

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

**ШЕРЕМЕТ МАРИНА ЮРІЇВНА**

УДК: 616.12-008.331.1+615.22

**НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПРЕДИКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ  
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ  
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

14.01.11 – Кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска“ НАМН України

**Науковий керівник** – доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Міщенко Лариса Анатоліївна,**  
Державна установа “Національний науковий центр  
“Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска“  
Національної академії медичних наук України,  
завідувач відділу гіпертонічної хвороби

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Жарінова Вікторія Юріївна,**  
Державна установа “Інститут геронтології  
імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних  
наук України”, головний науковий співробітник відділу  
клінічної фізіології та патології внутрішніх органів

доктор медичних наук, доцент  
**Руденко Юлія Володимирівна,**  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
МОЗ України, професор кафедри внутрішньої медицини  
№ 2

Захист дисертації відбудеться “19” червня 2019 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска“ НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска“ НАМН України (03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2019 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради**

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, зважаючи на її поширеність та частоту серцево-судинних ускладнень (ССУ). В 2017 р. в Україні зареєстровано 10,357 млн хворих на АГ, а частота мозкового інсульту та смертності від нього є найвищими в Європейському регіоні (Коваленко В.М. та співавт., 2017), що перш за все зумовлено низьким відсотком ефективного контролю АГ на популяційному рівні. Однак у 10-15 % хворих на АГ, навіть за умов застосування трьох і більше антигіпертензивних препаратів, не вдається досягти цільового АГ – в таких випадках гіпертензія класифікується як резистентна (Kumbhani D.J., 2013; Siddiqui M., 2017). При резистентній АГ (РАГ) ризик виникнення ССУ (інфаркту міокарду, мозкового інсульту), хронічної хвороби нирок (ХХН) та смерті в 2-6 разів вищий порівняно з АГ, що піддається лікуванню (Pioli M., 2017; Robert M., 2018; Williams B., 2018). Зважаючи на високий ризик ускладнень та досить значну поширеність РАГ, питання оптимізації підходів до лікування пацієнтів з РАГ є предметом досліджень останніх років.

Згідно рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон є препаратом вибору при призначенні 4-го компоненту антигіпертензивної терапії пацієнтам з РАГ (Mancia G., Williams B., 2018). Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження PATHWAY-2, в якому спіронолактон в якості 4-го компоненту терапії був ефективнішим за бісопролол та доксазозин у зниженні АТ у пацієнтів з істинною РАГ. Проте залишаються остаточно не з'ясованими питання вибору 4-го компоненту антигіпертензивної терапії у хворих з ознаками активації симпато-адреналової системи (САС), що й стало підставою для вивчення ефективності небівололу та моксонідину, які практично не досліджені при РАГ. Крім того, за наявності чисельних робіт по вивченню антигіпертензивної дії окремих препаратів в якості 4-го кроку в терапії пацієнтів з РАГ, прямих порівняльних досліджень ефективності спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину проведено не було.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України «Клініко-патогенетичні особливості перебігу злоякісної та тяжкої резистентної артеріальної гіпертензії, розробка та удосконалення існуючих технологій лікування» (№ державної реєстрації 0116U000156), співвиконавцем якої була здобувач.

**Мета і задачі дослідження:** Підвищення ефективності лікування пацієнтів з істинною РАГ на основі визначення предикторів ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії та розробки диференційованих підходів до його призначення.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості перебігу захворювання та клінічні характеристики хворих на істинну РАГ.

2. Визначити активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) на основі дослідження вмісту в крові активного реніну, альдостерону та їх співвідношення у хворих на РАГ.

3. Оцінити активність САС з урахуванням показників добової екскреції метанефринів з сечею, частоти серцевих скорочень за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ) у хворих на РАГ.

4. Оцінити характер зв'язку між вихідними клініко-лабораторними показниками (характеристики циркадного ритму АТ і ЧСС, показники біохімічного аналізу крові, активності системного запалення, нейрогуморального профілю) та динамікою АТ на тлі лікування, і визначити предиктори ефективності антигіпертензивної терапії методом множинної регресії.

5. Провести порівняльний аналіз антигіпертензивної ефективності АМР спіронолактону та еплеренону,  $\beta$ -адреноблокатору небівололу і агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину та розробити диференційовані підходи до призначення 4-го компоненту комбінованої терапії хворим на істинну РАГ.

*Об'єкт дослідження:* резистентна артеріальна гіпертензія.

*Предмет дослідження:* показники офісного і амбулаторного АТ і ЧСС, нейрогуморального профілю, системного запалення.

*Методи дослідження:* загально-клінічне обстеження, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза, альбумінурія, СРП, метанефрини в добовій сечі), імуноферментні (ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , активний ренін, альдостерон), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше проведений прямий порівняльний аналіз відповіді на терапію АМР спіронолактоном і еплереноном у хворих на істинну РАГ продемонстрував їх зіставну ефективність у зниженні АТ та частоті досягнення цільового АТ за даними поєднаної оцінки офісних і амбулаторних вимірювань.

Вперше продемонстровано, що небіволол та моксонідин в якості 4-го компоненту антигіпертензивної терапії поступаються АМР спіронолактону та еплеренону за ефективністю зниження АТ у хворих на істинну РАГ.

Доповнено дані про предиктори ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії у пацієнтів з істинною РАГ: незалежними предикторами зниження середньодобового АТ при застосуванні АМР є вихідне зростання концентрації альдостерону плазми (КАП) і альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), і зменшення альбумінурії та рівня СРП; предикторами ефективності небівололу є вихідне збільшення добової екскреції метанефринів з сечею (ЕМС) і середньодобової ЧСС, моксонідину – зростання вихідного рівня глюкози крові, добової ЕМС і віку пацієнтів.

У хворих на істинну РАГ вперше продемонстровано, що активація РААС прямо асоційована з активністю системного запалення.

Вперше продемонстровано, що перехід з вільних комбінацій на потрібну фіксовану комбінацію (ФК) блокатор РААС/ тіазидний або тіазидоподібний діуретик/ блокатор кальцієвих каналів дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування і подолати резистентність до терапії у 53,5 % хворих з ймовірною РАГ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначені предиктори ефективності 4-го препарату для лікування пацієнтів з істинною РАГ та запропоновані чіткі критерії вибору між АМР (спіронолактон, еплеренон), бета-блокатором небівололом та агоністом імідазолінових рецепторів моксонідином.

Для пацієнтів з ймовірною РАГ доведена доцільність заміни вільних комбінацій трикомпонентної антигіпертензивної терапії на ФК у складі блокатора РААС/тіазидного або тіазидоподібного діуретика/ блокатора кальцієвих каналів в максимально переносимих дозах з метою виключення псевдорезистентності.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес поліклініки ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, терапевтичне відділення КНП «Львівська перша міська клінічна лікарня імені Князя Лева», кардіологічне відділення Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті «ЦОЗ» АК «Укрзалізниця» м. Дніпро, центру лікування складних розладів серцевого ритму КП «Рівненської обласної клінічної лікарні» Рівненської обласної ради, кардіо-диспансерне відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради, терапевтичне відділення КЗ «Татарбунарська ЦРЛ» Одеської області, кардіологічний підрозділ клінічного лікувально-діагностичного центру «Сімедгруп», м.Івано-Франківськ. Отримано 2 деклараційні патенти на корисну модель: патент України на винахід № у 201809527. «Спосіб корекції добового артеріального тиску у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії» / Міщенко Л.А., Матова О.О., Логвиненко А.О., Безродна Л.В., Шеремет М.Ю., Радченко В.В.; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім.акад. М.Д. Стражеска», патент України на винахід № у 201809528. «Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії» / Міщенко Л.А., Матова О.О., Логвиненко А.О., Безродна Л.В., Шеремет М.Ю., Радченко В.В.; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім.акад. М.Д.Стражеска».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Самостійно проведений аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук, селекція та клінічне обстеження пацієнтів, спостереження та контроль лікування протягом 15 міс. за схемою дослідження. Самостійно створила базу даних та здійснила статистичну обробку отриманих результатів дослідження. Здобувачем написаний та оформлений текст, таблиці і графіки дисертаційної роботи. Мета, завдання дослідження, а також висновки і практичні рекомендації були сформульовані автором разом із науковим керівником. В роботі не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій.

**Апробація матеріалів дослідження.** Матеріали та основні положення роботи були представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України (Київ, 2018р.); конкурсі молодих вчених, проведеного у рамках Науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної кардіології», присвяченій пам'яті акад.

М.Д. Стражеска (Київ, 2019), здобувач є призером конкурсу; 27-му конгресі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Мілан, 2017 р.); 28-му конгресі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Барселона, 2018 р.); науково-практичній конференції ВГО «Проти гіпертензії» (Одеса, 2018 р.); XVIII-XIX Національних конгресах кардіологів України (Київ, 2017-2018 рр.). На засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2018 р.) були заслухані основні положення дисертаційної роботи.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць серед яких: 5 статей, 4 з яких – у фахових виданнях України та включених до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття в закордонному спеціалізованому журналі, що включений до міжнародних наукометричних баз, 5 тез опублікованих у матеріалах конгресів і конференцій (з них 2 – у міжнародних збірниках).

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 172 сторінках друкованого тексту. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатку. Дисертаційна робота ілюстрована 30 таблицями та 20 рисунками. Список використаних джерел містить 165 джерел, з яких 11 кирилицею, 154 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В дослідження включено 152 пацієнти з ймовірною РАГ за даними анамнезу та клінічного статусу, які приймали 3 та більше антигіпертензивних препарати (включаючи діуретик). За результатами обстеження на скринінгу у 10 пацієнтів було діагностовано вторинну АГ, їх данні не були включені в аналіз.

**Критеріями включення** в дослідження були: вік 18-79 років, неконтрольована АГ за даними офісного вимірювання АТ ( $\geq 140/90$  мм рт.ст.) на тлі прийому щонайменше 3-х антигіпертензивних препаратів в максимально переносимих дозах, один з яких діуретик.

В дослідження **не включали** пацієнтів із вторинною АГ, за наявності серцево-судинних подій (ІМ, реваскуляризація, мозковий інсульт) < 6 місяців до включення, з серцевою недостатністю III-IV функціонального класу за NYHA, порушеннями ритму серця (фібриляція та тріпотіння передсердь, АВ-блокади), вираженою патологією клапанів серця.

Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому.

Фізикальне, лабораторне, інструментальне обстеження, встановлення діагнозу та лікування хворих проводилось згідно настанови та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

Середній вік пацієнтів склав  $50,8 \pm 1,0$  роки, тривалість АГ в середньому становила  $12,6 \pm 0,9$  роки, переважали чоловіки 89 особи (63 %), жінок було – 53 (37 %).

Всім пацієнтам проводили антропометрію з визначенням зросту, ваги тіла, окружності талії та розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Дюбуа, анкетування з визначенням прихильності до терапії (опитувальник Моріски-Грін) на скринінгу і після 3-х міс. стандартизованого лікування ФК. Для вимірювання офісного АТ використовували автоматичний прилад OMRON 705 IT (Японія), ДМАТ проводили за допомогою приладу АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом.

Всім хворим було проведено загальноклінічне, біохімічне дослідження крові на базі клінічно-біохімічної лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України, з використанням відповідних тест-систем.

З метою підготовки до забору крові для визначення КАП та активного реніну, пацієнтам на 4 тижні відміняли всі лікарські засоби, які можуть чинити вплив на їх концентрацію. За неможливості повної відміни лікування, пацієнтам призначали блокатор кальцієвих каналів – верапаміл, та селективний блокатор альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів – доксазозин в максимально переносимих дозах. Після чого визначили показник АРС та добову ЕМС.

По завершенню обстеження всім пацієнтам призначали стандартизоване лікування – потрійну ФК блокатора РААС / тіазидного чи тіазидоподібного діуретика / блокатора кальцієвих каналів з метою виключення псевдорезистентності та підтвердження діагнозу істинної РАГ. За результатами 3-місячного лікування пацієнти були розподілені у дві групи – з псевдорезистентною АГ та істиною РАГ. У 76 пацієнтів (53,5 %) відбулася нормалізація АТ, що дозволило виключити резистентність до терапії (вони увійшли до групи псевдорезистентної АГ – ПРАГ), результати обстеження цих пацієнтів були використані для порівняльного аналізу. У решти 66 пацієнтів (46,5 %) не вдалося досягти цільового рівня АТ і була підтверджена істинна резистентна АГ (вони склали основну групу дослідження). Наступним кроком в лікуванні пацієнтів з істинною РАГ було додавання до потрійної ФК 4-го компоненту антигіпертензивної терапії – почергове призначення АМР спіронолактону 25-50 мг, еплеренону 25-50 мг, бета-адреноблокатору небівололу 5-10 мг та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину 0,4-0,6 мг на період 3 міс. кожен. Контроль калію та креатиніну крові, а також титрування дози препаратів (в разі необхідності) проводились через 1 міс. терапії. По закінченню кожного етапу 3-місячної терапії проводили офісне та амбулаторне вимірювання АТ, визначали рівень калію, натрію, креатиніну в плазмі, після чого відбувалася ротація 4-го компоненту антигіпертензивної терапії пацієнтів з істинною РАГ. Таким чином, загальна тривалість лікування склала 15 місяців.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics V.22.0. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова для однієї вибірки. В залежності від характеру розподілу змінних застосовували методи параметричної або непараметричної статистики. Для оцінки достовірності розбіжностей між вибірковими середніми величинами використовували t-критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона та Манна-Уїтні. Для визначення наявності та ступеню взаємозв'язку між незалежними змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном або ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. З метою

встановлення детермінуючих факторів для залежної змінної неперервного характеру, застосовували множинний покроковий регресійний аналіз з визначенням детермінуючої точності моделі. Всі значення наведені у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє арифметичне значення показника,  $m$  – стандартна помилка середньої величини. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу вважали значимою при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** З метою вивчення особливостей перебігу захворювання у пацієнтів з РАГ було проведено порівняльний аналіз клінічних характеристик та анамнестичних даних хворих на істинну РАГ та ПРАГ. Встановлено, що пацієнти з істинною РАГ мали достовірно вищий ІМТ (на 9 %,  $p=0,007$ ), більшу частоту ожиріння (78,8 % пацієнтів проти 64,9 %;  $\chi^2=3,314$ ;  $p=0,05$ ), більш тривалий анамнез АГ та вищий рівень прихильності до терапії, порівняно з пацієнтами з ПРАГ (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика вихідних даних пацієнтів з псевдорезистентною та резистентною АГ

Показники	Група ПРАГ (n = 76)	Група РАГ (n = 66)	P
Вік, роки	49,7±1,4	51,9±1,2	0,28
Чоловіки, n	50 (65,8 %)	39 (59,1 %)	нд
Тривалість АГ, роки	10,8±1,1	14,6±1,4	0,03
Статус курця (так/ні), n	16/60 (21,3/78,7 %)	19/46 (29,2/70,8 %)	0,19
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2±0,9	33,1±0,5	0,007
нормальна вага, n	6 (8,1 %)	1 (1,5 %)	
надлишкова вага, n	21 (27,0 %)	13 (19,7 %)	
ожиріння, n	49 (64,9 %)	52 (78,8 %)	
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,1	6,1±0,2	0,003
Прихильність до терапії:			
висока, n	9 (12,2 %)	11 (16,1 %)	
помірна, n	14 (18,4 %)	16 (24,2 %)	
низька, n	53 (69,4 %)	39 (59,7 %)	

Пацієнти з істинною РАГ характеризувались тяжчим перебігом захворювання, про що свідчить вища частота у них ССУ: ІХС має місце у 28,2 % пацієнтів з істинною РАГ і у 7,4 % хворих ПРАГ ( $\chi^2=12,1$ ;  $p=0,002$ ); інсульт/ТІА у 17,9 % та 4,0 % відповідно ( $\chi^2=9,5$ ;  $p=0,009$ ); супутнього ЦД – у 17 (25,7 %) та 9,2 % відповідно ( $\chi^2=10,5$ ;  $p=0,005$ ) та ХХН – у 20,5 % пацієнтів, тоді як серед пацієнтів з ПРАГ клінічно значимого ураження нирок не діагностовано.

За умов зіставного вихідного рівня АТ за даними офісних вимірювань АТ, хворі на істинну РАГ характеризувались вищими показниками амбулаторного САТ і ДАТ, ніж пацієнти з ПРАГ (табл. 2). Різниця вихідних показників амбулаторного АТ в усі періоди доби між групами порівняння зберігалася і після стандартизації груп за віком, ІМТ, наявністю ЦД, ХХН, ІХС, інсульту в анамнезі.



Показники офісного та амбулаторного вимірювань АТ

Показники	Група I ПРАГ (n=70)	Група II РАГ (n=65)	p
САТ офісний, мм рт. ст.	168,9 ± 2,1	172,7 ± 2,0	0,11
ДАТ офісний, мм рт. ст.	98,3 ± 1,5	97,1 ± 1,8	0,07
ЧСС, уд/хв.	73,6 ± 0,9	74,4 ± 1,1	0,37
САТ доба, мм рт. ст.	154,2 ± 1,4	169,3 ± 1,5	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	88,9 ± 1,3	93,9 ± 1,6	0,01
САТ день, мм рт. ст.	159,1 ± 1,5	173,5 ± 1,4	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	92,3 ± 1,4	98,2 ± 1,8	0,02
САТ ніч, мм рт. ст.	142,5 ± 1,7	159,7 ± 1,8	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	78,3 ± 1,3	85,6 ± 1,6	0,01
ДІ САТ, %	9,8 ± 0,6	8,6 ± 0,8	0,18
ДІ ДАТ, %	16,0 ± 0,7	12,5 ± 0,8	0,003

Особливістю хворих на істинну РАГ був високий відсоток найнесприятливішого в прогностичному плані типу циркадного ритму АТ «night-reaker» – 12,1 % проти 3,9 % у пацієнтів з ПРАГ.

Стандартизоване лікування потрійною ФК блокатором РААС/ тіазидним або тіазидоподібним діуретином/ блокатором кальцієвих каналів протягом 3-х місяців призвело до значного зниження рівня АТ за даними офісних та амбулаторних вимірювань. Це відбулося на тлі суттєвого зростання відсотку хворих з високою (з 6,9 % до 41,8 %) та помірною (з 23,9 % до 47,7 %) прихильністю до терапії.

За даними множинного регресійного аналізу незалежними предикторами істинної РАГ є вихідний показник середньонічного САТ ( $\beta=0,453$ ,  $p<0,001$ ), КАП ( $\beta=0,421$ ,  $p<0,01$ ) та рівень Л-6 ( $\beta=0,364$ ,  $p<0,01$ ), а також вихідне значення ШКФ ( $\beta=-0,321$ ,  $p<0,05$ ).

Порівняльний аналіз активності показників РААС виявив наступні особливості у пацієнтів з істинною РАГ: КАП була на 20,4 % вищою, ніж в групі ПРАГ ( $25,0\pm 1,7$  нг/дл проти  $19,9\pm 1,3$  нг/дл;  $p=0,02$ ). Вміст активного реніну в плазмі був вищим у пацієнтів з істинною РАГ на 55 %, проте різниця не досягла межі достовірності ( $19,9\pm 5,1$  нг/л проти  $8,9\pm 1,5$  нг/л;  $p=0,12$ ). Рівень ЕМС, за яким оцінювали активність САС, був на 21 % вищим у пацієнтів з істинною РАГ, порівняно з хворими на ПРАГ ( $159,8\pm 9,0$  мкг/добу проти  $126,8\pm 8,9$  мкг/добу;  $p=0,03$ ). За результатами кореляційного аналізу КАП корелювала з показниками амбулаторного АТ: середньодобового САТ ( $r=0,19$ ;  $p=0,03$ ) і ДАТ ( $r=0,21$ ;  $p=0,002$ ), середньоденного САТ ( $r=0,18$ ;  $p=0,02$ ) і ДАТ ( $r=0,21$ ;  $p=0,007$ ), середньонічного САТ ( $r=0,23$ ;  $p=0,005$ ) і ДАТ ( $r=0,24$ ;  $p=0,003$ ). Проте, не було встановлено значимого зв'язку між вмістом активного реніну і ЕМС, з одного боку, та показниками офісного АТ і ДМАТ, з іншого.

Аналіз показників запального статусу засвідчив вищу активність системного запалення у пацієнтів з істиною РАГ, в порівнянні з хворими на ПРАГ. На це

вказують вищий вміст СРП на 17,3 % ( $p=0,02$ ), фібриногену на 10,6 % ( $p=0,03$ ), ІЛ-6 на 21,8 % ( $p=0,01$ ), ФНП- $\alpha$  на 13 % ( $p=0,003$ ) в групі хворих на істинну РАГ, при порівнянні з групою ПРАГ. Результати кореляційного аналізу продемонстрували, що зростання вмісту СРП в крові прямо асоційоване з рівнем середньодобового ( $r=0,382$ ;  $p=0,02$ ) і середньоденного ( $r=0,394$ ;  $p=0,01$ ) САТ, а вміст фібриногену – з рівнем середньонічного САТ ( $r=0,359$ ;  $p=0,02$ ), що свідчить про можливу роль активації системного запалення у формуванні резистентності до терапії.

Аналіз зв'язку між показниками нейрогуморальних систем регуляції АТ та активністю запалення низької градації дозволив встановити пряму асоціацію між КАП та рівнем ІЛ-6 ( $r=0,334$ ;  $p=0,03$ ); вмістом активного реніну в крові, з одного боку, т ІЛ-6 ( $r=0,416$ ;  $p=0,01$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,323$ ;  $p=0,03$ ), з іншого.

Порівняльний аналіз ефективності 4-го компонента комплексної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з істинною РАГ дозволив встановити, що з 4-х порівнюваних препаратів найефективнішими є АМР. Терапія спіронолактоном та еплереноном протягом 3-х міс. призвела до зіставного зниження офісного та амбулаторного АТ (табл. 3).

Таблиця 3

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину у пацієнтів з істинною РАГ при додаванні до потрійної ФК антигіпертензивних препаратів

АТ, мм рт.ст.	Вихідний АТ на ФК	Зниження АТ, мм рт.ст.			
		Спіронолактон (n=63)	Еплеренон (n=63)	Небіволол (n=63)	Моксонідин (n=63)
САТ офісний	153,6 $\pm$ 1,4	17,9 $\pm$ 1,1	17,5 $\pm$ 1,0	12,5 $\pm$ 1,1*#	13,2 $\pm$ 0,9*#
ДАТ офісний	87,0 $\pm$ 1,6	5,2 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 1,0	4,3 $\pm$ 0,8
САТ доба	148,2 $\pm$ 1,8	11,3 $\pm$ 0,9	10,2 $\pm$ 1,0	8,2 $\pm$ 0,7*#	7,4 $\pm$ 0,9*#
ДАТ доба	84,0 $\pm$ 1,6	4,9 $\pm$ 0,9	4,4 $\pm$ 0,9	4,9 $\pm$ 1,0	3,4 $\pm$ 0,7
САТ день	153,0 $\pm$ 1,8	14,4 $\pm$ 1,0	12,5 $\pm$ 0,9	9,1 $\pm$ 1,0*#	6,9 $\pm$ 0,8*#
ДАТ день	88,4 $\pm$ 1,7	5,1 $\pm$ 0,9	4,8 $\pm$ 0,7	5,0 $\pm$ 0,8	3,5 $\pm$ 0,2
САТ ніч	139,3 $\pm$ 1,9	11,5 $\pm$ 1,1	9,7 $\pm$ 0,9	6,9 $\pm$ 1,0*#	7,8 $\pm$ 0,8*#
ДАТ ніч	75,8 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 1,0	3,2 $\pm$ 0,7	2,7 $\pm$ 0,6
Добова ЧСС, уд/хв	75,8 $\pm$ 1,1	75,9 $\pm$ 1,1 <sup>o</sup>	76,0 $\pm$ 1,2 <sup>o</sup>	65,9 $\pm$ 0,9	72,0 $\pm$ 1,2 <sup>o</sup>

Примітки:

1. \* – достовірність відмінностей показників у зниженні АТ під впливом еплеренону, небівололу і моксонідину порівняно зі спіронолактоном –  $p < 0,05$ ;  
 2. # – достовірність відмінностей показників у зниженні АТ під впливом небівололу, моксонідину порівняно з еплереноном –  $p < 0,05$ ;  
 3. <sup>o</sup> – достовірність відмінностей показника ЧСС під впливом спіронолактону, еплеренону, моксонідину порівняно з небівололом –  $p < 0,05$ .

Під впливом спіронолактону (середня доза  $45,0 \pm 3,6$  мг/добу) офісний САТ знизився на 11,7 %, ДАТ на 6,0 %; середньодобовий САТ – на 7,6 %, ДАТ – на 5,8 %, середньоденний САТ – на 9,4 %, ДАТ – на 5,8 %; середньонічний САТ – на 8,3 %, ДАТ – на 6,6 % ( $p < 0,001$  для всіх наведених показників). Терапія еплереноном (середня доза  $47,9 \pm 2,1$  мг/добу) дозволила досягти ідентичного антигіпертензивного ефекту – зниження офісного САТ і ДАТ становило відповідно 11,4 % і 9,1 %; середньодобового САТ і ДАТ – на 6,9 % і 5,2 %; середньоденного САТ і ДАТ – на 5,5 % і 5,4 %; середньонічного САТ – на 7,0 % ( $p < 0,001$  для всіх наведених показників). Про рівнозначний ефект АМР свідчить також аналіз відповіді на терапію – в групі спіронолактону цільового офісного АТ вдалось досягти у 68,2 % пацієнтів, в групі еплеренону – у 65,2 %.

Проте при поєднаній оцінці офісних та амбулаторних показників відсоток ефективно контрольованих пацієнтів знизився до 48,5 % та 46,9 % на тлі спіронолактону та еплеренону відповідно (рис. 1).

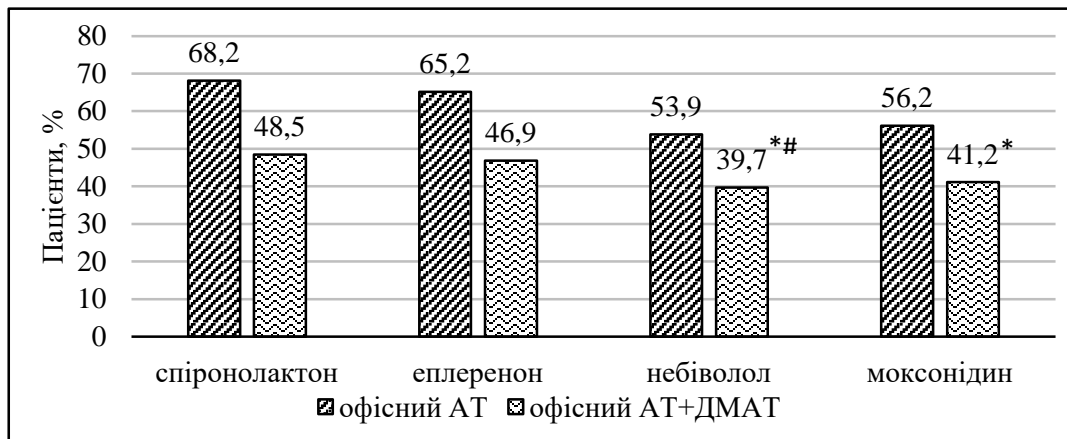


Рис. 1 Ефективність терапії в досягненні цільового АТ за даними офісного АТ і поєднаної оцінки офісного та амбулаторного АТ: 1. \* – достовірність відмінностей показників у досягненні цільового АТ під впливом небівололу і моксонідину порівняно зі спіронолактоном –  $p < 0,04$ ; 2. # – достовірність відмінностей показників у досягненні цільового АТ під впливом небівололу, моксонідину порівняно з еплереноном –  $p < 0,05$

Терапія небівололом (середня доза  $8,9 \pm 0,6$  мг/добу) сприяла достовірному зниженню АТ через 3 міс. лікування, проте його дія була достовірно меншою, ніж препаратів АМР. Прийом небівололу сприяв зниженню офісного САТ на 8,1 % ДАТ – на 7,7 % ( $p = 0,001$  для обох показників); середньодобового САТ – на 5,5 % ( $p = 0,009$ ), ДАТ – на 5,8 % ( $p = 0,003$ ); середньоденного САТ на 5,9 % ( $p = 0,003$ ), ДАТ на 5,7 % ( $p = 0,001$ ); середньонічного САТ і ДАТ на 5,0 % і 4,2 % (різниця не досягла межі достовірності). За даними поєднаної оцінки показників офісного та амбулаторного АТ досягнення цільового АТ становило 39,7 % в групі небівололу проти 48,5 % ( $\chi^2 = 14,769$ ,  $p < 0,001$ ) та 46,9 % ( $\chi^2 = 4,838$ ,  $p = 0,03$ ) в групах спіронолактону та еплеренону відповідно.

Застосування моксонідину (середня доза  $0,5 \pm 0,1$  мг/добу) дозволило знизити рівень офісного САТ на 8,6 % ( $p=0,002$ ), ДАТ достовірно не змінився; середньодобового САТ – на 5,0 % ( $p=0,01$ ), ДАТ – на 4,0 % ( $p=0,04$ ); середньоденного САТ – на 4,5 %, ДАТ – на 4,0 % ( $p=0,01$  для обох показників); середньонічного САТ – на 5,6 % ( $p=0,04$ ). Цільовий рівень офісного АТ був досягнутий у 56,2 % пацієнтів, проте, як і під впливом інших досліджуваних препаратів, при поєднаній оцінці офісного та амбулаторного АТ ефективність контролю АТ знизилась до 41,2 %, що достовірно менше, ніж на тлі спіронолактону ( $\chi^2=6,015$ ,  $p=0,03$ ) і еплеренону ( $\chi^2=5,281$ ,  $p=0,04$ ). Достовірної різниці впливу небівололу і моксонідину на рівень офісного і амбулаторного АТ встановлено не було ( $\chi^2=0,775$ ,  $p=0,439$ ) (табл. 3, рис. 1).

Таким чином, за результатами поєданого аналізу досягнутого офісного і середньодобового АТ найефективнішими препаратами є АМР спіронолактон та еплеренон, що чинять зіставний антигіпертензивний ефект.

За результатами покрокового множинного регресійного аналізу з урахуванням віку, ІМТ, ОТ, вихідного САТ і ШКФ незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону і еплеренону є КАП ( $\beta=0,653$ ;  $p=0,002$ ), АРС ( $\beta=0,542$ ;  $p=0,003$ ), ЕАС ( $\beta=-0,362$ ;  $p=0,01$ ) і рівень СРП в крові ( $\beta=-0,315$ ;  $p=0,03$ ). Критеріями ефективності спіронолактону та еплеренону є КАП  $>22,8$  нг/дл ( $\chi^2=5,967$ ,  $p=0,03$ ) та АРС  $>1,2$  ум.од. ( $\chi^2=6,011$ ,  $p=0,04$ ). За цих умов цільовий офісний і амбулаторний АТ було досягнуто у 74,2 % та 70,4 % пацієнтів, які отримували відповідно спіронолактон і еплеренон.

Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом небівололу є збільшення добової ЕМС ( $\beta=0,582$ ;  $p=0,002$ ) та середньодобової ЧСС ( $\beta=0,443$ ;  $p=0,01$ ). Критеріями ефективності небівололу у досягненні цільового офісного і амбулаторного АТ (69,3 % пацієнтів) є середньодобова ЧСС  $>78$  уд/хв ( $\chi^2=5,427$ ,  $p=0,02$ ) та ЕМС  $>194$  мкг/24год ( $\chi^2=6,259$ ,  $p=0,02$ ).

Ефективність моксонідину збільшується зі зростанням рівня глюкози ( $\beta=0,564$ ;  $p=0,001$ ), ЕМС ( $\beta=0,412$ ;  $p=0,02$ ) і віку пацієнтів ( $\beta=0,305$ ;  $p=0,04$ ), незалежно від інших значущих факторів. Моксонідин найбільш ефективний у досягненні цільового офісного і амбулаторного АТ – 57,9 %, у пацієнтів віком  $>63$  років ( $\chi^2=5,956$ ,  $p=0,03$ ), з рівнем глюкози крові  $>6,8$  ммоль/л ( $\chi^2=6,529$ ,  $p=0,001$ ) та рівнем ЕМС  $>194$  мкг/24год ( $\chi^2=6,125$ ,  $p=0,02$ ).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної кардіології – удосконалення діагностики та підвищення ефективності лікування пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією на підставі комплексної оцінки показників АТ, нейрогуморального профілю та активності запалення низької градації з наступним визначенням предикторів ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії.

1. Застосування потрійної фіксованої комбінації у складі блокатор РААС/ тіазидний або тіазидоподібний діуретик/ блокатор кальцієвих каналів дозволило у 53,5 % пацієнтів з ймовірним діагнозом РАГ досягти цільового АТ (офісного і

ДМАТ) і виключити у них резистентний перебіг АГ. Незалежними предикторами резистентності до терапії є вихідний рівень середньонічного САТ ( $\beta=0,453$ ,  $p<0,001$ ), концентрація альдостерону ( $\beta=0,421$ ,  $p<0,01$ ) та ІЛ-6 ( $\beta=0,364$ ,  $p<0,01$ ) в крові, а також вихідне значення ШКФ ( $\beta=-0,321$ ,  $p<0,05$ ).

2. Для пацієнтів з істинною РАГ характерним є більш високий рівень амбулаторного САТ і ДАТ в усі періоди доби, високий відсоток (12,1 %) порушень добового ритму АТ за типом «night-peaker» та висока частота серцево-судинних ускладнень (ІХС 28,2 %; інсульт/ТІА 17,9 %) і супутньої патології – цукрового діабету (25,7 %), ХХН (20,5 %).

3. Пацієнтам з істинною РАГ притаманна вища активність РААС та симпто-адреналової системи, порівняно з хворими на псевдорезистентну АГ, про що свідчать на 25,6 % більша концентрація альдостерону плазми та на 26 % вищий рівень екскреції метанефринів з добовою сечею. Провідну роль у регуляції АТ ймовірно відіграє РААС, на користь чого свідчить наявність прямої кореляції між показниками амбулаторного АТ, з одного боку, і концентрацією альдостерону плазми – з іншого.

4. Пацієнтам з істинною РАГ притаманні більш виражені ознаки активації системного запалення низької градації, ніж при псевдорезистентності, що засвідчує вищий, вміст в крові білків гострої фази запалення (СРП на 17,3 %,  $p=0,02$ ; фібриногену на 10,6 %,  $p=0,03$ ) і прозапальних цитокінів (ІЛ-6 на 21,8 %,  $p=0,01$ ; ФНП- $\alpha$  на 13 %,  $p=0,003$ ). Зростання активності системного запалення низької градації асоціюється з відносною активацією РААС у пацієнтів з істинною РАГ, на що вказує кореляційний зв'язок концентрації альдостерону в плазмі з рівнем ІЛ-6 ( $r=0,334$ ;  $p=0,03$ ), а також вмісту активного реніну з рівнем ІЛ-6 ( $r=0,416$ ;  $p=0,003$ ) і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,323$ ;  $p=0,03$ ).

5. Найбільш ефективними препаратами для додавання до потрійної ФК є антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон і еплеренон, під впливом яких досягнення цільового АТ (за даними офісних і амбулаторних вимірювань) у пацієнтів з істинною РАГ становить відповідно 48,5 і 46,9 %. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ на тлі застосування цих препаратів є збільшення альдостерону в плазмі ( $\beta=0,653$ ,  $p=0,002$ ) та альдостерон-ренінового співвідношення ( $\beta=0,542$ ,  $p=0,003$ ), а також менші вихідні рівні альбумінурії ( $\beta=-0,362$ ,  $p=0,01$ ) і СРП ( $\beta=-0,315$ ,  $p=0,03$ ).

6. Використання небівололу сприяло досягненню цільового АТ (офісного і ДМАТ) відповідно у 39,7 % хворих на істинну РАГ. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом небівололу є рівень добової екскреції метанефринів з сечею ( $\beta=0,582$ ,  $p=0,002$ ) і середньодобова ЧСС ( $\beta=0,443$ ,  $p=0,01$ ).

7. Застосування моксонідину було ефективним в досягненні цільового АТ у 41,2 % пацієнтів з істинною РАГ. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ при призначенні моксонідину є зростання рівня глюкози крові ( $\beta=0,564$ ,  $p=0,001$ ), збільшення добової екскреції метанефринів з сечею ( $\beta=0,412$ ,  $p=0,02$ ) та вік пацієнтів ( $\beta=0,305$ ,  $p=0,04$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Потрійну фіксовану комбінацію у складі блокатор РААС/ тіазидний або тіазидоподібний діуретик/ блокатор кальцієвих каналів в максимально переносимих дозах доцільно застосовувати у пацієнтів з ймовірною РАГ з метою виключення псевдорезистентності.

2. В якості препаратів вибору для додавання до потрійної комбінації пацієнтам з істинною РАГ рекомендовані антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон і еплеренон при концентрації альдостерону в плазмі  $>22,8$  нг/дл та значенні альдостерон-ренінового співвідношення  $>1,2$  ум.од.

3. У пацієнтів з істинною РАГ та ознаками активації симпато-адреналової системи (рівень екскреції метанефринів з сечею  $>194$  мкг/24год та підвищення ЧСС  $>78$  уд/хв) в якості 4-го компоненту антигіпертензивної терапії рекомендоване застосування бета-блокатору небівололу.

4. Застосування агоністу імідазолінових рецепторів моксонідину в якості 4-го компоненту антигіпертензивної терапії рекомендовано хворим на РАГ віком  $>63$  років, при екскреції метанефринів з сечею  $>194$  мкг/24год і рівні глюкози  $>6,8$  ммоль/л.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шеремет МЮ. Особливості циркадного ритму артеріального тиску пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією та псевдорезистентною артеріальною гіпертензією. *Буковинський медичний вісник*. 2018;3(87):117-123. (Автором проведено відбір та обстеження тематичних пацієнтів, сформовано базу даних, самостійно проведена статистична обробка інформації та написання і підготовка статті друку).

2. Міщенко ЛА, Купчинська ОГ, Матова ОО, Гулкевич ОВ, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ. Клініко-демографічний профіль пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. *Ліки України Плюс*. 2018;2(35):23-8. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, сформовано базу даних, проведений статистичний аналіз даних, написання розділів статті та підготовка її до друку).

3. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ, Кучменко ОБ. Активність системного запалення низької градації в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2018;5:15-21. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір та обстеження тематичних хворих, статистичну обробку та аналіз даних, підготовка статті до друку).

4. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію. *Український кардіологічний журнал*. 2018;6:64-70. (Здобувачем проведено обстеження та спостереження в динаміці тематичних пацієнтів, сформовано базу даних, проведений статистичний аналіз, обробка інформації, брала участь у написанні статті та підготовці її до друку).

5. Міщенко ЛА, Матова ОО, Шеремет МЮ, Сербенюк КІ. Ефективність фіксованої потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів у лікуванні хворих з попереднім діагнозом резистентної артеріальної гіпертензії. *East European Scientific Journal*. 2018;9(37):73-8. (Здобувачем проведено обстеження та лікування в динаміці тематичних пацієнтів, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, брала участь у написанні статті та підготовці її до друку).

6. Шеремет МЮ, Міщенко ЛА, Матова ОО, Сербенюк КІ. Підвищення ефективності лікування резистентної гіпертонії за допомогою фіксованої комбінації 3-компонентної антигіпертензивної терапії. *Артеріальна гіпертензія*. 2018;3(59):74-5. (Здобувачем проведено первинне та повторне обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

7. Шеремет МЮ, Міщенко ЛА, Матова ОО, Сербенюк КІ, Овдієнко ТМ. Прихильність до лікування різними формами комбінацій антигіпертензивних препаратів пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2018 (Додаток 1, Матеріали ХІХ Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):36. (Автором проведено обстеження тематичних пацієнтів, самостійно здійснена статистична обробка отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

8. Шеремет МЮ, Міщенко ЛА. Фактори, що асоціюються із формуванням резистентності до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2018 (Спеціальний випуск, Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 25-річчю НАМН України, 2018; Берез. 23; Київ):97-98. (Автором проведено обстеження тематичних пацієнтів, самостійно здійснено статистичну обробку отриманих даних, написані та підготовлені до друку тези).

9. Sheremet M, Mishchenko L, Matova O, Gulkevych O, Krot O. Circadian rhythm of blood pressure and target organ damage in patients with resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2017;(e-Suppl)2:e127. doi: 10.1097/01.hjh.0000523327.09703.66 (Здобувач самостійно провела обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

10. Sheremet M, Mishchenko L, Serbeniuk K, Matova O. Improving an efficiency of resistant hypertension treatment with fixed dose combination of 3-components antihypertensive medication. *Journal of Hypertension*. 2018;36(e-Suppl.1):e49. doi: 10.1097/01.hjh.0000539094.81925.ca (Здобувач провела первинне та повторне обстеження тематичних пацієнтів, статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).

#### АНОТАЦІЯ

**Шеремет М.Ю. Нейрогуморальні предиктори ефективності антигіпертензивної терапії у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий

центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 2019.

В дисертаційній роботі досліджено клініко-біохімічні та нейрогуморальні особливості пацієнтів з РАГ. Проведений порівняльний аналіз відповіді на терапію спіронолактоном, еплереноном, небівололом і моксонідіном у пацієнтів з істинною РАГ дозволив встановити: найефективнішим 4-м компонентом терапії є АМР-спіронолактон і еплеренон. На основі комплексної оцінки вихідних показників біохімічних параметрів, активності системного запалення та нейрогуморальних систем регуляції АТ визначені предиктори ефективності 4-го антигіпертензивного препарату для лікування пацієнтів з РАГ. Удосконалено діагностичні підходи до виключення ПРАГ і діагностики істинної РАГ.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, альдостерон, ренін, метанефрини, спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин.

## SUMMARY

**Sheremet M.Yu. Neurohumoral predictors of the efficiency of antihypertensive therapy in patients with resistant arterial hypertension.** – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after M.D. Strazhesko» of the NAMS of Ukraine, Kyiv, 2019.

Clinical, biochemical and neurohumoral features of patients with resistant arterial hypertension (RAH) were studied. A comparative analysis of the response to treatment with spironolactone, eplerenone, nebivolol and moxonidine showed that the most effective 4<sup>th</sup> component of therapy for these patients are spironolactone and eplerenone. Based on the comprehensive evaluation of basal biochemical parameters, activities of low-grade inflammation and neurohumoral system of blood pressure regulation the predictors of efficacy of the 4<sup>th</sup> medicine for treatment of RAH patients were determined. Approaches to diagnosis of pseudo-resistant and true RAH were improved.

**Key words:** resistant arterial hypertension, aldosterone, active renin, metenephrines, spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine.

## АННОТАЦИЯ

**Шеремет М.Ю. Нейрогуморальные предикторы эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.** – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска» НАМН Украины, Киев, 2019.

В исследование было включено 152 пациента с предположительным диагнозом резистентной артериальной гипертензии (РАГ). Вторичная АГ была диагностирована у 10 больных, которые не были включены в анализ. После 3-х мес. стандартизированной терапии тройной фиксированной комбинацией блокатор РААС/



тиазидный диуретик/ антагонист кальция пациенты были разделены на две группы: 76 (53,5 %) с псевдорезистентной АГ (ПРАГ) и 66 пациентов (46,5 %) с истинной РАГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД. Всем пациентам проводили физикальное обследование, определение спектра биохимических параметров, показателей активности нейрогуморальных систем и воспаления низкой градации, измерение офисного и амбулаторного АД. Пациенты с истинной РАГ в сравнении с пациентами с ПРАГ характеризовались большей частотой сердечно-сосудистых осложнений: ИБС у 28,2 % пациентов с истинной РАГ против 7,4 % у пациентов с ПРАГ ( $\chi^2 = 12,1$ ;  $p = 0,002$ ); инсульт/ТИА у 17,9 % и 4,0 % соответственно ( $\chi^2 = 9,5$ ;  $p = 0,009$ ); сопутствующего СД – у 17 (25,7 %) и 9,2 % соответственно ( $\chi^2 = 10,5$ ;  $p = 0,005$ ) и ХБП – у 20,5 % пациентов с РАГ, тогда как среди пациентов с ПРАГ не диагностировано клинически значимого поражения почек.

По данным регрессионного анализа, независимыми предикторами истинной РАГ являются исходный уровень средненочного САД ( $\beta = 0,453$ ,  $p < 0,001$ ), концентрация альдостерона в плазме ( $\beta = 0,421$ ,  $p < 0,01$ ), уровень ИЛ-6 ( $\beta = 0,364$ ,  $p < 0,01$ ) и СКФ ( $\beta = -0,321$ ,  $p < 0,05$ ).

В условиях истинной РАГ отмечалась более высокие показатели концентрации альдостерона плазмы (на 20,4 %;  $p = 0,02$ ) и экскреции метанефринов с мочой (на 21 %;  $p = 0,03$ ).

Пациенты с истинной РАГ характеризовались более высокой активностью системного воспаления: содержание в крови СРП на 17,3 % ( $p = 0,02$ ), фибриногена на 10,6 % ( $p = 0,03$ ), ИЛ-6 на 21,8 % ( $p = 0,01$ ), ФНО- $\alpha$  на 13 % ( $p = 0,003$ ) у них было выше, нежели у больных с ПРАГ.

Прямой сравнительный анализ эффективности спиронолактона, эплеренона, небиволола и моксонидина в качестве 4-го компонента терапии пациентов с истинной РАГ показал, что наиболее эффективными препаратами являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактон и эплеренон. Целевого уровня АД (по данным офисных и амбулаторных измерений) на фоне терапии спиронолактоном достигли 48,5 %, тогда как на фоне небиволола – 39,7 % ( $\chi^2 = 14,769$ ;  $p < 0,001$ ) и моксонидина – 41,2 % ( $\chi^2 = 6,015$ ;  $p = 0,03$ ) пациентов. Терапия эплереноном позволила достичь целевого уровня АД у 46,9 %, что достоверно превышало эффективность небиволола ( $\chi^2 = 4,838$ ;  $p = 0,03$ ) и моксонидина ( $\chi^2 = 5,281$ ;  $p = 0,04$ ). По результатам анализа установлено, что эффективность спиронолактона и эплеренона была сопоставимой ( $\chi^2 = 0,011$ ;  $p = 0,56$ ). Предикторами эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов является повышение концентрации альдостерона ( $\beta = 0,653$ ;  $p = 0,002$ ) и альдостерон-ренинового соотношения ( $\beta = 0,542$ ;  $p = 0,003$ ), снижение экскреции альбумина ( $\beta = -0,362$ ;  $p = 0,01$ ) и СРП в крови ( $\beta = -0,315$ ;  $p = 0,03$ ). Тогда как, небиволол эффективен у пациентов с повышенной суточной экскрецией метанефринов в моче ( $\beta = 0,582$ ;  $p = 0,002$ ) и среднесуточной ЧСС ( $\beta = 0,443$ ;  $p = 0,01$ ). Моксонидин был более эффективен у пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови ( $\beta = 0,564$ ;  $p = 0,001$ ), повышенной суточной экскрецией метанефринов в моче ( $\beta = 0,412$ ;  $p = 0,02$ ) и более старшего возраста ( $\beta = 0,305$ ;  $p = 0,04$ ), независимо от других значимых факторов.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, альдостерон, ренин, метанефрины, спиронолактон, еплеренон, небиволол, моксонидин.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АМР	– антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
АРС	– альдостерон-ренінове співвідношення
АТ	– артеріальний тиск
АТ доба	– середньодобовий АТ
АТ день	– середньоденний АТ
АТ ніч	– середьнонічний АТ
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДМАТ	– добовий моніторинг артеріального тиску
ЕАС	– екскреція альбуміну з сечею
ЕМС	– екскреція метанефринів з сечею
ІЛ-6	– Інтерлейкін-6
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КАП	– концентрація альдостерону в плазмі
ОТ	– обхват талії
ПРАГ	– псевдорезистентна артеріальна гіпертензія
РАГ	– резистентна артеріальна гіпертензія
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САС	– симпато-адреналова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СРП	– С-реактивний протеїн
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССУ	– серцево-судинні ускладнення
ФК	– фіксована комбінація
ФНП- $\alpha$	– фактор некрозу пухлин – альфа
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

---

Підписано до друку 14.05.2019 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 110. Зам. 48.

---

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