	35 (14,8 %)	37 (15,7 %)	45 (19,1 %)
3 місяці	49 (20,8 %)*	54 (22,9 %)*#	60 (25,4 %)*
6 місяців	60 (25,4 %)*	70 (29,7 %)*	78 (33,1 %)*
	АГ «білого халата»		
7 днів	14 (5,9 %)	14 (5,9 %)	25 (10,6 %)
1 місяць	27 (11,4 %)	27 (11,4 %)	28 (11,9 %)
3 місяці	9 (3,8 %)#	9 (3,8 %)#	12 (5,1 %)#
6 місяців	13 (5,5 %)	16 (6,8 %)	17 (7,2 %)
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
	Неконтрольована АГ		
7 днів	157 (66,5 %)	157 (66,5 %)	146 (61,9 %)
1 місяць	95 (40,3 %)**	95 (40,3 %)**	94 (39,8 %)**
3 місяці	49 (20,8 %)***##	49 (20,8 %)***##	46 (19,5 %)***##
6 місяців	27 (11,4 %)***	24 (10,2 %)***	23 (9,7 %)***

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів через 1 тиждень лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів через 1 місяць лікування статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$.

Таблиця 9.1.5

Узгодження між визначенням фенотипів АГ за даними коефіцієнта к Коена, залежно від періоду вимірювання домашнього АТ (95 % ДІ), у динаміці спостереження

Період дослідження	Узгодження між даними визначення АТ на 2-гу–7-му добу та	
	на 2-гу–5-ту добу	на 2-гу–3-тю добу
	Контрольована АГ	
7 днів	0,974 (0,923–1,025)	0,860 (0,741–0,980)
1 місяць	0,943 (0,887–0,998)	0,909 (0,843–0,975)
3 місяці	0,942 (0,886–0,998)	0,944 (0,889–0,998)
6 місяців	0,953 (0,888–1,018)	0,861 (0,755–0,967)
	Маскована неконтрольована АГ	
	7 днів	0,969 (0,909–1,029)
	1 місяць	0,828 (0,705–0,952)
3 місяці	0,906 (0,815–0,997)	0,913 (0,830–0,997)
6 місяців	0,933 (0,840–1,025)	0,819 (0,681–0,956)
	АГ «білого халата»	
	7 днів	0,893 (0,747–1,040)
	1 місяць	0,931 (0,837–1,026)
3 місяці	1,000 (1,000–1,000)	0,885 (0,663–1,108)
6 місяців	1,000 (1,000–1,000)	1,000 (1,000–1,000)
	Неконтрольована АГ	
	7 днів	0,972 (0,933–1,011)
	1 місяць	0,976 (0,944–1,009)
3 місяці	1,000 (1,000–1,000)	0,980 (0,942–1,019)
6 місяців	1,000 (1,000–1,000)	1,000 (1,000–1,000)

Величини домашнього САТ і ДАТ, визначені за даними вимірювання упродовж 3 та 5 діб на початку антигіпертензивного лікування перевищують такі, що визначені протягом 7 діб, однак на подальших етапах спостереження (до 6 місяців) величина зазначених показників стає зіставною.

Визначення рівня домашнього АТ, на підставі даних періоду його вимірювання протягом 5 діб порівняно з таким протягом 7 діб, суттєво не впливає на оцінку ефективності антигіпертензивної терапії щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та встановлення фенотипів АГ у реальній клінічній практиці, однак скорочення цього періоду до 3 діб, може

вплинути на оцінку результатів лікування АГ, особливо на його початкових етапах.

9.2. Порівняльна оцінка різних режимів визначення домашнього артеріального тиску для контролю ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії при тривалому спостереженні за пацієнтами артеріальною гіпертензією

Метою цієї частини нашої роботи була оцінка діагностичних можливостей різних за тривалістю протоколів вимірювання домашнього АТ в разі врахування або неврахування даних, отриманих у 1-шу добу, для контролю ефективності тривалої (протягом 6 місяців) алгоритмізованої антигіпертензивної терапії щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та визначення фенотипів АГ в умовах реальної клінічної практики. Аналіз здійснювали 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 діб перед 2, 3, 4, 5 та 6-м візитами до лікаря. Основні клінічні та демографічні дані пацієнтів наведено в табл. 2.1.15 розділу 2. Під впливом алгоритмізованої антигіпертензивної терапії рівні домашнього САТ і ДАТ статистично значуще знизилися за даними всіх режимів вимірювання (усі $P < 0,001$; табл. 9.2.1). Аналіз середніх домашніх САТ і ДАТ продемонстрував, що через 1 тиждень лікування, їх величини 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 на підставі вимірювань у 1-шу добу (усі $P < 0,01$; табл. 9.2.1), а також за такі, що отримані з врахуванням вимірювань у 1-шу добу, тобто на підставі даних з 1-ї до 3-ї, з 1-ї до 5-ї та 1-ї до 7-ї доби (усі $P < 0,05$; табл. 9.2.1). На подальших етапах дослідження зазначені показники незалежно від тривалості періоду їхнього визначення суттєво не відрізнялися між собою (усі $P > 0,05$; табл. 9.2.1). Узгодження між собою середніх величин

CAT і ДАТ, визначених з урахуванням вимірювань у 1-шу добу та без таких, в разі періоду 7 діб було відмінним на всіх етапах дослідження та значущим в разі вимірювання упродовж 3 та 5 діб (табл. 9.2.2). Проте слід зазначити, що найнижчими виявилися значення коефіцієнта Ліна при зіставленні показників домашнього АТ, отриманих протягом 3 діб на початку лікування.

Аналіз динамічних змін величини інтраіндивідуального SD CAT і ДАТ показав, що інтраіндивідуальні флуктуації домашнього АТ упродовж кожної доби вимірювання через 6 місяців були статистично значуще меншими, ніж у таку ж добу 1-го тижня лікування за винятком 5-ї та 7-ї доби для CAT і 7-ї доби для ДАТ (рис. 9.2.1; табл. 9.2.3). Показники інтраіндивідуальної флуктуації АТ у 1-шу добу кожного із семиденних періодів вимірювання на всіх етапах дослідження суттєво не відрізнялися від таких у інші дні, за винятком 5-ї та 7-ї доби для CAT ($P < 0,01$) і 7-ї доби для ДАТ ($P < 0,05$; див. рис. 9.2.1; табл. 9.2.3).

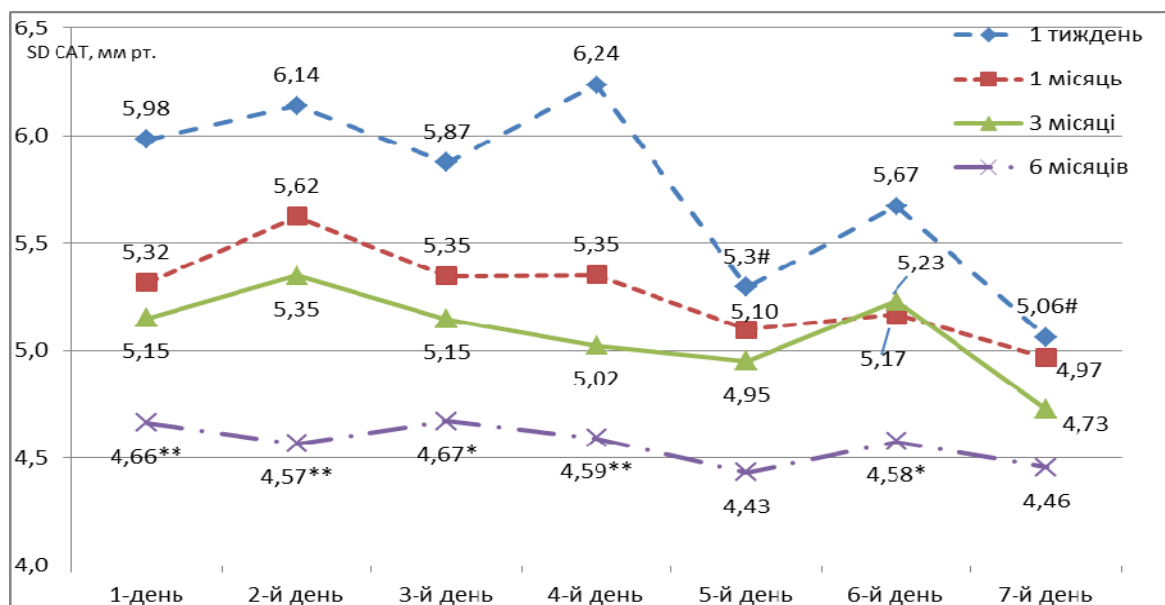


Рис. 9.2.1. Динаміка змін інтраіндивідуального SD CAT від дня до дня через 1 тиждень, 1, 3 та 6 місяців лікування

Примітка: різниця щодо величини SD у 1-й день на тому ж етапі лікування статистично значуща: # $P < 0,01$. Різниця щодо величини SD у такий же день 1-го тижня лікування статистично значуща: * $P < 0,04$; ** $P < 0,01$.

Таблиця 9.2.1

Середні величини домашніх САТ і ДАТ залежно від періоду їхнього визначення у динаміці спостереження

Період дослідження	Період вимірювання						
	1-ша доба	1-ша–7-ма доба	2-га–7-ма доба	1-ша–5-та доба	2-га–5-та доба	1-ша–3-тя доба	2-га–3-тя доба
	САТ, мм рт. ст.						
7 днів	151,6±19,9	148,0±17,4#	147,5±17,4§	148,9±18,0#	148,3±18,0§	150,5±18,9#	149,7±19,0§
1 місяць	138,9±16,5*	137,3±14,6*	137,2±14,6*	137,6±14,9*	137,6±15,0*	137,9±15,4*	138,1±15,7*
3 місяці	132,8±12,5**	131,7±11,9**	131,8±11,7**	131,9±11,9**	131,9±11,6**	132,1±12,5**	132,3±12,4**
6 місяців	132,1±12,7*	130,6±10,9*	130,5±10,8*	130,9±11,0*	130,8±10,9*	131,5±11,7*	131,4±11,6*
	ДАТ, мм рт. ст.						
7 днів	88,1±11,6	85,8±10,3#	85,6±10,3§	86,4±10,6#	86,1±10,6§	87,2±10,9#	87,0±10,9§
1 місяць	81,4±9,7*	80,6±8,9*	80,5±8,9*	80,7±9,1*	80,7±9,1*	80,8±9,2*	80,9±9,2*
3 місяці	78,8±8,4**	78,0±7,8**	78,1±7,7**	78,2±7,9**	78,2±7,7**	78,2±8,1**	78,3±7,9**
6 місяців	78,8±8,3*	78,0±7,7*	78,0±7,7*	78,2±7,8*	78,1±7,7*	78,5±8,0*	78,5±8,1*

Примітки: різниця щодо величини АТ через 7 діб лікування статистично значуща: * $P < 0,001$. Різниця щодо величини АТ через 1 місяць лікування статистично значуща: ** $P < 0,01$. Різниця щодо величини АТ за даними 1-ї доби вимірювання на тому ж етапі лікування статистично значуща: § $P < 0,01$. Різниця щодо величини АТ із вилученням вимірювань 1-ї доби на тому ж етапі лікування статистично значуща: # $P < 0,05$.

Таблиця 9.2.2

**Узгодження між величиною 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 у період					
	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 днів	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 місяць	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 місяці	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 місяців	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)

Таблиця 9.2.3

Середні величини інтраіндивідуального SD домашніх САТ і ДАТ у кожену добу вимірювання в динаміці спостереження

Період дослідження	Період вимірювання						
	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба	5-та доба	6-та доба	7-ма доба
	SD САТ, мм рт. ст.						
7 днів	5,98±4,22	6,14±4,82	5,87±4,31	6,24±5,23	5,30±4,68##	5,67±4,38	5,06±3,95##
1 місяць	5,32±3,91	5,62±4,43	5,35±4,08	5,35±3,85	5,10±3,66	5,17±3,95	4,97±3,79
3 місяці	5,15±4,10	5,35±6,37	5,15±4,56	5,02±3,81	4,95±3,76	5,23±3,87	4,73±3,65
6 місяців	4,66±4,09***	4,57±3,17***	4,67±3,85*	4,59±3,93***	4,43±3,36	4,58±4,09*	4,46±3,74
	SD ДАТ, мм рт. ст.						
7 днів	3,97±2,78	3,88±3,14	3,57±2,53	3,51±2,63	3,58±2,43	3,39±2,34	3,61±2,78#
1 місяць	3,54±2,81	3,64±2,72	3,75±3,38	3,51±2,41	3,35±2,20	3,66±2,79	3,23±2,45
3 місяці	3,25±2,90	3,38±2,64	3,23±2,70	3,37±2,53	3,27±2,42	3,69±2,69	3,08±2,16
6 місяців	3,39±2,59**	3,12±2,35**	3,15±2,58*	3,42±2,52*	3,35±2,39	3,33±2,37*	3,23±2,49

Примітки: різниця щодо величини SD у 1-шу добу на тому ж етапі лікування статистично значуща: # P<0,05; ## P<0,01. Різниця щодо величини SD у таку ж добу 1-го тижня лікування статистично значуща: * P<0,04; ** P<0,02; *** P<0,01.

Через 6 місяців антигіпертензивної алгоритмізованої терапії цільового офісного АТ було досягнуто в 196 (83,1 %) з 236 хворих (рис. 9.2.2). Частка пацієнтів з рекомендованим домашнім АТ статистично значуще зростала впродовж 3 місяців лікування та була зіставною на всіх етапах дослідження незалежно від режиму вимірювання АТ (усі $P > 0,05$; див. рис. 9.2.2).

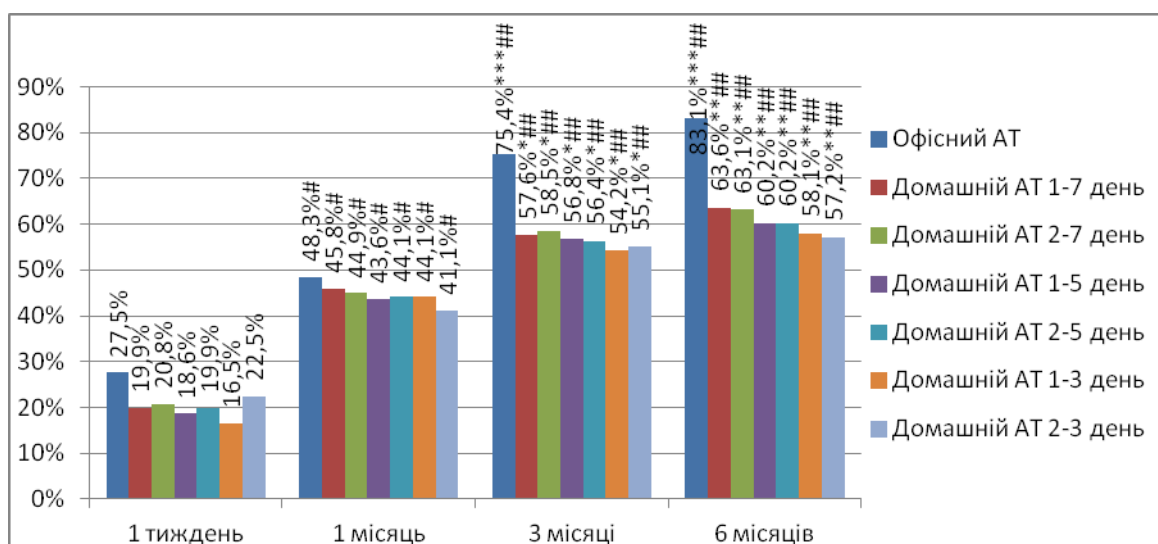


Рис. 9.2.2. Частка пацієнтів з цільовим офісним АТ та рекомендованим рівнем домашнього АТ, залежно від періоду його визначення у динаміці спостереження

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів через 1 тиждень лікування статистично значуща: # $P < 0,01$; ## $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів через 1 місяць лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

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 (табл. 9.2.4). Однак у разі вимірювання домашнього АТ протягом 5 діб на початку лікування (через 1 тиждень), а в разі такого упродовж 3 діб – протягом усього дослідження, величина коефіцієнта к Коена була дещо меншою порівняно з такою при режимі його визначення упродовж 7 діб (табл. 9.2.4).

Таблиця 9.2.4

Узгодження між частотою досягнення рекомендованого рівня домашнього АГ, залежно від врахування вимірювань АГ у 1-шу добу, за даними коефіцієнта к Коена (95 % ДІ) у динаміці спостереження

Період	Узгодження між даними визначення АГ		
	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
7 днів	0,942 (0,877–1,007)	0,880 (0,786–0,974)	0,818 (0,704–0,931)
1 місяць	0,945 (0,897–0,992)	0,944 (0,895–0,992)	0,814 (0,725–0,904)
3 місяці	0,945 (0,892–0,998)	0,944 (0,891–0,998)	0,810 (0,713–0,908)
6 місяців	0,985 (0,956–1,014)	0,971 (0,932–1,011)	0,957 (0,909–1,005)

З даних табл. 9.2.5 можна зробити висновок, що ані тривалість періоду вимірювання домашнього АГ, ані врахування або неврахування вимірювань у 1-шу добу суттєво не вплинули на частоту виявлення різних фенотипів АГ на усіх етапах дослідження. Кількість хворих з контрольованою АГ зростала до 3-го, а з неконтрольованою АГ – зменшувалася до 6-го місяця лікування (табл. 9.2.5).

Частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ та АГ «білого халата» майже не змінилася протягом 1-го місяця лікування, але через 6 місяців дослідження порівняно з його початковим етапом частота виявлення маскованої неконтрольованої АГ зросла, а АГ «білого халата» – статистично значуще зменшилася за даними всіх режимів вимірювання (табл. 9.2.5).

Таблиця 9.2.5

Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ, залежно від періоду визначення домашнього АТ

Період	Період вимірювання домашнього АТ					
	1-ша–7-ма доба	2-га–7-ма доба	1-ша–5-та доба	2-га–5-та доба	1-ша–3-тя доба	2-га–3-тя доба
	Контрольована АГ					
7 днів	35 (14,8%)	35 (14,8%)	30 (12,7%)	33 (14,0%)	24 (10,2%)	28 (11,9%)
1 місяць	79 (33,5%)**	79 (33,5%)**	80 (33,9%)**	77 (32,6%)*	77 (32,6%)**	69 (29,2%)**
3 місяці	129 (54,7%)*##	129 (54,7%)*##	125 (53,0%)*##	124 (52,5%)*##	121 (51,3%)*##	118 (50,0%)*##
6 місяців	137 (58,1%)*	136 (57,6%)*	126 (53,4%)*	126 (53,4%)*	120 (50,8%)*	118 (50,0%)*
	Маскована неконтрольована АГ					
	7 днів	30 (12,7%)	30 (12,7%)	35 (14,8%)	32 (13,6%)	41 (17,4%)
	1 місяць	35 (14,8%)	35 (14,8%)	34 (14,4%)	37 (15,7%)	37 (15,7%)
3 місяці	49 (20,8%)*	49 (20,8%)*	53 (22,5%)*	54 (22,9%)*	57 (24,2%)*	60 (25,4%)*
6 місяців	59 (25,0%)*	60 (25,4%)*	70 (29,7%)*	70 (29,7%)*	76 (32,2%)*	78 (33,1%)*
	АГ "білого халата"					
	7 днів	12 (5,1%)	14 (5,9%)	14 (5,9%)	14 (5,9%)	15 (6,4%)
	1 місяць	29 (12,3%)	27 (11,4%)	23 (9,7%)	27 (11,4%)	27 (11,4%)
3 місяці	7 (3,0%)	9 (3,8%)	9 (3,8%)	9 (3,8%)#	7 (3,0%)	12 (5,1%)#
6 місяців	13 (5,5%)	13 (5,5%)	16 (6,8%)	16 (6,8%)	17 (7,2%)	17 (7,2%)
	Неконтрольована АГ					
	7 днів	159 (67,4%)	157 (66,5%)	157 (66,5%)	157 (66,5%)	156 (66,1%)
	1 місяць	93 (39,4%)*	95 (40,3%)*	99 (41,9%)*	95 (40,3%)*	95 (40,3%)*
3 місяці	51 (21,6%)*##	49 (20,8%)*##	49 (20,8%)*##	49 (20,8%)*##	51 (21,6%)*##	46 (19,5%)*##
6 місяців	27 (11,4%)*	27 (11,4%)*	24 (10,2%)*	24 (10,2%)*	23 (9,7%)*	23 (9,7%)*

Примітки: різниця щодо частки пацієнтів через 7 діб лікування статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо частки пацієнтів через 1 місяць лікування статистично значуща: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$.

Зіставлення результатів вимірювання домашнього АТ протягом 7 та 5 діб з урахуванням та без урахування даних у 1-шу добу, щодо визначення контрольованої, маскованої неконтрольованої та неконтрольованої АГ, можна зробити висновок про високий ступінь узгодження між ними на всіх етапах дослідження, оскільки величина коефіцієнта к Коена в усіх випадках перевищувала 0,9 (табл. 9.2.6). У разі застосування режиму вимірювання упродовж 3 діб визначення домашнього АТ на підставі даних 1–3 діб порівняно з такими 2–3 діб ступінь узгодження між результатами діагностики контрольованої, маскованої неконтрольованої та неконтрольованої АГ був також високим, проте гіршим, ніж у разі вимірювання протягом 7 та 5 діб (табл. 9.2.6). Нами встановлено помірний ступінь узгодження результатів щодо виявлення АГ «білого халата» при режимі вимірювання протягом 3 діб із врахуванням даних у 1-шу добу та без них, але кількість випадків, на нашу думку, замала для їх належного трактування (табл. 9.2.6).

Врахування даних домашнього АТ, отриманих у 1-шу добу вимірювання, впродовж 1-го тижня лікування може позначитися на оцінці його середньої величини у разі періоду його вимірювання протягом 7, 5 та 3 діб, однак суттєво не впливає на визначення цього показника на подальших етапах спостереження (до 6 місяців).

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 в разі вимірювання домашнього АТ протягом 7 та 5 діб, однак може вплинути на оцінку ефективності лікування при скороченні цього періоду до 3 діб, особливо на початкових етапах лікування.

Таблиця 9.2.6

Узгодження між визначенням фенотипів АГ за даними коефіцієнта к Коена, залежно від періоду вимірювання домашнього АТ (95 % ДІ), у динаміці спостереження

Період дослідження	Узгодження між даними визначення фенотипів АГ		
	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
	Контрольована АГ		
7 днів	0,951 (0,884–1,018)	0,936 (0,848–1,024)	0,841 (0,717–0,965)
1 місяць	0,952 (0,906–0,999)	0,976 (0,943–1,009)	0,843 (0,757–0,929)
3 місяці	0,945 (0,892–0,998)	0,949 (0,905–0,993)	0,821 (0,740–0,902)
6 місяців	0,990 (0,970–1,010)	0,979 (0,951–1,008)	0,958 (0,910–1,005)
	Маскована неконтрольована АГ		
7 днів	0,911 (0,811–1,011)	0,931 (0,853–1,008)	0,811 (0,675–0,947)
1 місяць	0,912 (0,827–0,997)	0,978 (0,934–1,021)	0,830 (0,716–0,944)
3 місяці	0,939 (0,871–1,007)	0,962 (0,910–1,014)	0,800 (0,686–0,914)
6 місяців	0,982 (0,946–1,017)	0,969 (0,925–1,012)	0,886 (0,666–1,107)
	АГ "білого халата"		
7 днів	0,945 (0,837–1,052)	1,000 (1,000–1,000)	0,755 (0,567–0,942)
1 місяць	0,969 (0,908–1,030)	0,967 (0,903–1,031)	0,793 (0,644–0,941)
3 місяці	0,950 (0,893–1,006)	0,795 (0,518–1,072)	0,720 (0,419–1,022)
6 місяців	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)
	Неконтрольована АГ		
7 днів	0,990 (0,972–1,009)	1,000 (1,000–1,000)	0,924 (0,872–0,975)
1 місяць	0,989 (0,969–1,010)	0,989 (0,969–1,010)	0,923 (0,867–0,979)
3 місяці	0,983 (0,949–1,017)	0,947 (0,887–1,007)	0,909 (0,831–0,987)
6 місяців	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0)

9.3. Оцінка даних домашнього визначення артеріального тиску у зіставленні з амбулаторним добовим моніторингом для контролю ефективності антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці

Обидва методи визначення позаофісного АТ – амбулаторний добовий моніторинг та самостійне вимірювання пацієнтами у домашніх умовах – порівняно із офісним мають кращу прогностичну значущість щодо прогнозування серцево-судинних подій і ураження органів мішеней в пацієнтів з АГ, а також дозволяють діагностувати в них масковану гіпертензію та гіпертензію «білого халата» [221, 317].

Найбільш докладну інформацію щодо величини АТ позаофісом, зокрема у нічний час, може надати амбулаторний моніторинг. Проте на сьогодні, попри багаторічний досвід застосування, він не є широковживаним у рутинній загальній практиці для діагностики АГ та контролю ефективності її лікування при тривалому спостереженні за хворим, що обумовлене його високою вартістю та недостатньою відтворюваністю, до того ж він не завжди добре сприймається пацієнтами [318].

Домашнє визначення може стати недорогим альтернативним методом контролю позаофісного АТ у повсякденній клінічній практиці. Попри беззаперечні переваги самостійного домашнього контролю АТ його діагностична цінність залишається нез'ясованою.

На думку G.S. Stergiou та співавторів дослідження з вивчення цієї проблеми не чисельні, відрізняються за методологією визначення домашнього АТ, контингентом пацієнтів, що їх залучали до обстеження, періодом часу проведення моніторингу (упродовж усієї доби або тільки денного часу) та здебільшого присвячені первинній діагностиці АГ в пацієнтів, котрі не лікували її раніше або контролю результатів лікування, яке проводили не за єдиним протоколом [220, 319].

Метою цієї частини нашого дослідження була оцінка діагностичної цінності застосування домашнього визначення АТ разом із офісним для контролю ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації амлодипіну та периндоприлу порівняно з даними ДМАТ, як референтного методу, в пацієнтів з АГ через 6 місяців лікування в реальній клінічній практиці.

Для вирішення цієї задачі в рамках нашого дослідження 103 хворим до початку алгоритмізованого антигіпертензивного лікування та після його завершення проведено ДМАТ. Із субаналізу були вилучені дані 11 (10,7 %) зі 103 пацієнтів, у щоденниках котрих на завершальному етапі спостереження не були наявні результати ДМАТ або дані щодо домашнього вимірювання АТ протягом менше ніж 7 днів перед останнім візитом до лікаря.

Дані щодо клінічної і демографічної характеристики пацієнтів, залучених до субаналізу, наведено в табл. 2.1.16 розділу 2. Зазначена група пацієнтів суттєво не відрізнялася від основної когорти хворих, залучених у дослідження, за віком, розподілом статей, частотою виявлення супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників..

Як можна побачити з даних табл. 9.3.1, через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування середня величина АТ хворих статистично значуще знизилася за даними усіх методів вимірювання. Середні величини офісного і домашнього САТ і ДАТ були зіставними між собою та з показниками АТ у денний час, але перевищували такі в нічний час за даними ДМАТ (усі $P < 0,001$; табл. 9.3.1). Офісний САТ на відміну від домашнього також був вищим за середньодобовий ($P < 0,02$).

Як видно з даних табл. 9.3.2, між середніми величинами САТ і ДАТ за даними офісного і домашнього вимірювання та даними ДМАТ упродовж доби і в денний час виявлено кореляцію середньої сили.

Таблиця 9.3.1

**Середній АТ у пацієнтів, залучених у дослідження, за даними офісного,
домашнього визначення та даними ДМАТ
на початковому та завершальному етапах дослідження**

АТ, мм рт. ст.	Початок дослідження (n=103)	Закінчення дослідження (n=92)	P
За даними офісного визначення			
САТ	163,8±13,4**§§	133,8±11,2*§§	<0,0001
ДАТ	97,7±8,0**§§	82,8±8,7§§	<0,0001
За даними ДМАТ			
САТ добовий	147,9±16,2§§	129,7±10,9§	<0,0001
ДАТ добовий	89,9±10,8§	81,4±8,9§	<0,001
САТ денний	153,0±20,0*§§	134,0±14,8§§	<0,0001
ДАТ денний	93,6±13,0*§§	84,3±10,3§§	<0,0001
САТ нічний	139,0±17,5	122,5±14,3	<0,001
ДАТ нічний	84,3±13,7	75,3±10,2	<0,0001
За даними домашнього визначення			
САТ	146,1±13,4#	131,6±8,1§§	<0,0001
ДАТ	90,6±9,3#	82,7±6,9§§	<0,0001

Примітки: # вимірювання проводили впродовж 7 діб перед 2-м візитом. Різниця щодо величини АТ за даними ДМАТ упродовж доби статистично значуща: * P<0,02; ** P<0,001. Різниця щодо величини АТ за даними ДМАТ в нічний час статистично значуща: § P<0,003; §§ P<0,001.

Середня різниця між САТ за даними домашнього вимірювання та ДМАТ упродовж доби і у денний період становила 2,14±10,49 та 1,27±7,13 мм рт. ст. відповідно, за даними офісного вимірювання – 4,53±9,42 та 1,65±9,72 мм рт. ст. відповідно. Аналогічні показники для домашнього ДАТ дорівнювали 1,27±7,13 і –0,68±7,50 мм рт. ст., для офісного – 0,96±8,45 і 0,08±12,17 мм рт. ст.

Таблиця 9.3.2

**Кореляційні взаємозв'язки між середніми величинами САТ і ДАТ за
даними офісного й домашнього вимірювання
та даними ДМАТ**

Показник	Офісний АТ	Домашній АТ
САТ до САТ за даними ДМАТ	0,62	0,67
ДАТ до ДАТ за даними ДМАТ	0,55	0,61
САТ до САТ за даними ДМАТ	0,59	0,63
ДАТ до ДАТ за даними ДМАТ	0,52	0,58

Примітка: усі $P < 0,001$.

За даними методу Бланда – Альтмана результати як домашнього (рис. 9.3.1А, рис. 9.3.1Б, рис. 9.3.1В, рис. 9.3.1Г), так офісного (рис. 9.3.2А; рис. 9.3.2Б; рис. 9.3.2В, рис. 9.3.2Г) вимірювання для САТ і ДАТ не узгоджувалися повністю з даними ДМАТ, оскільки менше ніж 95 % середніх значень вкладалися у діапазон від $-1,96 \times SD$ до $+1,96 \times SD$, а саме 94,6 % значень для домашнього САТ у зіставленні з даними ДМАТ впродовж доби та у денний час 94,6 % і 93,5 % – для офісного; 88 % – для домашнього ДАТ у зіставленні з даними ДМАТ упродовж доби та 92,4 % – у день, 94,6 % – для офісного ДАТ в обох випадках.

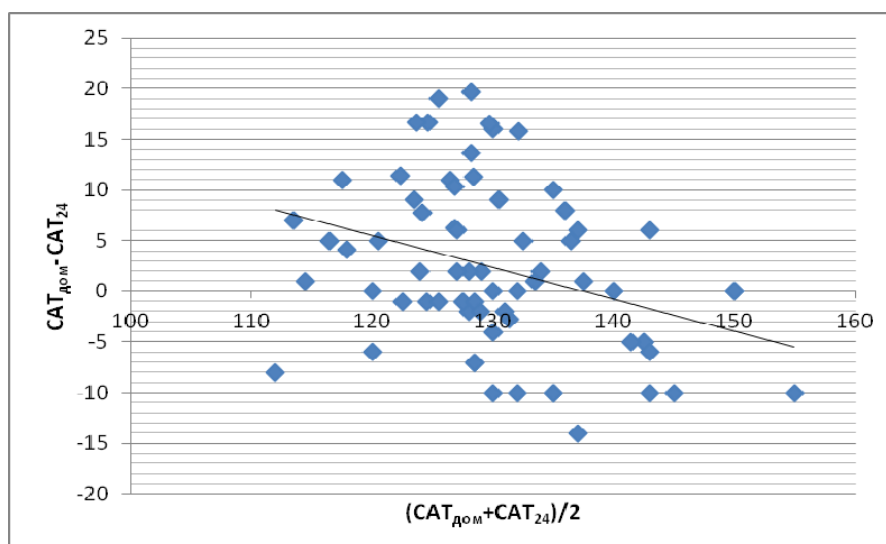


Рис. 9.3.1А. Співвідношення між САТ за даними домашнього визначення і САТ за даними ДМАТ (95 % діапазон середніх значень від $-18,41$ до $20,56$ мм рт. ст.)

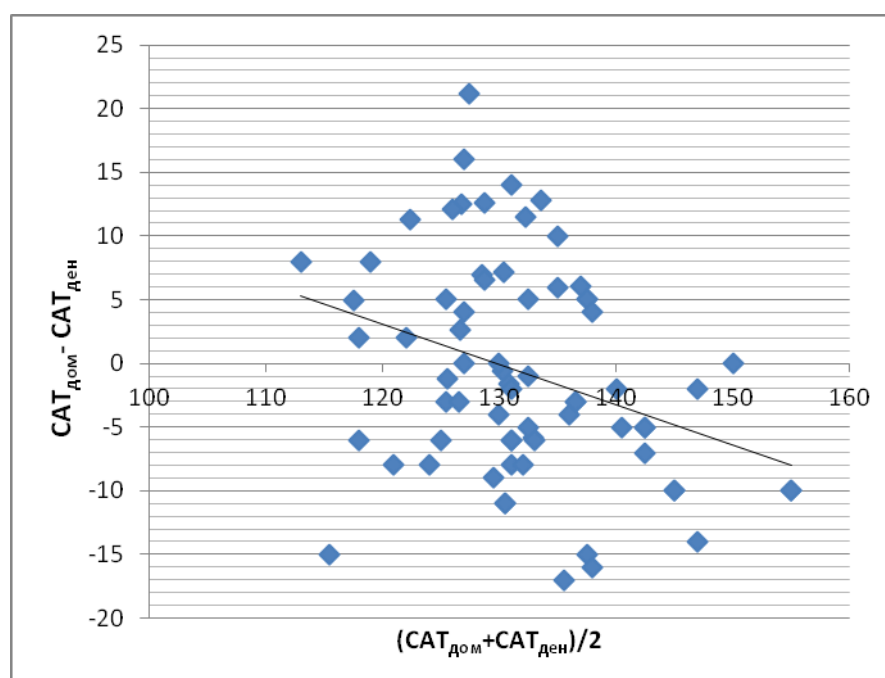


Рис. 9.3.1Б. Співвідношення між САТ за даними домашнього визначення та САТ за даними ДМАТ у денний період (95 % діапазон середніх значень від $-17,38$ до $15,93$ мм рт. ст.)

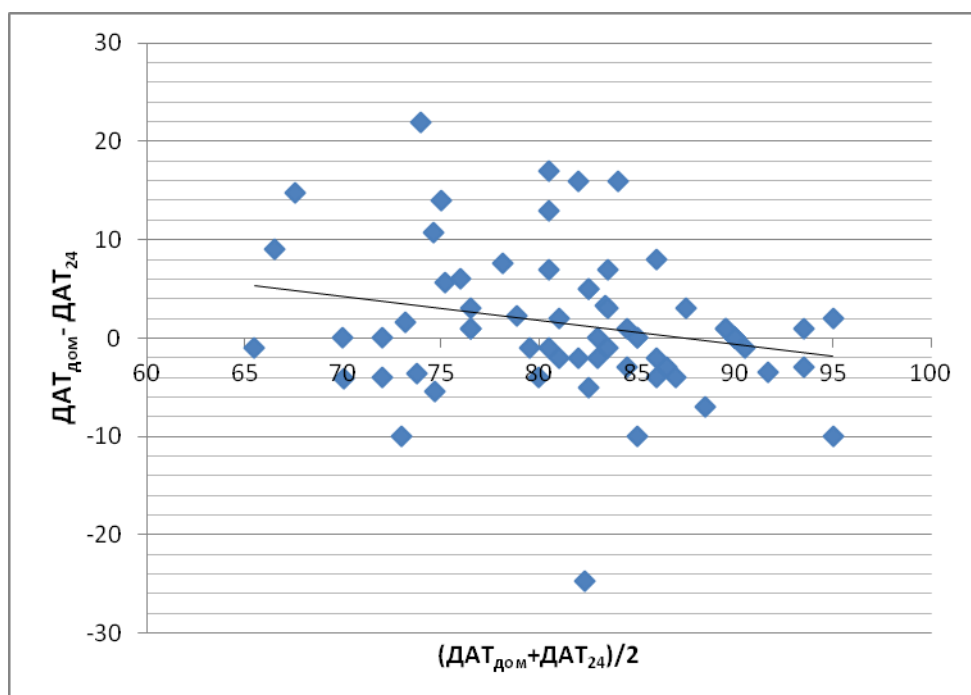


Рис. 9.3.1В. Співвідношення між ДАТ за даними домашнього визначення і ДАТ за даними ДМАТ (95 % діапазон середніх значень від $-12,72$ до $15,26$ мм рт. ст.)

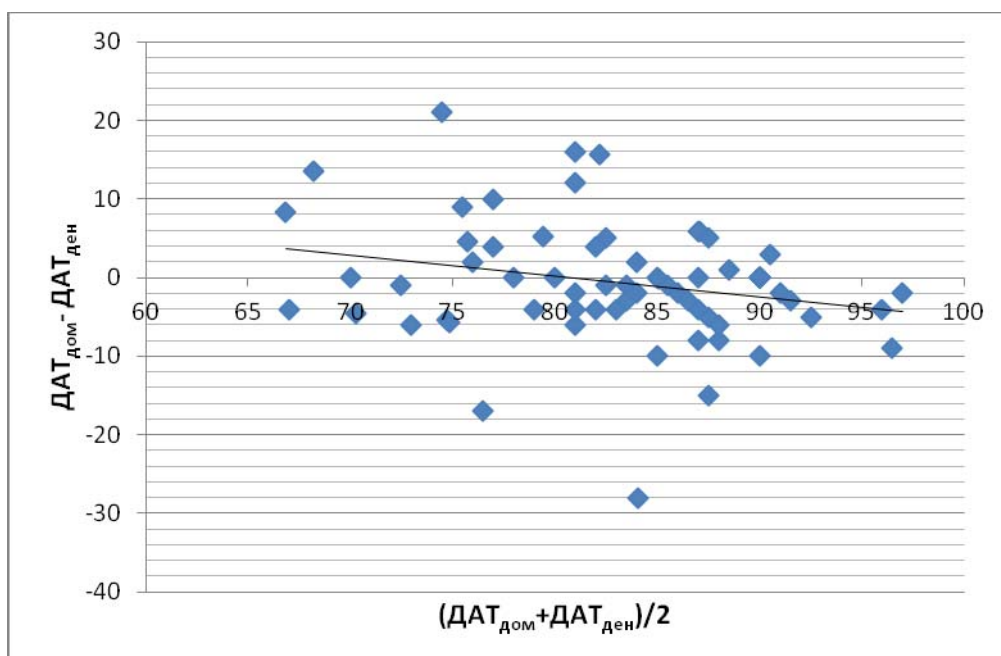


Рис. 9.3.1Г. Співвідношення між ДАТ за даними домашнього визначення та ДАТ за даними ДМАТ у денний період (95 % діапазон середніх значень від $-15,36$ до $14,01$ мм рт. ст.)

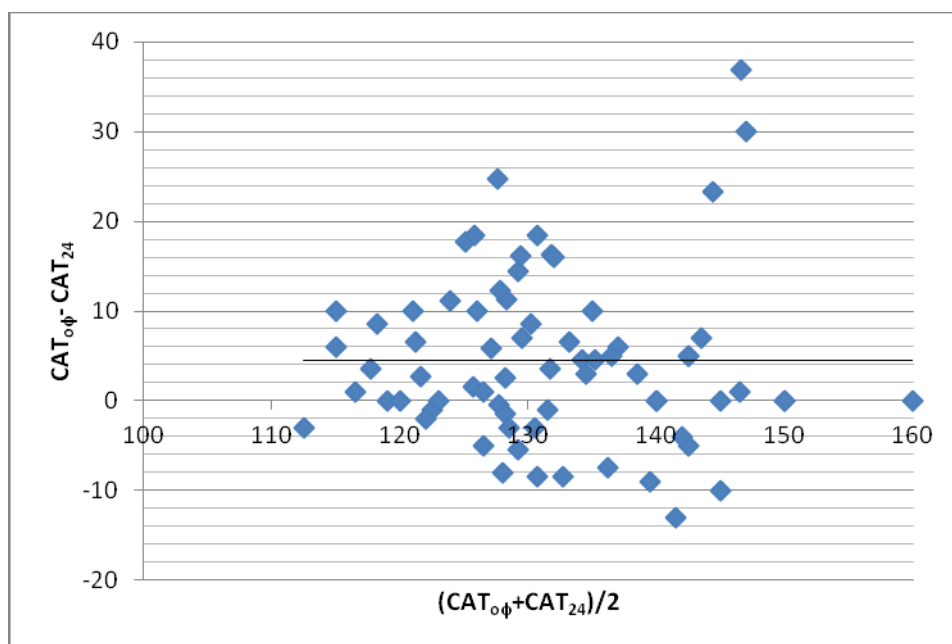


Рис. 9.3.2А. Співвідношення між САТ за даними офісного визначення та САТ за даними ДМАТ (95 % діапазон середніх значень від $-13,94$ до $22,99$ мм рт. ст.)

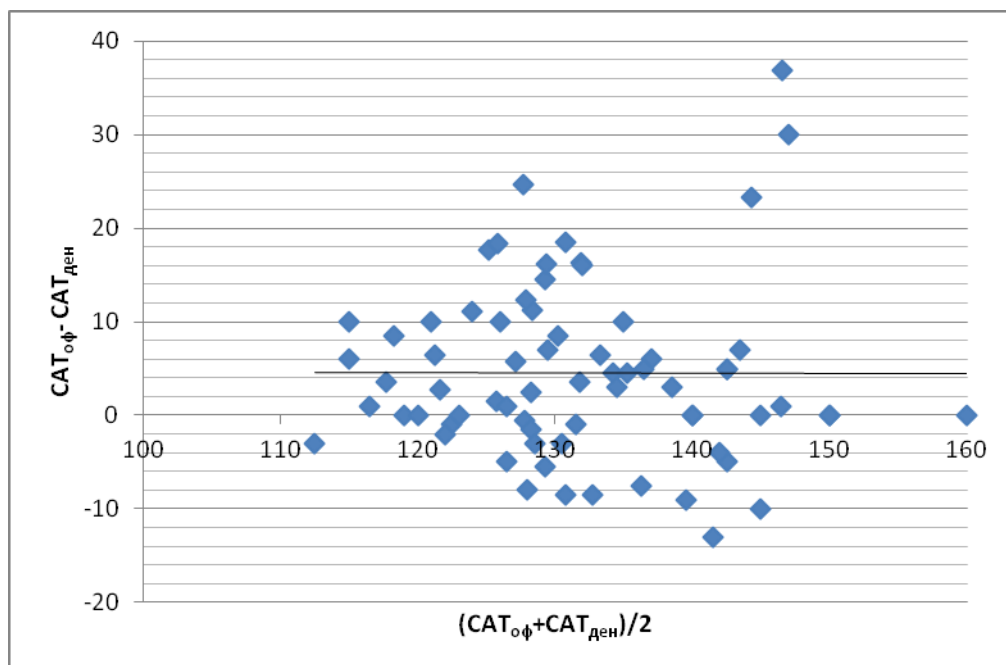


Рис. 9.3.2Б. Співвідношення між САТ за даними офісного визначення та САТ за даними ДМАТ у денний період (95 % діапазон середніх значень від $-17,39$ до $20,70$ мм рт. ст.)

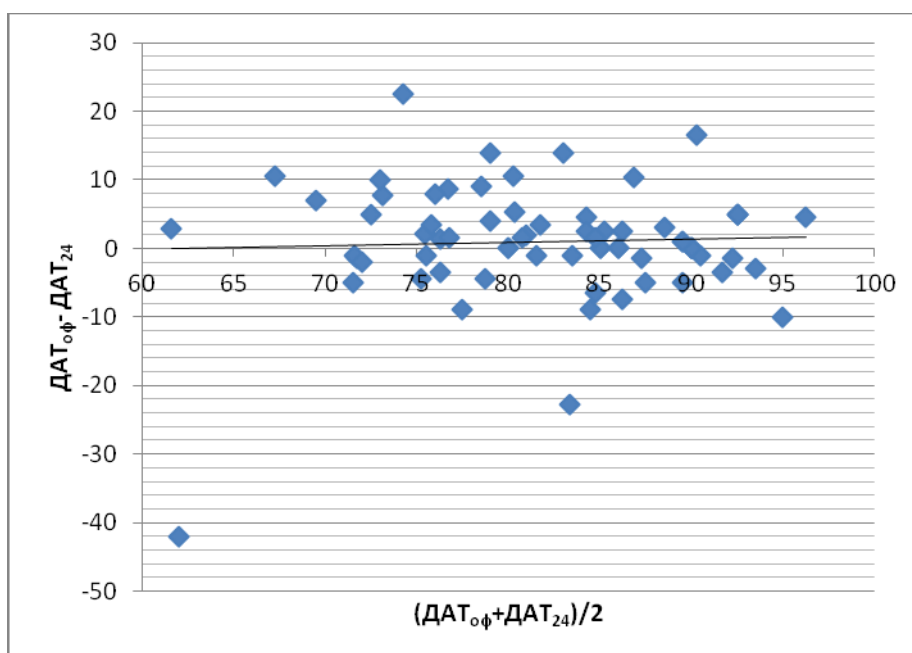


Рис. 9.3.2В. Співвідношення між ДАТ за даними офісного визначення та ДАТ за даними ДМАТ (95 % діапазон середніх значень від $-15,60$ до $17,52$ мм рт. ст.)

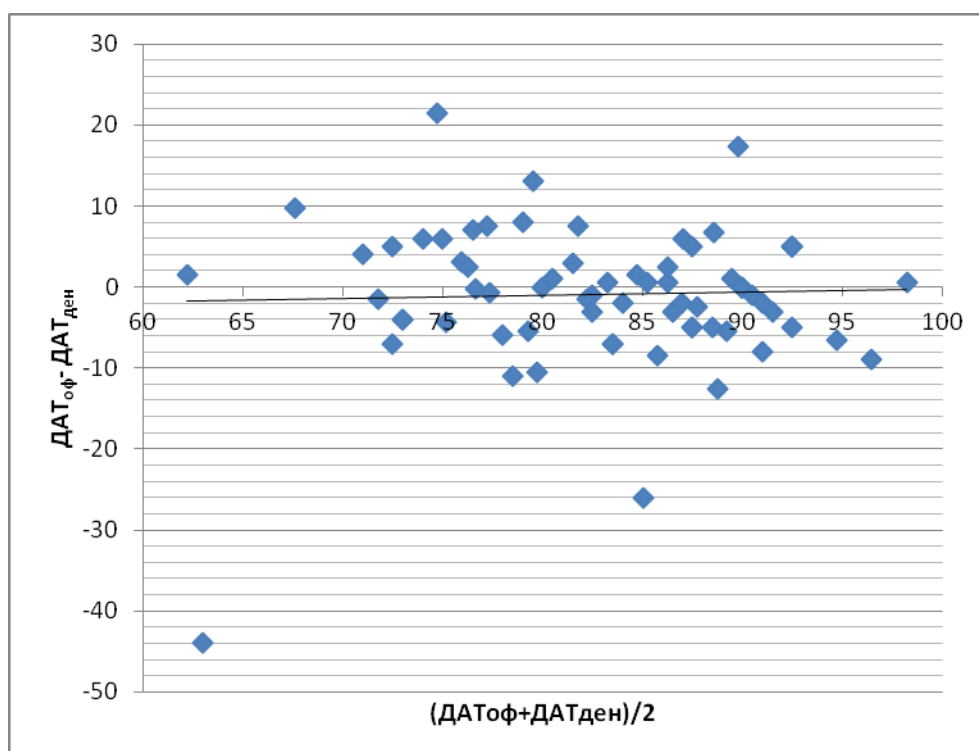


Рис. 9.3.2Г. Співвідношення між ДАТ за даними офісного визначення та ДАТ за даними ДМАТ у денний період (95 % діапазон середніх значень від $-18,02$ до $16,13$ мм рт. ст.)

Через 6 місяців лікування частка хворих, котрі досягли терапевтичної мети за даними офісного визначення АТ, становила 65,7 % та була статистично значуще більшою, ніж за даними домашнього визначення та ДМАТ, переважно внаслідок недостигнення рекомендованих рівнів ДАТ, зокрема в денний і нічний період (рис. 9.3.3). Проте результати лікування щодо досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ та АТ за даними ДМАТ за усю добу та в денний час суттєво не відрізнялися між собою. Найменше знизився нічний рівень АТ, як офісного, так і домашнього (див. рис. 9.3.3).

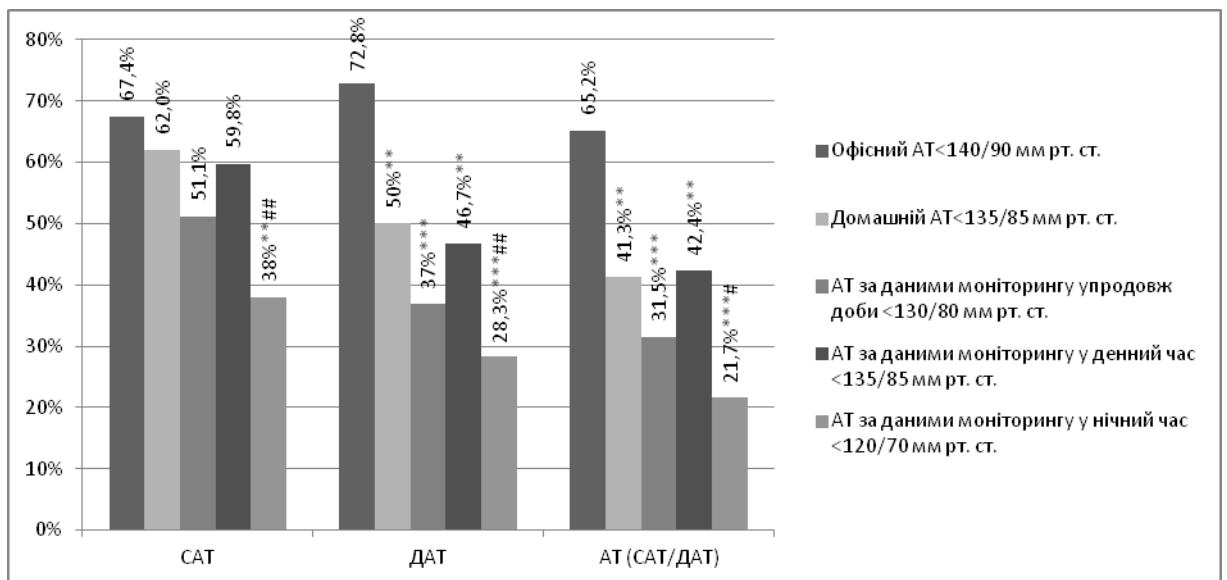


Рис. 9.3.3. Частка пацієнтів із цільовим рівнем офісного АТ та рекомендованими рівнями домашнього АТ і АТ за даними ДМАТ через 6 місяців лікування

Примітки: різниця щодо величини АТ за даними офісного визначення статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$. Різниця щодо величини АТ за даними домашнього визначення статистично значуща: # $P < 0,04$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$.

Аналіз діагностичної цінності оцінки результатів алгоритмізованого антигіпертензивного лікування щодо досягнення терапевтичних цілей через 6 місяців, із застосуванням ДМАТ як референтного методу, продемонстрував, що офісне визначення АТ, порівняно з домашнім, має більшу чутливість та

негативну передбачувальну цінність, однак значно меншу специфічність та позитивну передбачувальну цінність (табл. 9.3.3). Оцінка результатів лікування за даними домашнього та офісного визначення збігалася з даними ДМАТ в денний час із зіставною частотою в 73 (79,3 %) та 61 (66,3 %) випадків відповідно ($P>0,05$), але порівняно з даними ДМАТ упродовж усієї доби оцінка АТ у домашніх умовах була більш коректною, ніж у офісних – в 67 (72,8 %) та 53 (57,6 %) пацієнтів відповідно ($P<0,05$; табл. 9.3.3).

Таблиця 9.3.3

Діагностична цінність оцінки АТ у офісних та домашніх умовах через 6 місяців лікування порівняно з даними ДМАТ впродовж усієї доби та у 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 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 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)

Узгодженість результатів домашнього визначення АТ із результатами ДМАТ упродовж доби та в денний період була доброю і за даними коефіцієнта к Коена становила для САД 0,41 (95 % ДІ 0,19–0,61) і 0,43 (95 % ДІ 0,21–0,65), для ДАД 0,46 (95 % ДІ 0,26–0,66) і 0,51 (95 % ДІ 0,31–0,71) та АД у цілому 0,42 (95 % ДІ 0,21–0,63) і 0,56 (95 % ДІ 0,36–0,76), а для офісного – 0,38 (95 % ДІ 0,20–0,56) і 0,42 (95 % ДІ 0,20–0,64); 0,44 (95 % ДІ

0,22–0,66) і 0,34 (95 % ДІ 0,15–0,53); 0,23 (95 % ДІ 0,10–0,40) і 0,31 (95 % ДІ 0,15–0,47) відповідно (табл. 9.3.3). Таким чином, як метод контролю ефективності алгоритмізованого антигіпертензивного лікування щодо досягнення терапевтичних цілей домашній АТ краще узгоджується з даними ДМАТ, ніж офісний.

Оцінка ефективності алгоритмізованої антигіпертензивної терапії з урахуванням даних офісного визначення АТ разом з домашнім, офісного визначення разом з ДМАТ у денний період або з ДМАТ АТ продемонструвала, що через 6 місяців лікування кількість пацієнтів з контрольованою АГ становила 35 (38,0 %), 34 (37 %), 25 (27,2 %) відповідно (усі $P > 0,05$), маскованою неконтрольованою АГ – 25 (27,2 %), 26 (28,3 %), 35 (38,0 %) відповідно (усі $P > 0,05$), з ефектом «білого халата» – 3 (3,3 %), 5 (5,4 %), 4 (4,3 %) відповідно (усі $P > 0,05$); неконтрольованою АГ – 29 (31,5 %), 27 (29,3 %), 28 (30,4 %) осіб відповідно (усі $P > 0,05$; рис. 9.3.4).

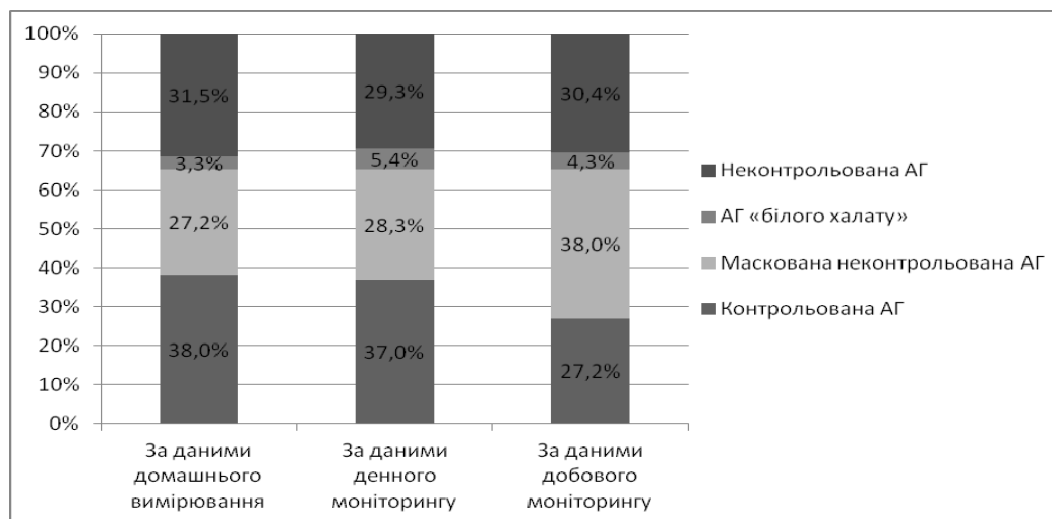


Рис. 9.3.4. Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ за даними домашнього вимірювання АТ та за даними ДМАТ

За результатами нашого дослідження домашнє вимірювання АТ, як метод визначення фенотипів АГ через 6 місяців антигіпертензивної алгоритмізованої терапії, у зіставленні з ДМАТ мало помірну чутливість і позитивну передбачувальну цінність, проте досить високу специфічність та

негативну передбачувальну цінність (табл. 9.3.4). Частота збігу результатів самостійного вимірювання АТ з результатами ДМАТ та з результатами ДМАТ в денний період (діагностична точність) становила 82,6; 82,6; 96,7; 95,7 % та 73,9; 73,9; 97,8; 95,7 % для контрольованої АГ, маскованої неконтрольованої АГ, ефекту «білого халата» і неконтрольованої АГ відповідно.

Таблиця 9.3.4

Діагностична цінність вимірювання АТ у домашніх умовах порівняно з даними ДМАТ щодо визначення фенотипів АГ через 6 місяців лікування

Показник	Порівняно з даними ДМАТ у день				Порівняно з даними ДМАТ впродовж усієї доби			
	Контрольована АГ	Маскована неконтрольована АГ	Ефект «білого халата»	Неконтрольована АГ	Контрольована АГ	Маскована неконтрольована АГ	Ефект «білого халата»	Неконтрольована АГ
Чутливість	77,8 %	68,0 %	50,0 %	96,3 %	72,0 %	51,4 %	66,7 %	90,3 %
Специфічність	85,7 %	88,1 %	98,9 %	95,4 %	74,6 %	87,7 %	98,9 %	98,4 %
Позитивна передбачувальна цінність	77,8 %	68,0 %	66,7 %	89,7 %	51,4 %	72,0 %	66,7 %	96,6 %
Негативна передбачувальна цінність	85,7 %	88,1 %	97,8 %	98,4 %	87,7 %	74,6 %	98,9 %	95,2 %
Діагностична точність	82,6 %	82,6 %	96,7 %	95,7 %	73,9 %	73,9 %	97,8 %	95,7 %
к Коена (95 % ДІ)	0,61 (0,42–0,80)	0,57 (0,21–0,65)	0,65 (0,21–1,09)	0,93 (0,84–1,02)	0,43 (0,18–0,62)	0,43 (0,21–0,65)	0,79 (0,40–1,18)	0,97 (0,91–1,03)

Узгодженість результатів домашнього визначення АТ із результатами як ДМАТ упродовж доби, так і у денний період, для контрольованої АГ, маскованої неконтрольованої АГ, ефекту «білого халата» і неконтрольованої АГ за даними оцінки к Коена у 103 пацієнтів була доброю: 0,61 (95 % ДІ

0,42–0,80); 0,57 (95 % ДІ 0,21–0,65); 0,65 (95 % ДІ 0,21–1,09); 0,93 (95 % ДІ 0,84–1,02) та 0,43 (95 % ДІ 0,18–0,62); 0,43 (95 % ДІ 0,21–0,65); 0,79 (95 % ДІ 0,40–1,18); 0,97 (95 % ДІ 0,91–1,03) відповідно.

Результати домашнього визначення АТ щодо досягнення рекомендованого рівня АТ збігаються з такими ДМАТ упродовж доби і в у денний час в 72,8 та 79,3 % випадках, мають помірну узгодженість з ними, що дозволяє контролювати ефективність алгоритмізованого антигіпертензивного лікування при 6-місячному спостереженні у зіставленні з даними ДМАТ із чутливістю 72,4 %, специфічністю 73 %, позитивною та негативною передбачувальною цінністю 55,3 і 85,2 %, а з даними моніторингу у денний період – 73,2; 84,3; 78,9 і 79,6 % відповідно.

Таким чином, результати домашнього визначення АТ щодо діагностики контрольованої, маскованої неконтрольованої, неконтрольованої АГ та ефекту «білого халата» в пацієнтів з АГ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії збігаються з такими ДМАТ упродовж усієї доби у 73,9; 73,9; 95,7 і 97,8 % та в денний час – у 82,6; 82,6; 95,7 і 96,7 % випадках відповідно, мають високу узгодженість з ними щодо визначення неконтрольованої АГ та помірну – щодо маскованої неконтрольованої та контрольованої АГ, а також ефекту «білого халата».

Публікації до розділу:

1. 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.)*

2. 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). – 45–52. *(Особисто дисертантом здійснені статистична обробка й аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).*

3. 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).*

4. 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, I. Rudenko // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34 (e-Supplement 2 - ESH 2016 Abstract Book). – P.123. *(Автор проводив відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, приймав участь у написанні та підготовці тез до друку)*

РОЗДІЛ 10

ОЦІНКА ВПЛИВУ АЛГОРИТМІЗОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА МОРФО - ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ПАЦІЄНТІВ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ЧЕРЕЗ 6 МІСЯЦІВ ЛІКУВАННЯ

АГ є однією з найчастіших причин, яка обумовлює розвиток СН, асоційованої з порушенням діастолічної функції ЛШ [320]. Своєю чергою, діастолічну дисфункцію ЛШ визнано незалежним від рівня АТ предиктором погіршення прогнозу в пацієнтів з АГ [321]. Так, за даними дослідження ASCOT, збільшення величини співвідношення E/e' , показника діастолічної функції, котрий дозволяє зокрема неінвазивно оцінити тиск наповнення лівого передсердя, на одну одиницю асоціюється зі зростанням ризику серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ на 17 % [321]. Потенційна можливість зменшити ймовірність розвитку клінічних виявів СН та поліпшити прогноз пацієнтів обумовлює пошук шляхів ефективної медикаментозної корекції порушень діастолічної функції ЛШ. У дослідженні ASCOT доведено ефективність застосування комбінованого антигіпертензивного лікування амлодипіном і периндоприлом щодо впливу на деякі параметри діастолічної функції ЛШ порівняно з атенололом і бендрофлуметіазидом попри зіставне зниження АТ [322]. Дані ж стосовно впливу стану діастолічної функції ЛШ на початку терапії на її кінцевий результат у літературі обмежені.

Метою цієї частини нашого дослідження було визначення клінічних і демографічних чинників, показників структурно-функціонального стану ЛШ, зокрема його діастолічної функції за даними тканинної доплерографії та

параметрів центральної гемодинаміки, які асоціюються з досягненням цільового офісного АТ у пацієнтів з неускладненою АГ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації БКК та інгібітора АПФ.

Для вирішення мети в 91 хворого з неускладненою АГ, залученого в дослідження, до призначення лікування та через 6 місяців дослідження проведено доплерехокардіографію з тканинною доплерографією, а також апланатійну тонометрію. Дані щодо клінічної й демографічної характеристики зазначеної групи пацієнтів наведено в табл. 2.1.16 розділу 2, з якої видно, що вони суттєво не відрізнялися від основної когорти хворих за віком, розподілом статей, частотою виявлення супутніх захворювань та чинників серцево-судинного ризику, величиною вихідних САТ, ДАТ, ЧСС, рівнем основних лабораторних показників.

Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового офісного АТ досягнуто в 60 (65,9 %) з 91 хворого, залученого в дослідження (1-ша група). У 31 (34,1 %) пацієнта офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. (2-га група). Пацієнти обох груп були зіставними за віком, частотою супутніх стабільної стенокардії напруження І–ІІ ФК та ЦД 2-го типу, середньою величиною ІМТ, ЗХС, ШКФ, кількістю курців та осіб зі спадковістю, обтяженою щодо ССЗ, а також таких, котрі не лікували АГ до залучення в дослідження (табл. 10.1). У 2-й групі частка чоловіків була більшою ($P < 0,05$; табл. 10.1).

Таблиця 10.1

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів

Показник	1-ша група	2-га група
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Вік, років	56,2±10,1	53,3±8,9
Чоловіки	14 (23,3 %)*	15 (48,4 %)
ІМТ, кг/м ²	31,9±4,1	30,2±4,2
Стабільна стенокардія напруження І–ІІ ФК	22 (36,7 %)	8 (25,8 %)

Продовження таблиці 10.1

1	2	3
ЦД 2-го типу	10 (16,7 %)	8 (25,8 %)
ЗХС, ммоль/л	6,3±1,2	6,1±1,1
ШКФ, мл / (хв · 1,73 м ²)	102,4±30,8	102,4±29,7
Куріння	9 (15,0 %)	7 (22,6 %)
Обтяжена спадковість	33 (55,0 %)	15 (48,4 %)
Не лікували АГ до дослідження	7 (11,7 %)	2 (6,5 %)

Примітки: категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$.

Через 6 місяців лікування середні величини офісного і домашнього САТ і ДАТ та офісної ЧСС статистично значуще знизилися в обох групах (табл. 10.2), проте в пацієнтів 2-ї групи впродовж усього періоду дослідження залишалися вищими, ніж у хворих 1-ї групи (табл. 10.2).

Таблиця 10.2

Динаміка змін офісного та домашнього АТ та офісної ЧСС залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 місяців лікування

Показник	1-ша група	2-га група	P
Офісний АТ, мм рт. ст.			
Вихідний САТ, мм рт. ст.	159,9±11,9	172,5±14,5	<0,001
Вихідний ДАТ, мм рт. ст.	96,6±7,3	100,9±6,7	<0,01
САТ через 6 місяців, мм рт. ст.	127,7±6,4**	145,8±8,4**	<0,001
ДАТ через 6 місяців, мм рт. ст.	79,7±5,7**	90,4±4,3**	<0,01
Офісна ЧСС, за 1 хв			
Вихідна ЧСС, за 1 хв	73,4±9,0	79,9±11,6	<0,01
ЧСС через 6 місяців, за 1 хв	68,2±6,0*	73,9±6,5*	<0,01
Домашній АТ, мм рт. ст.			
САТ на початку дослідження, мм рт. ст. #	140,9±12,7	149,6±10,5	<0,01
ДАТ на початку дослідження, мм рт. ст. #	88,2±8,7	92,5±8,0	<0,01
САТ через 6 місяців, мм рт. ст.	128,3±6,8*	138,1±6,4*	<0,01
ДАТ через 6 місяців, мм рт. ст.	79,8±6,2*	88,5±4,3*	<0,01

Примітки: # дані вимірювання домашнього АТ упродовж перших 7 діб дослідження. Різниця щодо величини АТ на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

З даних табл. 10.3 видно, що на початку дослідження величини всіх показників центральної гемодинаміки в пацієнтів обох груп були зіставними за винятком цСАТ ($P < 0,03$), попри вищі рівні брахіальних САТ ($P < 0,02$), ДАТ ($P < 0,05$) і ПАТ ($P < 0,05$) у пацієнтів 2-ї групи на момент обстеження.

Таблиця 10.3

Вихідні показники центральної гемодинаміки залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 місяців лікування

Показник	1-ша група	2-га група	P
цСАТ, мм рт. ст.	139,88±16,57	147,25±8,87	<0,03
бСАТ*, мм рт. ст.	151,25±19,52	159,75±7,47	<0,02
амплСАТ	11,38±6,95	12,50±4,35	>0,05
цДАТ, мм рт. ст.	95,81±10,86	99,63±7,95	>0,05
бДАТ*, мм рт. ст.	94,53±10,59	98,38±6,91	<0,05
цПАТ, мм рт. ст.	44,06±10,41	47,63±6,63	>0,05
бПАТ*, мм рт. ст.	56,72±14,90	61,38±7,23	<0,05
РРА, %	128,84±16,09	129,83±6,35	>0,05
АІх, %	29,64±13,01	26,69±2,38	>0,05
АІх 75, %	24,60±11,72	28,25±7,67	>0,05
АР, мм рт. ст.	13,06±6,70	13,06±5,47	>0,05
ЧСС*	72,30±12,82	71,60±7,63	>0,05

Примітка: * бСАТ, бДАТ, бПАТ, – величина брахіального систолічного, діастолічного, пульсового АТ та ЧСС на час проведення апланційної тонометрії..

На початку дослідження та через 6 місяців лікування в пацієнтів 1-ї групи товщина стінок ЛШ ($P < 0,03$), ММ ЛШ ($P < 0,05$) та ІММ ЛШ ($P < 0,01$), а ОЛП тільки на початку дослідження ($P < 0,05$) були меншими за такі в пацієнтів 2-ї групи (табл. 10.4). За вихідними КДО, КДІ, КСО, КСІ та ФВ ЛШ та їх величинами на завершальному етапі дослідження хворі вказаних груп не

відрізнялися (табл. 10.4). Величини всіх показників у кожній групі за 6 місяців лікування суттєво не змінилися (табл. 10.4).

Таблиця 10.4

**Динаміка змін показників ехокардіографії залежно від досягнення
цільового офісного АТ через 6 місяців лікування**

Показник	1-ша група		2-га група	
	Вихідна величина	Величина через 6 міс.	Вихідна величина	Величина через 6 міс.
ОЛП, мл	40,63±10,88*	41,02±9,13	46,46±13,37	44,58±11,59
ЮЛП, мл/м ²	19,89±5,85	20,47±4,30	22,90±6,33	21,84±5,28
ТМШП, см	1,22±0,13**	1,22±0,15**	1,29±0,16	1,28±0,17
ТЗС ЛШ, см	1,12±0,12**	1,12±0,13**	1,21±0,13	1,21±0,16
КДД ЛШ, см	4,65±0,38	4,65±0,39	4,62±0,48	4,58±0,41
ВТС ЛШ	0,48±0,06**	0,48±0,07**	0,53±0,07	0,53±0,06
ММ ЛШ, г	203,48±50,36*	203,86±51,30*	225,75±53,61	222,07±49,61
ІММ ЛШ, г/м ²	100,74±23,37***	100,89±23,64***	111,64±24,44	110,00±23,34
КДО, мл	104,78±18,57	104,06±16,75	105,64±18,86	104,46±16,90
КДІ, мл/м ²	52,0±6,96	51,70±6,28	52,38±8,44	51,82±7,55
КСО, мл/м ²	39,45±8,69	39,07±7,47	38,89±8,34	38,29±6,84
КСІ, мл/м ²	19,57±3,61	19,41±3,02	19,33±4,17	19,04±3,46
ФВ ЛШ, %	62,50±3,35 %	62,54±2,56 %	63,26±3,74 %	63,33±0,031

Примітка: різниця щодо показника у хворих 2-ї групи статистично значуща:

* $P < 0,05$; ** $P < 0,03$; *** $P < 0,01$.

При порівняльному аналізі показників трансмітрального потоку за даними доплерографії та швидкісних характеристик руху кільця мітрального клапана відмінностей між їх величинами на початку та наприкінці дослідження та у хворих обох груп не встановлено, за винятком ДТ, тривалість якого в осіб 1-ї групи зросла ($P < 0,01$; табл. 10.5). Частка пацієнтів з доплерехокардіографічними 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 13 (21,7 %) і 8 (25,8 %) та 12 (20 %) і 7 (22,6 %).

Таблиця 10.5

Динаміка змін показників доплерехокардіографії та тканинної доплерографії залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 місяців лікування

Показник	1-ша група		2-га група	
	На початку	Через 6 міс	На початку	Через 6 міс
IVRT	104,46±13,38	103,54±23,77	106,75±13,26	107,71±9,51
DT	192,82±32,13	198,80±23,24*	195,31±30,07	199,31±22,52
A	77,34±14,75	76,65±15,07	77,39±13,52	77,15±14,61
E	66,51±16,87	66,49±17,60	61,42±17,77	62,75±18,92
E/A	0,89±0,29	0,91±0,33	0,82±0,29	0,83±0,29
s'	8,31±1,31	8,25±1,41	8,00±1,25	8,01±1,23
a'	15,48±7,60	15,41±7,85	14,59±3,27	14,32±3,54
e'	8,39±1,94	8,39±1,87	7,61±1,67	7,57±1,75
E/e'	8,29±2,77	8,25±2,57	8,25±2,53	8,11±2,67

Примітки: різниця щодо показника у хворих тієї ж групи на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$.

Через 6 місяців частка осіб з високою прихильністю до лікування в 1-й групі статистично значуще зросла ($P < 0,01$), а осіб з низькою – зменшилася ($P < 0,001$) порівняно з такою на початку дослідження, на відміну від 2-ї групи, в котрій прихильність хворих до лікування суттєво не змінилася. На завершальному етапі дослідження частота випадків низької прихильності до лікування у 1-й групі статистично значуще перевищувала таку в 2-й ($P < 0,03$; табл. 10.6).

Таблиця 10.6

Динаміка змін прихильності до лікування залежно від досягнення цільового офісного АТ через 6 місяців лікування

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	На початку дослідження (n=53)	Наприкінці дослідження (n=60)	На початку дослідження (n=29)	Наприкінці дослідження (n=31)
Висока	14 (26,4 %)	32 (53,3 %)*	7 (24,1 %)	12 (38,7 %)
Помірна	14 (26,4 %)	24 (40,0 %)	9 (31,0 %)	11 (35,5 %)
Низька	25 (47,2 %)	4 (6,7 %)**#	13 (44,8 %)	8 (25,8 %)

Примітки: різниця щодо показника у хворих 2-ї групи наприкінці дослідження статистично значуща: # $P < 0,03$. Різниця щодо показника у хворих тієї ж групи на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом встановлено статистично значущу пряму кореляцію між досягненням цільового офісного АТ через 6 місяців та жіночою статтю, а також зворотну – з вихідним рівнем офісного АТ, ТЗС ЛШ та ІММ ЛШ і зниженням прихильності до лікування (табл. 10.7).

Таблиця 10.7

Кореляційні взаємозв'язки між досягненням цільового рівня офісного АТ через 6 місяців та клінічними, демографічними чинниками, показниками доплерехокардіографії й апланатійної тонометрії

Показник	r	P
Вік, роки	0,037	$>0,05$
ІМТ, кг/м ²	0,08	$>0,05$
Стать (жіноча – 1, чоловіча – 2)	–0,25	$<0,05$
Вихідний офісний САТ	–0,411	$<0,01$
Вихідний офісний ДАТ	–0,09	$>0,05$
Вихідна офісна ЧСС	–0,12	$>0,05$
цСАТ на початку дослідження	–0,021	$>0,05$
Вихідна ТМШП	–0,20	$>0,05$
Вихідна ТЗС ЛШ	–0,334	$<0,01$
Вихідний ІММ ЛШ	–0,304	$<0,01$
Прихильність до лікування через 6 місяців (висока – 1, помірна – 2, низька – 3)	0,30	$<0,01$

Після введення чинників, які статистично значуще корелювали із досягненням цільового офісного АТ до моделі для проведення багатфакторного лінійного регресійного аналізу статистично значуще незалежно асоціювалися контролем офісного АТ через 6 місяців тільки нижчий вихідний рівень офісного САТ та зростання прихильності до лікування (табл. 10.8).

Таблиця 10.8

Багатфакторний лінійний регресійний аналіз чинників, які асоціювалися з досягненням цільового офісного АТ через 6 місяців

Показник	β (95 % ДІ)	P
Стать (жіноча – 1, чоловіча – 2)	–0,034 (–0,334...0,274)	0,843
Вихідний офісний САТ	–0,492 (–0,025...–0,019)	0,005
цСАТ до початку лікування	0,075 (–0,005...0,009)	0,620
Вихідна ТЗС ЛШ	0,125 (–1,056...1,872)	0,575
Вихідний ІММ ЛШ	–0,342 (–0,010...0,001)	0,118
Прихильність до лікування через 6 місяць (висока – 1; помірна – 2; низька – 3)	–0,363 (–0,265...–0,019)	0,025

Незалежними чинниками, що асоціюються з досягненням цільового офісного АТ через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування на базі фіксованої медикаментозної комбінації в пацієнтів з неускладненою АГ, є висока прихильність до лікування та менший вихідний рівень офісного САТ.

На досягнення оптимального контролю офісного АТ через 6 місяців алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації в пацієнтів з неускладненою АГ не впливають виразність гіпертрофії ЛШ, наявність його діастолічної дисфункції та вихідна величина параметрів центральної гемодинаміки за даними апіанаційної тонометрії, зокрема рівень центрального САТ, ДАТ і ПАТ, величина тиску аугментації та ампліфікації САТ і ПАТ.

Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ у пацієнтів з неускладненою АГ упродовж 6 місяців не спричинила змін діастолічної функції ЛШ, зокрема величини E/e' попри суттєве зниження АТ.

Публікації до розділу

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.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попри беззаперечний прогрес сучасної антигіпертензивної терапії контроль АТ у значної частки пацієнтів з АГ, навіть в тих, що отримують лікування, залишається незадовільним. У нашому дослідженні було поставлено за мету з'ясування можливих причин недостатньої ефективності терапевтичної інтервенції у хворих з неконтрольованою неускладненою АГ, яких лікували лікарі-кардіологи амбулаторних лікарняних закладів м. Києва.

З 501-го пацієнта із АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., дані яких ми проаналізували, медикаментозне лікування до залучення у дослідження було призначено 407 (81,2 %) хворим. У 122 (30 %) з них в воно передбачало 3 та більше медикаментозних засоби, а оптимальним режим антигіпертензивної терапії можна було вважати тільки в 28 (23 %) випадків або в 6,9 % від загальної кількості хворих. Наші дані в цілому відповідають результатам інших дослідників. Так, за повідомленням В.М. Egan та співавторів (2013), які провели аналіз бази даних проекту Outpatient Quality Improvement Network, з майже 470 000 пацієнтів з АГ, що перебували під наглядом лікарів загальної практики у США, 3 і більше препаратів було призначено 31,5 % хворих, а в оптимальній дозі – в половини з них, тобто близько 15 % від загальної кількості [61]. Оцінка результатів лікування 172 432 хворих на гіпертонічну хворобу в Ізраїлі продемонструвала, що з 35,9 % пацієнтів, в яких АТ перевищував цільові значення попри антигіпертензивну терапію, оптимальною її було визнано в 2,2 % з них [323].

За нашими даними, ймовірно резистентна до лікування неконтрольована АГ асоціювалася з більшою частотою супутніх ІХС (стабільної стенокардії напруження I–II ФК) та ЦД 2-го типу, обтяженим сімейним анамнезом, більшою величиною ІМТ, що пояснює вищий 10-річний ризик розвитку серцево-судинних подій за Фремінгемською шкалою в

цієї групи пацієнтів порівняно з такими, кому до залучення в дослідження було призначено ≤ 2 антигіпертензивних засоби. Схожі результати при порівнянні аналогічних груп пацієнтів отримали В. М. Egan та співавтори (2013), однак, вони повідомляють про нижчий рівень САТ і ДАТ у пацієнтів, в яких застосовували ≤ 2 препаратів порівняно з хворими з ймовірно резистентною неконтрольованою АГ [61].

У нашому дослідженні величини АТ в подібних групах пацієнтів були зіставними, що ймовірно пов'язано з меншою кількістю обстежених нами хворих та з тим, що ми не аналізували дані пацієнтів, які не отримували медикаментозного лікування, на відміну від американських дослідників. На нашу думку, значну роль тут може відігравати вищий рівень терапевтичної інерції, яка обумовлює меншу кількість призначених лікарських засобів у пацієнтів 2-ї групи попри АТ, вищий за цільові значення [82, 324]. Проте оцінити вплив такого чинника, як терапевтична інерція, не було можливо через відсутність даних щодо кількості візитів до лікаря за період попереднього лікування.

На особливу увагу заслуговує надзвичайно високий рівень серцево-судинного ризику в усіх наших хворих, особливо з огляду на той факт, що умовою залучення до дослідження була відсутність ІМ, інсульту, тяжкої ХХН та стану декомпенсації у хворих на ЦД, тобто обстежені пацієнти належать до категорії хворих із неускладненою АГ.

Попри зазначене, загальний серцево-судинний ризик у 206 (76,7 %) з 266 пацієнтів, які не страждали на ІХС, перевищував 20 %. В.М. Egan та співавтори визначали за Фремінгемською шкалою 10-річний ризик розвитку ІХС у пацієнтів з контрольованою та неконтрольованою ймовірно резистентною АГ, який також виявився надзвичайно високим [48, 61]. Слід, однак, зауважити, що близько половини пацієнтів, дані яких аналізували американські дослідники, страждали на ССЗ, та в 30 % – на ХХН.

З огляду на високий рівень серцево-судинного ризику в більшості хворих з неконтрольованою АГ, викликає особливе занепокоєння низька

частота застосування лікарських засобів, що впливають на прогноз. Антитромбоцитарні засоби були призначені 230 (56,5 %) хворим, а статини – 139 (34,1 %). Дози останніх навряд чи можна вважати задовільними, оскільки рівень ЗХС у 348 (85,5 %) пацієнтів перевищував цільові значення. Наявність неконтрольованої ймовірно резистентної АГ та оптимальний режим антигіпертензивної терапії у хворих цієї групи в нашому дослідженні асоціювалися з більшою частотою призначення статинів, що збігається з даними американського дослідження, згаданого вище, однак ліпідознижувальні препарати в ньому було призначено більше ніж половині пацієнтів [48].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що субоптимальний рівень контролю АТ у 94 (77 %) зі 122 пацієнтів з ймовірно резистентною АГ, обумовлений тим, що навіть у разі призначення ≥ 3 антигіпертензивних засобів, їх застосовували в дозах, менших ніж 50 % від рекомендованих. Так, частота застосування в них оптимальних доз інгібіторів АПФ становила 45,7 %, β -АБ – 47,9 %, БКК – 40,4 %, а діуретичних засобів – 41,5 %.

Хворим 2-ї групи не тільки не додавали своєчасно 2-й або 3-й препарат для покращення контролю АТ, а і зі статистично значуще меншою частотою, порівняно з пацієнтами з неконтрольованою ймовірно резистентною АГ, застосовували лікарські засоби в оптимальних дозах. Про недостатню інтенсивність медикаментозної терапії повідомляють і L. Grigoryan та співавтори на підставі аналізу особливостей лікування 160 хворих з АГ з АТ, вищим за цільовий рівень, яких спостерігали лікарі загальної практики Хьюстона (США) [325]. Додавання до терапії 4-го препарату з метою її інтенсифікації в 1-й групі хворих також відбувалося з меншою частотою, порівняно із пацієнтами, в котрих режим призначення антигіпертензивних засобів можна було вважати оптимальним (28,5 та 10,6 % відповідно; $P < 0,05$).

Ще одним чинником, що вплинув на ефективність лікування, на нашу думку, є недостатнє застосування діуретичних засобів – невід’ємної складової оптимальної антигіпертензивної терапії. Так, їх було призначено тільки 69 (24,2 %) з 285 хворих 2-ї групи, а у дозах ≥ 50 % від максимальних рекомендованих – лише у 30 (10,5 %) випадків. За даними сучасних досліджень, саме використання тіазидоподібних діуретичних засобів особливо в поєднанні з блокаторами РААС асоціюється з кращими результатами антигіпертензивного лікування [326].

Стратегією, що привела б до збільшення частки хворих з цільовим рівнем АТ серед пацієнтів з ймовірно резистентною АГ, також могло б стати більш інтенсивне використання антагоністів альдостерону [187, 188, 189, 190]. У нашому дослідженні частота їхнього застосування серед тих, кому було призначено ≥ 3 антигіпертензивних засоби, не перевищувала 10 % (див. табл. 4).

До заходів, які могли б поліпшити контроль АТ в обох досліджуваних групах хворих, належить підвищення частоти застосування фіксованих медикаментозних комбінацій [78], яка, за нашими даними, виявилася дуже низькою, як у хворих з неконтрольованою ймовірно резистентною АГ (18,7 %), так і в пацієнтів 2-ї групи (6,7 %; $P < 0,01$).

Традиційною причиною неефективності антигіпертензивного лікування вважають недостатню прихильність пацієнтів до лікування, що знайшло підтвердження і в нашому дослідженні. Тільки в кожного 5-го хворого з неконтрольованою АГ її можна було вважати високою. На нашу думку, саме низький рівень комплаєнсу в більше ніж 57 % пацієнтів, режим лікування яких був оптимальним, частково пояснює недосягнення в них терапевтичних цілей. Такі висновки підтверджуються дослідженням J. Ceral та співавторів, які встановили відсутність вмісту всіх або деяких з призначених медикаментозних речовин у сироватці крові в 65 % пацієнтів із субоптимальним контролем АТ попри застосування ≥ 3 препаратів [327].

Ще одним чинником, який може призвести до помилкової оцінки рівня АТ, є так званий ефект «білого халата». Його вплив на ефективність лікування пацієнтів з АГ у цьому дослідженні ми не аналізували. Однак, за нашими даними, одночасний контроль офісного та домашнього АТ у схожій групі пацієнтів впродовж 6 місяців антигіпертензивної терапії, доводить, що частка таких хворих не перевищує 2–4 %.

АГ є найбільш значущим чинником розвитку ПМК, а антигіпертензивна терапія – найбільш ефективною його профілактикою. Очевидність цього факту та парадоксальне зростання кількості пацієнтів з неконтрольованим попри призначене лікування АТ обумовлюють необхідність пошуку причин неефективності терапевтичної інтервенції та шляхів її подолання. Групою австралійських дослідників доведено найбільшу економічну ефективність мультидисциплінарних програм з профілактики інсульту шляхом оптимізації контролю АТ в осіб віком 55–84 роки з неконтрольованою або такою, що не лікували раніше, АГ, у котрих його абсолютний ризик перевищує 15 % [64].

Серед осіб віком понад 55 років, залучених у наше дослідження, ймовірно резистентну до лікування АГ виявлено в 29,6 % випадків, тобто з зіставною із загальною когортою пацієнтів частотою, що відповідає даним літератури [48, 61]. Нами виявлено надзвичайно високий середній 10-річний ризик інсульту серед пацієнтів цієї групи, що лікувалися амбулаторно в кардіологів м. Києва. Він становив більше 30 % та статистично значуще перевищував такий в осіб з неконтрольованим АТ попри призначення 1 або 2 антигіпертензивних засобів так само, як і частка пацієнтів з високим, тобто більшим за 20 %, рівнем ризику.

Вищий рівень ризику у хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ частково пояснюють старший вік, більша частота супутніх стабільної стенокардії напруження І–ІІ ФК та ЦД 2-го типу, обтяжений щодо ССЗ сімейний анамнез, що з нею асоціювалися. Слід зауважити, що рівень ризику інсульту понад 20 % виявлено у 183 (64,4 %)

хворих двох груп, попри той факт, що умовою залучення в дослідження була відсутність ІМ, інсульту, тяжкої ХХН, декомпенсації ЦД та фібриляції передсердь, тобто пацієнти належали до категорії хворих з неускладненою АГ.

З огляду на високий рівень ризику розвитку ПМК у більшості пацієнтів з неконтрольованою АГ, залучених у дослідження, викликає особливе занепокоєння низька частота застосування в них лікарських засобів, що впливають на прогноз, так само, як і в американському дослідженні, що згадували вище, однак, ліпідознижувальні препарати в ньому отримували більш ніж 50 % пацієнтів [48, 61].

За нашими даними, лише 108 (38 %) хворим обох груп амбулаторні кардіологи призначили статини. Однак рівень ЗХС, вищий за цільові значення у більш ніж 80 % пацієнтів, вказує, що їх застосовували в неналежних дозах. До того ж майже в 40 % пацієнтів не було призначено антитромбоцитарні засоби.

Таким чином, пацієнти віком понад 55 років з ймовірно резистентною до лікування АГ, тобто з неконтрольованим АТ попри призначення 3 та більше антигіпертензивних засобів, відрізняються надзвичайно високим ризиком розвитком ПМК та є цільовою групою щодо застосування заходів його профілактики. Такими, на нашу думку, могло б стати створення програми з підвищення ефективності контролю АТ, яка б об'єднала сучасний алгоритм лікування АГ на базі фіксованої медикаментозної комбінації антигіпертензивних засобів, а також організаційні й просвітницькі заходи з поліпшення прихильності хворих до лікування, наприклад, самостійний контроль хворими АТ за допомогою сертифікованого осцилометричного приладу.

Аналіз розподілу пацієнтів з вихідною ймовірно резистентною до лікування АГ за підсумками алгоритмізованої антигіпертензивної терапії через 6 місяців (рис. 12.1) продемонстрував, що в 68 (63 %) зі 108 пацієнтів цієї групи, котрі завершили дослідження, терапевтичної мети було досягнуто

шляхом призначення тільки фіксованої медикаментозної комбінації або в поєднанні з індапамідом-ретард. Отриманий результат дозволяє зробити припущення, що в більшості пацієнтів з ймовірно резистентною АГ суттєвою причиною неефективності попереднього лікування скоріше за все був «людський чинник», а саме низька прихильність до лікування, замалі дози медикаментозних засобів або їхні нераціональні комбінації. Для порівняння, низька прихильність та вияви терапевтичної інерції (не призначення вчасно 3-го препарату) спостерігалися і в нашому дослідженні, але вони обумовили незадовільний результат лікування лише в 7 (6,5 %) та 5 (4,6 %) пацієнтів. В 11 (10,1 %) пацієнтів для належного контролю офісного АТ існувала потреба у застосуванні 4 та більше препаратів, тобто вони, за визначенням В.М. Egan та співавторів, належать до групи так званої контрольованої ймовірно резистентної АГ [61], а відповідно потребують більшої уваги лікаря. Ефект «білого халата», за нашими даними, виявлено в 6 (5,6 %) хворих. Лише в 11 (10,1 %) пацієнтів з ймовірно резистентною АГ, або усього 2,7 % з тих 407 хворих, котрих лікували до залучення в наше дослідження, офісний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. попри призначення більше 3 медикаментозних засобів та прийнятну прихильність до лікування. Саме їх за підсумками 6 місяців терапії можна віднести до осіб з резистентною АГ (див. рис. 12.1).

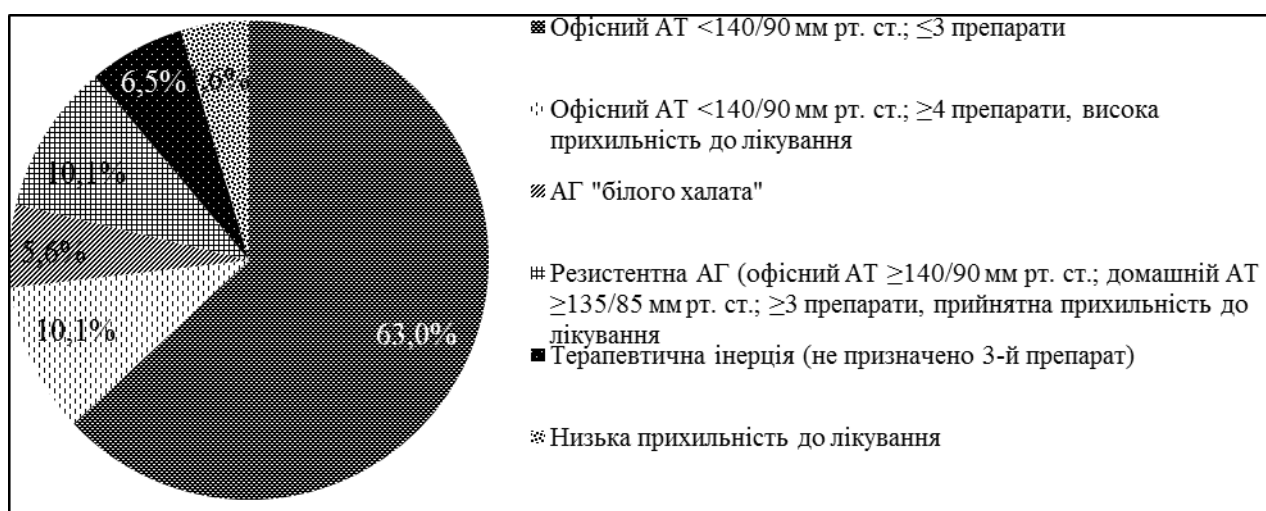


Рис. 12.1.1. Результати лікування пацієнтів з ймовірно резистентною АГ за спрощеним уніфікованим алгоритмом через 6 місяців

Результати нашого дослідження свідчать, що група пацієнтів із неконтрольованою ймовірно резистентною до лікування АГ досить гетерогенна, і досягнення цільового рівня АТ в умовах амбулаторної практики для більшості з них є реальною перспективою. Однак для забезпечення терапевтичної мети такі пацієнти потребують застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка часто повинна містити 3 та більше медикаментозних засоби. Ефективними методами підвищення прихильності до лікування хворих та подолання клінічної інерції може стати алгоритмізоване лікування на базі фіксованої медикаментозної комбінації разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах.

Алгоритмізоване лікування за 6 місяців виявилось ефективним інструментом зниження ризику ПМК в усіх пацієнтів та дозволило зменшити частку осіб з його високим рівнем більш ніж на 30 %, а його середнє значення – на 39,1 та 37,9 % відповідно. Однак попри досягнення терапевтичних цілей у більшості пацієнтів, рівень ризику в осіб з ймовірно резистентною до лікування АГ на завершальному етапі дослідження залишився вищим, ніж у хворих 2-ї групи.

Ще однією важливою знахідкою нашого дослідження є той факт, що, попри зіставні вихідні рівні АТ та результати лікування впродовж усього періоду дослідження в обох групах, пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ віком понад 55 років частіше потребували призначення 3 та більше антигіпертензивних засобів та максимальної дози фіксованої медикаментозної комбінації.

Заходи щодо підвищення прихильності до лікування, перш за все самостійне вимірювання АТ [204] та використання фіксованої медикаментозної комбінації [79], сприяли досягненню високого і помірного рівня прихильності в 91,8 % хворих, котрі завершили дослідження, що збігається з даними літератури щодо комплаєнсу у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ, однак останні дуже обмежені [307].

Результати нашого дослідження свідчать, що алгоритмізоване лікування на базі фіксованої медикаментозної комбінації разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах є ефективним інструментом для зниження ризику інсульту у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ, оскільки дозволяє досягти цільового рівня АТ у більшості з них. Однак для забезпечення терапевтичної мети такі пацієнти потребують застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка часто повинна містити 3 та більше медикаментозних засоби.

Серцево-судинний ризик у хворих з АГ прямо пов'язаний зі ступенем підвищення АТ. Популяційні дослідження свідчать, що АГ 3-го ступеня визначають у близько 20 % українських пацієнтів з гіпертонічною хворобою [328].

Частка пацієнтів, у яких АТ перевищував 180/110 мм рт. ст., у нашому дослідженні становила 21,6 %. Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування вдалося досягти оптимального контролю офісного АТ в 69,9 %, а офісного та домашнього АТ разом – у 48,4 % з них порівняно з 86,4 %, та 67,2 % у хворих з нижчим вихідним рівнем АТ (усі $P < 0,01$) попри кращу прихильність до лікування в пацієнтів з АГ 3-го ступеня. В інших дослідженнях щодо ефективності фіксованої комбінації амлодипіну і периндоприлу, які проводили в Україні та за кордоном – ПЕРСПЕКТИВА [329], STRONG [330], SYMBIO [331], EUROPA [332] – результат лікування так само прямо був пов'язаний з вихідним ступенем АГ.

Причиною гіршого рівня контролю АТ у хворих 1-ї групи не можна також вважати більшу поширеність чинників серцево-судинного ризику. Оскільки, за винятком більшої кількості чоловіків серед хворих з АГ 3-го ступеня, відмінностей за віком, клінічними та антропометричними ознаками між групами не встановлено.

Антигіпертензивна терапія хворих у нашому дослідженні за кількістю призначених препаратів відповідала вихідному АТ, тобто в пацієнтів з його вищим рівнем до лікування частіше додавали 3-й та 4-й препарати, а в

більшості пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступеня цільового рівня офісного АТ вдалося досягнути застосуванням фіксованої медикаментозної комбінації. Найменшу дозу фіксованої комбінації використовували частіше в пацієнтів з АГ 1-го і 2-го ступенів, найбільшу – в таких з АГ 3-го ступеня. Однак привертає увагу той факт, що в той час, як цільовий рівень офісного АТ через 7 діб зареєстрований лише в деяких хворих з вищим вихідним АТ, а через 1 місяць менше ніж у половини з них, частота використання максимальної дози комбінації (10/10 мг) статистично значуще не збільшилася ані на зазначених візитах, ані в подальшому.

Наші результати узгоджуються з даними обсерваційних досліджень, за якими лікарі не збільшують інтенсивність антигіпертензивної терапії в 50–80 % випадках, коли цього вимагають сучасні рекомендації [333]. На думку експертів, подолання, навіть половини випадків терапевтичної інерції, може поліпшити результати лікування АГ на 20 % [82].

ССЗ залишаються основною причиною захворюваності та смертності в сучасному світі як для чоловіків, так і для жінок. Для мешканців України ризик загальної смертності за наявності АГ зростає в 4,5 разу у чоловіків та в 2 рази в жінок, що призводить до скорочення тривалості їхнього життя на 9 і 7 років [334]. До нашого дослідження залучено 54,2 % жінок та 45,8 % чоловіків, що відповідає розподілу пацієнтів за статтю в інших дослідженнях [149, 161].

Аналіз даних пацієнтів щодо поширення чинників серцево-судинного ризику продемонстрував, що жінки були старшими за віком, у них частіше виявляли ожиріння, зокрема й абдомінальне, та нижчу ШКФ, а обтяжена спадковість та куріння були більш притаманні чоловікам. Про подібні результати обстеження 1810 грецьких чоловіків і жінок повідомляють К. Tziomalos та співавтори [149].

До схожих висновків дійшли у своїй роботі і S.L. Daugherty та співавтори, які вивчили дані 152 561 мешканця США, що звернулися по допомогу з приводу підвищення АТ протягом 2001–2007 рр. [145]. Профіль

серцево-судинного ризику наших пацієнтів та наявність таких гендерних відмінностей викликає певне занепокоєння, оскільки українські популяційні дослідження свідчать, що саме поєднання АГ і куріння для чоловіків та АГ і ожиріння для жінок найбільше підвищують ризик смерті від серцево-судинних причин у нашій країні [351].

Через 6 місяців алгоритмізованого антигіпертензивного лікування вдалося досягти цільового офісного АТ в 73,6 % чоловіків, а цільового офісного та нормального рівня домашнього АТ – у 52,8 % з них. Це достатньо високий відсоток успіху, однак у жінок адекватний контроль офісного АТ було встановлено в статистично значуще більшій кількості осіб – 88,4 %, так само й одночасно офісного і домашнього АТ – в 72,5 %.

Дані літератури, щодо рівня контролю АТ залежно від статі досить суперечливі. Так, у європейському популяційному дослідженні BP-CARE (2011) величина цього показника виявилася зіставною в чоловіків і жінок та становила відповідно 31,5 та 26,6 % [43]. V. Barrios та співавтори (2007) за даними аналізу результатів лікування АГ іспанськими сімейними лікарями, дійшли висновку, що стать не вплинула на частоту досягнення цільового офісного АТ, яка дорівнювала 24,8 % [148]. У дослідженні STITCH, в якому також застосовували алгоритмічний підхід до призначення антигіпертензивного лікування, стать не впливала на досягнення цільового офісного АТ (RR 1,0; 95 % ДІ 0,86–1,03; P=0,22) [180]. Про зіставну кількість чоловіків та жінок серед осіб, котрі отримували антигіпертензивне лікування протягом 1999–2004 рр. та не досягли цільових значень АТ свідчить інформація K.L. Ong та співавторів з американської об'єднаної бази даних обсерваційного дослідження US National Health and Nutrition Examination Survey [329]. На відміну від них, про кращий контроль АТ в американських чоловіків порівняно з жінками повідомляють S. Keyhani та співавтори (54 % проти 58,7 %; P<0,02) і Q. Gu та співавтори (44,8 % проти 51,1 %; P<0,01) [146, 147].

Водночас S.L. Daugherty співавтори з аналізу даних про лікування більш ніж 150 000 американських хворих роблять протилежні висновки – цільовий рівень АТ виявлений ними в 41,2 % чоловіків та в 45,7 % жінок (OR 0,93, 95 %; ДІ 0,91–0,95) [145]. За даними Г.Д. Радченко та співавторів (2015), які проаналізували результати лікування понад 10 000 пацієнтів у 62 містах України впродовж 3 місяців, цільового АТ було досягнуто в 50,6 % жінок та 58,3 % чоловіків ($P < 0,001$) [335].

Слід зазначити, що в більшості з вказаних робіт проаналізовано результати антигіпертензивного лікування, яке лікарі призначали за власним вибором згідно з чинними рекомендаціями. У нашому ж дослідженні чоловікам і жінкам призначали подібне лікування, так само, як і у багатоцентровому міжнародному дослідженні, результати якого повідомили R. Kreutz та співавтори (2014), комбінована антигіпертензивна терапія із застосуванням олмесартану також виявилася ефективнішою в жінок порівняно з чоловіками [161].

Одним із пояснень гендерних відмінностей щодо рівня контролю АТ в нашому дослідженні може бути дещо вищий початковий рівень як САТ ((167,3±1,0) проти (164,3±0,9) мм рт. ст.), так і ДАТ ((98,6±0,7) проти (95,9±0,7) мм рт. ст., усі $P < 0,05$) та більша кількість осіб з АГ 3-го ступеня серед осіб чоловічої статі (26,4 % проти 17,2 %, $P < 0,05$).

До патофізіологічних механізмів, які ймовірно пояснюють кращий контроль АТ у жінок, можуть належати гендерні відмінності щодо активності РААС [336], а також тестостерон-обумовлена активація NF-κB, NADPH-оксидази і ROS, що впливає на біодоступність NO [337].

Як можна побачити з результатів, наведених вище, рівень прихильності до лікування і в чоловіків, і в жінок значно покращився впродовж періоду спостереження. Однак хоча різниці між особами різних статей на початку і через 6 місяців лікування не виявлено, в групі чоловіків відносна кількість осіб з високим рівнем прихильності наприкінці дослідження була статистично значуще більшою, ніж з помірним. Тобто гірші результати

лікування в чоловіків не можна пояснити відмінністю щодо рівня прихильності до лікування.

Аналіз призначення антигіпертензивної терапії хворим обох груп продемонстрував, що в більшості випадків як у чоловіків, так і в жінок цільового рівня офісного АТ вдалося досягнути застосуванням фіксованої комбінації. Однак найменшу дозу (5/5 мг) використовували частіше в жінок, а найбільшу (10/10 мг) – у чоловіків. Привертає увагу той факт, що, хоча вихідний рівень офісного АТ і домашнього АТ на початковому етапі лікування в чоловіків був вищий, частота призначення в них 3 та 4 препаратів не відрізнялася від такої в жінок. Наші результати узгоджуються з даними Е. С. Окопфуа та співавторів, за якими тільки в 13 % випадків перевищення цільових значень АТ спонукало лікарів збільшити дозу призначених хворому препаратів або додати новий до лікування [82].

У нашому дослідженні виявлено гендерні та вікові відмінності стосовно досягнення рекомендованого домашнього АТ у таких хворих, зокрема гірші результати лікування в чоловіків середнього віку порівняно з жінками зіставного віку та старшими особами обох статей, що обумовило більшу частоту маскованої неконтрольованої АГ у пацієнтів цієї групи. Наші дані узгоджуються з висновками D. Conen та співавторів (2014) щодо більшої поширеності маскованої АГ, встановленої за даними ДМАТ, у чоловіків віком менше 50 років порівняно із іншими віковими і гендерними групами [308].

Також, J.P. Sheppard та співавтори (2016) у своєму метааналізі, присвяченому вивченню чинників, які асоціюються з невідповідністю між величиною офісного та позаофісного АТ, стверджують, що предикторами маскованої АГ є чоловіча стать, куріння та рівень САТ [253]. Однак зазначені публікації присвячені аналізу даних пацієнтів загальної популяції, зокрема таких, котрі лікуються за різними режимами антигіпертензивної терапії або не отримують її взагалі.

Результати нашого дослідження дозволяють припустити, що подібні закономірності притаманні популяції пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію відповідно до запропонованого алгоритму, що слід враховувати не тільки на етапі встановлення діагнозу АГ, а і у процесі її лікування. Важливість вчасного виявлення маскованої неконтрольованої АГ обумовлює нагальну потребу обов'язково брати до уваги результати позаофісного визначення АТ особливо в чоловіків середнього віку для підвищення ефективності лікування АГ та зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів тієї ж групи.

Поєднання ЦД та АГ не випадково отримало назву «смертельного дуєту» [338]. Оптимальна величина АТ, яку б можна вважати цільовим рівнем для пацієнтів із ЦД на сьогодні залишається темою дискусій. За результатами дослідження E.P.Vamos та співавторів зниження АТ у таких пацієнтів нижче 130/80 мм рт. ст. не супроводжується покращенням прогнозу, а АТ менше ніж 110/75 мм рт. ст. навіть підвищує ризик смерті [339].

Одинадцятирічне спостереження за 34 000 пацієнтів із ЦД, яке здійснили J. Sundström та співавтори, довело, що ризик розвитку серцево-судинних ускладнень був найнижчим у разі САТ 135–139 мм рт. ст. і ДАТ 74–76 мм рт. ст., а ризик смертності – в разі САТ 142–150 мм рт. ст. і ДАТ 78–79 мм рт. ст. як серед осіб, котрі отримували антигіпертензивне лікування, так і серед тих, кому його не призначали [340].

Під час аналізу даних у нашій роботі ми спиралися на останні документи JNC 8 (2014) [105] та ЄТК (2013) [60], в яких наведено різні цільові рівні АТ для хворих на ЦД – <140/90 мм рт. ст. та < 140/85 мм рт. ст. відповідно.

Частка хворих на ЦД становила 16,5 % від загальної кількості осіб, залучених у дослідження. У них частіше виявляли фактори серцево-судинного ризику, що узгоджується з даними літератури [89]. У нашому дослідженні хворі на ЦД були також старшими за віком ($P < 0,05$).

Відмінностей щодо середнього рівня АТ між хворими обох груп, як на початку лікування, так і впродовж усього періоду спостереження не встановлено ($P > 0,05$). Алгоритм призначення антигіпертензивних засобів, застосований у нашому дослідженні, разом із заходами підвищення прихильності хворих до лікування дозволив досягти стійкого зниження середнього АТ в обох групах і статистично значущого збільшення кількості пацієнтів з цільовим рівнем офісного та нормальним рівнем домашнього АТ.

Через 6 місяців антигіпертензивного лікування за спрощеним покроковим алгоритмом офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. було досягнуто в 74,7 %, а $< 140/85$ мм рт. ст. – у 67,7 % пацієнтів із ЦД, що в обох випадках статистично значуще відрізнялося від частки осіб з цільовим рівнем АТ у 2-й групі, яка на заключному етапі дослідження становила 84,5 % (відповідно $P < 0,05$ та $P < 0,001$). Отримані результати свідчать, що застосування алгоритмізованого лікування АГ на базі фіксованої комбінації БКК та інгібітора АПФ у поєднанні з коректним самостійним вимірюванням АТ та освітньою роботою з пацієнтом дозволяють встановити оптимальний контроль АТ у хворих на ЦД значно частіше, ніж зазвичай у загальній клінічній практиці. Так, згідно з аналізом E.P.Vamos та співавторів (2012), з 126 092 хворих на компенсований ЦД, що перебували під наглядом лікарів загальної практики Великобританії, впродовж одного року лікування досягти рівня САТ менше ніж 140 мм рт. ст. вдалося в 39 %, а ДАТ менше ніж 85 мм рт. ст. – у 63,4 % пацієнтів [339].

За даними Swedish National Diabetes Register, у 50 % хворих на ЦД, яким було призначено антигіпертензивну терапію, АТ перевищував 140/90 мм рт. ст. [90]. За даними S.A.E. Nelson та співавторів, у дослідженні STICH через 6 місяців лікування частка пацієнтів з офісним АТ менше ніж 140/90 мм рт. ст. серед осіб із ЦД становила 60,6 % та суттєво не відрізнялася від такої в інших пацієнтів (63,6 %) [341].

Цікавим виявився той факт, що частка осіб з контрольованою АГ, тобто з цільовим рівнем офісного та рекомендованим домашнього АТ, через 6

місяців лікування в групі хворих на ЦД не відрізнялася від такої в 2-й групі (63,4 та 63,1 %). Так само зіставними були кількість пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ (11,3 та 21,4 % відповідно) та з АГ «білого халата» (5,6 та 2,2 %, усі $P > 0,05$). Наші результати не збігаються з даними деяких літературних джерел, за якими ЦД асоціюється з більшою частотою маскованої АГ. Однак слід зауважити, що дослідники користуються різними методами діагностики позаофісного АТ (ДМАТ та самостійне домашнє вимірювання АТ) та різними критеріями її визначення (різні рівні цільового офісного та домашнього АТ, залежно від часу проведення дослідження). До того ж, на відміну від нашого, до більшості досліджень залучали хворих на ЦД на етапі діагностики АГ до призначення антигіпертензивного лікування. Так, С.В. Leitão та співавтори діагностували масковану АГ у 30 % нормотензивних хворих на ЦД, які не отримували антигіпертензивне лікування [342], а С. Marchesi навіть у 47 % [343]. S.S. Franklin та співавтори (2013) на підставі аналізу інформації щодо 9691 хворого з International Database on Ambulatory Blood Pressure повідомляють про наявність маскованої АГ у 42,5 % пацієнтів з ЦД, що отримували антигіпертензивну терапію та в 29,3 % таких, яких не лікували від АГ [235]. За їхніми висновками, висока частота маскованої АГ може бути ознакою неадекватного контролю АТ та недостатньої інтенсивності антигіпертензивної терапії. В той же час у системному огляді та метааналізі результатів 70 досліджень із залученням понад 86 тис. хворих, опублікованому J.P. Sheppard та співавторами у 2016 р., автори дійшли висновку щодо відсутності незалежної асоціації між ЦД і маскованою АГ [253].

Заходи щодо підвищення прихильності хворих до лікування, застосовані в нашому дослідженні, дозволили значно підвищити рівень комплаєнсу як у пацієнтів із ЦД, так і без такого. Упродовж усього періоду спостереження прихильність до лікування в обох групах була зіставною, а

через 6 місяців лікування виявилася помірною або високою майже у 90 % випадків в обох групах.

Ожиріння є найпоширенішим чинником ризику розвитку АГ. За даними Фремінгемського дослідження, відносний ризик розвитку гіпертонічної хвороби у віддаленій перспективі в чоловіків і жінок з надлишковою масою тіла порівняно з такими із нормальною становить 1,48 та 1,7, а в осіб з ожирінням – 2,23 та 2,63 відповідно [110].

Так само беззаперечно доведено, що асоціація підвищеного АТ та ожиріння або надлишкової маси тіла майже вдвічі підвищує ризик фатальних серцево-судинних подій у найближчі та віддалені терміни [119].

Серед пацієнтів, залучених у дослідження, хворі з ожирінням становили 45,3 %, а з надлишковою масою тіла – 44,2 % від загальної кількості його учасників, що відповідає даним українських популяційних та інших досліджень щодо поширення цього чинника ризику у хворих із АГ у нашій країні. Так, частка хворих, в яких ІМТ перевищував 30 кг/м^2 , у відкритому дослідженні з вивчення антигіпертензивної ефективності фіксованої комбінації амлодипіну і периндоприлу ПЕРСПЕКТИВА (2010) становила 46,2 % [329].

У групі пацієнтів із ожирінням порівняно з такими з надлишковою масою тіла переважали жінки (60,5 та 47,4 % відповідно, $P < 0,05$). Слід також зауважити, що серед осіб із ожирінням частка чоловіків та жінок із абдомінальним ожирінням була зіставною (83,1 і 94,9 %; $P > 0,05$), у той час як у групі хворих з надлишковою масою тіла його частіше виявляли в жінок порівняно з чоловіками (86,7 і 61 % відповідно, $P < 0,01$).

Зазначені гендерні відмінності потребують особливої уваги, оскільки за даними українських популяційних досліджень, саме поєднання АГ і ожиріння найбільше підвищує ризик смерті від серцево-судинних причин жінок у нашій країні [334].

Алгоритмізована антигіпертензивна терапія разом із заходами підвищення прихильності хворих до лікування в нашому дослідженні

дозволили досягти стійкого зниження середнього АТ і статистично значущого збільшення частки пацієнтів з цільовим рівнем офісного та нормальним рівнем домашнього АТ незалежно від наявності в них ожиріння або надлишкової маси тіла при зіставній прихильності до лікування.

Через 6 місяців антигіпертензивного лікування кількість пацієнтів із офісним АТ <140/90 мм рт. ст. серед пацієнтів з ожирінням становила 80,5 %, з надлишковою масою тіла – 83,7 %, з нормальною – 75,8 % ($P>0,05$), а з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. – 60,5; 68,9 та 63,6 % відповідно ($P>0,05$).

У хворих з ожирінням, залучених у наше дослідження, ЦД 2-го типу та обтяжену щодо ССЗ спадковість виявляли частіше, ніж серед пацієнтів з надлишковою масою тіла (24,1 % проти 6,8 %; 32,8 % проти 18,9 % відповідно; усі $P<0,01$), частота досягнення терапевтичних цілей у цих групах була зіставною. Проте слід зауважити, що на завершальному етапі дослідження середня величина домашнього САТ і ДАТ та офісного САТ у пацієнтів з ожирінням перевищувала таку у хворих з надлишковою масою тіла ($P<0,05$).

Оптимальний контроль АТ у хворих з ожирінням у нашому дослідженні потребував інтенсивнішої антигіпертензивної терапії. Потреба у застосовуванні 3 та більше препаратів у них виявилася статистично значуще вищою порівняно з пацієнтами з нормальною та надлишковою масою тіла ($P<0,05$).

На відміну від нашого дослідження потрібна терапія із застосуванням олмесартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду, за повідомленням R. Kreutz та співавторів (2014), у пацієнтів із $IMT \geq 30$ кг/м² дозволила досягти цільового рівня АТ у меншій кількості випадків, ніж в осіб з надлишковою та нормальною масою тіла [161]. Водночас у дослідженні ALLHAT величина ІМТ не вплинула на результати антигіпертензивного лікування [344].

Лікування АГ за спрощеним покроковим алгоритмом на базі фіксованої медикаментозної комбінації в поєднанні з коректним самостійним вимірюванням АТ дозволяють встановити оптимальний контроль АТ у

хворих з ожирінням та надлишковою масою тіла частіше, ніж зазвичай у загальній клінічній практиці. Так, згідно з даними аналізу в канадському обсерваційному дослідженні GOALL (2010), серед 7357 хворих, що перебували під наглядом лікарів загальної практики, цільових рівнів офісного АТ було досягнуто в 34 % пацієнтів із ожирінням порівняно із 47,4 % із надлишковою масою тіла та 52,4 % – з нормальною масою тіла (усі $P < 0,001$) [345]. Про низький рівень контролю офісного АТ у хворих з ожирінням і надлишковою масою тіла в Німеччині повідомляють Р. Bramlage та співавтори за даними аналізу результатів лікування більш ніж 45 000 пацієнтів із АГ [346]. Даних щодо окремого аналізу результатів антигіпертензивного лікування залежно від величини ІМТ пацієнтів у дослідженнях STICH та VIPER-BP, з вивчення ефективності застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, не опубліковано [180, 183].

У доступній літературі відсутні дані щодо впливу ожиріння та надлишкової маси тіла на рівень контролю домашнього АТ [347]. Однак Т. Obara та співавтори повідомляють, що величина ІМТ у пацієнтів, залучених в японське дослідження J-HOME (2009), із домашнім АТ $\geq 135/85$ мм рт. ст. перевищувала таку в осіб із контрольованим домашнім АТ [348].

Ми не виявили відмінностей між нашими пацієнтами щодо частоти поширення маскованої АГ (20; 14,7 та 12,1 % відповідно) так само, як і АГ «білого халата» (4,1; 3,7 та 0 %, усі $P > 0,05$), чого можна було б чекати з огляду на статистично значуще більшу кількість осіб із ЦД 2-го типу у групі з ожирінням та курців серед пацієнтів з надлишковою масою тіла. Саме ці чинники ризику разом з ожирінням асоціюються з підвищенням частоти маскованої АГ [253].

Під час аналізу причин недостатньої ефективності антигіпертензивного лікування в частини наших пацієнтів встановлено, що група пацієнтів з незадовільними результатами лікування через 6 місяців відрізнялася від таких з оптимальним контролем АТ, окрім вищого вихідного АТ, також вищою вихідною ЧСС у спокої та більшою часткою осіб із ЧСС у спокої ≥ 80

за 1 хв. Висока ЧСС є предиктором зростання ризику серцево-судинних подій у загальній популяції і в пацієнтів із АГ [349, 350] та маркером підвищення активності симпатoadреналової системи, вона спричиняє ураження судинної стінки, порушення ендотеліальної функції судин та сприяє прогресуванню атеросклерозу [351].

Особливістю нашого дослідження було залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ у домашніх умовах. Наші дані свідчать про значне поширення цього феномена, котрий на завершальному етапі дослідження було діагностовано у 25 % пацієнтів із цільовим офісним АТ. Важливо, що кількість візитів, на яких, попри досягнення цільового рівня офісного АТ, величина домашнього перевищувала рекомендовані значення, у хворих із незадовільним результатом лікування була на 55,8 % більшою за таку в пацієнтів з оптимальним контролем офісного АТ. Проте така інформація спонукала лікарів до інтенсифікації медикаментозної терапії менш ніж на у 10 % випадків маскованої неконтрольованої АГ. Слід, однак, зауважити, що, хоча за вимогами сучасних рекомендацій з лікування АГ, основною терапевтичною метою є зниження саме офісного АТ [60], врахування величини домашнього АТ дозволяє суттєво покращити результати лікування [204]. На особливу увагу заслуговує виявлена нами на завершальному етапі дослідження зіставність абсолютних змін домашнього АТ під впливом лікування, незалежна від досягнення терапевтичної мети, в той час як зміни офісного АТ у пацієнтів із оптимальним його контролем через 6 місяців статистично значуще перевищували такі у хворих з незадовільним результатом лікування. Таке співвідношення відображає відомий факт щодо менш визначеного зниження домашнього АТ порівняно із таким офісного під впливом антигіпертензивного лікування і може стати додатковим аргументом на користь необхідності корекції антигіпертензивного лікування на підставі даних домашнього моніторингу АТ [352, 353].

За даними J.P. Sheppard у Великобританії від 36 до 53 % пацієнтів із відомим серцево-судинним ризиком, зокрема із підвищенням АТ, не лікують відповідно до національних рекомендацій [309]. Результати нашого аналізу узгоджуються з такою думкою. Незважаючи на те, що інтенсивність терапії за величиною дози фіксованої медикаментозної комбінації та кількістю застосованих антигіпертензивних засобів у пацієнтів, котрі через 6 місяців не досягли цільового офісного АТ була більшою, 52,3 % з них не було призначено 3-го препарату, як то передбачав алгоритм лікування. Майже на 60 % візитів попри виявлення АТ, більшого за цільовий рівень, у пацієнтів 2-ї групи не корегували антигіпертензивну терапію. Отже, клінічна інерція значною мірою обумовила її незадовільні результати. До подібних висновків дійшли S.A.E. Nelson та співавтори з аналізу даних дослідження STITCH, в якому вивчали ефективність алгоритмізованого підходу до лікування АГ [180].

У цілому, аналіз розподілу групи пацієнтів, в котрих офісний АТ перевищував цільовий рівень через 6 місяців терапії, з урахуванням даних щодо величини домашнього АТ, прихильності до лікування та кількості призначених медикаментозних засобів дозволяє стверджувати, що саме терапевтична інерція і недотримання хворими рекомендацій лікаря обумовлюють недосягнення терапевтичної мети в 70,5 % пацієнтів 2-ї групи (рис. 12.2). У 17 % з них домашнє вимірювання АТ дозволило виявити ефект «білого халата». Таким чином, тільки 11 (12,5 %) хворих із офісним і домашнім АТ, вищим за рекомендовані рівні через 6 місяців лікування попри призначення 3 та більше препаратів, зокрема діуретичного засобу, та високу прихильність до лікування, або 2,5 % від загальної кількості пацієнтів, можуть бути віднесені до осіб із резистентною АГ.

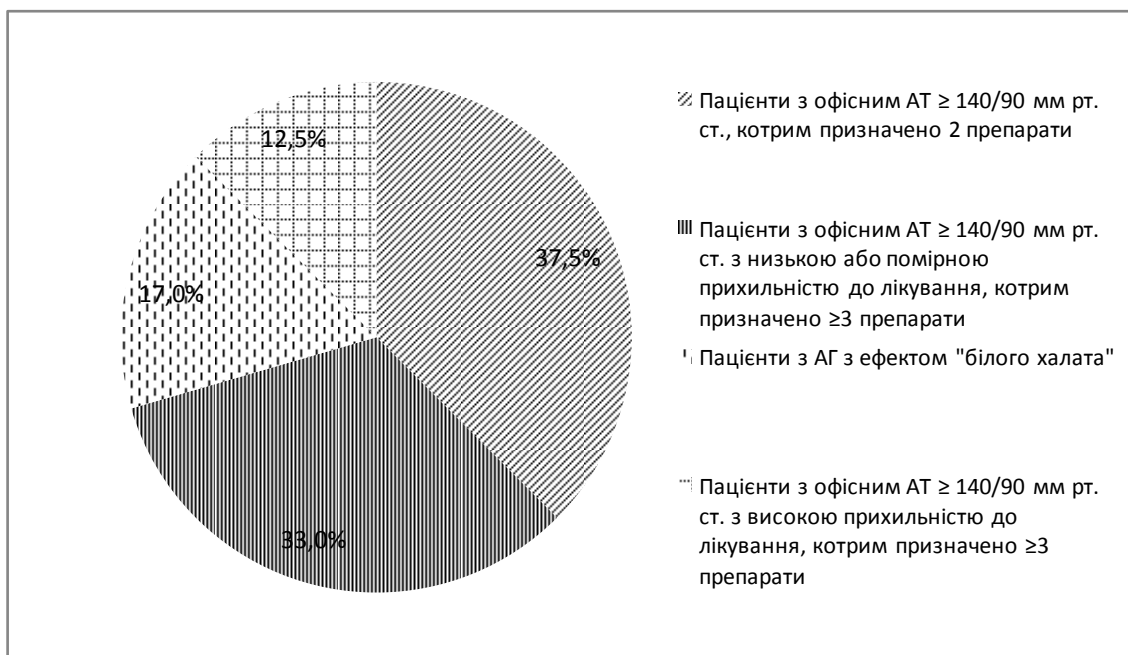


Рис. 12.2. Розподіл пацієнтів з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. через 6 місяців лікування за кількістю призначених препаратів, прихильністю до лікування та величиною домашнього АТ

На думку більшості дослідників, визначальна роль у забезпеченні контролю АТ у пацієнтів, що лікуються від АГ, належить прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії. Результати нашого дослідження продемонстрували, що поєднання алгоритмізованого підходу до інтенсифікації антигіпертензивної терапії, застосування фіксованої комбінації медикаментозних засобів із залученням пацієнтів до систематичного самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах дозволяє значно покращити комплаєнс у більшості хворих та досягти його помірного рівня у 43,6 %, а високого – майже в половини з них. Доказом прийнятності для пацієнтів запропонованого алгоритму лікування та застосованих медикаментозних засобів стали дані анкетування, за яким тільки 2,9 % пацієнтів відзначили їхню побічну дію, як чинник, що змушував інколи не дотримуватися рекомендацій лікаря.

Наші дані щодо залежності ефективності антигіпертензивної терапії від рівня прихильності пацієнтів до неї збігаються з результатами попередніх досліджень [68, 354]. Частка пацієнтів із цільовим офісним АТ через 6 місяців алгоритмізованого лікування серед хворих з високою прихильністю попри те, що в них зареєстрований вищий вихідний офісний та домашній САТ на початку лікування, була на 42,8 %, домашнього АТ – на 31,9 %, а з цілком контрольованим АТ – на 43,2 % більшою, ніж серед осіб з її низьким рівнем.

Слід, однак, зауважити, що вплив прихильності до лікування на його результати став очевидним тільки на завершальному етапі дослідження, оскільки статистично значущу різницю між групами хворих за частотою встановлення контролю офісного і домашнього АТ та за середніми величинами САТ і ДАТ за даними як офісного, так і позаофісного визначення було встановлено тільки через 6 місяців лікування, а впродовж перших 3 місяців усі зазначені показники залишалися зіставними.

Аналіз клінічних, антропометричних, лабораторних даних пацієнтів, залучених у дослідження, дозволив виявити тільки один поведінковий чинник, який асоціювався з низькою прихильністю до лікування – куріння. Проте нами виявлено значущий вплив попередньої неефективної антигіпертензивної терапії та ставлення хворих до неї на прихильність до систематичного алгоритмізованого лікування і на його результати в подальшому. У групі пацієнтів із високим рівнем комплаєнсу було виявлено більшу частку пацієнтів, що не лікували АГ раніше, а, відповідно, й не мали негативного досвіду невдалого лікування АГ.

Такі результати узгоджуються з даними I. Abraham та співавторів, котрим аналіз детермінант прихильності 14 646 пацієнтів до комбінованої терапії із застосуванням олмесартану в 6 рандомізованих клінічних дослідженнях дозволив дійти висновку про беззаперечний вплив на неї попереднього неефективного лікування [354].

Отримані нами результати свідчать, що через 6 місяців прихильність до лікування була кращою в осіб із високим вихідним комплаєнсом та в тих, в кого антигіпертензивна терапія до залучення в наше дослідження складалася з меншої кількості медикаментозних засобів. Негативний вплив поліпрагмазії був раніше відзначений іншими дослідниками, що дозволило їм стверджувати про переваги застосування фіксованих медикаментозних комбінацій для антигіпертензивної терапії [78]. Проте, I. Abraham та співавтори доводять, що складні терапевтичні режими не погіршують прихильність пацієнтів до лікування у разі його ефективності [354]. У нашому дослідженні низька прихильність до лікування асоціювалася із застосуванням більшої кількості медикаментозних засобів.

Однак таку закономірність встановлено тільки на завершальному етапі лікування. У термін до 3 місяця дослідження включно статистично значущої відмінності між групами пацієнтів за режимом призначення антигіпертензивних засобів не було. У той же час у перші 3 місяці нами виявлено тенденцію до меншої ефективності терапії в пацієнтів з низьким комплаєнсом, яка виявилася у відсутності статистично значущого зростання частки хворих із цільовим рівнем офісного та рекомендованим рівнем домашнього АТ після 1-го місяця дослідження на відміну від груп з високою та помірною прихильністю.

Алгоритм лікування передбачав його інтенсифікацію тільки у разі недосягнення контролю офісного АТ, що дозволяє вважати низьку прихильність однією з причин, які змушували лікарів призначати більшу кількість препаратів. Отже, логічно припустити, що ефективність лікування та прихильність до нього є взаємозалежними чинниками. До того ж тільки 6,5 % пацієнтів вважали призначену їм кількість медикаментозних засобів зовеликою.

Цікавим є встановлений нами факт, що серед пацієнтів з низькою прихильністю до терапії через 6 місяців її застосування виявили більшу кількість осіб, вихідна антигіпертензивна терапія в яких містила 3 та більше

антигіпертензивних засоби, тобто осіб із ймовірно резистентною до лікування АГ. Наші дані дозволяють вважати особливо важливим виявлення неналежної прихильності до лікування в зазначеній групі пацієнтів, оскільки можна припустити, що саме вона є справжньою причиною «резистентності» АГ.

Ефективність антигіпертензивного лікування в нашому дослідженні не залежала від вихідної величини центрального АТ та інших показників центральної гемодинаміки, попри вищий вихідний цСАТ у пацієнтів, які через 6 місяців не досягли терапевтичної мети. Нами також не виявлено зв'язку між показниками ампліфікації САТ і ПАТ та кінцевими результатами терапії.

З порівняльного аналізу показників діастолічної функції ЛШ, розмірів його порожнини у систолу та діастолу, а також ФВ у хворих з оптимальним контролем офісного АТ з такими, в котрих не досягнуто терапевтичної мети, нам не вдалося встановити серед них чинників, які б впливали на ефективність лікування. Більшу товщину стінок ЛШ, а відповідно й ММ ЛШ та ІММ ЛШ у пацієнтів 2-ї групи, ймовірно, можна пояснити більшою часткою чоловіків серед них, що й знайшло відображення в даних багатофакторного регресійного лінійного аналізу, за яким більш виражена гіпертрофія ЛШ не погіршувала результати антигіпертензивної терапії.

Через 6 місяців терапії в наших пацієнтів не відбулося статистично значущих змін ТМШП, ТЗС ЛШ, а також ВТС ЛШ так само, як і ММ ЛШ та ІММ ЛШ, на відміну від даних літератури, за якими антигіпертензивне лікування навіть упродовж 6 місяців сприяє регресу гіпертрофії ЛШ [355]. Так, у дослідженні PRESERVE монотерапія еналаприлом або ніфедипіном спричинила зменшення ММ ЛШ на 13,9 та 17,7 г відповідно [356, 357]. Проте, дослідники також дійшли висновку, що регрес гіпертрофії ЛШ є менш вираженим у пацієнтів з меншою вихідною ММ ЛШ [356].

Вихідна величина ІММ ЛШ у пацієнтів обох груп становила $(100,74 \pm 23,4)$ та $(111,64 \pm 24,4)$ г/м², тобто була значно меншою, ніж у

популяції пацієнтів PRESERVE ($(130,9 \pm 25,1)$ та $(133,3 \pm 25,2)$ г/м² відповідно) [356]. Слід також зауважити, що попри доведений позитивний прогностичний вплив зменшення ММ ЛШ, спричинене антигіпертензивним лікуванням, зокрема щодо зниження ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, на думку експертів, залишається невизначеним, чи забезпечують стратегії лікування, спрямовані на регрес гіпертрофії ЛШ, додаткову клінічну користь порівняно зі звичайним контролем АТ [358].

У опублікованих у 2014 р. результатах дослідження, до якого залучили 536 пацієнтів з популяції ASCOT, через 2 роки в групі лікування амлодипіном і периндоприлом ІММ ЛШ зменшився з 119,5 до 116,8 г/м², а в групі лікування атенололом і бендрофлуметіазидом – з 122,9 до 117,5 г/м² (усі $P < 0,001$) [359]. Дослідники також зазначають, що, попри суттєвий регрес гіпертрофії ЛШ, лікування не асоціювалося з покращенням діастолічної функції, зокрема зі зменшенням величини E/e' .

Наші дані щодо впливу алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на діастолічну функцію ЛШ узгоджуються з такими висновками. Вихідні характеристики швидкості руху кільця мітрального клапана в діастолу в наших хворих вирізнялися від референтних значень. Так, величини e' і співвідношення E/e' були меншими, а величина a' – більшою, ніж в осіб із загальної популяції [360]. Проте нами не виявлено позитивної динаміки показників діастолічної функції, зокрема в пацієнтів з оптимальним контролем АТ через 6 місяців.

У аналізі результатів дослідження ASCOT A.J. Barron та співавтори припускають, що суттєвий регрес гіпертрофії міокарда ЛШ не асоціювався з покращенням його діастолічної функції, оскільки остання обумовлена не гіпертрофією кардіоміоцитів, а здебільшого їхньою жорсткістю та розвитком інтерстиціального фіброзу, для запобігання яким традиційна антигіпертензивна терапія недостатньо ефективна [359]. Слід зауважити, що, на відміну від популяції ASCOT, ми залучали в дослідження пацієнтів із неускладненою АГ, які не перенесли в минулому ІМ або інсульт та були

дещо молодшими. Проте частота випадків діастолічної дисфункції в наших пацієнтів була в цілому наближеною до такої в дослідженні ASCOT.

Таким чином, алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої медикаментозної комбінації разом із залученням пацієнтів до самостійного визначення домашнього АТ у реальній клінічній практиці дозволяє суттєво покращити результати лікування пацієнтів з неускладненою АГ незалежно від величини вихідного центрального АТ, виразності гіпертрофії ЛШ та наявності його діастолічної дисфункції.

У нашому дослідженні продемонстрована можливість здійснення тривалого контролю ефективності антигіпертензивної терапії у реальних амбулаторних умовах не тільки за даними офісного визначення АТ, а також за допомогою його самостійного вимірювання пацієнтами у домашніх умовах із застосуванням валідного осцилометричного приладу.

Особливістю медикаментозної терапії у нашому дослідженні було підвищення її інтенсивності на кожному візиті у разі недосягнення цільового рівня офісного АТ за рішенням лікаря, але згідно із запропонованим алгоритмом лікування. Домашнє вимірювання АТ протягом 7-денного періоду дозволило продемонструвати стійке прогресивне зниження як офісного, так і домашнього АТ, що підтвердило ефективність обраного підходу до лікування АГ у реальній клінічній практиці.

Дані літератури з порівняльного аналізу рівнів АТ в офісних та позаофісних умовах дуже відрізняються залежно від географічного регіону, застосування антигіпертензивної терапії, середньої величини АТ та численних інших чинників. Як встановлено у більшості рандомізованих досліджень, вихідні величини офісних САТ, ДАТ у хворих на АГ є статистично значуще вищими за такі, визначені у домашніх умовах [319, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369]. Результати, що ми отримали на початковому етапі лікування, підтвердили наявність подібного співвідношення між показниками АТ у реальній клінічній практиці в українських пацієнтів.

За нашими даними домашні САТ і ДАТ залишалися нижчими за офісні впродовж 1-го місяця лікування. Слід також зауважити, що протягом усього терміну спостереження частка хворих із рекомендованим рівнем домашнього АТ була меншою за таку з цільовим офісним АТ. Як наслідок, на завершальному етапі дослідження в 22,5 % пацієнтів було визначено масковану неконтрольовану АГ, яка за сучасними даними асоціюється з вищим ризиком серцево-судинних подій ніж АГ з оптимальним контролем офісного і домашнього АТ [242]. Частота виявлення ефекту «білого халата» була відносно низькою – 5,3 %.

Такі результати підтверджують, що досягнення контролю домашнього АТ є складнішим завданням, ніж офісного [235]. До схожих висновків дійшли А. Sato та співавтори з аналізу даних обстеження 2435 хворих, котрих лікували с приводу АГ у закладах загальної практики у Японії та залучили до багатоцентрового обсерваційного дослідження I-HAT, в якому частка пацієнтів із маскованою неконтрольованою АГ складала 24,4 % [313].

Метааналіз R. Agarwal та співавторів довів, що застосування самостійного домашнього моніторування АТ для контролю ефективності антигіпертензивного лікування порівняно з оцінкою результатів лише під час візитів до лікаря дозволяє досягнути додаткового зниження САТ на -2.63 мм рт. ст. (95 % ДІ $-4.24 \dots -1.02$) та ДАТ – на -1.68 мм рт. ст. (95 % ДІ $-2.58 \dots -0.79$) [204]. За 6 місяців алгоритмізоване лікування спричинило зменшення як офісного так і домашнього АТ: САТ на -20.6 і -16.8 мм рт. ст. ($P < 0.05$), ДАТ – на -9.3 і -7.5 мм рт. ст. ($P > 0.05$) відповідно.

Такі результати в цілому узгоджуються з даними літератури. Так, у дослідженні FELT під дією комбінованої терапії лерканідипіном з еналаприлом впродовж 10 тижнів відбулося зниження САТ на -18.6 проти -11.7 , ДАТ – на -15.5 проти -7.6 мм рт. ст. [284]. У метааналізі 30 досліджень із залученням 6794 хворих проведеному J. Ishikawa та співавторами, зміни домашнього АТ під впливом антигіпертензивної терапії були на 20 %

меншими порівняно з такими офісного та складала $-15,2/-12,2$ мм рт. ст. для САТ і $-10,3/-8,0$ мм рт. ст для ДАТ [370].

У нашому аналізі величина домашніх САТ, ДАТ на початковому і завершальному етапах дослідження та їхні зміни під впливом антигіпертензивної терапії були прямо взаємопов'язані із такими офісного АТ, про що свідчить тісна статистично значуща кореляція усіх показників. Такі результати узгоджується із повідомленням F. Maguі та співавторів про кореляцію між величиною САТ і ДАТ визначених у клінічних та домашніх умовах в 51-го хворого з резистентною АГ ($r=0,63$; $r=0,57$; $P<0,05$) [371]. До схожого висновку дійшли J. Ishikawa та співавтори на підставі метааналізу 30 досліджень, за якими коефіцієнти кореляції між величинами зниження САТ і ДАТ, що спричинене лікуванням, склали відповідно 0,66 та 0,48 ($P<0,001$) [370].

У той же час у багатоцентровому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні FELT, результати якого були оприлюднені нещодавно (2015), G. Mancіа та співавтори виявили статистично значущу, але досить слабку кореляцію між вихідною величиною офісного і домашнього САТ і ДАТ ($r=0,35$; $r=0,13$; відповідно, $P<0,0001$) та їхніми змінами після 10-ти тижнів лікування ($r=0,37$; $r=0,45$; відповідно, $P<0,0001$) [284]. Слід, однак, зауважити, що автори цієї роботи включили до аналізу дані усіх пацієнтів, що залучили до дослідження, зокрема таких, кому призначали плацебо.

Щоденний самостійний контроль хворими АТ тричі вранці та ввечері впродовж 7 діб надає можливість оцінити варіабельність домашнього АТ день до дня та її зміни, що спричинені терапією. За останніми даними збільшення варіабельності домашнього АТ від дня до дня асоціюється із зростанням уражень органів-мішеней та ризиком серцево-судинної смертності у загальній популяції [270, 276, 278]. Проте, на сьогодні в дослідників немає однозначної думки щодо впливу медикаментозного лікування на зміну показників варіабельності домашнього АТ від дня до дня

у хворих на АГ та значущості таких змін. Так, Y. Matsui та співавтори за результатами порівняльного аналізу впливу комбінованої антигіпертензивної терапії, яка тривала 24 тижні, на величину офісного та поза офісного АТ, показники варіабельності домашнього АТ день до дня дійшли висновку, що, при зіставних змінах АТ, додавання до олмесартану БКК азелнідипіну асоціюється із більш виразним зниженням показників варіабельності АТ ніж додавання гідрохлоротіазиду [232]. Про можливість медикаментозного впливу на варіабельність домашнього АТ у пацієнтів після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки повідомляє також група дослідників на чолі з A.J.S. Webb (2011, 2014) [283, 372].

У нашому дослідженні був уперше вивчений тривалий вплив систематичної алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої медикаментозної комбінації на варіабельність домашнього АТ і ЧСС у 209 хворих з неускладненою АГ в умовах реальної клінічної практики. За нашими даними за 6 місяців лікування досягнення 180 (86,1 %) пацієнтами цільового рівня офісного та 142 (67,9 %) рекомендованого рівня домашнього АТ асоціювалося зі статистично значущим зниженням усіх показників варіабельності домашнього АТ, зокрема середніх величин SD і CV для САТ, ДАТ і ЧСС та VIM САТ.

Проте з аналізу розподілу пацієнтів за величиною SD домашнього САТ через 7 діб дослідження, впродовж яких усім хворим було призначено тільки фіксовану комбінацію, а рівні офісного та позаофісного АТ були зіставні, нами встановлено значущі відмінності у динаміці змін варіабельності домашнього АТ та ЧСС. У пацієнтів, у котрих величина цього показника на 7-й день була меншою за 8,5 мм рт. ст., зміни варіабельності АТ і ЧСС відбувалися значно повільніше та набули статистичної значущості тільки через 6 місяців. В той час, як у хворих із SD домашнього САТ $\geq 8,5$ мм рт. ст. статистично значуще зменшення усіх показників варіабельності встановлено вже через 1 місяць лікування.

При порівняльному аналізі динамічних змін показників варіабельності домашніх САТ та ДАТ у хворих, в яких їхні величини були більшими на початковому етапі лікування, вони залишалися такими впродовж усього періоду дослідження.

Дані щодо суттєвих індивідуальних відмінностей у змінах варіабельності домашнього АТ під впливом антигіпертензивних засобів у хворих з АГ, які ми отримали, можуть пояснити розбіжності у результатах попередніх досліджень, зокрема, дослідження FELT, оскільки варіабельність домашнього АТ у ньому оцінювали через 10 тижнів терапії, коли статистично значущі зміни її показників могли відбутися не у всіх пацієнтів [284]. До того ж, нами не знайдено відмінностей між хворими обох груп за основними демографічними і клінічними показниками, зокрема за величиною офісного та позаофісного АТ на початку дослідження та протягом його першого тижня, за винятком більшої частки курців та вищої величини офісної ЧСС у зазначені терміни у хворих із меншою варіабельністю АТ. За даними аналізу результатів дослідження FELT, вихідна офісна ЧСС хворих, що залучили до дослідження була досить високою і становила від $(77,1 \pm 9,9)$ до $(79,4 \pm 9,0)$ за 1 хв [373].

Коливання АТ, залежно від терміну визначення, можуть бути обумовлені різними фізіологічними факторами. Дуже короткострокові (від одного до другого серцевого циклу) та короткострокові (впродовж 24 годин) флуктуації АТ є, ймовірно, результатом взаємодії внутрішніх (вплив автономної нервової системи, артеріального барорефлексу, гуморальної регуляції) та зовнішніх і поведінкових чинників (денна активність, фази сну, положення тіла, емоційний стан людини) [374, 375, 376].

Зміни офісного АТ у хворого на АГ між візитами до лікаря (довгострокова або варіабельність АТ від візиту до візиту) певною мірою відображають адекватність контролю АТ, оскільки вони найбільше залежні від впливу антигіпертензивної терапії, прихильності пацієнта до лікування, помилок у визначенні АТ [282, 372].

Питання що до механізмів середньострокової варіабельності АТ за даними домашнього визначення на сьогодні залишається дискусійним. На думку деяких дослідників вона займає проміжне положення між коротко- та довгостроковою, оскільки визначається впродовж нетривалого періоду часу, коли фізіологічні параметри та режим лікування залишаються незмінними та, водночас, відображає вплив щоденної активності людини [377].

За результатами нещодавнього дослідження A.J.S. Webb та P.M. Rothwell (2014), у хворих після транзиторної ішемічної атаки та не фатального інсульту фізіологічні механізми варіабельності домашнього АТ від дня до дня подібні до таких, що обумовлюють коливання АТ між серцевими циклами, зокрема вплив автономної нервової системи та чутливість барорецепторів [372].

Феномен зростання варіабельності домашнього АТ у хворих, що лікують АГ порівняно із таким, що не отримують медикаментозного лікування встановлений в кількох дослідженнях [245, 272, 378]. Проте, дані щодо зв'язку між варіабельністю домашнього АТ на початку лікування та його результатами у літературі відсутні. У хворих, що ми їх залучили до дослідження, медикаментозне лікування стало дуже важливим чинником, який визначав рівень варіабельності АТ, особливо на його початку, коли відбулася зміна терапії в усіх пацієнтів.

Нами вперше встановлено зв'язок між величиною показників варіабельності домашнього АТ, динамікою домашніх САТ і ДАТ та досягненням їх рекомендованих рівнів у хворих з неускладненою АГ у процесі антигіпертензивного лікування, що змінюється згідно покрокового алгоритму.

Найсуттєвішою знахідкою став той факт, що менша варіабельність АТ протягом усього дослідження асоціювалася із вищим рівнем домашнього САТ, ДАТ, ПАТ і серАТ та нижчою частотою досягнення рекомендованого домашнього АТ при зіставній прихильності до лікування і більш інтенсивній терапевтичній інтервенції. Тобто, можна зробити припущення, що більш

виразні коливання АТ протягом 7 діб після призначення фіксованої медикаментозної комбінації відображали більшу виразність медикаментозного втручання.

На особливу увагу заслуговує гірші результати щодо зниження домашнього ПАТ у хворих із меншою варіабельністю домашнього АТ на початковому етапі лікування порівняно із такими з високою. ПАТ є значущим незалежним предиктором серцево-судинного ризику, а його збільшення – маркером зростання жорсткості артерій [379]. Можна зробити припущення, що більша судинною жорсткість є одним з чинників, що обумовлює меншу ефективність лікування хворих із меншою початковою варіабельністю домашнього АТ.

Результати, що ми їх отримали, не збігаються з даними інших дослідників, щодо збільшення варіабельності АТ у разі підвищення судинної жорсткості [379]. Проте в єдиному дослідженні з вивчення зв'язку між змінами домашнього АТ і його варіабельності та швидкістю поширення пульсової хвилі під впливом різних антигіпертензивних засобів, середня величина АТ у групах з різною кінцевою варіабельністю АТ була зіставною протягом 24 тижнів спостереження [232]. Результати, що ми їх отримали, свідчать про різну величину АТ впродовж усього терміну лікування у хворих з різною вихідною варіабельністю АТ та, відповідно, дозволяють припустити, що на початковому етапі антигіпертензивної терапії саме її вплив на коливання АТ є визначальним. До того ж у роботі Y. Matsui та співавторів варіабельність домашнього АТ визначали тільки за даними SD [232].

На думку експертів, для незалежної її оцінки необхідно застосовувати такі показники, як VIM, що не корелює з рівнем АТ, та CV [380]. Ймовірним поясненням результатів, що ми їх отримали, може бути відомий факт зростання симпатoadренолової активності у перші дні призначення або інтенсифікації антигіпертензивного лікування, обумовлений активацією артеріального барорефлексу у відповідь на зниження АТ, яке у свою чергу

спричиняє зростання варіабельності АТ [381]. Логічно припустити, що в пацієнтів з вищою вихідною активністю симпатoadреналової системи, свідченням якої слугує більша вихідна ЧСС у хворих 2-ї групи, таке зростання було менш виражене. Наші дані дозволяють стверджувати про можливість зв'язку між вищою варіабельністю АТ у перші 7 діб після призначення фіксованої медикаментозної комбінації і більш значною ефективністю терапевтичної інтервенції за 6 місяців алгоритмізованого лікування.

Наші результати можуть частково пояснити розбіжності у результатах досліджень щодо прогностичного значення варіабельності домашнього АТ. Так, за даними популяційних досліджень Ohasama study та Finn-Home study, варіабельність домашнього АТ була незалежним від рівня АТ предиктором ризику інсульту, загальної смертності та смерті від серцево-судинних причин [270, 273]. В той час, як бельгійські дослідники на чолі з R. Schutte спростовують такі висновки [272]. До зазначених досліджень залучали осіб із загальної популяції із АГ або без неї без урахування особливостей застосування антигіпертензивних засобів та ефективності контролю офісного та позаофісного АТ.

Наші дані свідчать, що оцінка показників варіабельності потребує врахування не тільки їх абсолютної величини, а також багатьох чинників, що можуть на неї вплинути, зокрема факту призначення антигіпертензивної терапії та часу, що минув після її зміни.

Домашнє моніторування АТ надає змогу діагностувати феномен маскованої неконтрольованої АГ, що за даними літератури притаманний принаймні 30-40 % пацієнтам, які отримують антигіпертензивне лікування, та асоціюється із більшим серцево-судинним ризиком порівняно із нормотензивним станом, тобто відповідністю величин офісного і позаофісного АТ рекомендованим рівням [242, 257]. Дані щодо взаємозв'язків між варіабельністю АТ та МНГ дуже обмежені. Так, С. Cacciolati та співавтори повідомляють про зростання величини показників

варіабельності домашнього АТ в літніх (≥ 73 років) осіб із маскованою АГ, що встановлена за даними моніторингу домашнього АТ, порівняно із такими з контрольованим офісним і домашнім АТ [245]. У нашому дослідженні менша вихідна варіабельність домашнього АТ асоціювалася із більшою кількістю випадків МНГ на його завершальному етапі.

Привертає увагу, що її частота серед пацієнтів із цільовим офісним АТ в групі з більшою вихідною варіабельністю АТ впродовж 6 місяців алгоритмізованого лікування статистично значуще зменшилася, у той час, як у 2-й групі не змінилася. На відміну від дослідження С. Cacciolati та співавторів, до якого залучали літніх осіб з АГ або без неї з загальної популяції, наші пацієнти були молодші за 75 років. А за даними літератури, старший вік асоціюється з більшою варіабельністю АТ [277, 382].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що самостійне вимірювання АТ у домашніх умовах не тільки дозволяє здійснювати більш ретельний контроль за його рівнем та ефективністю лікування АГ, а і є прийнятним методом визначення варіабельності АТ. Наші дані також продемонстрували, що гетерогенність цього феномена у хворих з АГ на тлі призначення антигіпертензивного заслуговує на особливу увагу дослідників.

Беззаперечною перевагою контролю позаофісного АТ разом з офісним є можливість виявляти групи пацієнтів з маскованою АГ та АГ «білого халата». Поширеність цих станів варіює залежно від контингенту осіб, що обстежують, методу контролю АТ (ДМАТ або самостійне домашнє вимірювання) та застосування/незастосування антигіпертензивної терапії. Так, за даними, що отримані переважно за допомогою однократного визначення позаофісного АТ, масковану АГ виявляли в 8,5–15,8 % осіб у загальній популяції [383, 384] та в 30,5–42,5 % хворих з цільовим рівнем офісного АТ, з тих кому призначено антигіпертензивну терапію [238, 243].

У нашому дослідженні за результатами систематичного контролю домашнього АТ із застосуванням стандартизованих осцилометричних приладів масковану неконтрольовану АГ через 1 місяць алгоритмізованого

лікування було виявлено в 16,6 % із усіх пацієнтів, що ми залучили до дослідження, або в 37,8 % хворих з цільовим офісним АТ. Через 1 місяць лікування у нашому дослідженні до групи пацієнтів з неконтрольованою АГ, тобто з рівнем офісного та домашнього АТ, що перевищував терапевтичні цілі, належали 52,3 % пацієнтів. За результатами порівняльного аналізу клінічних даних саме ця група хворих відрізнялася вищим, порівняно з пацієнтами інших груп, рівнем вихідних АТ та ЧСС, більшою частотою виявлення ІХС та ЦД 2-го типу, що узгоджується із даними епідеміологічних досліджень [242].

Наші результати підтверджують думку, що однією з ймовірних причин субоптимальних результатів лікування в зазначеній категорії хворих можуть бути ті ж самі чинники, що сприяють зростанню серцево-судинного ризику. Так, впродовж усього періоду спостереження, рівні офісного і домашнього АТ в них залишалися вищими, а частота досягнення терапевтичних цілей меншою, ніж у хворих з іншими фенотипами АГ через 1 місяць лікування. За підсумками 6 місяців алгоритмізованого лікування одночасний контроль офісного і домашнього АТ, попри більш інтенсивне антигіпертензивну терапію та зіставні рівні прихильності до лікування, встановлений менш ніж в половини хворих цієї групи порівняно з 62–84 % в інших 3 групах.

Серед чинників, що асоціюються із маскованою АГ називають похилий вік [245], ЦД [242], ХХН [385], куріння [249], зловживання алкоголем [386], ментальний стрес [247]. Однак, у нещодавньому систематичному огляді та метааналізі J.P. Sheppard та співавторів (2015), що присвячений вивченню впливу 60 різних чинників на відмінності між офісним та позаофісним АТ у різних популяціях, за результатами аналізу даних 70 досліджень із залученням 86 167 осіб, предикторами маскованої АГ визнані чоловіча стать, величина ІМТ та рівень САТ і куріння [253]. Згідно із нашими даними, пацієнти, в яких через місяць лікування була визначена маскована неконтрольована АГ, статистично значуще відрізнялися від пацієнтів із

цільовим рівнем офісного АТ та домашнім АТ $\leq 135/85$ мм рт. ст. тільки більшою часткою чоловіків у групі.

Слід зауважити, що в групі пацієнтів, в яких попри 1 місяць антигіпертензивної терапії виявлена маскована неконтрольована АГ порівняно із хворими із контрольованими офісним і домашнім АТ на тому ж етапі дослідження, впродовж усього терміну спостереження при зіставній прихильності до лікування результати терапії щодо зниження величини домашнього АТ і частоти досягнення його рекомендованого рівня ($<135/85$ мм рт. ст.) залишалися статистично значуще гіршими. Одним з пояснень цього факту може бути висока активність СНС, що за даними літератури притаманна пацієнтам із маскованою АГ [381, 387, 388, 389].

За даними літератури для хворих із маскованою АГ, що не лікуються, ймовірність розвитку стійкої АГ значно перевищує таку в пацієнтів з оптимальним контролем офісного і позаофісного АТ [261, 390]. Дані літератури, стосовно прогресування статусу АГ, в пацієнтів, котрим призначено антигіпертензивну терапію обмежені. Так, С. Сассіолаті та співавтори повідомляють, що маскована неконтрольована АГ у літніх хворих, що лікувалися, також асоціювалася зі зростанням ризику прогресування АГ впродовж року, проте меншим, ніж в осіб, яким терапію призначено не було [391].

Наше дослідження продемонструвало, що через 6 місяців застосування алгоритмізованої антигіпертензивної терапії частка хворих із підвищеними рівнями домашнього та офісного АТ, тобто з неконтрольованою АГ, не перевищувала 6 %, що може бути свідченням ефективності алгоритмізованого підходу до антигіпертензивного лікування в пацієнтів з неускладненою АГ.

На думку деяких дослідників, маскована АГ у пацієнтів, яким не призначена антигіпертензивна терапія, є досить стійким явищем з високим рівнем відтворюваності, як за даними домашнього вимірювання АТ, так і за результатами добового ДМАТ [260, 392, 393]. Наші результати

демонструють, що стійке підвищення позаофісного АТ, при нормальному рівні офісного, притаманне й хворим, що лікуються. На завершальному етапі дослідження маскована неконтрольована АГ зберігалася більш ніж в кожного 5-го пацієнта, з тих в кого її було діагностовано через 1 місяць лікування, тобто із частотою, зіставною із такою в групі пацієнтів, в котрих через 1 місяць лікування була виявлена неконтрольована АГ.

Оскільки за наявними рекомендаціями призначення антигіпертензивної терапії відбувається за рівнем офісного АТ, частота застосування максимальної дози фіксованої комбінації, а також додавання до терапії 3-го та 4-го препарату в пацієнтів із маскованою АГ не відрізнялася статистично значуще від такої в нормотензивних хворих. Результати нашого дослідження свідчать на користь того, що дані домашнього вимірювання АТ слід брати до уваги при прийнятті рішення щодо необхідності інтенсифікації медикаментозної терапії в таких пацієнтів.

Нами встановлено статистично значуще зростання частоти маскованої неконтрольованої АГ серед пацієнтів з неускладненою АГ, через 1 місяць алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації порівняно з його рівнем на 7-й день лікування з 10,3 до 16,8 % ($P < 0,05$), яка у подальшому суттєво не змінилася та становила на завершальному етапі дослідження 18,6 % від загального числа пацієнтів. За даними нечисленних літературних джерел у реальній клінічній практиці не менш ніж в третини пацієнтів домашній АТ перевищує рекомендовані рівні попри досягнення контролю офісного [242, 243, 244]. Наше дослідження довело, що запропонований алгоритм лікування не тільки надає змогу за 6 місяців досягти терапевтичної мети, щодо цільового рівня офісного АТ в близько 80 % хворих, а й на 56,8 % зменшити серед них частку осіб із маскованою неконтрольованою АГ (з 51,6 % до 23,5 %; $P < 0,001$).

Результати, отримані нами, також свідчать про персистенцію маскованої неконтрольованої АГ в значного числа пацієнтів на тлі медикаментозного лікування. Упродовж усього періоду спостереження

зазначений фенотип АГ зберігався в близько третини пацієнтів з тих, в кого його було діагностовано на попередньому етапі. У половині випадків він конвертувався у контрольовану, у 7–17 % випадків – в неконтрольовану АГ та у 1,4–4,3 % – в АГ «білого халата». Наші дані узгоджуються з результатами дослідження К. Kario та співавторів (2014), за якими через 16 тижнів комбінованого антигіпертензивного лікування на базі олмесартану з 2238 пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ її знов було діагностовано за допомогою домашнього визначення АТ у 33,6 %, а контрольовану, неконтрольовану АГ і АГ «білого халата» у 45,7 %, 14,2 % і 6,5 % випадків відповідно [394]. Однак, слід зауважити, що на відміну від нашого, у зазначеному дослідженні для оцінки позаофісного АТ застосовували тільки величину домашнього САТ у ранішній час, а протокол визначення домашнього АТ не відповідав вимогам Європейського товариства з гіпертензії щодо тривалості періоду вимірювання (2 дні замість 7 вранці та увечері). Ми ж враховували як систолічний, так і діастолічний АТ, що визначені на підставі даних ранішніх та вечірніх вимірювань, отриманих впродовж 7 послідовних днів.

Однією з характерних особливостей, що була притаманна пацієнтам з маскованою неконтрольованою АГ, був відносно високий офісний АТ, який, хоча і сягав цільового рівня, але на усіх етапах лікування у 70–83 % випадків для САТ та у 25–33 % для ДАТ знаходився у межах так званого «високого нормального» (≥ 130 мм рт. ст. та ≥ 85 мм рт. ст. відповідно). Слід також зауважити, що впродовж шестимісячного терміну лікування офісні САТ і ДАТ в пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ статистично значуще перевищували такі в осіб із контрольованою АГ. Наші висновки узгоджуються із результатами досліджень А. Andalib та співавторів (2011) [395], J. Barochiner та співавторів (2013) [396] та J. Sobrino та співавторів (2011) [244], у яких маскована неконтрольована АГ асоціювалася із граничними рівнями офісного АТ. Однак, в усіх зазначених роботах фенотип АГ визначали одноразово за даними домашнього АТ або ДМАТ в пацієнтів,

котрі лікувалися за різними протоколами згідно рішення свого лікаря. Подібну асоціацію між рівнем офісного АТ та частотою виявлення маскованої АГ в осіб, яким не призначено антигіпертензивну терапію, встановили К. Asayama та співавтори у нещодавньому метааналізі (2014), за даними якого частка пацієнтів із таким фенотипом АГ серед нелікованих пацієнтів з оптимальним, нормальним та високим нормальним офісним АТ складала відповідно 5,0 %, 18,4 % та 30,3 % [397]. Наше дослідження продемонструвало, що зв'язок між відносно високим рівнем офісного АТ та частотою виявлення маскованої неконтрольованої АГ зберігається без істотних змін впродовж тривалого періоду систематичного лікування, алгоритм якого передбачав інтенсифікацію терапії тільки у разі неналежного контролю офісного АТ.

Отримані нами дані можуть слугувати аргументом на користь думки експертів, які припускають можливість зниження рекомендованої межі офісного САТ до 135 або навіть 130 мм рт. ст. в деяких категорій пацієнтів з неускладненою АГ але високим ризиком серцево-судинних подій [398, 399, 400], до якої здебільшого й належали хворі, що ми їх залучили до дослідження, згідно даних, наведених вище. Питання про необхідність обговорення актуальності діючих критеріїв ефективності антигіпертензивного лікування постало після оприлюднення результатів рандомізованого контрольованого відкритого дослідження SPRINT (2015), за якими зниження САТ нижче 140 мм рт. ст. у хворих на АГ без супутнього ЦД надає змогу покращити прогноз щодо розвитку серцево-судинних подій але, у разі зниження нижче 120 мм рт. ст., спричиняє зростання небажаних побічних ефектів лікування [401]. З цього приводу голова освітнього комітету Європейського товариства з гіпертензії G. Mancini на конгресі Європейського товариства кардіологів 2016 р. висловив думку, що для певних груп пацієнтів з АГ оптимальний рівень офісного АТ може знаходитися у межах 120–135 мм рт. ст. [398]. З огляду на результати дослідження SPRINT та дані метааналізу С. Thomopoulos та співавторів

(2016) [402] голова Європейського товариства з гіпертензії E.A. Rosei також закликає до дискусії щодо чинних на сьогодні терапевтичних цілей антигіпертензивного лікування та до ініціювання нових досліджень, спрямованих на виявлення контингенту хворих, які б могли мати додаткові переваги від інтенсивнішого зниження АТ [399]. Можна припустити, що особи із персистенцією маскованої неконтрольованої АГ на тлі антигіпертензивної терапії, ймовірно, ї є однією з таких груп хворих, оскільки саме маскована неконтрольована АГ на попередньому етапі лікування та величина офісного САТ понад 130 рт. ст. та ДАТ понад 85 рт. ст. за даними багатфакторного регресійного аналізу були детермінантами повторного виявлення цього фенотипу АГ в нашому дослідженні.

Включення інших чинників, що за даними попередніх досліджень асоціювалися із маскованою або маскованою неконтрольованою АГ [243, 244], у багатовимірну лінійну модель дозволило виявити зв'язок між чоловічою статтю та маскованою неконтрольованою АГ у разі виявлення останньої на початковому етапі лікування (7-й день), що збігається із результатами інших науковців [243, 244, 395]. Проте такий зв'язок був відсутнім у подальшому. Нами також не встановлено впливу інших чинників серцево-судинного ризику, таких як ЦД, ожиріння та куріння, на якість контролю домашнього АТ у пацієнтів з цільовим рівнем офісного на відміну від даних іспанського дослідження з вивчення поширення маскованою неконтрольованою АГ та її предикторів [243]. Про схожі з нашими результати аналізу чинників, що асоціюються із маскованою неконтрольованою АГ, а саме відсутність попереднього ССЗ та граничні рівні офісного АТ, повідомляють J. Sobrino та співавтори [244]. Слід, однак, зауважити, що, як вже було вказано раніше, в жодній з цих робіт не проводили систематичне багаторазове визначення позаофісного АТ та чинників, що на нього впливали, на подальших етапах лікування, на відміну від нашого дослідження. Не знайдену нами асоціацію між ожирінням та маскованою неконтрольованою АГ можна, на нашу думку, пояснити тим, що

в більшості наших пацієнтів величина ІМТ, що у середньому дорівнював $(30,3 \pm 4,4)$ кг/м², перевищувала 25 кг/м², а в 45 % з них – 30 кг/м².

У нашому дослідженні вперше оцінено діагностичні можливості офісного і домашнього АТ у зіставленні з даними ДМАТ АТ, як референтного методу, щодо визначення ефективності систематичної алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою АГ у реальній клінічній практиці. Середні величини АТ за даними офісного і домашнього АТ на завершальному етапі дослідження були зіставними між собою та добре корелювали із показниками АТ, що отримані за допомогою ДМАТ.

Досягнення цільового рівня офісного АТ є на сьогодні основною терапевтичною метою лікування пацієнтів з АГ. Проте, наші дані дозволяють припустити, що контроль тільки офісного АТ, не забезпечує належної інформації щодо ефективності антигіпертензивної терапії. Досягнення цільового офісного АТ супроводжувалося оптимальним контролем АТ за результатами ДМАТ в 57,6 % випадків, за даними моніторингу в денний час – у 66,3 % із низьким ступенем узгодження між двома методами оцінки АТ ($k=0,23$; 95 % ДІ 0,10–0,40 і 0,34; 95 % ДІ 0,15–0,53 відповідно). Наші висновки збігаються із результатами дослідження S. Reino-González та співавторів, за якими контроль ефективності антигіпертензивного лікування не може базуватися тільки на даних офісного визначення АТ, оскільки в 137 пацієнтів з АГ, котрих вони лікували у клініці загальної практики, зазначені показники його узгодження з результатами ДМАТ дорівнювали 64,2 % та 0,311 ($P=0,0001$) [198].

Наші результати свідчать, що застосування домашнього АТ у поєднанні з офісним для контролю ефективності лікування в пацієнтів з АГ, може надати додаткові діагностичні можливості. Досягнення рекомендованого рівня домашнього АТ в пацієнтів, що ми їх залучили до дослідження, асоціювалося з оптимальними результатами лікування за даними ДМАТ упродовж усієї доби в 72,8 %, а за даними моніторингу в

денний час – в 79,3 % випадків, коефіцієнт к Коена складав відповідно 0,42 (95 % ДІ 0,21–0,63) і 0,56 (95 % ДІ 0,36–0,76), що свідчить про прийнятну для рутинної клінічної практики помірний ступінь узгодження результатів визначення АТ із «еталонною» методикою. Нечисленні наукові роботи з висвітлення відповідності різних методів визначення АТ здебільшого присвячені аналізу їхньої діагностичної цінності для первинної діагностики АГ [319]. До поодиноких досліджень з визначення найбільш виправданого підходу до контролю результатів антигіпертензивної терапії поза офісом залучали специфічні когорти пацієнтів, зокрема хворих з потребою у гемодіалізі та пацієнтів із ЦД, та застосовували різні методики визначення домашнього АТ, яки, на відміну від протоколу нашого дослідження, не завжди відповідали сучасним рекомендаціям [80, 201]. До того ж, результати досліджень досить суперечливі. Так, наші висновки частково узгоджуються із такими системного огляду G.S. Stergiou та співавторів про високу специфічність та негативну передбачувальну цінність, проте дещо меншу чутливість та позитивну передбачувальну цінність домашнього АТ порівняно з ДМАТ [227]. У разі первинного виявлення АГ, за повідомленням D. Nunan та співавторів, домашнє визначення АТ у зіставленні з ДМАТ відрізнялося високою чутливістю (93,6 %; 95 % ДІ 87,2–97,4 %) та негативною передбачувальною цінністю (87,3; 95 % ДІ 75,5–94,7), але нижчою специфічністю (51,1 %; 95 % ДІ 40,5–61,5 %) та позитивною передбачувальною цінністю (68,9; 95 % ДІ 60,8–76,3) [233]. Частота збігу результатів між методами визначення АТ та величина коефіцієнта к Коена у цьому дослідженні склали відповідно 73,9 % і 0,46 (95 % ДІ 0,33–0,59) [233].

Важливим фактом, встановленим в нашому дослідженні, є досить висока, попри 6 місяців антигіпертензивного лікування, поширеність маскованої неконтрольованої АГ, котра наражає пацієнтів на ризик розвитку фатальних серцево-судинних події зіставний із таким в осіб з неконтрольованою АГ (27,2–38 % від загального числа пацієнтів за даними

різних методів визначення) [242]. Частка пацієнтів з проявами ефекту «білого халата», навпаки, була дуже незначною і складала від 3,3 до 5,4 %. Слід зауважити, що частота виявлення обох феноменів за даними різних методів їхнього визначення суттєво не відрізнялася. Зіставлення діагностичних можливостей домашнього АТ з даними ДМАТ продемонструвало відмінності у їх узгодження між собою щодо розподілу пацієнтів за фенотипами АГ. Ступінь узгодження був помірним щодо діагностики маскованої неконтрольованої АГ, дещо кращою щодо підтвердження контрольованої АГ та ефекту «білого халата» але дуже високою стосовно виявлення неконтрольованої АГ. Про подібні результати в пацієнтів, котрим призначено або не призначено антигіпертензивну терапію повідомляють E.G. Nasothimiou та співавтори [403]. Проте в зазначеному дослідженні у якості референтного методу застосовували ДМАТ тільки в денний час та був відсутній єдиний протокол лікування пацієнтів. У нещодавно опублікованій роботі Y-Y. Kang та співавторів діагноз заснований на домашньому вимірюванні АТ в пацієнтів, котрих лікували від АГ за загальноприйнятими рекомендаціями за вибором лікаря, збігався з результатами ДМАТ в разі маскованої неконтрольованої АГ в 84 % випадків ($k=0,45$; $P<0,001$), у ефекту АГ «білого халата» – у 82 % ($k=0,41$; $P<0,001$) і у разі неконтрольованої АГ – у 82 % випадків ($k=0,58$; $P<0,001$) [404]. У той же час, за даними L. Zhang та співавторів, ідентифікація фенотипу АГ за допомогою домашнього визначення АТ порівняно з денним монітуванням у осіб, котрі не лікувалися раніше, обумовлює некоректну діагностику у разі маскованої АГ в 29.4 %, а у разі неконтрольованої АГ – у 19,7 % випадків [405].

Особливо важливим, на нашу думку є виявлена нами розбіжність між результатами діагностики маскованої неконтрольованої АГ за допомогою різних методів вимірювання позаофісного АТ в пацієнтів, що отримують систематичну антигіпертензивну терапію за встановленим алгоритмом. Діагностична точність, яка становить 73,9 – 82,6 %, свідчить, що жоден з них не забезпечує вичерпну діагностику цього феномену та у разі застосування

тільки одного з методів певна частка пацієнтів з маскованою неконтрольованою АГ залишається поза увагою лікаря. Аргументом на користь такого твердження можуть також слугувати данні аналізу із зіставлення абсолютних величин офісного і домашнього АТ та даних ДМАТ за методом Бланда – Альтмана про їх неповну відповідність один одному. Попри досить тісну кореляцію величин домашнього АТ із добовим та денним та відсутність статистично значущих відмінностей між ними, вони є взаємодоповнюючими, а не ідентичними або взаємозамінними методиками визначення позаофісного АТ. ДМАТ відображає денний профіль АТ упродовж доби на тлі щоденної активності, зокрема фізичної. В той час як домашній АТ забезпечує інформацію щодо величини АТ у стані спокою у фіксовані періоди часу протягом кількох днів (у нашому дослідженні вранці та увечері протягом 7 днів). З такою думкою погоджуються і автори інших досліджень [403, 404, 406]. До того ж, за даними А. Нага та співавторів, клінічна значущість цих двох методів визначення позаофісного АТ як предикторів ураження органів-мішеней є різною для різних органів [407]. Можна припустити, що пацієнти з маскованою неконтрольованою АГ за даними домашнього визначення АТ є саме тією цільовою групою, в котрій застосування ДМАТ для контролю ефективності лікування найбільш виправдане і інформативне.

У нашому дослідженні в умовах реальної клінічної практики продемонстровано діагностичну спроможність режимів визначення домашнього АТ, які вирізнялися між собою за кількістю днів його вимірювання, щодо контролю ефективності систематичної антигіпертензивної терапії, алгоритм призначення якої передбачав застосування додаткових медикаментозних засобів у разі недостигнення цільового офісного АТ. Відомо, що зі збільшенням тривалості періоду самостійного визначення АТ у домашніх умовах зростає відтворюваність результатів та їх прогностична цінність. Так, за даними фінського епідеміологічного дослідження Finn-Home Study із залученням більше 2000

осіб із загальної популяції 7 діб є бажаним, а 3 дні мінімальним періодом визначення домашнього АТ для оцінки загального серцево-судинного ризику [408]. Проте автори цього дослідження дійшли висновку, що семиденний період вимірювання надає ціннішу прогностичну інформацію ніж триденний навіть за однакової кількості вимірювань АТ. На таких відомостях, ймовірно, заснована думка експертів, що величину домашнього АТ слід визначати, як середнє з даних його двократних вимірювань вранці та увечері краще протягом 7-ми послідовних днів із вилученням даних 1-го дня, проте у різних рекомендаціях згадують також триденну та п'ятиденну тривалість періоду контролю АТ як припустиму [60, 80].

Отримані нами результати доводять, що у цілому, п'ятиденний період вимірювання надає лікарю діагностичні можливості для оцінки рівня домашнього АТ і визначення фенотипу АГ дуже наближені до таких семиденного. Слід зауважити, що на початку лікування середні величини домашніх САТ і ДАТ збільшувалися у разі скорочення режимів їхнього визначення, що підтверджує вже відомий факт, встановлений при вивченні впливу періоду вимірювання домашнього АТ на оцінку його рівня в пацієнтів з АГ, котрим призначено антигіпертензивну терапію [227]. Однак, такі дані були отримані на підставі тільки однієї серії вимірювань при нетривалому спостереженні. За нашими результатами, на подальших етапах дослідження у разі систематичного контролю домашнього АТ разом зі зниженням його рівня відмінності між різними за тривалістю режимами вимірювання нівелювалися. Узгодження між величиною домашніх САТ і ДАТ, що визначені на підставі п'ятиденного та семиденного вимірювання, за величиною коефіцієнта Ліна виявилось значущим, що пропонують вважати прийнятним для використання методу із дослідницькою метою та у лікувальній практиці, однак, у останньому випадку, з певними обмеженнями у разі прийняття особливо важливих клінічних рішень [302, 303, 304, 409]. Помірний ступінь узгодження з результатів триденного вимірювання АТ із такими «еталонного» семиденного інтерпретується як можливість його

застосування у наукових дослідженнях та, з обережністю, для впровадження у клінічну роботу [302, 303, 304, 409].

Оптимальну тривалість визначення АТ у домашніх умовах вивчали здебільшого з метою первинної діагностики АГ та її фенотипів, а також прогнозування серцево-судинних подій в загальній популяції [233, 408, 410, 411]. Наші результати певною мірою узгоджуються з висновками D. Nunan та співавторів (2015), які порівняли ефективність семиденного та п'ятиденного режиму вимірювання домашнього АТ для первинної діагностики АГ з використанням ДМАТ у якості референтного методу та дійшли висновку, що чутливість, специфічність, позитивна та негативна прогностична цінність останнього не поступається таким семиденного «еталону», а узгодження з даними ДМАТ в денний період за величиною коефіцієнта к Коена є навіть кращою: 0,46 (95 % ДІ 0,33–0,59) та 0,48 (95 % ДІ 0,35–0,61) [233]. Корейські дослідники на чолі з J. Kim повідомляють про прийнятність як семиденної, так і п'яти- та триденної тривалості періоду вимірювання АТ для виявлення АГ у загальній популяції, однак, у останньому випадку порогова величина домашнього АТ для встановлення діагнозу АГ має бути нижчою ніж у разі тривалішого терміну [411], що знайшло підтвердження у наших даних стосовно гіршого узгодження із семиденним «еталоном» величини домашніх САТ і ДАТ, у разі їх вимірювання протягом трьох днів, порівняно з п'ятьма, в пацієнтів, котрі лікуються.

Відомості щодо впливу тривалості вимірювання АТ у домашніх умовах на якість контролю результатів систематичного антигіпертензивного лікування у літературі дуже обмежені. Так, за даними A. Ntineri та співавторів (2015), у пацієнтів, які не отримували лікування, результати триденного і семиденного режимів вимірювання домашнього АТ однаково добре узгоджуються з результатами ДМАТ, в той час у хворих, котрим антигіпертензивну терапію було призначено, зменшення кількості днів вимірювання до 3 дещо погіршує точність діагностики фенотипу АГ, проте, автори все ж вважають її прийнятною для клінічного застосування [412]. У

нашому дослідженні триденний режим вимірювання АТ продемонстрував досить високий ступінь узгодження з семиденним щодо діагностики фенотипів АГ, але вона була гіршою порівняно із такою п'ятиденного режиму, особливо на початковому етапі лікування.

Слід зауважити, що певним обмеженням нашого дослідження є відсутність референтного методу, яким у більшості досліджень є ДМАТ. Проте діагностичну і прогностичну цінність рівня домашнього АТ, що визначений протягом 7 днів, у жодному дослідженні не ставлять під сумнів. Правила вимірювання домашнього АТ передбачають, що воно відбувається завжди у стані спокою у положенні сидячи приблизно в один і той самий час. ДМАТ у різних положеннях тіла та під час денної фізичної активності. Тому ДМАТ і самостійне вимірювання АТ у домашніх умовах наразі розглядаються не стільки як конкурентні, а саме, як компліментарні методики оцінки амбулаторного АТ, результати яких не можуть бути повністю тотожні. Так, у своєму дослідженні M-R.A. Hänninen та співавтори, які обстежили 261 пацієнта з загальної популяції, виявили масковану АГ в 10,6 і 11,4 % з них за даними домашнього і ДМАТ відповідно, але тільки в 59 % випадків діагноз було підтверджено обома методами, тобто різні методи оцінки позаофісного АТ дозволили виявити схожі, але не ідентичні групи осіб із зазначеним фенотипом АГ [406].

У нашому дослідженні у реальній клінічній практиці продемонстровано діагностичні можливості триденного, п'ятиденного та семиденного режимів визначення домашнього АТ у разі включення або не включення вимірювань 1-го дня при тривалому спостереженні за пацієнтами з АГ, котрим призначено алгоритмізовану антигіпертензивну терапію, щодо оцінки її ефективності. За нашими даними включення 1-го дня вимірювань домашнього АТ спричиняє найбільший вплив на розрахунок його середньої величини на початку лікування незалежно від тривалості періоду вимірювання АТ, про що свідчать зокрема статистично значущі відмінності між середніми величинами САТ і ДАТ, що визначені у 1-й день та у різні за

тривалістю періоди з включенням або не включенням вимірювань 1-го дня впродовж 1-го тижня після призначення фіксованої комбінації, коли відбувалися найбільш активні зміни рівня АТ. На подальших етапах дослідження показники АТ, отримані із застосуванням різних режимів вимірювання АТ були зіставними

Вплив врахування результатів вимірювання 1-го дня на узгодження між величинами АТ за даними коефіцієнта Ліна в нашому дослідженні залежав зокрема від кількості днів, у які проводили оцінку домашнього АТ. На всіх етапах лікування вона була найсильнішою в разі визначення АТ із застосуванням даних 7 послідовних днів та погіршувалася, якщо їхню кількість зменшували до 3, хоча і залишалася досить значущою, тобто на такому рівні, котрий пропонують вважати прийнятним для застосування із дослідницькою метою та, з певними обмеженнями у разі прийняття особливо важливих клінічних рішень, у лікувальній практиці [409].

Подібний зв'язок між тривалістю періоду вимірювання АТ та значенням даних 1-го дня був нами виявлений також при аналізі діагностичної спроможності різних режимів визначення домашнього АТ щодо досягнення його рекомендованого рівня та діагностиці фенотипів АГ. Найбільшими були зміни у їх визначенні після додавання даних АТ, отриманих у 1-й день, у разі триденного періоду вимірювання. На узгодження результатів щодо розподілу пацієнтів за фенотипами АГ в разі 7 або 5 днів вимірювання, врахування або не врахування даних 1-го дня суттєво не вплинуло. Схожі відомості опубліковані D. Nunan та співавторів (2015), за чийм висновком додавання до загальної кількості вимірювань даних 1 з 5 або 7 днів не погіршує діагностичну точність домашнього АТ, як методу первинної діагностики АГ [233]. Можна припустити, що у разі застосування семиденного або п'ятиденного домашнього контролю АТ вплив вимірювань одного дня, який становить 20 % або 14,3 % від їхньої загальної кількості, є меншим, на відміну від триденного, при котрому у 1-й день здійснюється до третини усіх визначень АТ. Таку ж думку висловлюють G.S. Stergiou та A.

Ntineri (2015), однак додають при тому, що для практичної роботи відмінності у рекомендаціях щодо врахування або неврахування даних 1-го дня вимірювань при різній тривалості періоду оцінки домашнього АТ навряд чи будуть прийнятними [227].

Результати нашого дослідження, щодо флуктуацій домашнього АТ у окремі дні його вимірювання не підтверджує думку про суттєву нестабільність даних 1-го дня його визначення порівняно із наступними 6-ю днями. Найбільш виразні інтраіндивідуальні коливання величини АТ були відзначені впродовж 1-го тижня терапії, однак через 6 місяців відбулося їх статистично значуще зменшення, зокрема при порівнянні між собою величин показників за даними кожного дня визначення. Слід зазначити, що в початковій серії вимірювань величина SD домашніх САТ і ДАТ у 1-й день вимірювання перевищувала таку у 7-й, але не була найбільшою. Через 1 місяць та у подальші терміни спостереження величина зазначеного показника від дня до дня суттєво не змінювалася.

Колівання АТ можуть бути спричинені низкою чинників, зокрема загальним трендом до зниження АТ, недоліками та артефактами пов'язаними із недотриманням методики вимірювання, а також власне варіабельністю АТ [275, 382]. Можна припустити, що у разі регулярного самостійного контролю АТ у домашніх умовах пацієнт набуває навичок його вимірювання що позитивно відображається на відтворюваності результатів. За висновками R.E Warren, та співавторів (2011) відтворюваність домашнього АТ, яку вони визначали за величиною коефіцієнта варіації, погіршувалася у разі значної перерви між серіями вимірювань, що не узгоджується із нашими результатами, оскільки проміжок між останніми двома серіями вимірювань складав 3 місяці [211]. Проте, вони обстежували осіб як з АГ так і без неї, котрим не було призначено антигіпертензивного лікування, на відміну від нашого дослідження, у котрому алгоритмізована терапія, що передбачала інтенсифікацію медикаментозної інтервенції у разі недосягнення цільового офісного АТ, обумовила статистичне значуще зниження величин як офісного

так і позаофісного АТ у пацієнтів. На завершальному етапі дослідження терапевтичної цілі досягнуто у більш ніж 80 % пацієнтів, а одним із позитивних ефектів лікування могло стати зменшення варіабельності домашнього АТ від дня до дня. Феномен варіабельності домашнього АТ та її зменшення під впливом антигіпертензивної терапії впродовж перших тижнів застосування медикаментозних засобів та у подальшому встановлено у низці досліджень [380]. Результати нашого дослідження свідчать, що для визначення оптимального для прийняття важливих клінічних рішень режиму вимірювання домашнього АТ в пацієнтів з АГ, котрі лікуються, слід брати до уваги не тільки факт призначення антигіпертензивної терапії, а також термін, який минув від її початку.

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 ймовірної 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 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що супроводжувалося зниженням домашнього АТ понад 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 в 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 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 ніж 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 діб 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 діб 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 трьох 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 трьох 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 діб, 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 інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту, 2-й – титрування його дози до максимальної переносної, 3-й – послідовне додавання за потребою індапаміду, 4-й – спіронолактону, 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 діб та обчислювати середню величину з усіх вимірювань за виключенням даних, отриманих у 1-шу добу. На подальших етапах лікування тривалість періоду вимірювання може бути скорочена до 5 діб. Скорочення періоду вимірювання до 3 діб 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 діб, 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.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control : the atlas on cardiovascular disease prevention and control / [ed.: Sh. Mendis, P. Puska, B. Norrving] ; World Health Organization, [et al.]. – Geneva : WHO, 2011. – 164 p.
2. Our time: a call to save preventable deaths from cardiovascular disease (heart disease and stroke) / S. C. Smith, A. Collins, R. Ferrari [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60. – P. 2343–2348.
3. Global Hearts Initiative : (Global Hearts Initiative Brochure) [Електронний ресурс] / WHO, the United States Centers for Disease Control and Prevention. – Geneva : WHO, 2016. – 8 p. – Режим доступу : http://www.who.int/cardiovascular_diseases/global-hearts/GHI_Brochure.pdf?ua=1
4. Bloom D. E. From Burden to “Best Buys”: Reducing the Economic Impact of Non-Communicable Diseases in Low- and Middle-Income Countries: a Report of by the World Economic Forum and the Harvard School of Public Health / D. E. Bloom, D. Chisholm, E. Jané-Llopis. – Geneva : WHO, 2011. – 12 p.
5. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналіт.-статист. посіб. / під ред. : В. М. Коваленка, В. М. Корнацького ; ННЦ "Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска". – К. : Коломіцин В. Ю., 2014. – С. 230.
6. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 380. – P. 2224–2260.
7. Lawes C. M. Global burden of blood pressure-related disease 2001/ C. M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers // Lancet. – 2008. – № 371. – Vol. 1513–1518.

8. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy and policy issues: a report from the American College of Cardiology / L. J. Laslett, P. Alagona, B.A. Clark [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60 (S). – P. S1–S49.
9. European cardiovascular disease statistics 2012 / Nichols M., Townsend N., Scarborough P. [et al.] // European Heart Network, European Society of Cardiology. – Brussels : Sophia Antipolis, 2013. – 127 p. – Режим доступа : <http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/1436>.
10. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin; A. S. Go [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. e29–e322.
11. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control / P. Lloyd-Sherlock, J. Beard, N. Minicuci [et al.] // Int J Epidemiol. – 2014. – Vol. 43. – P. 116–128.
12. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in 115 rural and urban communities involving 47□000 people from China / L. Weia, G. Hongqia, T. Koon K.b. [et al.] // J Hypertens. – 2016. – Vol. 34 (1) – P. 39–46.
13. Prevalence of Hypertension in Member Countries of South Asian Association for Regional Cooperation (SAARC): Systematic Review and Meta-Analysis / D. Neupane, C. S. McLachlan, R. Sharma [et al.] // Med (Baltimore). – 2014. – Vol. 93 (13). – P. e74.
14. Rahimi K. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management / K. Rahimi, C. A. Emdin, S. MacMahon // Circ Res. – 2015. – Vol. 6. – P. 15–42.
15. Burden and predictors of hypertension in India: results of SEEK (Screening and Early Evaluation of Kidney Disease) study / Y. M. Farag, B. V. Mittal, S. R. Keithi-Reddy [et al.] // BMC Nephrol. – 2014. – Vol. 6. – P. 925–936.
16. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study

- 2010 / V. L. Feigin, M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9913). – P. 245–254.
17. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 / K. T. Mills, Y. Xu, W. Zhang [et al.] // *Kidney Int*. – 2015. – Vol. 88 (5). – P. 950–957.
 18. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis : [World Health Day 2013. Report]. – Geneva : WHO, 2013. – 40 p. – Режим доступа : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1.
 19. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure / G. Chen, F. A. McAlister, R. L. Walker [et al.] // *Hypertens*. – 2011. – Vol. 57. – P. 891–897.
 20. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (4). – P. 447–454.
 21. Franklin S. S. Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the Framingham Heart Study / S. S. Franklin, N. D. Wong // *Glob Heart*. – 2013. – Vol. 8. – P. 49–57.
 22. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 1899–1911.
 23. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ J. F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala [et al.] // *Am Stroke Assoc*. – 2014. – Vol. 45. – P. 3754–3832.
 24. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries / J. W. Stanifer, A. Muiru, T. H. Jafar [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 868–874.

25. Horowitz B. Epidemiology of hypertension in CKD / B. Horowitz, D. Miskulin, P. Zager // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 22 (2). – P. 88–95.
26. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease / C. Y. Hsu, C.E. McCulloch, J. Darbinian [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165 (8). – P. 923–928.
27. Sex- and Time-Dependent Patterns in Risk Factors of End-Stage Renal Disease: A Large Austrian Cohort with up to 20 Years of Follow-Up / C. Pscheidt, G. Nagel, E. Zitt [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). – e0135052. – Режим доступа : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555650/.
28. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure is a major risk factor for renal death: an analysis of 560 352 participants from the Asia-Pacific region / C. M. O'Seaghdha, V. Perkovic, T. H. Lam [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 54. – P. 509–515.
29. The global cost of nonoptimal blood pressure / T. A. Gaziano, A. Bitton, S. Anand [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 1472–1477.
30. On behalf of the American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond / D. M. Lloyd-Jones, Y. Hong, D. Labarthe [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 586–613.
31. Ensuring progress on noncommunicable diseases in countries : [NCD Global Monitoring Framework]. – Geneva : WHO, 2014. – Режим доступа : http://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/.
32. Rationale and design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension /

- K. A. Jamerson, G. L. Bakris, C. C. Wun [et al.] // *Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 793–801.
33. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / C. J. Pepine, E. M. Handberg, R. M. Cooper-DeHoff [et al.] // *Jama.* – 2003. – Vol. 290. – P. 2805–2816.
 34. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial / H. R. Black, W. J. Elliott, G. Grandits [et al.] // *Jama.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2073–2082.
 35. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / C. D. Furberg, J. T. Wright, B. R. Davis [et al.] // *Jama.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
 36. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 37. The burden of blood pressure related disease: a neglected priority for global health / V. Perkovic, R. Huxley, Y. Wu [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 991–997.
 38. 2014 annual report / [A report of World Hypertension League]. – Corvallis : WHL, 2014. – 18 p. Режим доступа : http://www.worldhypertensionleague.org/images/WHL_2014_Annual_Report_Final.pdf.
 39. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C. K. Chow, K. K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // *Jama.* – 2013. – Vol. 310. – P. 959–968.

40. Naing C. Prevalence and Risk Factors of Hypertension in Myanmar / C. Naing, A. Kyan // *Sys Rev Meta-Anal Med.* – 2014. – Vol. 93 (21). – P. e100.
41. Awareness, treatment, and control of hypertension in Austria: a multicentre cross-sectional study / M. Rohla, H. Haberfeld, M. Tscharre [et al.] // *Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (7). – P. 1432–1440.
42. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study / C. Borghi, F. Tubachb, G. De Backer [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 218. – P. 83–88.
43. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study / G. Grassi, R. Cifkova, S. Laurent [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 218–225.
44. Горбась І. М. Ефективний контроль артеріального тиску: як досягти успіху? // *Здоров'я України.* — 2013. — № 1(26). — с. 16-17.
45. Свіщенко Є. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є. П. Свіщенко // *Укр. кард. жур.* – 2010. – № 1 (дод. 1). – с. 13–16.
46. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Pressure). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants / G. Danaei, M. M. Finucane, J. K. Lin [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 568–577.
47. Neal A. R. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008 / A. R. Neal, Z. Yumin, B. M. Egan // *Jama.* – 2010. – Vol. 303. – P. 2043–2050.
48. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 / B. M. Egan, Y. Zhao, R. N. Axon [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1046–1058.

49. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades / F. A. McAlister, W. Kathryn, J. Michel [et al.] // CMAJ. – 2011. – Vol. 183. – P. 1007–1013.
50. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States / K. Wolf-Maier, R. S.Cooper, H. Kramer [et al.] // Hypertens. – 2004. – Vol. 43. – P. 10–17.
51. Kronborg C. N. Prevalence, awareness, and control of arterial hypertension in Denmark / C. N. Kronborg, J. Hallas, I. A. Jacobsen // J Am Soc Hypertens. – 2009. – Vol. 3. – P. 19–24.
52. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension / G. Tocci, E. A. Rosei, E. Ambrosioni [et al.] // Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1065–1074.
53. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice / A. Filippi, I. Paolini, F. Innocenti [et al.] // J Hum Hypertens. – 2009. – Vol. 23. – P. 758–763.
54. Chobanian A.V. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy / A.V. Chobanian // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 878–887.
55. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension / Q. Gu, C. F. Dillon, V.L. Burt [et al.] // Am J Hypertens. – 2010. – Vol. 23 (1). – P. 38–45.
56. Лутай М.І. від імені учасників дослідження ТРІУМФ Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатоцентрового дослідження ТРІУМФ Український кардіологічний журнал 4/2016 С.17-28
57. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A.Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // Hypertens. – 2008. – Vol. 51. – P. 1403–1419.

58. Persell S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 / S. D. Persell // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1076–1080.
59. On behalf of the ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk / A. K. Gupta, E. G. Nasothimiou, C. L. Chane [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 2004–2013.
60. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
61. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network / B. M. Egan, Y. Zhao, J. Li [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 62. – P. 691–697.
62. Awareness, Treatment, and Control of Vascular Risk Factors among Stroke Survivors / D. A. Brenner, R. M. Zweifler, C. R. Gomez [et al.] // *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* – 2010. – Vol. 19. – P. 311–320.
63. Prevalence and Predictors of Apparent Treatment-Resistant Hypertension among Individuals with a History of Physician-Diagnosed Stroke or TIA / V. J. Howard, R. M. Tanner, M. R. Irvin [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45. – P. A92.
64. Organized Blood Pressure Control Programs to Prevent Stroke in Australia Would They Be Cost-Effective? / D. A. Cadilhac, R. Carter, A. G. Thrift [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 1370–1375.
65. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension (Review) / L. G. Glynn, A. W. Murphy, S. M. Smith [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 17 (3). – P. CD005182.

66. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories / B. Vrijens, G. Vincze, P. Kristanto [et al.] // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336. – P. 1114–1117.
67. A Systematic Review of Adherence to Cardiovascular Medications in Resource-Limited Settings / D. Ashna, K. Bowry, H. William [et al.] // *J Gen Intern Med*. – 2011. – Vol. 26 (12). – P. 1479–1491.
68. Tsuchihashi and the COMFORT investigators Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study / K. Matsumura, H. Arima, M. Tominaga [et al.] // *Q J Med*. – 2013. – Vol. 106. – P. 909–914.
69. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2940–2948.
70. Antihypertensive Medication Adherence, Ambulatory Visits, and Risk of Stroke and Death / J. E. Bailey, J. Y. Wan, J. Tang [et al.] // *J Gen Intern Med*. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 495–503.
71. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure / S. Perreault, A. Dragomir, M. White [et al.] // *J Intern Med*. – 2009. – Vol. 266. – P. 207–218.
72. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease / S. Perreault, A. Dragomir, L. Roy [et al.] // *Br J Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 69. – P. 74–84.
73. Overestimation of the effects of adherence on outcomes: a case study in healthy user bias and hypertension / J. La Fleur, R. E. Nelson, B. C. Sauer [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 1862–1869.
74. Meta-Analysis Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives / I. M. Kronish, M. Woodward, Z. S. Gbenga Ogedegbe [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 1611–1621.

75. Predictors of Decline in Medication Adherence Results From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults / M. Krousel-Wood, J. Cara, E. Holt [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 58. – P. 804–810.
76. Sex Differences in Barriers to Antihypertensive Medication Adherence: Findings From the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults (CoSMO) / E. Holt, J. Cara, A. Dornelles [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* – 2013. – Vol. 61 (4). – P. 558–564.
77. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris [et al.] // *Am J Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 290–300.
78. Gupta A. K. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis / A. K. Gupta, S. Arshad, N. R. Poulter // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55. – P. 399–407.
79. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis / S. Bangalore, G. Kamalakkannan, S. Parkar [et al.] // *Am J Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 713–719.
80. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2008; 26: 1505–26.
81. Clinical inertia / L. S. Phillips, W. T. Branch, C. B. Cook [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2001. – Vol. 135. – P. 825–834.
82. Therapeutic Inertia Is an Impediment to Achieving the Healthy People 2010 Blood Pressure Control Goals / E. C. Okonofua, K. N. Simpson, A. Jesri [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 345–351.
83. Failure to Intensify Antihypertensive Treatment by Primary Care Providers: A Cohort Study in Adults with Diabetes Mellitus and Hypertension / S.D. Bolen, T. A. Samuels, H. Yeh [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2008. – Vol. 23. – P. 543.

84. Clinical Inertia in Poorly Controlled Elderly Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study in Spanish Physicians to Ascertain Reasons for Not Intensifying Treatment / V. Gil-Guillén, D. Orozco-Beltrán, C. Carratalá-Munuera [et al.] // *Am J Card Dr.* – 2013. – Vol. 13. – P. 213.
85. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study / W. Xu, S. I. Goldberg, M. Shubina [et al.] // *BMJ.* – 2015. – Vol. 350. – P. h158–h167.
86. Simulating Strategies for Improving Control of Hypertension Among Patients with Usual Source of Care in the United States: The Blood Pressure Control Model / V. Fontil, K. Bibbins-Domingo, D.S. Kazi [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1147.
87. Reducing Clinical Inertia in Hypertension Treatment: A Pragmatic Randomized Controlled Trial / A. G. Huebschmann, T. Mizrahi, A. Soenksen [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2012. – Vol. 14 (5). – P. 322–329.
88. Personal Continuity of Care in a University-Based Primary Care Practice: Impact on Blood Pressure Control / N. S. Hanafi, A. Abdullah, P. Y. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (7). – P. e0134030.
89. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryde'n, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3035–3087.
90. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes – Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR) / P. M. Nilsson, J. Cederholm, B. Zethelius [et al.] // *Blood Pressure.* – 2011. – Vol. 20 (6). – P. 348–354.
91. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective

- observational study / A. I. Adler, I. M. Stratton, H. A. Neil [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 412–419.
92. ADVANCE Collaborative Group Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
 93. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes / P. Ruggenenti, A. Fassi, A. P. Ilieva [et al.] // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 351 (19). – P. 1941–1951.
 94. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes / B. E. De Galan, V. Perkovic, T. Ninomiya [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. – 2009. – Vol. 20 (4). – P. 883–892.
 95. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes / H-H. Parving, B. M. Brenner, J. J. V. McMurray [et al.] // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367 (23). – P. 2204–2213.
 96. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes / H. Haller, S. Ito, J. L. Jr. Izzo [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364 (10). – P. 907–917.
 97. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus / W. C. Cushman, G. W. Evans, R. P. Byington [et al.] // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 362. – P. 1575–1585.
 98. ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) / J. Redon, G. Mancia, P. Sleight [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 59. – P. 74–83.
 99. Sarafidis P. A. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment / P. A. Sarafidis, G. L. Bakris // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 52. – P. 1749–1757.

100. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial / J. R. Petrie, S. P. Marso, S. C. Bain [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. Is. 6. – P. 1140–1150.
101. Eguchi K. Why is blood pressure so hard to control in patients with type 2 diabetes? / K. Eguchi, T. G. Pickering, K. Kario // *J Cardiometab Syndr.* – 2007. – Vol. 2. – P. 114–118.
102. Central hemodynamic modifications in diabetes mellitus / D. Agnoletti, A. Lieber, Y. Zhang [et al.] // *Atheroscl.* – 2013. – Vol. 230. – P. 315–321.
103. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
104. Standards of Medical Care in Diabetes-2014 [Электронный ресурс] : American Diabetes Association. – *Diabet Car.* – 2014. – Vol. 37 (1). – P. S14–S80. – Режим доступа до журн. :http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf+html
105. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // *Jama.* – 2014. – Vol. 311. – P. 507–520.
106. Cardiovascular Outcomes According to Systolic Blood Pressure in Patients With and Without Diabetes: An ACCOMPLISH Substudy / M. A. Weber, M. Bloch, G. L. Bakris [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2016. – Vol. 18 (4). – P. 229–307.
107. Brunström M. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses / M. Brunström, B. Carlberg // *BMJ.* – 2016. – Vol. 352. – P. i717.

108. Obesity and Overweight [Электроний ресурс] : Media centre World Health Organization. – Geneva : WHO, 2016. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
109. Wang Y. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines / Y. Wang, Q. J. Wang // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 2126–2134.
110. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience / P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan [et al.] // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 1867–1872.
111. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study / R. J. Garrison, W. B Kannel, J. Stokes III [et al.] // Prev Med. – 1987. – Vol. 16. – P. 235–251.
112. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II / V. J. Stevens, E. Obarzanek, N. R. Cook [et al.] // Ann Intern Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 1–11.
113. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. E. Neter, B. E. Stam, F. J. Kok [et al.] // Hypertens. – 2003. – Vol. 42. – P. 878–884.
114. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review / L. Aucott, A. Poobalan, W. C. Smith [et al.] // Hypertens. – 2005. – Vol. 45. – P. 1035–1041.
115. Long-term weight loss from lifestyle intervention benefits blood pressure? : a systematic review / L. Aucott, H. Rothnie, L. McIntyre [et al.] // Hypertens. – 2009. – Vol. 54. – P. 756–762.
116. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients / A. Siebenhofer, K. Jeitler, A. Berghold [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 28 (3). – P. CD007654.
117. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago

- cohorts / J. Stamler, A. R. Dyer, R. B. Shekelle [et al.] // *Cardiol.* – 1993. – Vol. 82. – P. 191–222.
118. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why) / L. Landsberg // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (3, Pt 2). – P. 523–528.
 119. Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment A Position Paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / L. Lewis, L. J. Aronne, L. J. Beilin [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2013. – Vol. 15. – P. 14–33.
 120. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans / G. Grassi, G. Seravalle, M. Colombo [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 2037–2042.
 121. DeFronzo R. A. Insulin and renal sodium handling: clinical implications / R. A. DeFronzo // *Int J Obes (Lond)*. – 1981. – Vol. 5 (1). – P. 93–104.
 122. Hall J. E. The kidney, hypertension, and obesity / J. E. Hall // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 41. – P. 625–633.
 123. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans / S. B. Ahmed, N. D. Fisher, R. Stevanovic [et al.] // *Hypertens.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1316–1320.
 124. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure / A. Kennedy, T. W. Gettys, P. Watson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 1293–1300.
 125. Fasting insulin and leptin serum levels are associated with systolic blood pressure independent of percentage body fat and body mass index / T. Kazumi, A. Kawaguchi, J. Katoh [et al.] // *J Hypertens.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1451–1455.

126. Obesity-Induced Hypertension Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms / E. J. Hall, J. M. do Carmo, Al. A. da Silva [et al.] // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 991–1006.
127. Engeli S. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension / S. Engeli, A. M. Sharma // *J Mol Med (Berl).* – 2001. – Vol. 79. – P. 21–29.
128. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome / K. Putnam, R. Shoemaker, F. Yiannikouris [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. H1219–H1230.
129. DeMarco V. G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V. G. DeMarco, A. R. Aroor, J. R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 364–376.
130. Weight loss and the reninangiotensin-aldosterone system / S. Engeli, J. Bohnke, K. Gorzelniak [et al.] // *Hypertens.* – 2005. – Vol. 45. – P. 356–362.
131. Goodfriend T. L. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension / T. L. Goodfriend // *Curr Hypertens Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 222–226.
132. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans / R. Sarzani, F. Salvi, P. Dessi-Fulgheri [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 831–843.
133. Bomback A. S. Interaction of aldosterone and extracellular volume in the pathogenesis of obesity-associated kidney disease: a narrative review / A. S. Bomback, P. J. Klemmer // *Am J Nephrol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 140–146.
134. Differential effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, sympathoinhibition and diuretic therapy on endothelial function and blood pressure in obesity-related hypertension: a doubleblind, placebo-controlled cross-over trial / J. A. Dorresteijn, I. M. Schrover, F. L. Visseren [et al.] // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 393–403.
135. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.

- J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke [et al.] // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851–860.
136. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease / J. E. Hall, E. D. Crook, D. W. Jones [et al.] // *Am J Med. Sci.* – 2002. – Vol. 324. – P. 127–137.
 137. Hemodynamic alterations in hypertensive obese rabbits / J. F. Carroll, M. Huang, R. L. Hester [et al.] // *Hypertens.* – 1995. – Vol. 26. – P. 465–470.
 138. Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma rennin activity / F. H. Messerli, B. Christie, J. G. DeCarvalho [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1981. – Vol. 141. – P. 81–85.
 139. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes / K. A. Jandeleit-Dahm, C. Tikellis, C. M. Reid [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 463–473.
 140. Sharma A. M. The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome / A. M. Sharma, S. Engeli // *J Cardiometab Syndr.* – 2006. – Vol. 1. – P. 29–35.
 141. Lardizabal J. A. The role of renin-angiotensin agents in altering the natural history of type 2 diabetes mellitus / J. A. Lardizabal, P. C. Deedwania // *Curr Cardiol Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 464–471.
 142. Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm and the relative influence of antihypertensive medication / A. K. Gupta, B. Dahlof, J. Dobson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 982–988.
 143. New-onset diabetes and antihypertensive treatment / C. Grimm, J. Koberlein, W. Wiosna [et al.] // *GMS Health Technol Assess.* – 2010. – Vol. 6. – Doc 03.

144. Mosca L. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes / L. Mosca, E. Barret-Connor, N. K. Wenger // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 2145–2154.
145. Age dependent gender differences in hypertension management / S. L. Daugherty, F. A. Masoudi, J. L. Ellis [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1005–1011.
146. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 / Q. Gu, V. L. Burt, R. Paulose-Ram [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 789–798.
147. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits / S. Keyhani, J. V. Scobie, P. L. Hebert [et al.] // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1149–1155.
148. Blood pressure and lipid goal attainment in the hypertensive population in the primary care setting in Spain / V. Barrios, C. Escobar, A. Calderon [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9. – P. 324–329.
149. Sex-Specific Differences in Cardiovascular Risk Factors and Blood Pressure Control in Hypertensive Patients / K. Tziomalos, V. Giampatzis, M. Baltatzi [et al.] // *J Clin Hypertens.* – 2014. – Vol. 16. – P. 309–312.
150. Blood Pressure Tracking Over the Adult Life Course / S. Cheng, V. Xanthakis, L. M. Sullivan [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1393–1399.
151. Sandberg K. Sex differences in primary hypertension / K. Sandberg, H. Ji // *Biol Sex Differ.* – 2012. – Vol. 3 (1). – P. 7.
152. Sex, ageing and resting blood pressure: gaining insights from the integrated balance of neural and haemodynamic factors / E. C. Hart, M. J. Joyner, B. G. Wallin [et al.] // *J Physiol.* – 2012. – Vol. 590. – P. 2069–2079.

153. Gender differences in sympathetic nervous activity: influence of body mass and blood pressure / E. Lambert, N. Straznicky, N. Eikelis [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1411–1419.
154. The “his and hers” of the renin-angiotensin system / L. M. Hilliard, A. K. Sampson, R. D. Brown [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15. – P. 71–79.
155. Sullivan J. C. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition / J. C. Sullivan // *Am J Phys Reg Int Comp Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. R1220–R1226.
156. Thompson J. Gender differences in the regulation of vascular tone / J. Thompson, R. A. Khalil // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1–15.
157. Endothelin, sex and hypertension / R. C. Tostes, Z. B. Fortes, G. E. Callera [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2008. – Vol. 114. – P. 85–97.
158. Angiotensin II type 2 receptor mediates sex differences in mice renal interlobar arteries response to angiotensin II / V. U. Viegas, Z. Z. Liu, T. Nikitina [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1791–1798.
159. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences / F. R. Perez-Lopez, L. Larrad-Mur, A. [et al.] // *Reprod Sci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 511–531.
160. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences / F. R. Perez-Lopez, L. Larrad-Mur, A. [et al.] // *Reprod Sci.* – 2010. – Vol. 17. – P. 511–531.
161. Efficacy and Tolerability of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: A Subgroup Analysis of Patients Stratified by Hypertension Severity, Age, Sex, and Obesity / R. Kreutz, B. Ammentorp, P. Laeis [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16. – P. 729–740.

162. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / А. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко [та ін.] // Укр кард журн. – 2015. – № 4. – С. 34–44.
163. Wright and for the Collaborative Research Group Mortality and Morbidity During and After Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Hypertension / S. Oparil, R. D. Barry, W. C. Cushman [et al.] // Hypertens. – 2013. – Vol. 61. – P. 977–986.
164. Wright and for the Collaborative Research Group Mortality and Morbidity During and After Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Hypertension / S. Oparil, R. D. Barry, W. C. Cushman [et al.] // Hypertens. – 2013. – Vol. 61. – P. 977–986.
165. Prevention of cardiovascular events with an amlodipine+perindopril strategy compared with an atenolol+thiazide strategy. The Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
166. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials / M. R. Law, N. J. Wald, J. K. Morris [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 1427–1435.
167. Initial Combination Therapy Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Hypertensive Patients : A Matched Cohort Study / A. H. Gradman, H. Parisé, P. Lefebvre [et al.] // Hypertens. – 2013. – Vol. 61. – P. 309–318.
168. Brent M. E. Fixed-Dose Combinations and Hypertension Control in Community-Based Practices Application of the “Keep-It-Simple” Principle / M. E. Brent // Hypertens. – 2009. – Vol. 53. – P. 598–599.
169. Single-Pill vs Free-Equivalent Combination Therapies for Hypertension: A Meta-Analysis of Health Care Costs and Adherence / Sh. Beth, M. Halpern, Sh. Khan [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2011. – Vol. 13. – P. 898–909.

170. Haralambos G. Fixed Combinations in Antihypertensive Therapy / G. Haralambos // *Hos Chron.* – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 8–9.
171. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study / M. R. Bronsert, W. G. Henderson, R. Valuck [et al.] // *J Am Board Fam Med.* – 2013. – Vol. 26 (5). – P. 529–538.
172. Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland / S. Roas, F. Bernhart, M. Schwarz [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 56–549.
173. Economic evaluation of single-pill combination of indapamide and amlodipine in the treatment of arterial hypertension in the Polish setting / P. Kawalec, P. Holko, E. Stawowczyk [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2015. – Vol. 73. – P. 768–780.
174. Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? / S. Taddei // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 185–194.
175. Borghi C. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine / C. Borghi, M. Morbini, A. F. Cicero // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2015. – Vol. 16 (5). – P. 390–399.
176. Redón J. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension / J. Redón, P. R. Trenkwalder, V. Barrios // *Ex Opin Pharmac.* – 2013. – Vol. 14 (2). – P. 155–164
177. Combinations of inhibitors of the renin-angiotensin system with calcium channel blockers for the treatment of hypertension: focus on perindopril/amlodipine / J. J. Mourad, S. Le Jeune, A. Pirollo [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2010. – Vol. 26 (9). – P. 2263–2276.

178. Poulter N. R. A new dimension in hypertension management with the amlodipine/perindopril combination / N. R. Poulter // J Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (1). – P. S15–S21.
179. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
180. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial / R. D. Feldman, G. Y. Zou, M. K. Vandervoort [et al.] // Hypertens. – 2009. – Vol. 53. – P. 646–653.
181. Simplified therapeutic intervention to control hypertension and hypercholesterolemia: a cluster randomized controlled trial (STITCH2) / G. K. Dresser, S. A. E. Nelson, J. L. Mahon [et al.] // J Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (8). – P. 1702–1713.
182. Optimising management of hypertension in primary care: the Valsartan Intensified Primary Care Reduction of Blood Pressure (Viper-Bp) Study / S. Stewart, M. J. Carrington, C. Swemmer [et al.] // Int J Cardiol. – 2011. – Vol. 153. – P. 317–322.
183. Effect of intensive structured care on individual blood pressure targets in primary care: multicentre randomised controlled trial / S. Stewart, M. J. Carrington, C. H. Swemmer [et al.] // BMJ. – 2012. – Vol. 345. – P. e7156.
184. More rigorous protocol adherence to intensive structured management improves blood pressure control in primary care: results from the Valsartan Intensified Primary care Reduction of Blood Pressure study / S. Stewart, N. P. Stocks, L. M. Burrell [et al.] // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32 (6). – P. 1342–1350.
185. Handler J. Commentary in Support of a Highly Effective Hypertension Treatment Algorithm / J. Handler // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2013. – Vol. 15. – P. 874–877.

186. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension / N. Chapman, J. Dobson, S. Wilson [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49. – P. 839–845.
187. Va'clavík J. Use of spironolactone in the treatment of resistant arterial hypertension / J. Va'clavík, E. Kocia'nova', M. Ta'borsky' // *Cor Vasa.* – 2011. – Vol. 53. – P. 343–347.
188. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension / F. de Souza, E. Muxfeldt, R. Fiszman [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55. – P. 147–152.
189. Narayan H. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension / H. Narayan, D. J. Webb // *Cur Hypertens Rep.* – 2016. – Vol. 18. – P. 34.
190. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT) / J. Václavík, R. Sedlák, M. Plachý [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1069–1075.
191. Effect of Spironolactone in Resistant Arterial Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (ASPIRANT-EXT) / J. Václavík, R. Sedlák, J. Jarkovský [et al.] // *Med (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93 (27). – P. e162.
192. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T. M. MacDonald, S. Morant [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386 (10008). – P. 2059–2068.
193. Spironolactone versus sympathetic renal denervation to treat true resistant hypertension: results from the DENERVHTA study – a randomized controlled trial / A. Oliveras, P. Armario, A. Clarà [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (9). – P. 1863–1871.
194. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and

- Nonrandomized Studies / K. Dahal, S. Kunwar, J. Rijal [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2015. – Vol. 28 (11). – P. 1376–1385.
195. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis / G. Liu, X. X. Zheng, Y. L. Xu [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 159–166.
 196. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care : (Clinical guideline) [Электроний ресурс] / National Institute for Health and Clinical Excellence // NICE. – 2011. – 25 p. – Режим доступу:<https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-35109454941637>.
 197. Long term monitoring in patients receiving treatment to lower blood pressure: analysis of data from placebo controlled randomised controlled trial K. Keenan, A. Hayen, B. C. Neal [et al.] // *BMJ.* – 2009. – Vol. 338. – P. b1492.
 198. Validity of clinic blood pressure compared to ambulatory monitoring in hypertensive patients in a primary care setting / S. Reino-González, S. Pita-Fernández, M. Cibiriaín-Sola [et al.] // *Blood Pres.* – 2015. – Vol. 24. – P. 111–118.
 199. Measuring blood pressure for decision making and quality reporting: where and how many measures? / B. J. Powers, M. K. Olsen, V. A. Smith [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 154. – P. 781–788.
 200. Stergiou G. S. Home blood pressure monitoring may make office measurements obsolete / G. S. Stergiou, G. Parati // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 463–465.
 201. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: Systematic review / J. Hodgkinson, J. Mant, U. Martin [et al.] // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. d3621.
 202. Home blood pressure measurements will or will not replace 24-hour ambulatory blood pressure measurement / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Mazzotta [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 54. – P. 188–195.

203. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring / T. G. Pickering, W. B. White, T. D. Giles [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol. 4. – P. 56–61.
204. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: A systematic review and metaanalysis / R. Agarwal, J. E. Bills, T. J. Hecht [et al.] // Hypertens. – 2011. – Vol. 57. – P. 29–38.
205. Palatini P. Too much of a good thing? A critique of overemphasis on the use of ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice / P. Palatini // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1917–1923.
206. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition) / Y. Imai, K. Kario, K. Shimada [et al.] // Hypertens Res. – 2012. – Vol. 35. – P. 777–795.
207. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: Executive summary: A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association / T. G. Pickering, N. H. Miller, G. Ogedegbe [et al.] // Hypertens. – 2008. – Vol. 52. – P. 1–9.
208. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: Implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy / G. S. Stergiou, N. M. Baibas, A. P. Gantzarou Skeva II [et al.] // Am J Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 101–104.
209. Validity of home blood pressure measurements manually registered by patients after an educational session provided by community pharmacists / J. Sendra-Lillo, F. Martínez-Martínez, J. P. García-Corpas [et al.] // Blood Press Monit. – 2015. – Vol. 20 (4). – P. 232–236.
210. Are there really differences between home and daytime ambulatory blood pressure? Comparison using a novel dual-mode ambulatory and home monitor / G. S. Stergiou, D. Tzamouranis, E. G. Nasothimiou [et al.] // J Hum Hypertens. – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 207–212.

211. Variability of office, 24-hour ambulatory, and self-monitored blood pressure measurements / R. E. Warren, T. Marshall, P. L. Padfield [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2010. – Vol. 60 (578). – P. 675–680.
212. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes / T. L. Breau-Shropshire, E. Judd, L. A. Vucovich [et al.] // *Integr Blood Press Control.* – 2015. – Vol. 8. – P. 43–49.
213. Attitudes of primary care physicians and their patients about home blood pressure monitoring in Ontario / A. G. Logan, A. Dunai, W. J. McIsaac [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 446–452.
214. The present situation of home blood pressure measurements in Japan: a patients' survey / T. Obara, T. Ohkubo, M. Kikuya [et al.] // *J Blood Press (Ketsuatsu).* – 2006. – Vol. 13. – P. 447–454.
215. Prevalence of self-reported hypertension, advice received from health care professionals, and actions taken to reduce blood pressure among US adults-HealthStyles, 2008 / A. L. Valderrama, X. Tong, C. Ayala [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12. – P. 784–792.
216. Two self-management interventions to improve hypertension control: A randomized trial / H. B. Bosworth, M. K. Olsen, J. M. Grubber [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 95–687.
217. Compliance With Home Blood Pressure Monitoring Among Middle-Aged Korean Americans With Hypertension / K. Jiyun, H. Hae-Ra, S. Heejung [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12. – P. 253–260.
218. Bliziotis I. A. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. A. Bliziotis, A. Destounis, G. S. Stergiou // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30 (7). – P. 1289–1299.
219. Prediction of treatment-induced changes in target organ damage using changes in clinic, home and ambulatory blood pressure / N. Karpettas, A.

- Destounis, A. Kollias [et al.] // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37 (6). – P. 543–547.
220. Home Blood Pressure Monitoring: Primary Role in Hypertension Management / G. S. Stergiou, A. Kollias, M. Zeniodi [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 462–469.
221. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study / T. J. Niiranen, M. R. Hänninen, J. Johansson [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55 (6). – P. 1346–1351.
222. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / A. M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens [et al.] // *J Hypertens.* – 2012. – Vol. 30. – P. 449–456.
223. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review / D. Shimbo, M. Abdalla, L. Falzon [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 224–234.
224. Policy Statement of the World Hypertension League on Noninvasive Blood Pressure Measurement Devices and Blood Pressure Measurement in the Clinical or Community Setting / N. R. C. Campbell, A. E. Berbari, L. Cloutier [et al.] // *J Clin Hypertens.* – 2014. – Vol. 16. – P. 5320–5323.
225. Halm M. A. Arm circumference, shape, and length: how interplaying variables affect blood pressure measurement in obese persons / M. A. Halm // *Am J Crit Care.* – 2014. – Vol. 23 (2). – P. 166–170.
226. Badeli H. Strategies to Reduce Pitfalls in Measuring Blood Pressure / H. Badeli, F. Assadi // *Int J Prev Med.* – 2014. – Vol. 5 (1). – P. S17–S20.
227. Stergiou G. S. The optimal schedule for self-home blood pressure Monitoring / G. S. Stergiou, A. Ntineri // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 693–697.
228. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions – Position statement of the European Society of Hypertension Working Group

- on blood pressure monitoring and cardiovascular variability / G. S. Stergiou, G. Parati, C. Vlachopoulos [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1665–1677
229. Home blood pressure monitoring: Australian Expert Consensus Statement / J. E. Sharman, F. S. Howes, G. A. Head [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33 (9). – P. 1721–1728.
230. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure / K. Asayama, T. Ohkubo, H. Metoki [et al.] // *Hypertens Res Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35 (11). – P. 1102–1110.
231. Home Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Patients During Antihypertensive Therapy Novelty and Significance / K. Kario, I. Saito, T. Kushiro [et al.] // *Hypertens.* – 2014. – Vol. 64 (5). – P. 989–996.
232. Combined Effect of Angiotensin II Receptor Blocker and Either a Calcium Channel Blocker or Diuretic on Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure: The Japan Combined Treatment with Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study / Y. Matsui, M. F. O'rourke, S. Hoshida [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 59 (6). – P. 1132–1138.
233. Accuracy of self-monitored blood pressure for diagnosing hypertension in primary care / D. Nunan, M. Thompson, C. J. Heneghan [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 755–762.
234. Assessment of drug effects on blood pressure and pulse pressure using clinic, home and ambulatory measurements / G. Stergiou, S. Efstathiou, I. Skeva, [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2002. – Vol. 16 (10). – P. 729–735.
235. Masked Hypertension A Phenomenon of Measurement / S. S. Franklin, E. O'Brien, L. A. K. Thijs [et al.] // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 65. – P. 16–20.
236. White-Coat Hypertension New Insights From Recent Studies / S. S. Franklin, L. Thijs, T. W. Hansen [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 62. – P. 982–987.

237. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population / S. S. Franklin, L. Thijs, T. W. Hansen [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 59. – P. 564–571.
238. International Database on Ambulatory blood pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice / S. S. Franklin, L. Thijs, Y. Li [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 61. – P. 964–971.
239. Verberk W. J. Prevalence, Causes, and Consequences of Masked Hypertension: A Meta-analysis / W. J. Verberk, A. G. H. Kessels, P. W. de Leeuw // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21 (9). – P. 969–975.
240. Prevalence of Masked Hypertension and Its Association With Subclinical Cardiovascular Disease in African Americans: Results From the Jackson Heart Study / N. Redmond, J. N. Booth 3rd, R. M. Tanner [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (3). – P. e002284.
241. Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study / H. Terawaki, H. Metoki, M. Nakayama [et al.] // *Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31 (12). – P. 2129–2135.
242. On behalf of the International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome / G. S. Stergiou, K. Asayama, L. Thijs [et al.] // *Hypertens.* – 2014. – Vol. 63. – P. 675–682.
243. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension / J. R. Banegas, L. M. Ruilope, A. de la Sierra [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3304–3312.

244. Prevalence of masked hypertension in a cohort of controlled hypertensive patients in Spain / J. Sobrino, M. Domenech, M. Camafort [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 2011. – Vol. 136 (14). – P. 607–612.
245. Blood pressure variability in elderly persons with white-coat and masked hypertension compared to those with normotension and sustained hypertension / C. Cacciolati, C. Tzourio, O. Hanon [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2013. – Vol. 26. – P. 367–372.
246. Masked hypertension in the elderly: cross-sectional analysis of a population-based sample / C. Cacciolati, O. Hanon, A. Alperovitch [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2011. – Vol. 24 (6). – P. 674–680.
247. Job strain and ambulatory blood pressure: a meta-analysis and systematic review / P. A. Landsbergis, M. Dobson, G. Koutsouras [et al.] // *Am J Public Health*. – 2013. – Vol. 103. – P. e61–e71.
248. Job strain and masked hypertension / X. Trudel, C. Brisson, A. Milot [et al.] // *Psychosom Med*. – 2010. – Vol. 72. – P. 786–793.
249. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study / M. Seki, R. Inoue, T. Ohkubo [et al.] // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28. – P. 1814–1820.
250. The relationship between exercise capacity and masked hypertension in sedentary patients with diabetes mellitus / H. Akilli, M. Kayrak, A. Aribas [et al.] // *Clin Exp Hypertens (New York)*. – 2014. – Vol. 36 (1). – P. 9–16.
251. White-coat hypertension: new insights from recent studies / S. S. Franklin, L. Thijs, T. W. Hansen [et al.] // *Hypertens*. – 2013. – Vol. 62 (6). – P. 982–987.
252. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou [et al.] // *J Hypertens*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1731–1767.
253. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. P. Sheppard, B. Fletcher, P. Gill [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2016. – Vol. 29 (5). – P. 614–625.

254. Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure / G. Mancia, R. Facchetti, M. Bombelli [et al.] // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 846–853.
255. Pierdomenico S. D. Prognostic Value of White-Coat and Masked Hypertension Diagnosed by Ambulatory Monitoring in Initially Untreated Subjects: An Updated Meta Analysis / S. D. Pierdomenico, F. Cuccurullo // *Am J Hypertens.* – 2010. – Vol. 24 (1). – P. 52–58.
256. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients / G. Bobrie, G. Chatellier, N. Genes [et al.] // *Jama.* – 2004. – Vol. 291 (11). – P. 1342–1349.
257. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study / D. Tientcheu, C. Ayers, S. R. Das [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66 (20). – P. 2159–2169.
258. Cuspidia C. Masked hypertension: an independent predictor of organ damage / C. Cuspidia, G. Paratia // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 275–279.
259. Endothelial-Dependent Flow-Mediated Dilation in African Americans With Masked-Hypertension / P. Veerabhadrapa, K. M. Diaz, D. L. Fairheller [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2011. – Vol. 24 (10). – P. 1102–1107.
260. Trudel X. Persistence and progression of masked hypertension: a 5-year prospective study / X. Trudel, A. Milot, C. Brisson // *Int J Hypertens.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 836–837.
261. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study / S. S. Sívén, T. J. Niiranen, I. M. Kantola [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (1). – P. 54–60.
262. Categories of hypertension in the elderly and their 1-year evolution. The Three-City Study / C. Cacciolati, O. Hanon, C. Dufouil [et al.] // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 680–689.

263. Prognostic Significance of the Morning Blood Pressure Surge in Clinical Practice: A Systematic Review / J. P. Sheppard, J. Hodgkinson, R. Riley [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 30–41.
264. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations / Y. Li, L. Thijs, T.W. Hansen [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1040–1048.
265. Morning hypertension is an important risk for stroke in asian population. from J-HOP study / S. Hoshida, K. Kario, Y. Yano [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33 (1). – P. e126.
266. Ethnic Differences in the Degree of Morning Blood Pressure Surge and in Its Determinants Between Japanese and European Hypertensive Subjects Data From the ARTEMIS Study / S. Hoshida, K. Kario, A. de la Sierra [et al.] // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 66 (4). – P. 750–756.
267. Determinants of the Morning-Evening Home Blood Pressure Difference in Treated Hypertensives: The HIBA-Home Study International / L. S. Aparicio, J. Barochiner, P. E. Cuffaro [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 569259.
268. International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24hours in 8938 subjects from 11 populations / T. W. Hansen, L. Thijs, Y. Li [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1049–1057.
269. Prognostic Significance of Visit-to-Visit Systolic Blood Pressure Variability: A Meta-Analysis of 77,299 Patients / C. Tai, Y. Sun, N. Dai [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2015. – Vol. 17. – P. 107–115.
270. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study / M. Kikuya, T. Ohkubo, H. Metoki [et al.] // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1045–1050.

271. Home blood pressure level, blood pressure variability, smoking, and stroke risk in Japanese men: the Ohasama study / T. Hashimoto, M. Kikuya, T. Ohkubo [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2012. – Vol. 25. – P. 883–891.
272. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama / K. Asayama, M. Kikuya, R. Schutte [et al.] // *Hypertens.* – 2013. – Vol. 61. – P. 61–69.
273. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study / J. K. Johansson, T. J. Niiranen, P. J. Puukka [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 59. – P. 212–218.
274. Within-subject blood pressure level-not variability-predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population / R. Schutte, L. Thijs, Y. P. Liu [et al.] // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1138–1147.
275. Blood pressure variability assessed by home measurements: a systematic review / G. S. Stergiou, A. Ntineri, A. Kollias [et al.] // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37. – P. 565–572.
276. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension / Y. Matsui, J. Ishikawa, K. Eguchi [et al.] // *Hypertens.* – 2014. – Vol. 57. – P. 1087–1093.
277. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes / M. Fukui, E. Ushigome, M. Tanaka [et al.] // *Hypertens Res.* – 2013. – Vol. 36. – P. 219–225.
278. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus / E. Ushigome, M. Fukui, M. Hamaguchi [et al.] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1271–1275.
279. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria / M. Nishimura, Y. Kato, T. Tanaka [et al.] // *Hypertens Res.* – 2013. – Vol. 36. – P. 705–710.
280. Is home blood pressure variability itself an interventional target beyond lowering mean home blood pressure during anti-hypertensive treatment? / S.

- Hoshida, Y. Yano, M. Shimizu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35. – P. 862–866.
281. Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease / T. Okada, H. Matsumoto, Y. Nagaoka [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1–7.
 282. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension / P.M. Rothwell, S.C. Howard, E. Dolan [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 895–905.
 283. Response of Day-to-Day Home Blood Pressure Variability by Antihypertensive Drug Class After Transient Ischemic Attack or Nondisabling Stroke / A. J. Webb, M. Wilson, N. Lovett [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45. – P. 2967–2973.
 284. Effects of the lercanidipine enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database / G. Mancia, S. Omboni, I. Chazova [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (1). – P. 139–148.
 285. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study / K. Asayama, T. Ohkubo, T. Hanazawa [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (3). – P. e002995.
 286. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – 2012 – Режим доступу :http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/384_2012/384_2012_kn_ag.doc
 287. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol / A.C. Cuckson, A. Reinders, H. Shabeeh [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2002. – Vol. 7. – P. 319–324.
 288. Effect of standard cuff on blood pressure readings in patients with obese arms. How frequent are arms of a ‘large circumference’? / S. Fonseca-Reyes,

- J. G, de Alba-García, J. Z. Parra-Carrillo [et al.] // Blood Presse Monit. – 2003. – Vol. 8 (3). – P. 101–106.
289. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service specialize // Presse Med.– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.
290. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension / M. A. Weber, E. L. Schiffrin, W. B. White [et al.] // J Clin Hypertens. – 2014. – Vol. 16. – P. 14–26.
291. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin [et al.] // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 821–848.
292. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2005. – Vol. 18 (12). – P. 1440–1463.
293. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
294. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // Journal American Society of Echocardiography – 2016. – Vol. 29. – P. 277-314.)

295. The role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the Data / A. Avolio, L. Van Bortel, P. Boutouyrie [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 54. – P. 375–383.
296. Hirata K. Noninvasive estimation of central blood pressure and the augmentation index in the seated position: a validation study of two commercially available methods / K. Hirata, I. Kojima, S. Momomura. // *Journal of Hypertension.* – 2013. – Vol. 31. – P. 508–515.
297. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study / R. B. D'Agostino, R. S. Vasan, M. J. Pencina [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 743–753.
298. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham study / R. B. D'Agostino, P. A. Wolf, A. J. Belanger [et al.] // *Stroke.* – 1994. – Vol. 24. – P. 40–43.
299. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / J. F. Meschia, C. Bushnell, B. Boden-Albala [et al.] // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45 (12). – P. 3754–3832.
300. Altman D. G. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies / D. G. Altman, J. M. Bland // *Statistic.* – 1983. – Vol. 32. – P. 17–307.
301. Bland J. M. Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement / J. M. Bland, D. G. Altman // *Lancet.* – 1986. – Vol. 327. – P. 10–307.
302. Lin L. I. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility / L. I. Lin // *Biomet.* – 1989. – Vol. 45. – P. 255–268.
303. McBride G. B. A Proposal for Strength-of-Agreement Criteria for Lin's Concordance Correlation Coefficient : [NIWA Client Report: HAM2005-062]. – Hamilton : Ministry of Health, 2005. – 14 p. – Режим доступа : <http://www.medcalc.org/download/pdf/McBride2005.pdf>

304. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed / J. Kottner, L. Audige, S. Brorson [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2011. – Vol. 64. – P. 96–106.
305. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales / J. Cohen // Educ Psychol Meas. – 1960. – Vol. 20. – P. 37–46.
306. McHugh M. L. Interrater reliability: the kappa statistic / M. L. McHugh // Biochem Med. – 2012. – Vol. 22. – P. 276–282.
307. Prevalence and Correlates of Low Medication Adherence in Apparent Treatment-Resistant Hypertension / M. R. Irvin, D. Shimbo, D. M. Mann [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14. – P. 694–700.
308. Age-Specific Differences Between Conventional and Ambulatory Daytime Blood Pressure Values / D. Conen, S. Aeschbacher, L. Thijs [et al.] // Hypertens. – 2014. – Vol. 64. – P. 1073–1079.
309. Missed opportunities in prevention of cardiovascular disease in primary care: a cross-sectional study / J. P. Sheppard, K. Fletcher, R. J. McManus [et al.] // Br J Gen Pract. – 2014. – Vol. 64 (618). – P. e38– e46.
310. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications / S. Kim, D.W. Shin, J. M. Yun [et al.] // Hypertens. – 2016. – Vol. 67 (3). – P. 506–512.
311. Qamar N., Bray E.P., Glynn L.G. et al. Self-monitoring for improving control of blood pressure in patients with hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD010311. DOI: 10.1002/14651858.CD010311.
312. Redona J. On behalf of the SURGE Steering Committee Home blood pressure control is low during the critical morning hours in patients with hypertension: the SURGE observational study / J. Redona, G. Biloc, G. Paratic // Fam Prac. – 2012. – Vol. 29. – P. 421–426.
313. The therapeutic importance of home blood pressure assessment and combination antihypertensive therapy for achieving target blood pressure

- control: Ibaraki hypertension assessment trial / A. Sato, S. Watanabe, S. Okubo [et al.] // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33 (12). – P. 1264–1271.
314. Kario K. Morning Surge in Blood Pressure and Cardiovascular Risk Evidence and Perspectives / K. Kario // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 56. – P. 765–773.
315. Morning Surge in Blood Pressure Is Associated With Reactivity of the Sympathetic Nervous System / E. A. Lambert, K. Chatzivlastou, M. Schlaich [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2014. – Vol. 27 (6). – P. 783–792.
316. Effect of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan on morning home blood pressure in hypertension: HONEST Study at 16 weeks / K. Kario, I. Saito, T. Kushiro [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2013. – Vol. 27. – P. 721–728.
317. Mancia G. Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure Evidence and Limits / G. Mancia, P. Verdecchia // *Circ Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 1034–1045.
318. Clinical significance of home blood pressure measurements for the prevention and management of high blood pressure / Y. Imai, M. Hosaka, N. Elnagar [et al.] // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2014. – Vol. 41. – P. 37–45.
319. Stergiou G. S. Home Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Treatment of Hypertension: A Systematic Review / G. S. Stergiou, I. A. Bliziotis // *Am J Hypertens.* – 2011. – Vol. 24 (2). – P. 123–134.
320. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study / A. W. Haider, M. G. Larson, S. S. Franklin [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 6–10.
321. ASCOT Investigators. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A. S. Sharp, R. J. Tapp, S. A. Thom [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 747–752.
322. ASCOT Investigators. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy / R. J. Tapp, A. S. Sharp, A.V. Stanton [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (17). – P. 1875–1881.

323. Prevalence and factors associated with resistant hypertension in a large health maintenance organization in Israel / D. Weitzman, G. Chodick, V. Shalev, [et al.] // *Hypertens.* – 2014. – Vol. 64. – P. 501–507.
324. Сіренко Ю. М. Оцінка ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію: результати однорічної диспансеризації у Черкаській області / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. І. Казмирук // *Серце і судини.* – 2007. – № 2. – С. 47–54.
325. Grigoryan L. Characteristics, drug combinations and dosages of primary care patients with uncontrolled ambulatory blood pressure and high medication adherence / L. Grigoryan, V. N.Pavlik, D. J. Hyman // *J Am Soc Hypertens.* – 2013. – Vol. 7 (6). – P. 471–476.
326. Ernst M. E. Resistant Hypertension or Resistant Prescribing? / M. E. Ernst // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 58. – P. 987–988.
327. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy / J. Ceral, V. Habrdova, V. Vorisek [et al.] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 87–90.
328. Горбась І. М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії / І. М. Горбась // *Укр. кард. журнал.* – 2010. – №. 1 (дод. 1). – С.16–21.
329. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Би-престариума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (первичные результаты исследования перспектива) / Ю. Н. Сиренко, А. Д. Радченко, Г.В. Дзяк [та ін.] // *Артер гиперт.* – 2010. – № 4. – С. 7–19.
330. Bahl V. Management of Hypertension with the Fixed Combination of Perindopril and Amlodipine in Daily Clinical Practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study / V. Bahl, U. Jadhav, H. Thacker // *Am J Cardivas Drugs* – 2009. – Vol. 9. – P. 135–142.

331. SYMBIO: Results of A Longitudinal Study of Optimized Blood Pressure Lowering Therapy with Fixed Combination Perindopril/Amlodipine / R. Hatala, K. Bachanov, R. Sidlo [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (p). – P. e98–e99.
332. On behalf of the EUROPA Investigators. Synergistic effect of perindopril and calcium channel blockers in revention of cardiac events and death in coronary artery disease patients: analysis from the EUROPA study / M. Bertrand, R. Ferrari, W. Remme [et al.] // *Am Heart J.* – 2010. – Vol. 159. – P. 795–802.
333. Krakoff L. R. Guidelines, Inertia, and Judgment / L. R. Krakoff, I. M. Kronish // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 58. – P. 544–545.
334. Кваша О. О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11. / Олена Олександрівна Кваша. – К., 2008. – 40 с.
335. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / А. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко [та ін.] // *Укр кард жур.* – 2015. – № 4. – С. 34–44.
336. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2).Lewis but not normotensive Lewis rats / K. D. Pendergrass, N. T. Pirro, B. M. Westwood [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. H10–H20.
337. Androgen-Dependent Hypertension Is Mediated by 20-Hydroxy-5,8,11,14-Eicosatetraenoic Acid–Induced Vascular Dysfunction. Role of Inhibitor of B Kinase / C-C. Wu, J. Cheng, F. F. Zhang [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 788–794.
338. Deedwania P. C. Diabetes and hypertension, the deadly duet: importance, therapeutic strategy, and selection of drug therapy / P. C. Deedwania // *Cardiol Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 139–152.
339. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study / E.

- P. Vamos, M. Harris, C. Millett [et al.] // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. e5567–e5577.
340. Sundström J. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients / J. Sundström, R. Sheikhi, C. J. Östgren // *J Hypertens*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1603–1610.
 341. Barriers to blood pressure control: a STITCH substudy / S. A. Nelson, G. K. Dresser, M. K. Vandervoort [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13 (2). – P. 73–80.
 342. Masked Hypertension, Urinary Albumin Excretion Rate, and Echocardiographic Parameters in Putatively Normotensive Type 2 Diabetic Patients / C. B. Leitão, L. H. Canani, C. K. Kramer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 1255–1260.
 343. Masked Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus Relationship With Left-Ventricular Structure and Function / C. Marchesi, A. M. Maresca, F. Solbiati [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2007. – Vol. 20. – P. 1079–1084.
 344. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT / E. Reisin, J. W. Graves, J-M. Yamal [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32 (7). – P. 1503–1513.
 345. Relation Between Obesity and the Attainment of Optimal Blood Pressure and Lipid Targets in High Vascular Risk Outpatients / V. Bhan, R. T. Yan, L. A. Leiter [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2010. – Vol. 106. – P. 1270–1276.
 346. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled / P. Bramlage, D. Pittrow, H-U. Wittchen [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2004. – Vol. 17. – P. 904–910.
 347. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension / J. Jordana, V. Yumuk, M. Schlaich [et al.] // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1047–1055.

348. Uncontrolled hypertension based on morning and evening home blood pressure measurements from the J-HOME study / T. Obara, K. Ito, T. Ohkubo [et al.] // *Hypertens Res.* – 2009. – Vol. 32. – P. 1072–1078.
349. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality / A. Saxena, D. Minton, D. C. Lee [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol. 88. – P. 1420–1426.
350. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients / L. Paul, C. E. Hastie, W. S. Li [et al.] // *Hypertens.* – 2010. – Vol. 55. – P. 567–574.
351. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of the second consensus conference endorsed by the European Society of Hypertension / P. Palatini, E. A. Rosei, E. Casiglia [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34 (5). – P. 813–821.
352. Correlations between different measures of clinic, home, and ambulatory blood pressure in hypertensive patients / K. Eguchi, S. Kuruvilla, J. Ishikawa [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2011. – Vol. 16. – P. 142–148.
353. Office, home, and ambulatory blood pressures as predictors of cardiovascular risk / T. J. Niiranen, J. Maki, P. Puukka [et al.] // *Hypertens.* – 2014. – Vol. 19. – P. 03292.
354. Hierarchical Modeling of Patient and Physician Determinants of Blood Pressure Outcomes in Adherent vs Nonadherent Hypertensive Patients: Pooled Analysis of 6 Studies With 14,646 Evaluable Patients / I. Abraham, Y. Van Camp, L. Villa [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2013. – Vol. 15. – P. 663–673.
355. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / A. U. Klingbeil, M. Schneider, P. Martus [et al.] // *Am J Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 41–46.
356. Effects of Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Calcium Channel Blockade-Based Antihypertensive Treatment Regimens on Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Filling in Hypertension / R. B.

- Devereux, V. Palmieri, N. Sharpe [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104 (11). – P. 1248–1254.
357. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) Trial *Circulation*. 2001;104:1248-1254
358. Drazner M. H. The Progression of Hypertensive Heart Disease / M. H. Drazner // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 327–334.
359. On behalf of the ASCOT Investigators Long-Term Antihypertensive Treatment Fails to Improve E/e' Despite Regression of Left Ventricular Mass An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy / A. J. Barron, A. D. Hughes, A. Sharp [et al.] // *Hypertens*. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.
360. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease / H. Dalen, A. Thorstensen, L. J. Vatten [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2010. – Vol. 3 (5). – P. 614–622.
361. A home blood pressure monitoring study comparing the antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonist fixed combinations / G. Bobrie, J. Delonca, C. Moulin [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2005. – Vol. 18. – P. 1482–1488.
362. Efficacy of combination antihypertensive therapy with low-dose indapamide: assessment by blood pressure self-monitoring at home / J. Hashimoto, H. Hirayama, T. Hanasawa [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2005. – Vol. 27. – P. 331–341.
363. Kamoi K. The bedtime administration of doxazosin controls morning hypertension and albuminuria in patients with type-2 diabetes: evaluation using home-based blood pressure measurements / K. Kamoi, T. Ikarashi // *Clin Exp. Hypertens*. – 2005. – Vol. 27. – P. 369–376.
364. A comparison of home measurement and ambulatory monitoring of blood pressure in the adjustment of antihypertensive treatment / T. J. Niiranen, I. M.

- Kantola, R. Vesalainen [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2006. – Vol. 19. – P. 468–474.
365. Relationship between the frequency of blood pressure self-measurement and blood pressure reduction with antihypertensive therapy: results of the OLMETEL (OLMEsartan TELemonitoring blood pressure) study / S. Ewald, J. vor dem Esche, S. Uen [et al.] // *Clin Drug Investig.* – 2006. – Vol. 26. – P.439–446.
366. Additional antihypertensive effect of drugs in hypertensive subjects uncontrolled on diltiazem monotherapy: a randomized controlled trial using office and home blood pressure monitoring / A. K. Karotsis, A. Symeonidis, S.E. Mastorantonakis [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2006. – Vol. 28. – P. 655–662.
367. Yamagishi T. Efficacy of azelnidipine on home blood pressure and pulse rate in patients with essential hypertension: comparison with amlodipine / T. Yamagishi // *Hypertens Res.* – 2006. – Vol. 29. – P. 767–773.
368. Changes in self-monitored pulse pressure correlate with improvements in B-type natriuretic Peptide and urinary albumin in treated hypertensive patients / K. Eguchi, Y. Matsui, S. Shibasaki [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 1268–1275.
369. Effect of telmisartan and amlodipine on home blood pressure by monitoring newly developed telemedicine system: monitoring test by using telemedicine. Telmisartan's effect on home blood pressure (teltelbosu) / H. Nakamoto, E. Nishida, M. Ryuzaki [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2008. – Vol. 30. – P. 57–67.
370. Changes in Home Versus Clinic Blood Pressure With Antihypertensive Treatments. A Meta-Analysis / J. Ishikawa, D. J. Carroll, S. Kuruvilla [et al.] // *Hypertens.* – 2008. – Vol. 52. – P. 856–864.
371. Assessment of Resistant Hypertension with Home Blood Pressure Monitoring / F. Marui, M. Bombig, Y. A. Francisco [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2010. – Vol. 95 (4). – P. 536–540.

372. Webb A. J. S. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review / A. J. S. Webb, P. M. Rothwell // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2860–2865.
373. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial / G. Mancia, A. Cocab, I. Chazova [et al.] // *J Hypertens*. – 2014. – Vol. 32 (8). – P. 1700–1707.
374. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal / G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo [et al.] // *Hypertens*. – 1995. – Vol. 25. – P. 1276–1286.
375. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile / K. Narkiewicz, M. Winnicki, K. Schroeder [et al.] // *Hypertens*. – 2002. – Vol. 39. – P. 168–172.
376. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans / G. Parati, M. di Rienzo, G. Bertinieri [et al.] // *Hypertens*. – 1988. – Vol. 12. – P. 214–222.
377. Parati G. Calcium Antagonist Added to Angiotensin Receptor Blocker: A Recipe for Reducing Blood Pressure Variability? Evidence From Day-by-Day Home Blood Pressure Monitoring / G. Parati, G. Bilo // *Hypertens*. – 2012. – Vol. 59. – P. 1091–1093.
378. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study / T. Kato, M. Kikuya, T. Ohkubo [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2010. – Vol. 23. – P. 980–986.
379. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness A Scientific Statement From the American Heart Association / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.] // *Hypertens*. – 2015. – Vol. 66. – P. 698–722.
380. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood

- pressure / K. Asayama, F-F. Wei, Y-P. Liu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2015. – Vol. 38. – P. 97–101.
381. Mancia G. The Autonomic Nervous System and Hypertension / G. Mancia, G. Grassi // *Circ Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1804–1814.
382. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study / J. K. Johansson, T. J. Niiranen, P. J. Puukka [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1836–1845.
383. Alterations in cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni {PAMELA} study) / R. Sega, G. Trocino, A. Lanzarotti [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 1385.
384. Epidemiology of Masked and White-Coat Hypertension: The Family-Based SKIPOGH Study / H. Alwan, M. Pruijm, B. Ponte [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (3). – P. e92522.
385. Bangash F. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis / F. Bangash, R. Agarwal // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 656–664.
386. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men / T. Ohira, T. Tanigawa, M. Tabata [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 53. – P. 13–19.
387. Neurogenic abnormalities in masked hypertension / G. Grassi, G. Seravalle, F. Q. Trevano [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 537–542.
388. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled Hypertension (MUCH) / N. Naser, A. Dzibur, A. Durak [et al.] // *N Med Arch.* – 2016. – Vol. 70 (4). – P. 274-279.
389. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension / R. H. Fagard, K. Stolarz, T. Kuznetsova [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (11). – P. 2280–2285.

390. Long-Term Risk of Sustained Hypertension in White-Coat or Masked Hypertension / G. Mancia, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.] // *Hypertens.* – 2009. – Vol. 54. – P. 226–232.
391. Risk of sustained hypertension in masked and white coat hypertension: a follow up study of an elderly community based cohort / C. Cacciolati, O. Hanon, A. Alperovitch [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29. – P. e294–e295.
392. Reproducibility of masked hypertension among adults 30 years or older / A. J. Viera, F-C. Lin, L. A. Tuttle [et al.] // *Blood Pres Mon.* – 2014. – Vol. 19 (4). – P. 208–215.
393. Persistence of Masked Hypertension in Chinese Patients / F. Fei Wei, Y. Li, L. Zhang [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2016. – Vol. 29 (3). – P. 326–331.
394. Effects of Olmesartan-Based Treatment on Masked, White-Coat, Poorly Controlled, and Well-Controlled Hypertension: HONEST Study / K. Kazuomi, S. Ikuo, K. Toshio [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16. – P. 442–450.
395. Determinants of masked hypertension in hypertensive patients treated in a primary care setting / A. Andalib, S. Akhtari, R. Rigal [et al.] // *Intern Med J.* – 2012. – Vol. 42 (3). – P. 260–266.
396. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension / J. Barochiner, P. E. Cuffaro, L. S. Aparicio [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 872–878.
397. Risk Stratification by Self-Measured Home Blood Pressure across Categories of Conventional Blood Pressure: A Participant-Level Meta-Analysis / K. Asayama, L. Thijs, J. Brguljan-Hitij [et al.] // *PLoS One Med.* – 2014. – Vol. 11 (1). – P. e1001591.
398. Mancia G. Should Guidelines "SPRINT" to lower blood pressure targets? : (ESC Congress 365 the European Society of Cardiology) / G. Mancia // The online library. – 2016. – Режим доступа

:<http://congress365.escardio.org/Search-Results?vgnextkeyword=SPRINT&Years=C365YEAR2016#.V8wPrpiLQ2w>.

399. Rosei E. A. Target Blood Pressure for Treatment Should Current Recommendations Be Changed? / E. A. Rosei // *Hypertens.* – 2016. – Vol. 68. – P. 263–265.
400. Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? A Statement From the International Society of Hypertension / M. A. Weber, R. P. Neil, E. S. Aletta [et al.] // *Hypertens.* – 2016. – Vol. 68. – P. 266–268.
401. SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. T. Jr. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373. – P. 2103–2166.
402. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. Less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 613–622.
403. Diagnostic accuracy of home vs. ambulatory blood pressure monitoring in untreated and treated hypertension / E. G. Nasothimiou, D. Tzamouranis, V. Rarra [et al.] // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35 (7). – P. 750–755.
404. Accuracy of home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of white-coat and masked hypertension / Y-Y. Kang, Y. Li, Q-F. Huang [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1580–1587.
405. Strategies for Classifying Patients Based on Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure Measurement / L. Zhang, Y. Li, F-F. Wei [et al.] // *Hypertens.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1258–1265.
406. Comparison of home and ambulatory blood pressure measurement in the diagnosis of masked hypertension / M-R. A. Hänninen, T. J. Niiranen, P. J. Puukka [et al.] // *J of Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 709–714.

407. Hara A. Ambulatory Versus Home Versus Clinic Blood Pressure The Association With Subclinical Cerebrovascular Diseases: The Ohasama Study / A. Hara, K. Tanaka, T. Ohkubo // *Hypertens.* – 2012. – Vol. 59. – P. 22–28.
408. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study / T. J. Niiranen, J. K. Johannsson, A. Reunanen [et al.] // *Hypertens.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1081–1086.
409. Martins W. P. Interpreting reproducibility results for ultrasound Measurements / W. P. Martins, C. O. Natri // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 479–480.
410. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama Study / T. Ohkubo, K. Asayama, M. Kikuya [et al.] // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1099–1104.
411. Optimal duration of home blood pressure measurements for the diagnosis of arterial hypertension: a prospective multicenter study / J. Kim, M. Y. Lee, J. Kim [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33 (1). – P. e37.
412. Diagnostic agreement of the European society of hypertension home blood monitoring schedule with ambulatory blood pressure monitoring in untreated and treated subjects / A. Ntineri , E. Nasothimiou, A. Kollias [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33 (1). – P. e38.