

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

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ШЕРЕМЕТ МАРИНА ЮРІЇВНА

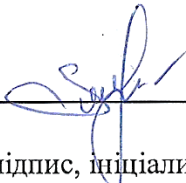
УДК: 616.12-008.331.1+615.22

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.11 – Кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



М.Ю. Шеремет
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Міщенко Лариса Анатоліївна
доктор медичних наук

Київ – 2019 рік

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.

Дисертаційна робота присвячена вивченню актуального питання кардіології – підвищення ефективності лікування пацієнтів з істинною резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ) на основі визначення предикторів ефективності 4-го компонента антигіпертензивної терапії та розробки диференційованих підходів до його призначення.

В дослідження були включені 152 пацієнти віком 18-79 років, з неконтрольованою АГ за даними офісного вимірювання АТ (рівень АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст.) на тлі прийому щонайменше 3-х антигіпертензивних препаратів в максимально переносимих дозах, включаючи діуретик.

Пацієнтам проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні обстеження. Середній вік пацієнтів, включених в дослідження, склав $50,8 \pm 1,0$ років, тривалість АГ становила $12,6 \pm 0,9$ роки, 63 % склали чоловіки. На етапі скринінгу вторинні АГ було діагностовано у 10 пацієнтів. Результати обстежень цих пацієнтів не були включені в аналіз. Решті 142 пацієнтам було призначено стандартизовану терапію потрійною фіксованою комбінацією (ФК) у складі блокатора РААС / тіазидного чи тіазидоподібного діуретика / антагоніста кальцієвих каналів в максимальних дозах з метою виключення псевдорезистентності та підтвердження діагнозу РАГ. По закінченню трьох місяців терапії потрійною ФК пацієнти були розподілені в дві групи за результатами досягнення / не досягнення контролю АТ на основі інтегральної оцінки показників офісного та амбулаторного АТ. У 76 (53,5 %) пацієнтів

відбулася нормалізація АТ, що дозволило виключити резистентність до терапії (вони увійшли до групи псевдорезистентної АГ – ПРАГ). У решти 66 пацієнтів (46,5 %) не вдалося досягти цільового рівня АТ і була підтверджена істинна РАГ – вони склали основну групу спостереження.

Пацієнти з істинною РАГ характеризувалися більш тяжким перебігом захворювання, ніж пацієнти з ПРАГ: вищою частотою серцево-судинних ускладнень (ІХС на 28,2 %, інсульт/ТІА на 17,9 %), цукрового діабету на 25,7 %, хронічної хвороби нирок на 20,5 %. У пацієнтів з істинною РАГ ожиріння діагностовано в 78,8 % випадків, тоді як в групі порівняння – 64,9 % ($\chi^2 = 3,314$; $p = 0,05$). Пацієнти обох груп при включенні в дослідження мали низьку прихильність до терапії: 59,7 % та 69,4 % відповідно при істинній РАГ і ПРАГ (оцінювали за опитувальником Моріски-Грін 8).

При порівнянні показників офісного АТ та добового моніторування АТ (ДМАТ) пацієнтів з РАГ і ПРАГ, встановлено значно вищі вихідні показники як САТ, так і ДАТ при істинній РАГ. Середньодобовий САТ / ДАТ за даними ДМАТ у пацієнтів з істинною РАГ склав 169,3 / 93,9 мм рт.ст. проти 154,2 / 88,9 мм рт.ст. у пацієнтів з ПРАГ ($p < 0,001$ / $p = 0,01$). Пацієнти обох груп мали зіставну частоту нормального добового ритму АТ («dipper») та добового ритму АТ за типом «non-dipper». При цьому у хворих на істинну РАГ частіше реєструвались порушення добового ритму АТ за типом «night-peaker» (12,1 %), ніж у хворих на ПРАГ (3,9 %).

Перехід на стандартизоване лікування потрійною ФК дозволив суттєво покращити прихильність до терапії: кількість хворих з високою та помірною прихильністю збільшилась з 30,8 % до 89,5 %.

Встановлено, що наявність істинної РАГ асоціювалась з більш високим вихідним рівнем середньоденного ($r = 0,389$; $p < 0,02$) та середньонічного ($r = 0,403$; $p < 0,01$) САТ, вищим вмістом в крові глюкози ($r = 0,312$; $p < 0,03$), СРП ($r = 0,391$; $p < 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,382$; $p < 0,02$), альдостерону ($r = 0,398$; $p < 0,01$), нижчою швидкістю клубочкової фільтрації ($r = -0,379$; $p < 0,02$), більшою добовою екскрецією альбуміну ($r = 0,367$; $p < 0,03$) та метанефринів

($r = 0,313$; $p < 0,04$). При проведенні множинного регресійного аналізу визначено, що незалежними предикторами істинної РАГ є вихідний рівень середньонічного САТ ($\beta = 0,453$, $p < 0,001$), концентрація альдостерону в плазмі ($\beta = 0,421$, $p < 0,01$), рівень ІЛ-6 ($\beta = 0,364$, $p < 0,01$) та ШКФ ($\beta = -0,321$, $p < 0,05$).

Аналіз нейрогуморальних показників регуляції АТ дозволив встановити, що у пацієнтів з істинною РАГ спостерігається на 20,4 % вищий рівень альдостерону ($25,0 \pm 1,7$ нг/дл проти $19,9 \pm 1,3$ нг/дл при ПРАГ; $p = 0,02$) та на 21 % вища добова екскреція метанефринів з сечею ($159,8 \pm 9,0$ мкг/24год проти $126,8 \pm 8,9$ мкг/24год порівняно з ПРАГ; $p = 0,03$). Натомість різниця вмісту активного реніну не досягла достовірності при порівнянні з групою ПРАГ. Пацієнти з істинною РАГ, у яких концентрація альдостерону в плазмі була вища за 21,4 нг/дл (медіанне значення), характеризувались вищим рівнем середньодобового САТ на 7,1 мм рт.ст. ($p = 0,03$), середньоденного САТ на 6,5 мм рт.ст. та середньонічного САТ на 7,9 мм рт.ст. ($p = 0,04$, для обох показників). У пацієнтів з істинною РАГ при рівні метанефринів більше за медіану (>130 мкг/24год) також встановлено вищі показники середньодобового САТ на 10,8 мм рт.ст. ($p = 0,001$), середньоденного САТ на 9,9 мм рт.ст. ($p = 0,005$) та середньонічного САТ на 4,6 мм рт.ст. ($p = 0,001$), середньодобової ЧСС на 5,8 уд/хв ($p = 0,03$).

Крім того, у цих пацієнтів спостерігались вищі рівні показників активності системного запалення, ніж у пацієнтів з ПРАГ: вміст СРП на 17,3 % ($p = 0,02$), фібриногену на 10,6 % ($p = 0,03$), ІЛ-6 на 21,8 % ($p = 0,01$), ФНП- α на 13 % ($p = 0,003$). За даними кореляційного аналізу зростання вмісту в крові СРП асоціювалось з рівнем середньодобового ($r = 0,382$; $p = 0,02$) і середньоденного ($r = 0,394$; $p = 0,01$) САТ та рівнем екскреції альбуміну з сечею ($r = 0,291$; $p < 0,01$), а вміст фібриногену — з рівнем середньонічного САТ ($r = 0,359$; $p = 0,02$).

Вивчення активності запалення низької градації дозволило встановити, що пацієнтам з істинною РАГ присутня більш виражена активація системного запалення порівняно з хворими на ПРАГ.

Після встановлення діагнозу істинної РАГ пацієнтам до стандартизованої терапії ФК почергово, в довільному порядку, додавали 4-й компонент антигіпертензивної терапії: спіронолактон 25-50 мг (середня доза $45,0 \pm 3,6$ мг/добу), еплеренон 25-50 мг (середня доза $47,9 \pm 2,1$ мг/добу), небіволол 5-10 мг (середня доза $8,9 \pm 0,6$ мг/добу та моксонідин 0,4-0,6 мг (середня доза $0,5 \pm 0,1$ мг/добу), на 3 місяці кожен. Всі цикли лікування пройшли 63 пацієнта, дані яких були включені в аналіз ефективності 4-го компонента антигіпертензивної терапії. На тлі лікування спіронолактоном офісний САТ знизився на 11,7 % ($p < 0,001$), ДАТ на 6,0 % ($p = 0,002$); середньодобовий САТ знизився на 7,6 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,8 % ($p < 0,001$); середньоденний САТ і ДАТ знизились відповідно на 9,4 і 5,8 % ($p < 0,001$ для обох показників); середньонічний САТ і ДАТ знизились відповідно на 8,3 і 6,6 % ($p < 0,001$ для обох показників). При поєднаній оцінці показників офісного та середньодобового АТ досягнення цільового рівня АТ при застосуванні спіронолактону становило 48,5 %. Застосування еплеренону дозволило знизити рівень офісного САТ на 11,4 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 9,1 % ($p < 0,001$); середньодобовий САТ знизився на 6,9 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,2 % ($p = 0,001$); середньоденний САТ зменшився на 5,5 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,4 % ($p < 0,001$); середньонічний САТ зменшився на 7,0 % ($p < 0,001$). Цільовий рівень АТ вдалося досягти у 46,9 % пацієнтів при поєднаній оцінці показників офісного та середньодобового АТ.

Через 3 місяці терапії спостерігали менш значне, ніж при застосуванні антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, зниження офісного та амбулаторного АТ на тлі прийому небівололу. Так, офісний САТ знизився на 8,1 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 7,7 % ($p = 0,001$); середньодобовий САТ – на 5,5 % ($p = 0,009$), ДАТ – на 5,8 % ($p = 0,003$); середньоденний САТ – на 5,9 % ($p = 0,003$), ДАТ – на 5,7 % ($p = 0,001$); середньонічний САТ і ДАТ – на 5,0 і 4,2 % (різниця не досягла достовірності). За даними офісних вимірювань та середньодобового АТ досягнення цільового АТ становило 39,7 %. Прийом моксонідину призвів до зниження лише офісного САТ на 8,6 % ($p = 0,002$), ДАТ достовірно не змінився; середньодобовий САТ знизився на 5,0 % ($p = 0,01$), ДАТ

– на 4,0 % ($p = 0,04$); середньоденний САТ – на 4,5 %, ДАТ – на 4,0 % ($p = 0,01$ для обох показників); середньонічний САТ – на 5,6 % ($p = 0,04$). При поєднаному аналізі показників офісного та середньодобового АТ цільовий рівень АТ було досягнуто у 41,2 % пацієнтів.

За результатами порівняльного аналізу встановлено, що спіронолактон та еплеренон чинять зіставний антигіпертензивний ефект, про що свідчить відсоток хворих які досягли цільового АТ – 48,5 і 46,9 % відповідно ($\chi^2 = 0,011$; $p = 0,56$). Спіронолактон був ефективнішим у досягненні цільового АТ за небівололом та моксонідин: 48,5 % проти 39,7 % ($\chi^2 = 14,769$, $p < 0,001$) та 41,2 % ($\chi^2 = 6,015$, $p = 0,03$) відповідно. Еплеренон також сприяв більш ефективному контролю АТ, порівняно з небівололом ($\chi^2 = 4,838$, $p = 0,03$) та моксонідином ($\chi^2 = 5,281$, $p = 0,04$), відповідь на лікування якими була ув зіставною ($\chi^2 = 0,775$, $p = 0,439$).

Визначення предикторів ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії проведено на основі створення трьох регресійних моделей – перша для дослідження предикторів ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), друга та третя – для препаратів, які впливають на симпато-адреналову активність, небіволол та моксонідин, відповідно. На підставі проведеного покрокового множинного регресійного аналізу отриманих даних виявлено, що зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону і еплеренону асоціювалось із зростанням концентрації альдостерону в плазмі ($\beta = 0,653$; $p = 0,002$) та збільшенням АРС ($\beta = 0,542$; $p = 0,003$), та зменшенням вмісту екскреції альбуміну в сечі ($\beta = -0,362$; $p = 0,01$) і СРП в крові ($\beta = -0,315$; $p = 0,03$), незалежно від віку, ІМТ, ОТ, вихідного САТ і ШКФ. Зниження середньодобового САТ на тлі небівололу пов'язане зі збільшенням вихідної добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,582$; $p = 0,002$) і середньодобової ЧСС ($\beta = 0,443$; $p = 0,01$), незалежно від інших значущих факторів. Предикторами ефективності моксонідину є вихідне зростання рівня глюкози крові ($\beta = 0,564$; $p = 0,001$), збільшенням добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,412$; $p = 0,02$) та старший вік хворих ($\beta = 0,305$; $p = 0,04$). На підставі отриманих даних нами було розроблено диференційний

підходи до вибору 4-го компоненту комплексної антигіпертензивної терапії пацієнтів з істинною РАГ.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин, альдостерон, метанефрини, системне запалення.

SUMMARY

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

Dissertation for Degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.01.11 "Cardiology". – State Institution "National Scientific Center «Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the study of the current issue of cardiology - to increase the treatment of patients with true resistant arterial hypertension (RAH) on the basis of determining the predictors of the effectiveness of the 4th component of antihypertensive therapy and developing differentiated approaches to its purpose.

The research included 152 patients aged 18-79 years, with uncontrolled hypertension, according to the office blood pressure measurement (BP level is $\geq 140/90$ mm Hg) in the presence of at least 3 antihypertensive drugs at maximum tolerated doses, including diuretics.

The average age of patients included in the study was 50.8 ± 1.0 years, the duration of hypertension was 12.6 ± 0.9 years, 63 % was men. At the screening stage, secondary AH diagnosed in 10 patients. The results of the examinations of these patients were not included in the analysis. The remaining 142 patients received standardized therapy with a triple fixed combination (Fixed dose Combination, FC) in the RAAS blocker / thiazide or thiazide-like diuretic / calcium channel blocker in maximum doses to exclude pseudo-resistance and to confirm the diagnosis of true RAH. At the end of the three-month therapy with triple FC, patients were divided into two

groups that were based on the achievement / failure control of blood pressure on the basis of an integrated assessment of the indicators of office and ambulatory blood pressure. In 76 (53.5 %) patients there was a normalization of blood pressure, which allowed eliminating resistance to therapy (they were included in the group of pseudo-resistance AH – PRAH). The remaining 66 patients (46.5 %) failed to reach the target blood pressure level and confirmed the true RAH. They were the main group of observation.

Patients with RAH had higher incidence of cardiovascular complications (coronary heart disease 28.2 %, stroke / TIA 17.9 %), diabetes mellitus 25.7 %, chronic kidney disease 20.5 %. In patients with true RAH, obesity has been diagnosed in 78.8 % of cases, whereas in the comparison group – 64.9 % ($\chi^2 = 3.314$; $p = 0.05$). Patients of both groups had a low adherence to therapy: 59.7 % and 69.4 %, respectively, in true RAH and PRAH (evaluated by the Morisky-Green scale 8).

When comparing the indicators of office blood pressure and daily monitoring of ABP (ABPM) in patients with RAH and PRAH, significantly higher initial values of both SBP and DBP in true RAH were established. The average daily SBP/DBP according to ABPM in patients with true RAH was 169.3/93.9 mm Hg. against 154.2/88.9 mm Hg in patients with PRAH ($p < 0.001$ / $p = 0.01$). Patients with true RAH were more likely to be registered with changes of the daily rhythm of blood pressure by "night-peaker" type (12.1 %) than patients with PRAH (3.9 %).

The administration of standardized therapy with a triple FC allowed to significantly improve in patient adherence to therapy: the number of patients with high and moderate adherence increased from 30.8 % to 89.5 %

It was found that the presence of true RAH was associated with a higher level of average daily SBP ($r = 0.389$; $p < 0.02$) and average night SBP ($r = 0.403$; $p < 0.01$), with higher glucose content ($r = 0.312$; $p < 0.03$), C-reactive protein ($r = 0.391$; $p < 0.01$), IL-6 ($r = 0.382$; $p < 0.02$), aldosterone ($r = 0.398$; $p < 0.01$), lower glomerular filtration rate ($r = -0.379$; $p < 0.02$); and a higher daily urinary excretion of albumin ($r = 0.367$; $p < 0.03$) and metanephrines ($r = 0.313$; $p < 0.04$). When performing multiple regression analysis, it was determined that the independent predictors of true RAH are the baseline

level of average night SBP ($\beta = 0.453$, $p < 0.001$), plasma aldosterone concentration ($\beta = 0.421$, $p < 0.01$), IL-6 level ($\beta = 0.364$, $p < 0.01$) and GFR ($\beta = -0.321$, $p < 0.05$).

Analysis of neurohumoral parameters of blood pressure regulation allowed to establish that in patients with true RAH there was a 20.4 % higher aldosterone level (25.0 ± 1.7 ng / dl vs. 19.9 ± 1.3 ng / dl at PRAH; $p = 0, 02$) and a 21 % higher daily excretion of metanephrines with urine (159.8 ± 9.0 μ g / 24 hr in comparison with 126.8 ± 8.9 μ g / 24 hr, $p = 0.03$) compared with patients with PRAH. Instead, the difference in the content of active renin did not reach the limits of reliability in the comparison groups. Patients with true RAH, whose plasma aldosterone concentrations > 21.4 ng / dl (median value), were characterized by a higher average diurnal SBP ($p = 0,03$), average daytime SBP and the average nighttime of SBP ($p = 0.04$, for both indicators), than those who had with astringent aldosterone < 21.4 ng / dl. A similar situation was observed in patients with true RAH, they excreted metanephrines > 130 mcg / 24h (median value): those patients had an average diurnal SBP ($p = 0.001$), average daytime ($p = 0.005$) and nighttime level of SBP ($p = 0,001$), a higher average daily heart rate ($p = 0.03$). In addition, with true RAH and a relatively increased level of excretion of metanephrine, was observed at 5.8 beats / min than in the comparison group.

The study of low grade inflammation activity has revealed that patients with true RAH have a more pronounced activation of systemic inflammation than patients with PRAH. According to the evidence of higher content of C-reactive proteins in blood by 17.3 % ($p = 0.02$), fibrinogen by 10.6 % ($p = 0.03$), IL-6 by 21.8 % ($p = 0.01$), TNF- α by 13 % ($p = 0.003$). According to the correlated analysis, the growth of blood contents of the C-reactive proteins was associated with average diurnal ($r = 0.382$; $p = 0.02$) and average daytime ($r = 0.394$; $p = 0.01$) of SBP, albuminuria ($r = 0.291$; $p < 0,01$); and the fibrinogen content with the level of the average level of nighttime SBP ($r = 0,359$; $p = 0,02$).

After establishing of diagnosis of true RAH, in addition to standardized therapy FC, patients were provided randomly and then alternately one is added the 4th component of antihypertensive therapy: spironolactone 25-50 mg (mean dose is 45.0 ± 3.6 mg / day), eplerenone 25-50 mg (average dose is 47.9 ± 2.1 mg / day),

nebivolol 5-10 mg (mean dose of 8.9 ± 0.6 mg / day and moxonidine 0.4-0.6 mg (mean dose 0.5 ± 0.1 mg / day) for 3 months each. 63 patients were in all treatment cycles, patients' data was included in the analysis of the effectiveness of the 4th component of antihypertensive therapy. On the background of treatment with spironolactone office SBP decreased by 11.7 % ($p < 0.001$), DBP by 6.0 % ($p = 0.002$), the average diurnal SBP decreased by 7.6 % ($p < 0.001$), DBP – by 5.8 % ($p < 0.001$), the average daytime of SBP and DBP decreased by 9.4 and 5.8 % respectively ($p < 0.001$ for both indicators), the average nighttime SBP and DBP decreased by 8.3 % and 6.6 % respectively ($p < 0.001$ for both indicators). Spironolactone therapy led to target blood pressure of 48.5 % (with a combined assessment of office and outpatient measurements).

The use of eplerenone allowed to reduce the level of office SBP by 11.4 % ($p < 0.001$), DBP by 9.1 % ($p < 0.001$); the average diurnal SBP decreased by 6.9 % ($p < 0.001$), DBP – by 5.2 % ($p = 0.001$); the average daytime SBP decreased by 5.5 % ($p < 0.001$), DBP – by 5.4 % ($p < 0.001$); the average nighttime SBP decreased by 7.0 % ($p < 0.001$). Treatment with spironolactone contributed to the normalization of blood pressure (office and average diurnal) in 46.9 % of patients with true RAH.

Nebivolol therapy contributed to a decreased in office SBP by 8.1 % ($p < 0.001$), DBP by 7.7 % ($p = 0.001$); average diurnal SBP – by 5.5 % ($p = 0.009$), DBP – by 5.8 % ($p = 0.003$); the average daytime SBP by 5.9 % ($p = 0.003$), DBP by 5.7 % ($p = 0.001$). According to the office and outpatient measurements, 39.7 % of patients with true RAH attained the target level of BP with treatment of nebivolol.

Moxonidine therapy contributed to a decrease in office SBP by 8.6 % ($p = 0.002$), but DBP did not undergo significant changes. According to ABPM, the average diurnal SBP decreased by 5.0 % ($p = 0.01$), DBP by 4.0 % ($p = 0.04$); the average daytime SBP – by 4.5 mm Hg, DBP – by 4.0 % ($p = 0.01$ for both indicators); the average nighttime SBP - by 5.6 % ($p = 0.04$). Effective control of office and ambulatory blood pressure was attained the target level of BP in 41.2 % of patients with true RAH with the help Moxiconitine therapy after 3 months.

The results of the comparative analysis showed that spironolactone and eplerenone exhibit comparable antihypertensive effects, as shown by the percentage of patients who reached the target level of blood pressure of 48.5 and 46.9 % respectively ($\chi^2 = 0.011$; $p = 0.56$). Spironolactone was more effective (48.5 %) than nebivolol - 39.7 % ($\chi^2 = 14.769$, $p < 0.001$) and moxonidine - 41.2 % ($\chi^2 = 6.015$, $p = 0.03$) in lowering blood pressure and achieving its effective control according to office and outpatient measurements. By comparison, eplerenone was more effective (46.9 %) than nebivolol versus 39.7 % ($\chi^2 = 4.838$, $p = 0.03$), respectively, and for moxonidine versus ($\chi^2 = 5.281$, $p = 0.04$) respectively. While the response to treatment with nebivolol and moxonidine is not so different 39.7 % and 41.2 % ($\chi^2 = 0.775$, $p = 0.439$).

Based on the results of stepwise multiple regression, it was found that the decrease in average diurnal SBP with the treatment of spironolactone and eplerenone, regardless of age, BMI, waist circumference, baseline SBP and GFR, was associated with an increase in plasma aldosterone concentrations ($\beta = 0.653$; $p = 0.002$) and an increase in ARR ($\beta = 0.542$; $p = 0.003$) on the one hand, and a decrease albuminuria ($\beta = -0.362$; $p = 0.01$) and C-reactive proteins ($\beta = -0.315$; $p = 0.03$), on the other hand. The decrease in the average daily blood pressure under the influence of nebivolol were associated with an increase in the daily excretion of urine metanephrines ($\beta = 0.582$; $p = 0.002$), an increase in average daily heart rate ($\beta = 0.443$; $p = 0.01$) regardless of other significant factors. The decrease in the average daily blood pressure under the influence of moxonidine were associated with an increase glucose content ($\beta = 0.564$; $p = 0.001$), an increase in the daily excretion of urine metanephrines ($\beta = 0.412$; $p = 0.02$) and elderly patients ($\beta = 0.305$; $p = 0.04$). With the help of the obtained data, we developed a differential approach to administration of the 4th component of antihypertensive therapy with the standardized treatment in patients with true RAH.

Key words: resistance arterial hypertension, antihypertensive therapy, spironolactone, eplerenone, nebivolol, moxonidine, aldosterone, metanephrine, systemic inflammation.

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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):36. (Автором проведене 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:С.97-98. (Автором проведене 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).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	25
1.1. Клінічні особливості та характеристики циркадного ритму у хворих на РАГ.....	25
1.1.1. Клінічні особливості хворих на РАГ.....	25
1.1.2. Характеристики циркадного ритму артеріального тиску у пацієнтів з РАГ.....	28
1.2. Нейрогуморальний профіль пацієнта з РАГ: стан ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем.....	31
1.3. Активність системного запалення у хворих на РАГ.....	38
1.4. Ефективність 4-го компоненту антигіпертензивної терапії для лікування хворих на РАГ.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1. Характеристика хворих включених в дослідження.....	49
2.2. Методи обстеження.....	52
2.3. Методи лікування.....	67
2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	59
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДНОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	60
3.1. Клінічна характеристика пацієнтів з РАГ.....	60
3.2. Особливості циркадного ритму артеріального тиску у хворих на РАГ.....	66

3.3. Ефективність потрійної фіксованої комбінації в лікуванні пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ.....	70
---	----

РОЗДІЛ 4. АКТИВНІСТЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	76
--	-----------

4.1. Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатoadrenalової системи у пацієнтів з РАГ.....	76
---	----

4.2. Активність системного запалення у пацієнтів з РАГ.....	82
---	----

РОЗДІЛ 5. АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 4-ГО КОМПОНЕНТУ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	89
---	-----------

5.1. Вплив 4-го компонента антигіпертензивної терапії на рівень артеріального тиску у пацієнтів з РАГ.....	89
--	----

5.1.1. Антигіпертензивна ефективність спіронолактону.....	89
---	----

5.1.2. Антигіпертензивна ефективність еплеренону.....	93
---	----

5.1.3. Антигіпертензивна ефективність небівололу.....	96
---	----

5.1.4. Антигіпертензивна ефективність моксонідину.....	100
--	-----

5.2. Порівняльна ефективність 4-го компонента антигіпертензивної терапії..	104
--	-----

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	115
--	-----

ВИСНОВКИ.....	137
---------------	-----

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	139
-----------------------------	-----

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	140
---------------------------------	-----

ДОДАТКИ.....	161
--------------	-----

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-	середньонічний АТ
Вар-	варіабельність
ГЛШ-	гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ-	діастолічний артеріальний тиск
ДІ-	добовий індекс
ДМАТ-	добовий моніторинг артеріального тиску
ЕАС-	екскреція альбуміну з сечею
ЕМС-	екскреція метанефринів з сечею
ІЛ-	інтерлейкін
ІМ-	інфаркт міокарду
ІМТ-	індекс маси тіла
ІХС-	ішемічна хвороба серця
КАГ-	контрольована артеріальна гіпертензія
КАП-	концентрація альдостерону в плазмі
НПЗП-	нестероїдні протизапальні препарати
ОТ-	окружність талії
Оф АТ-	офісний артеріальний тиск
ПРАГ-	псевдорезистентна артеріальна гіпертензія
РАГ-	резистентна артеріальна гіпертензія
РААС-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РП-	ранковий приріст

САС-	симпато-адреналова система
САТ-	систоличний артеріальний тиск
СН-	серцева недостатність
СРП-	С-реактивний протеїн
ССЗ-	серцево-судинні захворювання
ССУ-	серцево-судинні ускладнення
ФК-	фіксована комбінація
ФНП- α	фактор некрозу пухлин - альфа
ХС ЛПНЩ-	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХХН-	хронічна хвороба нирок
ЦД-	цукровий діабет
ЦР-	циркадний ритм
ЧСС-	частота серцевих скорочень
ШКФ-	швидкість клубочкової фільтрації
ШРПАТ-	швидкість ранкового приросту артеріального тиску

ВСТУП

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 [2], що перш за все зумовлено низьким відсотком ефективного контролю АТ на популяційному рівні. Однак у 10-15 % хворих на АГ, навіть за умов застосування трьох і більше антигіпертензивних препаратів, не вдається досягти цільового АТ – в таких випадках гіпертензія класифікується як резистентна [82,141]. 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 [116,125,163,78]. 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 [164]. 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 імені академіка М.Д.Стражеска» – «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 істиною резистентною АГ на основі визначення предикторів ефективності 4-го компонента 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 моніторування 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, β -адреноблокатору небівололу і агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину та розробити диференційовані підходи до призначення 4-го компонента комбінованої терапії хворим на істинну РАГ 4-го компонента комбінованої терапії хворим на істинну резистентну АГ.

Об'єкт дослідження: резистентна артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження: показники добового ритму АТ та ЧСС, активність РААС та симпато-адреналової системи, показники системного запалення, загально клінічного та біохімічного аналізу крові (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза) у пацієнтів з резистентною АГ.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза, СРП, екскреція альбуміну та метанефринів в добовій сечі), імуноферментні (ІЛ-6, ФНП- α), активний ренін, концентрація альдостерону плазми, 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 моксонідіном.

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 № u 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 № u 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Клінічні особливості та характеристика циркадного ритму у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію.

1.1.1. Клінічні особливості хворих на резистентну артеріальну гіпертензію.

АГ вважається істинною резистентною (РАГ) коли не вдається досягти цільового рівня АТ $<140/90$ мм рт.ст., що підтверджується даними добового амбулаторного моніторування (ДМАТ) та високою прихильністю пацієнта до терапії, який отримує 3 або більше антигіпертензивні препарати різних класів у максимально переносимих дозах, включаючи діуретик, та супроводжується модифікацією способу життя [164]. АГ є однією з найпопулярніших областей дослідження в сучасній медицині через її поширеність та високу частоту ССУ. Близько третини людей в усьому світі страждають на АГ та мають високий ризик розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, захворювань периферичних артерій і серцево-судинної смерті [34].

Ретроспективний аналіз даних 205 тис. пацієнтів з АГ засвідчив, що у 1,9 % виникла резистентність до антигіпертензивної терапії в середньому за 1,5 роки від початку лікування (0,7 випадків на 100 пацієнто-років спостереження). Протягом 3,8 років спостереження у хворих на істинну РАГ частота серцево-судинних подій була значно вищою, ніж при звичайному перебігу АГ (18,0 % проти 13,5 %, $p < 0,001$). Автори зазначають, що у 1 з 50 пацієнтів мала місце істинна РАГ, частіше це були чоловіки, старшого віку, які мали ЦД, що значно збільшує ризик розвитку ССУ та підтверджує необхідність досягнення контролю АТ за рахунок інтенсифікації терапії цих пацієнтів [40].

За даними дослідження REGARDS поміж 30 тис. осіб старше 45 років, 2602 мали неконтрольовану АГ на тлі прийому 3-х та більше АГ-препаратів, у 49,7 % цих пацієнтів встановлено істинну резистентну АГ. Поміж яких, 55,2 % пацієнтів мали надмірну вагу, 42,2 % недостатній рівень фізичної активності, 11,3 % пацієнтів палили, 3,1 % - надмірно вживали алкоголь, 23,1 % - мали порушення режиму харчування (оцінювали за DASH дієтою) та 25,4 % мали підвищений рівень калію в крові [139]. Отримані результати відображають клінічні особливості, а саме значну поширеність факторів серцево-судинного ризику у пацієнтів з істинною РАГ. Так більшістю авторів встановлено, що надлишкова вага та старший вік пацієнта можуть бути факторами формування резистентності до лікування, яка чинить негативний вплив на прогноз, особливо в поєднанні з ХХН, ЦД, метаболічним синдромом та синдромом нічного апное сну [27]. Це свідчить про мультифакторну етіологію істинної РАГ, що ускладнює діагностику й подальший вибір ефективного лікування та попередження ССУ. При детальному аналізі ряду досліджень [106,33,102] було встановлено, що поширеність ГЛШ, ХХН, частота серцево-судинних подій на 19,6 %, а серцево-судинна смертність – 8,3 % вищі у пацієнтів з РАГ, ніж при звичайній АГ.

Згідно результатів іспанського ДМАТ реєстру (Spanish Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry), в якому було проаналізовано дані 14 тис. пацієнтів з РАГ та 13 тис. пацієнтів з контрольованою АГ (КАГ), пацієнти з істинною РАГ були старші, мали більш виражене ожиріння та більшу тривалість АГ. У хворих на РАГ також частіше діагностують ЦД [40], дисліпідемію, зниження функції нирок, мікроальбумінурію [116], ГЛШ [45]. Схожі результати були отримані в аналізі бази даних (National Health Insurance Research Database) 100 тис. пацієнтів, з яких 16 402 (14,6 %) мали істинну РАГ, яка збільшила ризик розвитку всіх серцево-судинних подій, особливо ішемічного інсульту [71]. Проте резистентність до терапії може бути зумовлена помилкою в діагностиці АГ та низькою прихильністю пацієнта до лікування, що становить від 30 % до 50 % випадків стійкості до терапії в залежності від методології (опитування, визначення вмісту препаратів в крові або сечі і т. п.), яка використовується для діагностики

прихильності до лікування [111,101]. Досягнення цільового рівня АТ за умови усунення причин резистентності називають псевдорезистентною АГ (ПРАГ) [62]. Причиною псевдорезистентності може бути [62]: гіпертензія «білого халату», псевдогіпертензія осіб похилого віку, використання манжети, яка не відповідає товщині руки пацієнта; низька прихильність пацієнта до терапії. У зв'язку з цим, істинна РАГ потребує перш за все виключення можливих причин псевдорезистентності з наступною діагностикою вторинної АГ (клінічний стан, що виникає в наслідок наявності захворювання, яке викликає стійке підвищення АТ).

Не зважаючи на незадовільний контроль АТ при ПРАГ та її поширеність серед пацієнтів з АГ, De Nicola L. та співавт. [47] встановили, що псевдорезистентність не підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 57 місяців спостереження. Тоді як пацієнти з істинною РАГ за 48 місяців спостереження мали в 2,2 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж пацієнти з контрольованою АГ [151].

Незважаючи на те, що справжня поширеність ПРАГ невідома, клінічні та популяційні дослідження показали, що це загальна проблема, яка, ймовірно буде з роками збільшуватися, тому ряд кардіологічних асоціацій (ЄТК, ААС, НІЗД) вважають, що ДМАТ має стати золотим стандартом діагностики АГ [161,164,109]. Контроль пацієнтами рівня АТ в домашніх умовах може сприяти дотриманню режиму лікування, а можливості передачі даних через телекомунікації можуть допомогти підвищити прихильність хворих до лікування [50]. Проте ряд вчених намагаються визначити, чи можна замінити ДМАТ, що в деяких країнах є вартісною процедурою, на вимір АТ в домашніх умовах, для постановки діагнозу істинної АГ. Так, в дослідженні Muxfeldt E.S. та співавт., за результатами порівняльного аналізу істинна резистентна АГ встановлена у 35 % пацієнтів за даними ДМАТ і у 48 % пацієнтів за даними домашнього моніторингу АТ; феномен «білого халату» зареєстрували у 36 % пацієнтів за даними ДМАТ і у 23 % пацієнтів за даними домашнього вимірювання АТ; в 7 % випадків діагностовано масковану АГ за даними ДМАТ, проти 17 % - за даними

домашнього моніторингу АТ. Таким чином, за думкою автора домашнє моніторингу АТ дещо збільшують кількість пацієнтів з РАГ, що є хибнопозитивним, та призводить до невиправданої інтенсифікації терапії [104].

Отже, для діагностики істинної РАГ варто надавати перевагу ДМАТ, перш за все, для виключення гіпертензії «білого халату», а також для об'єктивізації рівня АТ пацієнта та характеру його добового профілю, які є більш точними предикторами ССУ, ніж офісні вимірювання АТ [29]. Результати тривалих проспективних досліджень свідчать про те, що офісний АТ менш інформативний у визначенні ризику субклінічного та клінічного ураження органів-мішеней у порівнянні з ДМАТ. Показники середньонічного АТ і величина добового індексу мають потужне прогностичне значення у пацієнтів з РАГ. Крім того, ДМАТ дозволяє визначити варіабельність АТ у резистентних хворих, яка також має прогностичне значення у розвитку ГЛШ та ССУ [63]. Для майбутніх досліджень буде важливо рутинно визначити показники ДМАТ на етапі підбору терапії, що дозволить запобігати або попередити подальше ураження органів-мішеней та покращити прогноз пацієнтів з істинною РАГ [94].

1.1.2. Характеристики циркадного ритму артеріального тиску у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.

Кожна система організму людини, кожен периферичний орган має свій біологічний годинник, свій цикл активності чи пригнічення. В серцево-судинній системі рівень АТ, частота серцевих скорочень (ЧСС), об'єм плазми, споживання кисню міокардом тощо мають свій циркадний ритм (ЦР). Пік активації нейрогуморальних систем приходить на ранкові години, коли відбувається значне зростання АТ від нічних до денних показників за досить короткий проміжок часу, що співпадає з розвитком таких ССУ, як гострий інфаркт міокарду, інсульт, пароксизм фібриляції передсердь, шлуночкові тахікардії, саме через те, що ці органи-мішені мають свій ЦР, який співпадає з циркадним ритмом механізмів впливу на них і на рівень АТ [149].

Добре відомо, що АТ має свій ЦР з піком в ранкові години. Ці зміни регулюються симпатичною та парасимпатичною системами [144] гуморальними факторами, такими як кортизол, ренін, альдостерон. Пік активності РААС припадає саме на ранкові години, тому і спостерігають різке підвищення АТ, що обумовлює погіршення прогнозу для хворих АГ [67] та збільшує ризик ураження органів-мішеней [59]. Крива добового профілю АТ в денний час утворює плато з двома піками о 9-11 год. та 18-19 год. Після 19-ї год. АТ починає поступово знижуватися і досягає свого мінімального значення близько 2-4 год. ночі. Після чого спостерігають виражене підвищення АТ від мінімальних нічних значень до денного рівня. Даний період відповідає ранковому приросту АТ і оцінюють його з 4 до 10 год. ранку. В нормі нічний АТ нижчий за денний. Їхнє співвідношення визначає величину добового індексу (ДІ) та виражається у відсотках. Виділяють чотири типи добового ритму АТ: перший – фізіологічний тип, коли ДІ дорівнює 10-20 % і називається “dipper” (з англ. dipper – занурення) [147].

За результатами багатьох досліджень пацієнти з недостатнім зниженням АТ в нічні години (другий тип, ДІ < 10 %, “non-dipper”) мають високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (гіпертрофію лівого шлуночка, ІМ, інсульт, ХХН) [145]. Такий профіль АТ характерний для пацієнтів з важким перебігом АГ та деяким вторинним АГ (первинний альдостеронізм, феохромоцитома, реноваскулярна АГ, синдром Кушинга) і прогностично є несприятливим. Третій тип циркадного ритму – “over-dipper”, при якому АТ надмірно знижується в нічні години, ДІ > 20 %, вважається відносно прогностично безпечнішим ніж “non-dipper”. Пацієнти, що мають найбільш несприятливий прогноз, характеризуються нічною гіпертензією, коли нічний АТ більший за денний. Це так званий тип “night-peaker” (ДІ < 0 %) [147].

За результатами не чисельних досліджень у пацієнтів з РАГ досить часто реєструється порушення добового ритму АТ за типом “non-dipper” і “night-peaker”, що може бути однією з причин високої частоти ураження органів-мішеней й ССУ. Доведено, що середньонічний АТ є незалежним предиктором серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, більш значущим, ніж будь-

який денний АТ виміряний при ДМАТ чи в умовах клініки. Це підтверджують результати нещодавно завершеного дослідження МАРЕС [67] в яке було включено 2312 пацієнтів, з них близько половини мали АГ, решта 776 пацієнтів мали істинну РАГ, встановили, що хронобіологічний підхід до призначення препаратів сприяє поліпшенню контролю АГ: призначення одного антигіпертензивного препарату в вечірні години асоціювалося з більшою частотою ефективного контролю АТ за даними ДМАТ, достовірним зниженням рівня нічного та ранкового АТ ($p < 0,001$), та зниженням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень ($p < 0,001$) у пацієнтів з АГ. Врахування особливостей циркадного ритму в призначенні АГТ може значно знизити рівень захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань у пацієнтів з істинною РАГ [67].

Kansui Y. [75] в своїй роботі також вказує, що пацієнтам з істинною РАГ частіше притаманне порушення циркадного ритму за типом “non-dipper” (43 %), “over-dipper” (3 %) та 34 % “night-peaker”, тоді як “dipper” зустрічається тільки у 20 % пацієнтів з РАГ. Muxfeldt E. та ін. [105] опублікували дані свого дослідження, в якому 65 % пацієнтів з істинною РАГ мають порушення ЦР за типом “non-dipper”, та притаманно молодим пацієнтам. Автор також наголошує, що “non-dipper” є незалежним предиктором кардіоваскулярних подій та кардіоваскулярної смерті. Схожих висновків дійшли інші дослідники, вказуючи, що недостатнє зниження, або підвищення нічного АТ пов’язане з підвищеним ризиком розвитку ССЗ [146,77,69] та пошкоджень органів мішеней [55,13,68], погіршенням функції нирок, навіть викликає резистентність до інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД [42]. Прогностичні показники інших показників ДМАТ наразі продовжують вивчати в усьому світі. Високий АТ, старший вік пацієнта, більша тривалість АГ в анамнезі, наявність супутньої патології, порушення циркадного ритму за даними ДМАТ асоціювалися з резистентністю до лікування. Проте існують і суперечливі дані, так за результатами дослідження Pales J. [110] не було отримано достовірного зв’язку між показниками офісного АТ та ДІ серед пацієнтів з істинною РАГ. Схожі дані були опубліковані авторами дослідження INVEST в якому оцінювали поширеність, предиктори та негативний вплив РАГ на

майбутній прогноз. Пацієнти з РАГ мали достовірно більше епізодів за всіма видами загальної смерті, серцево-судинних подій, та ступенем їх важкості, проте не було знайдено достовірної різниці в частоті виникнення інсультів між пацієнтами з РАГ та контрольованою АГ [143].

У зв'язку з високим відсотком поширення псевдорезистентної АГ, слід ретельно виконувати діагностичні заходи для верифікації істинної РАГ, що допоможе в майбутньому нівелювати її негативний вплив на прогноз пацієнта. Проблема резистентної АГ є актуальною на сьогодні оскільки багато питань лишається відкритими.

1.2. Нейрогуморальний профіль пацієнта за РАГ: стан ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпато-адреналової систем.

Симпато-адреналова система (САС) є важливим чинником формування АГ. Її активація супроводжується викидом катехоламінів, надлишок та нестача яких має прямий вплив на секрецію гормонів (ренін та ін.) та систему кровообігу, особливо регуляцію АТ, шляхом звуження судин [83]. Пацієнти з АГ мають відносно підвищений рівень катехоламінів (адреналін, норадреналін) в крові: активація САС призводить до збільшення секреції реніну, викликаючи активацію РААС, це, в свою чергу, призводить до збільшення периферичного опору, затримці натрію, води, та підвищення рівня АТ [24]. На теорії гіперактивації САС було побудовано гіпотезу про ефективність абляції симпатичних нервів, які іннервують нирки. Проте на сьогодні, ефективність абляції ниркових артерій не підтверджено, що ймовірно свідчить про недостатність впливу лише на одну з регуляторних систем [18,88]. Відомо, що активація САС властива АГ, паралельна ступеню підвищення АТ, активується рефлекторним та гуморальним механізмами, може сприяти розвитку метаболічних порушень, серцево-судинних ускладнень, прогресуванню ураження органів-мішеней АГ [64].

Непрямий механізм участі нирок у регуляції АТ пов'язують з РААС, секрецією ангіотензину II, що викликає звуження судин, збільшення судинного

опору, продукцією альдостерону в корковій зоні надниркових залоз та підвищення АТ [38].

Регуляція водно-сольового обміну нирками відіграє одну з ключових ролей у підтриманні рівня АТ. У відповідь на підвищення АТ збільшується діурез і натрійурез, за механізмом дифузії в ниркових каналцях, що супроводжується відновленням балансу між об'ємом циркулюючої крові та ємністю судинного русла. Регуляція водно-сольового обміну здійснюється через вплив на ниркову гемодинаміку, секрецію реніну, ангіотензину II та функцію ниркових каналців. Підтримка водно-сольового балансу є основою тривалого контролю АТ [3]. Найпотужнішим модулятором АТ та водно-сольового балансу є РААС, що реалізується затримкою натрію та води в організмі, як результат збільшення об'єму циркулюючої крові і підвищенням рівня ангіотензину II. Затримка натрію та води нирками стимулює виділення альдостерону, мінералокортикоїдного гормону, що синтезується корковим шаром надниркових залоз під впливом ангіотензину II (Рисунок 1.).

Ангіотензин II викликає підвищення АТ за рахунок прямої вазоконстрикції і стимуляції синтезу альдостерона в корі наднирників, що посилює затримку натрію в ниркових каналцях, збільшуючи об'єм циркулюючої крові [87].

Клітини юктагломерулярного апарату продукують ренін. Збільшення продукції якого призводить до підвищення рівня АТ [20]. Проте, в переважній більшості, АГ характеризуються саме низьким реніном, що пов'язане з об'ємним фактором АГ, при якій відбувається активація саме тканинної РААС, яка має більш тривалий ефект на органному рівні (структурно- функціональні зміни серця та судин). При підвищеному АТ та високій активності реніну РААС безпосередньо впливає на вазоконстрикцію і є головним фактором у підтримці АТ. Натомість при низькій активності реніну провідним механізмом у формуванні підвищеного АТ є затримка натрію та води. Необхідно враховувати, що зміна концентрації реніну може бути як причиною АГ, та і її наслідком [1]. Але існує і ряд факторів, які можуть впливати на кількість реніну та ангіотензину II. Так концентрація реніну знижується з віком, протягом доби, або під впливом бета-блокаторів.

Натомість збільшується при вертикальному положенні тіла, на фоні прийому діуретиків, інгібіторів АПФ та обмеження поступлення натрію до організму [26]. Високий рівень реніну може свідчити про ренін-продукуючу пухлину (ренінома), натомість низький рівень реніну вимагає диференціювати вторинні причини АГ (наприклад, первинний альдостеронізм). Крім того, рівень активного реніну використовують як маркер ефективності хірургічного лікування при стенозах ниркових артерій [20].

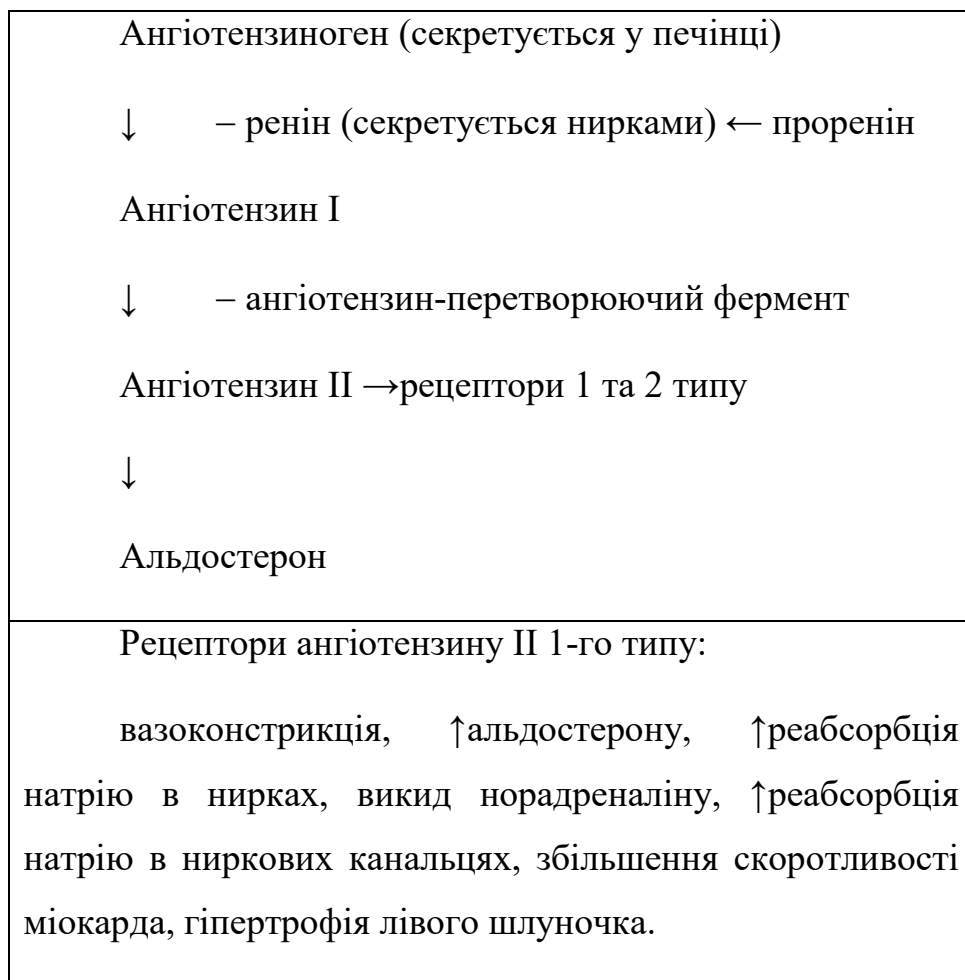


Рисунок 1. Схема секреції РААС.

Надмірну експресію ангіотензину II, в свою чергу, пов'язують з багатьма серцево-судинними захворюваннями, такими як АГ, атеросклероз, ІХС, СН [85]. Ангіотензин II є основною ефекторною ланкою, що активує скорочення серця, вазоконстрикцію, гіпертрофію міокарду та судинної стінки. Ангіотензин II, зв'язуючись з рецепторами 1-го типу, що містяться в гладком'язевих клітинах

судин, кардіоміоцитах, макрофагах, призводить до скорочення судинної стінки, виявляє позитивну інотропну дію на міокард, проліферацію судинної стінки та клітинних структур міокарда. Дія ангіотензин II на рецептори 2-го типу, що розташовані в ендотеліоцитах, призводить до активації NO-синтетази, посилення синтезу оксиду азоту та ендотелійзалежного розслаблення [87].

Ангіотензин II опосередковано стимулює продукцію мінералокортикоїдного гормону – альдостерону, який власне і регулює реабсорбцію натрію в дистальних ниркових каналцях в обмін на калій, магній та іони водню. Підвищення рівня альдостерону в крові призводить до затримки натрію та надлишкової екскреції калію з сечею, що може супроводжуватися гіпокаліємією і є важливим лабораторно-діагностичним тестом гіперсекреції мінералокортикоїдів [87]. Як наслідок збільшується об'єм плазми крові, позаклітинної рідини, підвищується рівень АТ на фоні пригнічення продукції реніну та ангіотензину за принципом зворотного зв'язку. Зростання АТ напряму залежить від ступеня затримки натрію в організмі та зростання концентрації натрію в крові [3].

Загальновідомим є факт впливу рівня вживання солі на показники АТ серед пацієнтів з контрольованою АГ, що підтверджується результатами дослідження, заснованого на рекомендаціях DASH-дієти, пацієнти з контрольованою АГ, які харчувалися за низькосольовою дієтою (менше 5 г/добу), мали зниження САТ на 11,5 мм рт.ст. [127]. Одним із перших дослідників цього напрямку був Pimenta E. та співавт., які встановили рівень впливу обмеження вживання солі на рівень АТ у пацієнтів з істинною РАГ. За їхніми даними, зменшення рівня солі в дієті додатково знижує АТ на 22,7/9,1 мм рт.ст. за офісним вимірюванням та на 20,7/9,6 мм рт.ст. за даними ДМАТ. Автори наголошують, що саме надмірне вживання солі з їжею є провокуючим фактором формування резистентного перебігу АГ [114]. Проте, при детальному аналізі співвідношення між рівнем споживання солі та серцево-судинними захворюваннями спостерігають J-подібну залежність: дієта з низьким вмістом солі не може бути корисною для всіх і може

навпаки, призвести до серцево-судинних ускладнень, та, деякою мірою, до підвищення АТ [57].

Lewis Dahl створив сіль-чутливу модель, в якій при високому споживанні солі діагностовано збільшення продукції альдостерону, що є головним агоністом мінералокортикоїдів та сприяє розвитку АГ, що викликана надмірною кількістю солі в організмі [70,97]. Найважливішим регулятором транспорту солей в нирках є РААС, яка бере участь в механізмі збільшення транспорту солей при їх дефіциті [80].

Підвищення АТ може бути обумовлене надмірним споживанням солі в раціоні пацієнта, проте, ключову роль відіграє чутливість до солі. Sanada H. та співавт. вважають, що оцінити вплив споживання солі на рівень АТ досить складно, через відсутність загальноприйнятої методики визначення чутливості до солі. Підвищена чутливість до солі чи надмірне її споживання в повсякденному раціоні призводять до серцево-судинних захворювань та хвороби нирок [129]. На разі вивчення цього напрямку є не завершеним і лишається відкритим питання: чому деякі пацієнти сіль-чутливі, а деякі сіль-резистентні? Не зважаючи на те, що центральну роль в розвитку чутливості до солі та формування гіпертензії відіграє нирка, не слід забувати, що гіпертензія є багатофакторним захворюванням, і різні чинники можуть як стимулювати так і запобігати реакції АТ на споживання солі. Надмірне надходження солі може провокувати надмірну активацію центральної та симпатичної нервової системи, що в свою чергу запускає збільшення секреції ангіотензину II та катехоламінів. Це можна прослідкувати за збільшенням екскреції альдостерону в сечі під час не контрольованого споживання солі у сіль-чутливих пацієнтів [92].

Результати дослідження de Beus та співавт. також свідчать про сіль-залежний характер РАГ. Пацієнти, яким провели ниркову денервацію на фоні обмеження вживання солі, вдалося досягти зниження АТ на 8 мм рт.ст. Такі ж результати були отримані і в контрольній групі, якій обмежили вживання солі без виконання процедури денервації ниркових артерії [43].

Оскільки останнім часом все більше робіт публікується про неефективність ниркової денервації у пацієнтів з РАГ, Vonend O. дослідив, можливий вплив надлишкової кількості солі в організмі, що може бути предиктором як формування резистентності, так і неефективності даної інвазивної процедури, як радикального методу терапії. Тому існує потреба в пошуку прогностичних факторів відповіді на метод лікування. Симпатична нервова система може впливати на водний баланс та сольовий обмін. Денервація знижує вплив симпатичної нервової системи і впливає на екскрецію солі. В дослідженні автори оцінювали вплив солі на рівень АТ після денервації у хворих на істинну РАГ. В 60 % пацієнтів з сіль-чутливою реакцією не вдалося нормалізувати АТ, у пацієнтів не чутливих до солі цей показник становив 59,1 %. Рівень електролітів, альдостерону та реніну не відрізнялися між двома групами на початкових етапах дослідження та у наступних вимірюваннях. Дане дослідження показало, що чутливість до солі не впливає на результат денервації, і тому не допомагає ідентифікувати пацієнтів, що можуть мати істинну РАГ [157]. Схожі результати отримали в багато-центровому дослідженні SYMPATHY, в якому пацієнтам з РАГ після та без денервації ниркових артерій додавали в їжу сіль, більше добової норми. Через 6 місяців спостереження рівень АТ достовірно не відрізнявся в групах порівняння, що демонструє – надмірне вживання солі не є предиктором формування істинної РАГ [43]. Це настановляє на подальші пошуки факторів, які викликають резистентність до лікування серед пацієнтів з АГ.

Резистентна АГ останнім часом набуває широкого наукового інтересу через впровадження інтервенційних методів (зниження симпатичної функції нирок та стимуляції барорецепторів сонної артерії) для зниження АТ в цій популяції пацієнтів[76]. Незважаючи на останні досягнення у розумінні патофізіології та клінічних характеристик захворювання, відповідне лікування істинної РАГ залишається нез'ясованим. Виражена неоднорідність відповіді АТ на інтервенційну терапію підкреслює необхідність ретельного вибору пацієнтів та ідентифікації ідеальних кандидатів на інтервенційну терапію. Так, РААС відіграє

ключову роль у патофізіології істинної РАГ та вимагає відповідного лікування [51].

Таким чином всі системи, що регулюють АТ працюють взаємо злагоджено, і не є ізольованими. Порушення функції однієї з систем призводить до активації іншої, і як наслідок – до стабільного підвищення рівня АТ.

Невід’ємною складовою регуляції АТ є симпато-адреналова система (САС), активність якої оцінюють за багатьма показниками. САС є універсальною системою, що відповідає за регуляцію кровообігу, імунну регуляцію та обмін речовин. Її пов’язують з багатьма компонентами метаболічного синдрому, ожиріння, гіперінсулінемії та підвищенням АТ. Wang W. та співавт. в своїй роботі наводять дані, що високий рівень екскреції метанефринів в сечі збільшують ризик розвитку преддіабету [160].

Як вже зазначалось, РААС і САС перебувають у невід’ємній взаємодії, проте сьогодні все більше резистентність до антигіпертензивної терапії пов’язують з активацією РААС, а саме її «альдостеронового» компоненту [51]. В дослідженні Peng H та співавт. запропонували новий механізм регуляції АТ в центральній нервовій системі через рецептор реніну, що є компонентом РААС і є медіатором ангіотензину II. Моделям мишей вводили людський проренін, збільшуючи таким чином рівень АТ. Цей стан був пригнічений NADPH-оксидазою, а не антигіпертензивним препаратом. Дослідження показало, що незалежний механізм синтезу ангіотензину II опосередкований регуляцією в центральній нервовій системі [113]. Це демонструє, необхідність подальших досліджень впливу РААС та пошуку нових методів корекції.

Таким чином, необхідно ретельно вивчати зв'язок та можливий вплив активності САС та РААС на формування резистентності до антигіпертензивної терапії, що спонукає вчених до ряду досліджень в майбутньому, з можливістю призначення ефективної антигіпертензивної терапії.

1.3. Активність системного запалення у хворих на РАГ.

Артеріальна гіпертензія є одним із найпотужніших чинників атеросклерозу, невід’ємними умовами розвитку якого є оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція та запалення низької градації. Загальновизнаним біомаркером запалення низької градації є високочутливий С-реактивний протеїн (СРП) – білок гострої фази запалення, який продукується гепатоцитами під впливом прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) та ін.). Ще на початку 2000-х років СРП було визнано незалежним предиктором інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, периферичних захворювань судин та раптової серцевої смерті як у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), так і у здорових осіб [124]. Вперше про значення пригнічення активності запалення низької градації для зменшення ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) заговорили за результатами дослідження PROVE-IT TIMI-22, в якому було продемонстровано прямий протизапальний ефект статинів, незалежний від зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Було встановлено, що хворі, у яких вдалось досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ та нормативних значень СРП, мали меншу частоту ССЗ, ніж пацієнти, у яких статинотерапія вплинула лише на рівень ХС ЛПНЩ [123]. Аналогічну закономірність було отримано в дослідженні JUPITER, де розувастатин застосовували з метою первинної профілактики у осіб без наявних ССЗ [121]. Остаточним аргументом на користь ролі системного запалення як чинника ССЗ стали результати дослідження CANTOS, оприлюднені в 2017 році. Застосування у хворих на ІХС з анамнезом інфаркту міокарда поряд із статинотерапією канакінумабу (препарату моноклональних антитіл до інтерлейкіну-1β, який в клінічній практиці використовується для лікування аутоімунних захворювань) в дозі 150 мг призвело до зниження активності системного запалення (рівень СРП зменшився на 37 %), що супроводжувалося достовірним зниженням ризику ССЗ на 15 % у порівнянні з плацебо [122].

Враховуючи наявність прямого зв’язку між показниками системного запалення та АТ, з одного боку, та високий відносний ризик ССЗ за резистентного

перебігу АГ – з іншого [49], актуальним є вивчення активності запалення низької градації у пацієнтів з істинною резистентною АГ, як однієї з ймовірних патогенетичних ланок гіпертензивного ураження органів-мішеней АГ.

В поодиноких роботах вивчали активність системного запалення у пацієнтів з істинною РАГ, однак їх прогностична цінність до кінця не була вивчена. Так, за даними Sesso H. та співавт. серед 5365 пацієнтів (переважно жінки) з РАГ, рівень СРП більше ніж 3,5 ммоль/л ($p < 0,001$) асоціюється з розвитком серцево-судинних ускладнень та погіршенням перебігу АГ, що могло призвести до резистентності антигіпертензивної терапії [134].

Barbato N. та співавт. опублікували дані в яких поміж пацієнтів з істинною РАГ спостерігалася більш висока частота підвищеного рівня ІЛ-10 та ІЛ-1 β порівняно з пацієнтами КАГ та без АГ. Натомість відмінностей у рівнях ІЛ-6 не спостерігалось. Пацієнти з істинною РАГ також мали більш високий рівень запальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-10), а також підвищену артеріальну жорсткість, яку пов'язують саме з рівнем ІЛ-1 β . Ці дані свідчать про те, що запалення відіграє певну роль у патофізіології РАГ [19].

За останні роки вчені активно розпочали вивчати зв'язок рівня активності фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), на формування резистентності до антигіпертензивної терапії. Інтерес представляють результати, Нао S. та співавт., які висунули гіпотезу, що один із медіаторів запалення ФНП- α продукується в канальцевій системі нирок, є частиною регуляторного механізму, що нівелює підвищення АТ у відповідь на вживання солі. В дослідженні одній групі мишей вводили в нирки речовину, що блокує секрецію ФНП- α і це не призвело до підвищення показників АТ. Натомість іншій групі – разом з блокадою ФНП- α , давали воду з підвищеною концентрацією солі. Вже протягом першої доби рівень АТ в цій групі значно підвищився. Вивчення механізмів впливу ФНП- α наразі продовжують досліджувати [66].

За останніми даними, Junqueira C. та співавт. пов'язують істинну РАГ з порушенням мікроциркуляції. За результатами роботи, пацієнти з істинною РАГ мали погіршення показників кровотоку, ендотеліальної функції та збільшення

рівня запальних показників, порівняно з пацієнтами які мали контрольовану АГ, і в яких не було АГ [73].

Дослідження впливу показників системного запалення на формування резистентності до антигіпертензивної терапії наразі продовжуються. Актуальним є і вивчення патогенетичних ланок у формуванні РАГ з урахуванням яких відкрис можливість в майбутньому призначати пацієнтам з істинною РАГ препарати для отримання кращої відповіді на терапію.

1.4. Ефективність 4-го компоненту антигіпертензивної терапії для лікування хворих на РАГ.

Немедикаментозна терапія є основою лікування АГ. Актуальною вона є також у пацієнтів з резистентним перебігом захворювання, тому що такі фактори ризику як ожиріння, куріння, надмірне вживання солі можуть бути причиною або бути додатковими чинниками у формування резистентності до антигіпертензивної терапії. За результатами мета-аналізу Berge E. та співавт. [22], переважна більшість пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ характеризувалась низькою та помірною прихильністю до терапії. Це зумовлює необхідність визначення прихильності до терапії у пацієнтів з передбачуваною РАГ. Найоб'єктивнішим методом оцінки прихильності пацієнта до терапії є визначення концентрації препаратів в крові або сечі, але вартість цього методу не дозволяє його широко застосовувати. Тому в реальній практиці використовується анкетування пацієнтів, найбільш поширеною є валідизована анкета Моріски-Грін [111].

Так, Correia N. та співавт. в своєму дослідженні першочергово визначали рівень прихильності пацієнтів з РАГ за опитувальником Моріски-Грін [111] та визначали концентрацію призначених препаратів в крові та сечі пацієнта. За результатами обстеження 57 % пацієнтів мали незадовільну прихильність до терапії. У цих пацієнтів були вищі показники за даними офісного вимірювання АТ (81 ± 11 проти 73 ± 6 мм рт.ст., $p=0,03$), за даними ДМАТ (75 ± 9 проти 66 ± 7 мм рт.ст., $p=0,01$) та домашніми вимірами АТ (77 ± 9 проти 67 ± 8 мм рт.ст., $p=0,01$) ніж у пацієнтів з високою прихильністю до терапії [36].

Неконтрольований АТ є основним модифікованим фактором ризику ССУ та ураження органів мішеней. За даними Potthoff S. та співавт. пацієнти з РАГ відносяться до тієї категорії хворих, які потребують міждисциплінарного підходу та ретельного контролю АТ [118]. Враховуючи зростання кількості пацієнтів з істинною РАГ та високу частоту ССУ у них, пошуки ефективних шляхів поліпшення контролю АТ вийшли за рамки модифікації способу життя та медикаментозної терапії. В даний час для лікування істинної РАГ існує ряд нових інтервенційних методів терапії: денервація ниркових артерій та барорефлекторна активаційна терапія [146]; та неінвазійна - терапія СРАР. Оскільки довгий час вважали, що однією з причин розвитку істинної РАГ є порушення нічного сну пацієнта (а саме нічне апное), ряд вчених проводили дослідження, в яких використовували насичення киснем протягом ночі, з наступним вивченням змін АТ та реакції на медикаментозну терапію. Деякі з них отримали позитивний результат і вказують, що насичення киснем може бути одним з основних методів лікування пацієнтів з істинною РАГ [17]. Однак наступні дослідження демонструють, що лікування СРАР не мало суттєвого впливу на клінічні та амбулаторні показники АТ у пацієнтів з РАГ та різного ступеня прояву обструктивного апное сну за період спостереження [107].

Барорефлекторна активаційна терапія (Baroreflex activation therapy) (БАТ) – новий метод лікування, запропонований Wallbach M. пацієнтам з істинною РАГ (n=51), шляхом імплантації стимулятора каротидного синуса. Через 6 місяців після імплантації БАТ середньодобовий АТ знизився з 148/82 мм рт.ст. до 140/77 мм рт.ст. ($p < 0,01$), середньоденний АТ знизився з 151/85 мм рт.ст. до 143/79 мм рт.ст. ($p < 0,01$), середньонічний АТ знизився з 142/77 мм рт.ст. до 133/72 мм рт.ст. ($p = 0,01$), та зменшилась потреба у кількості антигіпертензивних препаратів для контролю АТ з в середньому з 6,5 до 6,0 ($p = 0,03$) [159]. Ця нова методика ще не вивчена на достатній кількості пацієнтів з РАГ, фінансово та технічно, це також має свої недоліки, прогноз пацієнтів також лишається невідомим.

Активация САС і РААС є патогенетичним фактором формування РАГ. Гіпотеза про те, що пригнічення симпатичної стимуляції нирок, з наступним зниженням активності РААС, може допомогти в подоланні резистентності до лікування лягла в основу методу денервації ниркових артерій шляхом радіочастотної деструкції симпатичних нервових сплетінь, які розташовані на стінках ниркових артерій. У кількох неконтрольованих дослідженнях спочатку повідомлялося, що ця процедура сприяла суттєвому зниженню АТ, однак ці дані не підтвердились в дослідженні SYMPLICITY-3, який практично нівелював цей терапевтичний підхід. Проте, вчені продовжують технічно вдосконалювати дану процедуру і, можливо, в майбутньому денервація нирок буде більш ефективною методикою [100].

Натомість, результати дослідження RAPID демонструють позитивний результат денервації ниркових гангліїв та значне зниження рівня АТ за даними офісного вимірювання АТ ($-22/-8$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$; $p = 0,0014$, відповідно) та за даними ДМАТ на $-11/-6$ мм рт.ст. ($p = 0,085$; $p = 0,037$, відповідно) через 12 місяців після процедури у пацієнтів з істинною РАГ [155].

В багатоцентрове дослідження SYMPLICITY NTH-3 було включено 1441 пацієнт, з яких 535 – мали істинну РАГ та були розділені на дві групи: до першої увійшли 364 пацієнти, яким провели денервацію ниркових артерій, до другої групи включили 171 пацієнт, на тлі sham-процедури денервації. Ефективність обох методів оцінювали через 6 місяців терапії за даними офісного вимірювання АТ та ДМАТ. Рівень офісного САТ після денервації було знижено на $14,13 \pm 23,93$ мм рт.ст. за даними ДМАТ на $6,75 \pm 15,11$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обох випадків). На тлі антигіпертензивної терапії офісний САТ зменшився на $11,74 \pm 25,94$ мм рт.ст., за даними ДМАТ – на $4,79 \pm 17,25$ мм рт.ст. ($p < 0,001$ для обох випадків). Проте не було достовірної різниці у зниженні АТ між обома групами, що свідчить про неефективність денервації порівняно з медикаментозною терапією пацієнтів з істинною РАГ [23].

Нещодавно опубліковані дані нового інтервенційного методу лікування РАГ, за допомогою спеціального пристрою, який створює фіксовану фістулу,

центральний клубовий артеріовенозний анастомоз (ROX-анастомоз). У рамках єдиного, рандомізованого, контрольованого клінічного випробування з використанням ROX-анастомоза у пацієнтів з істинною РАГ було зафіксовано зниження як офісного, так і амбулаторного АТ через 12-місяців після імплантаційного періоду. Єдиним побічним ефектом цієї процедури був набряк нижніх кінцівок у деяких пацієнтів. Функція нирок була збереженою. Ця методика може бути обнадійливою в майбутньому, та мати своє місце в лікуванні РАГ. Дослідження продовжується в рамках ROX CONTROL Hypertension 2, яке може надати додаткову інформацію стосовно ефективності та безпеки цього методу терапії [76].

Всі ці методики вимагають високотехнологічного обладнання, спеціального лікарського досвіду, проте процедура денервації ниркових артерій не довела ефективності і лише на шляху розробки та вимагають доопрацювання. Саме тому, сьогодні ці методи терапії, поки, не рекомендовані [112], тому тривають пошуки ефективної медикаментозної антигіпертензивної терапії для поліпшення контролю АТ у хворих РАГ.

Сьогодні препаратом вибору в доповнення до стандартизованої потрійної антигіпертензивної терапії є антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон [164]. Ця група препаратів, призначена для лікування РАГ, базується на дослідженнях, які показали ефективність, безпеку та захист серцево-судинної системи та нирок [30]. Sartoli M. вперше опублікував дані власного дослідження в якому пацієнтам з РАГ додавали до терапії невеликі дози спіронолактону (25 мг), що призвело до зниження САТ з $172,5 \pm 2,8$ мм рт.ст. до $144,4 \pm 2,8$ мм рт.ст. через 2,5 роки. У своїй роботі автор показав, що призначення спіронолактону у невеликих дозах позитивно впливає на контроль АТ, навіть при відсутності прямих показів до його призначення [130].

Деякі автори вказують, оскільки РАГ обумовлена патологічною затримкою натрію з активацією альдостерону, актуальним з патогенетичної точки зору є призначення АМР для корекції цього стану [108].

АМР є однією з ефективних груп препаратів при АГ, особливо при істинній РАГ, що підтверджено рядом досліджень. Патофізіологія РАГ включає мультифакторні механізми, в тому числі активацію РААС, САС, перевантаження об'ємом, ендотеліальну дисфункцію, та модифіковані фактори ризику (спосіб життя). До останнього часу не рекомендували певний четвертий компонент у якості додаткової терапії, хоча в якості альтернативи багато дослідників вказують на 5 груп препаратів (АМР, α 1-блокатори, α 2-блокатори, β -блокатори та периферичні вазодилататори). Williams B. та співавт. вперше провели подвійне-сліпе, плацебо-контрольоване, перехресне дослідження (PATHWAY-2), в яке було включено 335 пацієнтів з істинною РАГ, для визначення ефективної комбінації антигіпертензивної терапії. Пацієнтам почергово призначали на 12 тижнів в якості 4-го компонента спіронолактон 25-50 мг, бісопролол 5-10 мг, доксазозин 4-8 мг чи плацебо. До базової терапії були включені блокатори РАС/тіазидоподібний діуретик/блокатори кальцієвих каналів в максимально переносимих дозах. Наприкінці кожного етапу пацієнтам проводили ДМАТ та показників біохімічного аналізу крові (калій, натрій, креатинін) з наступною заміною 4-го компоненту. Отримані результати цього дослідження засвідчили більшу ефективність спіронолактону, який знизив рівень амбулаторного САТ на 4,48 мм рт.ст. та 4,03 мм рт.ст. більше, ніж бісопролол і доксазозин, відповідно ($p < 0,0001$ для обох показників). 68,9 % пацієнтів досягли цільового рівня АТ на тлі терапії спіронолактону. Також в своїй роботі автори вказують на можливий предиктор ефективності антигіпертензивної терапії спіронолактону – ренін плазми крові: деякі пацієнти з нижчим рівнем реніну мали кращу відповідь на зниження АТ на тлі прийому спіронолактону [162].

Схожий результат отримав Sinnott S. та співавт. за результатами мета-аналізу в якому порівнювали ефективність спіронолактону з бісопрололом, доксазозином та фуросемідом, в якості 4-го компоненту антигіпертензивної терапії у пацієнтів істинної РАГ. Спіронолактон знизив рівень САТ в середньому на 11,9 мм рт.ст. ефективніше, порівняно з препаратами порівняння в нерандомізованих дослідженнях, та на 7,4 мм рт.ст. – в рандомізованих

дослідженнях [142]. Спіронолактон знижує офісний та амбулаторний САТ, але не ДАТ, у порівнянні з призначенням доксазозину або бісопрололу. Гіперкаліємія спостерігалася у 3 % пацієнтів, які отримували спіронолактон. Про серцево-судинні події не було повідомлено за період спостереження [150].

В дослідженні Liu L. спіронолактон знижував як офісний САТ (на 15,73 мм рт.ст.), так і ДАД (на 6,21 мм рт.ст.) порівняно з плацебо ($p < 0,001$). У порівнянні з препаратами порівняння (бета-блокатор, кандесартан або альфа-метилдопа) спіронолактон знижував середньодобовий САТ в середньому на 4,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Додавання спіронолактону до базової терапії забезпечувало ліпший контроль АТ у пацієнтів з істинною РАГ, ніж препарати порівняння [95].

На користь спіронолактону свідчать також результати дослідження PRAGUE-15. В дослідження було включено 106 пацієнтів з істинною РАГ, 52 пацієнтам виконано денервацію ниркових артерій, 54 – було призначено до основної 3-компонентної антигіпертензивної терапії спіронолактон. Було встановлено, що зниження амбулаторного САТ було достовірно більш вираженим, ніж ефект денервації ниркових артерій через 1 рік: 6,3 мм рт. ст. проти 15 мм рт.ст. ($p = 0,004$) відповідно. Таким чином, автори зазначили, що призначення спіронолактону, у чутливих до нього пацієнтів з РАГ, більш ефективне ніж процедура денервації ниркових артерій [126]. В іншому подібному дослідженні спіронолактон також був більш ефективним, ніж денервація ниркових артерій, у зниженні середньодобового САТ ($p = 0,006$), середньоденного ДАТ ($p = 0,006$) та середньонічного САТ ($p = 0,050$). Натомість не було виявлено відмінностей за величиною добового індексу в обох групах [46]. Крім того, на тлі спіронолактону спостерігали зменшення альбумінурії у пацієнтів з РАГ, чого не відбулось в групі денервації ниркових артерій [15].

Позитивні ефекти антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів не обмежуються лише зниженням АТ. Значну роль відіграє зменшення негативної прямої дії альдостерону на органи-мішені (серце, судини, нирки). Так, регрес

гіпертрофії ЛШ фіксували вже через 3- і 6-міс. лікування спіронолактоном у пацієнтів з істинною РАГ [60].

В мета-аналіз Dahal K. включено 12 досліджень, в яких призначали спіронолактон і еплеренон, та порівнювали їх між собою, як 4-й компонент базової терапії істинної РАГ. За даними ДМАТ прийом спіронолактону знизив САТ в середньому на 24 мм рт.ст., ДАТ - на 7,9 мм рт.ст., порівняно з плацебо. На тлі прийому еплеренону зниження амбулаторного АТ сягало 22/10,5 мм рт.ст., порівняно з групою плацебо. Згідно з результатами цього метааналізу, спіронолактон не збільшував ризик розвитку гіперкаліємії порівняно з плацебо; рівень натрію, калію та креатиніну крові зберігався на рівні вихідних показників, що свідчить про безпечність призначення спіронолактону в якості 4-го компоненту до базової антигіпертензивної терапії [39].

Abolghasmi R. зазначає, що терапія спіронолактоном в дозах 25-50 мг знижує рівень АТ через 6 тижнів терапії на 33/13 мм рт.ст. за даними ДМАТ, через 12 тижнів – на 36/12 мм рт.ст. у порівнянні з плацебо. Автор відмічає, у пацієнтів з РАГ і ХХН спіронолактон може бути препаратом вибору для покращення прогнозу та зменшення негативного впливу АТ на нирки [12]. Результати нечисельних досліджень демонструють, що призначення невеликих доз спіронолактону у пацієнтів з РАГ та зниженою ШКФ (ІІІ ступеня) не погіршує функцію нирок ($p = 0,0002$) [117]. Варто зазначити, що після досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів з РАГ, які мали знижену ШКФ (ІІ-ІІІ ступеня), спостерігали покращення функції нирок в 30 % випадків [79].

Результати вищеописаних досліджень свідчать про високу ефективність спіронолактону у пацієнтів з РАГ. Проте часом його застосування обмежене побічними ефектами, які він викликає (гіперкаліємія, гінекомастія) [54]. В таких випадках альтернативою може бути селективний АМР еплеренон. Переконливі результати отримали вчені, які призначали 50-100 мг еплеренону в якості додаткового компоненту антигіпертензивної терапії пацієнтам з РАГ. В середньому пацієнти отримували $3,7 \pm 0,8$ препаратів/добу у вільних комбінаціях до включення в дослідження. Через 12 тижнів терапії за даними офісного

вимірювання САТ/ДАТ було зафіксовано достовірне зниження АТ на 17,6/7,9 мм рт.ст. ($p < 0,0001$ для обох показників), за даними ДМАТ на 12,2/6,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$ для обох показників). При цьому на 0,3 ммоль/л збільшився рівень калію в крові ($p < 0,001$). На ефективність еплеренону не впливали рівень альдостерону, активного реніну в крові, вік, стать та расова приналежність пацієнтів. Наприкінці дослідження було зафіксовано зменшення кількості компонентів антигіпертензивної терапії до $3,3 \pm 0,9$ препаратів/добу з застосуванням потрібної ФК, що позитивно вплинуло на прихильність пацієнтів до терапії [28]. Отримані результати свідчать про значну ефективність призначення еплеренону у зниженні АТ.

Як і спіронолактон, еплеренон зменшує ступінь ураження органів-мішеней, сприяє покращенню ендотеліальної функції та, сумарно, може покращувати прогноз пацієнтів з РАГ [165,53]. В дослідженні Savoia С. та співавт. еплеренон сприяв регресії гіпертрофії ЛШ та зниженню рівня циркулюючих медіаторів запалення низької градації [131].

Крім того, в рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні у 51 пацієнта з РАГ вивчали вплив еплеренону на пружно-еластичні властивості артерій. Протягом 6 місяців пацієнти отримували або еплеренон в дозі 50 мг або плацебо разом із базовою антигіпертензивною терапією для досягнення цільового рівня АТ. Отримані дані свідчили про зменшення швидкості поширення пульсової хвилі під впливом еплеренону, що свідчить про його сприятливий вплив на маркери артеріальної жорсткості та хвилю відбиття у пацієнтів з РАГ, незалежно від зниження АТ [74].

За результатами багатьох досліджень, при РАГ має місце активація САС, тому з патогенетичної точки зору α - та β -адреноблокатори, або препарати центральної дії можуть бути ефективними у цієї категорії хворих.

Серед бета-блокаторів у хворих на РАГ в дослідженні PATHWAY-2 було вивчено бісопролол, який достовірно знижував рівень АТ на 8,3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), але поступався за ефективністю спіронолактону, який знизив АТ на 12,8 мм рт.ст., та доксazosину, ефективність якого сягала 8,7 мм рт.ст. [162].

На сьогоднішній день кількість рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності бета-блокаторів у пацієнтів з РАГ вельми обмежена. За результатами ретроспективного аналізу Salles G. та співавт. існує U-подібна залежність між ЧСС за даними ДМАТ. В цій роботі показано, що ЧСС більша за 75 уд/хв є прогностичним маркером ефективності бета-блокаторів (пропранолол чи атенолол) у пацієнтів з РАГ. Також автори вказують, що зростання ЧСС в нічний період асоціюється з гіршим метаболічним профілем пацієнтів і зростанням ризику розвитку ССУ та смертності серед пацієнтів з РАГ. Такий феномен спостерігали у 7 % з 528 пацієнтів з РАГ [128].

Цього року було започатковано рандомізоване, багатоцентрове дослідження ResHypOT, в якому мають порівняти ефективність спіронолактону, фуросеміду, раміприлу та бісопрололу в різних комбінаціях, на противагу послідовній блокаді нефронів, та вивчити ефективність цих методів у 80 пацієнтів з РАГ. Медикаментозна терапія триватиме 20 тижнів. Вчені планують також дослідити і вплив терапії на рівень центрального АТ [31].

Ще менш вивченим у пацієнтів з РАГ є селективний агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин. В дослідженні Martin U. та співавт., рівень середньодобового АТ знизився на 15/7 мм рт.ст. у пацієнтів з РАГ при додаванні моксонідину 4-м компонентом антигіпертензивної терапії [95].

Порівняльний аналіз ефективності антагоністів АМР та препаратів, що чинять вплив на активність САС, а також вивчення предикторів їх ефективності може сприяти розробці диференційованих підходів до призначення спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину пацієнтам з істинною резистентною АГ, які на разі не вивчалися в якості препаратів порівняння. Таким чином, вивчення проблеми порівняльної ефективності 4-го компоненту АГ-терапії для подолання резистентності вказує на актуальність обраної нами теми дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Характеристика хворих включених в дослідження

Критеріями включення в дослідження були пацієнти віком від 18 до 79 років, з неконтрольованою 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.

Пацієнти були ознайомлені з умовами проведення дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не включали пацієнтів із вторинною АГ, за наявності серцево-судинних подій (інфаркт міокарду, реваскуляризація, мозковий інсульт) < 6 місяців до включення, серцева недостатність III-IV функціонального класу за NYHA, порушення ритму серця (фібриляція та тріпотіння передсердь, АВ-блокади), виражена патологія клапанів серця.

В дослідження було включено 152 хворих, у яких за даними анамнезу, клінічного статусу та наявних обстежень на тлі прийому 3-х антигіпертензивних препаратів у вільних комбінаціях, один з яких був діуретиком, не було досягнуто цільових значень АТ, що могло свідчити про резистентну АГ (передбачувана РАГ). Перед призначенням медикаментозної терапії, всім пацієнтам які були включені в дослідження, рекомендовані заходи з модифікації способу життя. Після роз'яснень лікаря пацієнт отримував інформований лист-додаток з Настанови та клінічним протоколом надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., в якому викладені заходи модифікації способу життя. На кожному візиті, окрім аналізу ефективності антигіпертензивної терапії (вимірювання офісного та амбулаторного АТ), пацієнтам нагадували про модифікацію способу життя. Через 15 місяців нагляду, на візиті завершення проводили повторні антропометричні виміри та опитування хворого.

За даними обстеження в аналіз було включено 142 пацієнти з передбачуваною РАГ. Серед пацієнтів переважали чоловіки 89 особи (63 %), жінок було – 53 (37 %), середній вік пацієнтів склав $50,8 \pm 1,0$ роки, тривалість АГ в середньому була $12,6 \pm 0,9$ роки. Пацієнти, що були включені в дослідження мали збільшений ІМТ та окружність талії, четверть мали статус курця. За даними анамнезу цукровий діабет зафіксовано у 16 %, інсульт/ТІА у 12 % пацієнтів. Клінічна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика хворих, включених в дослідження.

Показник	Величина показника (n=142)
Вік, роки	$50,8 \pm 1,0$
Вага, кг	$96,2 \pm 1,5$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$32,0 \pm 0,5$
ОТ, см	$104,5 \pm 1,1$
Стать, n (%)	
чоловіки	89 (62,7 %)
жінки	53 (37,3 %)
Паління (так/ні), %	24,6/73,9
Надмірне споживання солі (так/ні), %	17,6/65,5
Тривалість АГ, роки	$12,6 \pm 0,9$
Цукровий діабет, n	23 (16 %)
Інсульт в анамнезі, n	15 (12 %)
Оф САТ, мм рт.ст.	$169,6 \pm 1,5$
Оф ДАТ, мм рт.ст.	$97,9 \pm 1,1$
САТ доба, мм рт.ст.	$159,7 \pm 1,2$
ДАТ доба, мм рт.ст.	$92,4 \pm 1,1$

Характеристика основних лабораторних показників у пацієнтів з передбачуваною РАГ представлена в таблиці 2.2 (повна характеристика груп включених в дослідження представлений в розділі 3.1).

Таблиця 2.2.

Характеристика біохімічних, нейрогуморальних показників та маркерів системного запалення у пацієнтів з передбачуваною РАГ.

Показник	Величина показника (n=142)
К, ммоль/л	4,5±0,04
Na, ммоль/л	145,0±0,3
Фібриноген, г/л	2,8±0,1
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,1
Сечова кислота, мкмоль/л	331,9±7,9
Креатинін, мкмоль/л	89,9±2,1
Екскреція альбуміну з сечею, мг/л	31,3±4,5
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	79,6±1,7
СРП, мг/л	4,9±0,1
ФНП-α, пг/мл	7,3±0,1
ІЛ-6, пг/мл	1,5±0,1
Активний ренін, нг/л	14,5±1,6
Альдостерон, нг/дл	22,3±1,0
АРС, ум.од.	1,5±0,3
Метанефрини загальні в сечі, мкг/24 год	139,6±6,9

Після аналізу отриманих даних за результатами потрібної антигіпертензивної терапії протягом трьох місяців, було проведено рандомізацію пацієнтів за рівнем досягнення цільового рівня АТ за показниками ДМАТ. У 76 (53,5 %) пацієнтів було зафіксовано цільовий рівень АТ і вони склали групу ПРАГ, решті 66 (46,5 %) пацієнтам було підтверджено діагноз істинної РАГ,

які продовжили подальше лікування (рис.2.1). Характеристика терапії представлена в розділі 2.3.

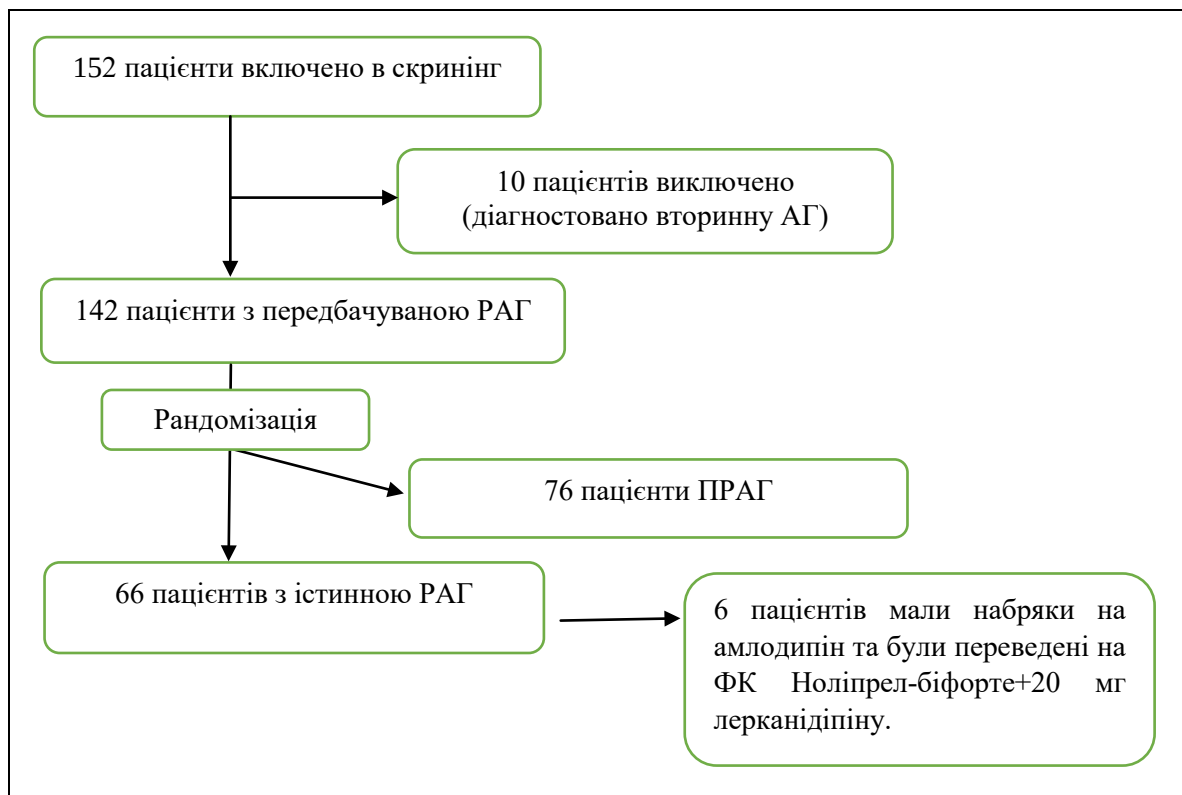


Рисунок 2.1. Схема дослідження

2.2. Методи обстеження

Всі пацієнти знаходилися під стаціонарним або диспансерним наглядом на базі відділення гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України.

Пацієнтам, що були включені в дослідження, проводили загальноклінічне обстеження, антропометричні виміри (зросту та ваги тіла), вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) (проводився на синусовому ритмі), загальноклінічне дослідження крові, біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів калію, натрію, креатиніну, АЛТ, АСТ, ГГТ, сечової кислоти, креатиніну, ліпідного профілю. Також визначали рівень прозапальних маркерів (фібриноген, СРП, ФНП-α, ІЛ-6), гуморальних факторів (активний ренін, альдостерон, АРС, добова екскреція метанефринів).

Обстеження проводили згідно наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012р "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" та рекомендацій Європейського товариства з артеріальної гіпертензії, Європейської асоціації кардіологів 2013 року [62].

На початку дослідження всім пацієнтам проводили анкетування з визначенням прихильності до терапії, антропометрію з визначенням зросту, ваги тіла, окружності талії та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Дюбуа (1):

$$IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст(м)}^2. \quad (1)$$

Вимірювання офісного артеріального тиску проводили згідно правил вимірювання за допомогою автоматичного приладу OMRON 705 IT (Японія) після 5-ти хвилинного відпочинку пацієнта, використовуючи відповідний розмір манжети. Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2-3 хвилини на домінуючій руці, з визначенням середнього значення тиску. Визначення САТ та ДАТ виконували всім пацієнтам на початку дослідження та на всіх етапах спостереження.

Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) виконували на апараті АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина) всім пацієнтам на початку дослідження та на етапах спостереження. Вимірювання проводилися кожні 15 хв вдень та кожні 30 хв вночі (з 22.00 до 06.00 годин). В якості нормативних величин приймали значення АТ для середньодобового САТ < 130 мм рт.ст., для середньодобового ДАТ < 80 мм рт.ст., згідно рекомендацій [62]. Нормальними показниками для середньоденного АТ вважають < 135/85 мм рт.ст., для середньонічного АТ – < 120/70 мм рт.ст. Аналізували наступні показники: середньодобові, середньоденні, середньонічні САТ і ДАТ, середню ЧСС, добовий індекс, варіабельність та ранковий приріст САТ і ДАТ, швидкість ранкового приросту АТ, варіабельність ЧСС. Величину ранкового приросту розраховували як різницю між максимальним та мінімальним значенням АТ (окремо для САТ та ДАТ)

в період з 04.00 до 10.00 годин. Швидкість ранкового приросту АТ розраховували за формулою (окремо для САТ та ДАТ) (2):

$$\text{Швидкість РП АТ} = (АТ_{\text{макс.}} - АТ_{\text{мін.}}) / (t_{\text{макс.}} - t_{\text{мін.}}) \quad (2).$$

На базі клінічно-біохімічної лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України (завідуюча відділом к.м.н. Пономарьова Г.В.) визначали за допомогою автоматичного аналізатора “BoisystemsA25” (Іспанія), імунотурбідиметричним методом рівні наступних біохімічних показників в крові (калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкози, фібриногену, високочутливого СРП, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності), окремо визначали 24-годинну екскрецію альбуміну з сечею (ЕАС) з використанням відповідних тест-систем (табл.2.2). Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації із застосуванням формули СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями KDIGO в 2013 році [148].

Імуноферментним методом визначали вміст в плазмі ІЛ-6, ФНП-α (Labsystems iEMS, Фінляндія) активний ренін (IBL, Німеччина), альдостерон (bdc, Канада), метанефрини загальні в добовій сечі (IBL, Німеччина) з використанням відповідних наборів, альдостерон-ренінове співвідношення – розрахунковим методом (табл.2.3).

З метою виключення ендокринної АГ пацієнтам відміняли на 4 тижні всі лікарські засоби, які можуть чинити вплив на концентрацію альдостерону або реніну в крові – блокатори РААС, бета-блокатори, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби та ін.. На цей період всім пацієнтам призначали блокатор кальцієвих каналів – верапаміл, та селективний блокатор альфа1-адренорецептор – доксазозин, в максимальних дозах. Після чого визначили альдостерон/ренінове співвідношення (АРС) у 138 пацієнтів та добову екскрецію метанефринів з сечею у 129 пацієнтів. За наявності показань проводили комп’ютерну томографію нирок та наднирників з внутрішньовенним підсиленням (31 пацієнт). У 10 пацієнтів було виявлено вторинну АГ (8 випадків первинного альдостеронізму, 1 випадок

реноваскулярної та 1 випадок ренопаренхіматозної АГ). Результати обстежень цих пацієнтів не були включені в подальший аналіз.

Таблиця 2.3.

Кількість хворих яким проведено визначення показників нейрогуморальної активності та системного запалення.

Показники	К-ть хворих (n)
Фібриноген	129
СРП	129
ІЛ-6	129
ФНП-α	129
Активний ренін	138
Альдостерон	138
Добова екскреція метанефринів з сечею	129

Прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії оцінювали за допомогою валідизованого опитувальника Моріски-Грін 8 [101], який складається з 8 питань (табл.2.4). Опитування проводили на етапі скринінгу та через 3 місяці стандартизованої терапії потрійною ФК.

Таблиця 2.4.

Опитувальник прихильності до лікування Моріски-Грін (MMAS-8)

Запитання	так	ні
Чи не забуваєте Ви деколи приймати Ваші препарати від тиску?		
Чи був у Вас за останні 2 тижні день, коли Ви забули прийняти препарати від тиску?		
Чи припиняли Ви прийом препаратів від тиску або зменшували дозу без консультації лікаря, тому що відчували себе гірше, ніж було до того?		
Чи бувають випадки, коли ви забуваєте прийняти Ваші ліки, знаходячись в подорожі або не вдома?		
Чи приймали Ви препарати від тиску вчора?		

Продовження Таблиці 2.4.

Запитання	так	ні
Чи припиняєте Ви прийом ліків, коли відчуваєте, що Ваш тиск під контролем?		
Чи засмучувала Вас колись необхідність строго притримуватись схеми лікування вашого високого тиску?		
Як часто ви відчуваєте труднощі в запам'ятовуванні часу прийому препаратів від тиску? <i>Ніколи/іноді/часто/завжди</i>		

Сума балів: висока прихильність (8 балів), помірна прихильність (6 – 7 балів), низька прихильність (< 6 балів).

Також пацієнтам визначали, в якості скринінгу, наявність синдрому нічного апное за шкалою сонливості Епворта, пацієнти проходили опитування на етапі скринінгу в дослідження (табл 2.5). Пацієнти відповідають на питання виставляючи бали: 0 – ніколи не засну, 1 – невелика вірогідність заснути, 2 – помірна вірогідність заснути, 3 – засну обов'язково. Пацієнти, які набирали більше 9 балів, не включалися в дане дослідження.

Таблиця 2.5.

Шкала сонливості Епворта.

Ситуація	Бали
При читанні в положенні сидячи за умови відсутності інших справ	
Перегляд телепередач в кріслі	
Пасивне сидіння в громадських місцях (театр, кіно, концерт)	
Як пасажир в машині не менше ніж годинна поїздка	
Якщо прилягти відпочити після обіду за відсутності інших справ	
Сидячи розмовляти з ким-небудь	
Знаходячись в тихій кімнаті після сніданку	
За кермом автомобіля при зупинці в заторі	

2.3. Методи лікування.

Всім пацієнтам, після первинного обстеження, було призначено стандартизовану трьохкомпонентну фіксовану комбінацію: блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи + тіазидний, чи тіазидоподібний діуретик + блокатор кальцієвих каналів, в максимально переносимих дозах на період 3 місяці з метою виключення псевдорезистентності та підтвердження діагнозу істинної РАГ. 86 пацієнтів отримували фіксовану комбінацію периндоприл 10 мг + індапамід 2,5 мг + амлодипін 10 мг («Трипліксам», Серв'є, Франція), 56 пацієнти отримували ФК валсартан 160 мг + ГХТ 12,5 мг + амлодинін 5 мг у добовій дозі 2 таблетки («Тіара Тріо», Дарниця, Україна). По закінченні 3-х місяців терапії пацієнти були рандомізовані на дві групи, у 66 пацієнтів (46,5 %) не вдалося досягти цільового рівня АТ і була підтверджена істинна резистентна АГ (вони склали основну групу спостереження – РАГ). Натомість у 76 (53,5 %) пацієнтів відбулася нормалізація АТ, що дозволило виключити резистентність до терапії (вони увійшли до групи псевдорезистентної АГ – ПРАГ), які не проходили наступний етап дослідження. Наступним кроком для пацієнтів з РАГ було додатково, по чергово, призначено, на період 3 місяці, 4-й компонент антигіпертензивної терапії (Рис.2.2).

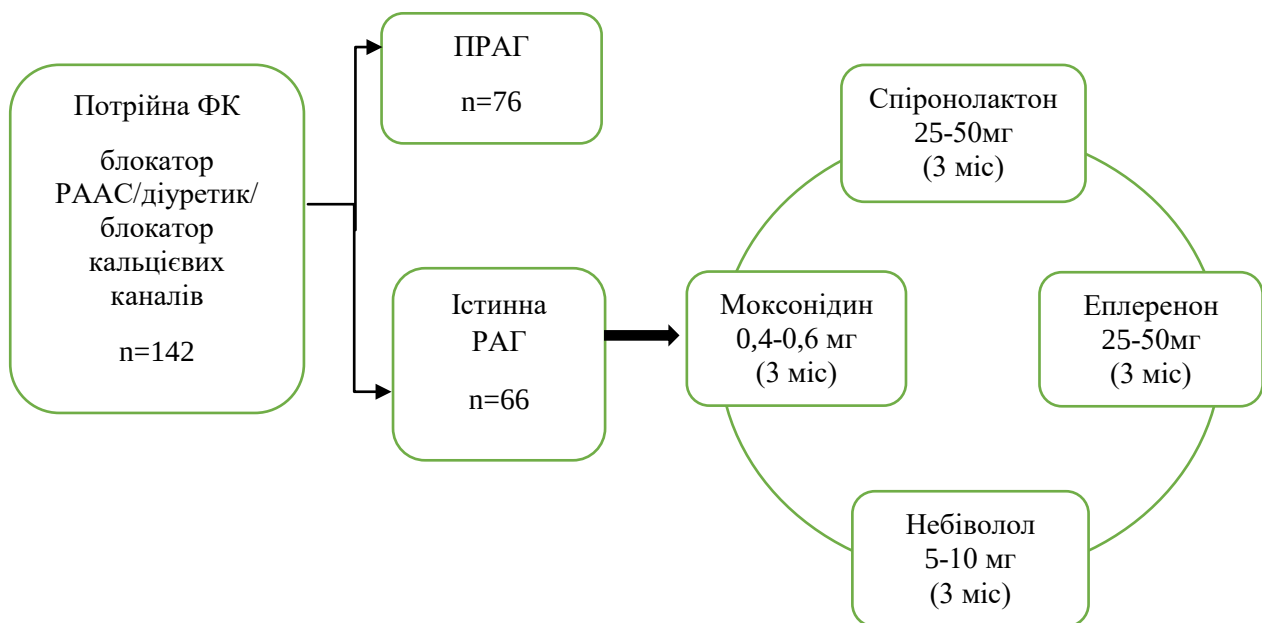


Рисунок 2.2. Схема призначення 4-го компоненту антигіпертензивної терапії.

В якості 4-го компоненту використовували спіронолактон 25-50 мг (середня доза $45,0 \pm 3,6$ мг/добу), еплеренон 25-50 мг (середня доза $47,9 \pm 2,1$ мг/добу), небіволол 5-10 мг (середня доза $8,9 \pm 0,6$ мг/добу) та моксонідин 0,4-0,6 мг (середня доза $0,5 \pm 0,1$ мг/добу). (Рис.2.2).

Через 1 місяць терапії кожним з АГ-препаратів проводили контроль ефективності і переносимості терапії з корекцією дози за необхідності. По завершенні кожного етапу, через 3 місяці терапії, проводили обстеження пацієнтів, огляд, вимірювання офісного АТ, ДМАТ, визначення вмісту в крові рівня калію, натрію та креатиніну (натще). Після оцінки всіх показників відбувалася ротація 4-го компоненту антигіпертензивної терапії. Таким чином, загальна тривалість лікування склала 15 місяців (рис.2.3).

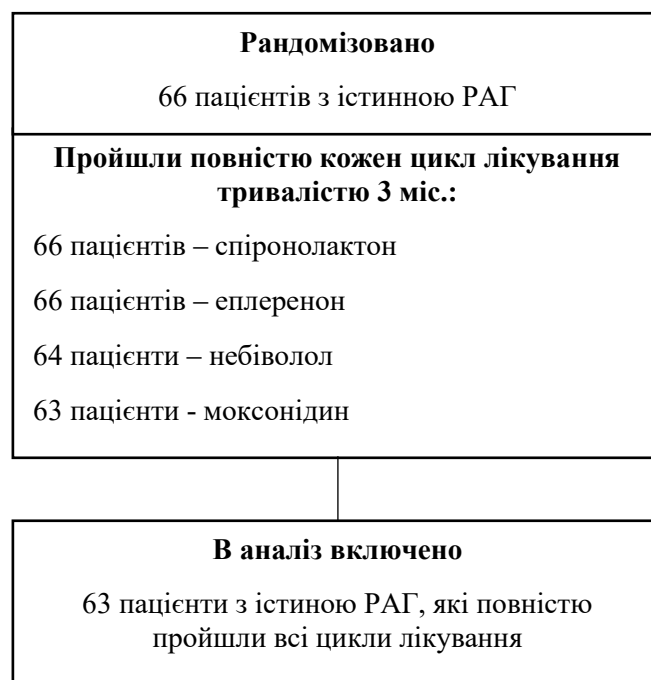


Рисунок 2.3. Схема терапії.

Лікування всіма препаратами переносилось добре, протягом повного циклу не було зареєстровано серйозних побічних ефектів. У 6-ти пацієнтів зафіксовані помірні зміни на тлі прийому препаратів: один на тлі спіронолактону (нагрубання молочних залоз у пацієнта, яке встановлено через 3 міс. його застосування), два - під впливом небівололу (сповільнення ЧСС, яке було причиною відмови

від препарату) і один - при застосуванні моксонідину (сухість і набряк слизової оболонки носу, яке призвело до відмови від препарату). 2 пацієнти, які отримували моксонідин не з'явилися на заключний візит за особистих причин. Всі цикли лікування пройшли 63 пацієнта, дані яких були включені в аналіз ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії (рис.2.3).

2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics V.22.0. Характер розподілу змінних оцінювали за допомогою тесту Колмагорова-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 Стюдента 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. Всі визначення 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 ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДНОГО РИТМУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

3.1. Клінічна характеристика пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.

З метою вивчення клінічного профілю пацієнтів з істинною РАГ був проведений порівняльний аналіз даних обстеження 142 пацієнтів, які включені в дослідження з попереднім діагнозом РАГ [4]. На тлі прийому ФК блокатору РААС / тіазидного або тіазидоподібного діуретику / блокатору кальцієвих каналів в максимально переносимих дозах протягом 3-х місяців вдалося досягти цільового рівня АТ за даними офісного вимірювання АТ (САТ/ДАТ < 140/90 мм рт.ст.) та ДМАТ (середньодобовий САТ/ДАТ < 130/80 мм рт.ст.) у 76 пацієнтів. Цих пацієнтів було віднесено до групи з псевдорезистентною АГ (ПРАГ) і вони склали групу порівняння (І). У решти 66 пацієнтів було підтверджено істинну резистентну АГ (РАГ), вони склали основну групу дослідження (група ІІ).

Середній вік пацієнтів з істинною РАГ становив $51,9 \pm 1,2$ років і достовірно не відрізнявся від віку хворих групи порівняння $49,7 \pm 1,4$ років ($p = 0,28$). В обох групах переважали чоловіки: 59,1 % поміж пацієнтів з істиною РАГ і 65,8 % в групі ПРАГ. Пацієнти з істинною РАГ мали достовірно вищий ІМТ $33,1 \pm 0,5$ кг/м², у порівнянні з групою ПРАГ - $30,2 \pm 0,9$ кг/м² ($p = 0,007$). Відповідно серед хворих на істинну РАГ ожиріння діагностовано у 78,8 %, проти 64,9 % у пацієнтів з ПРАГ ($\chi^2 = 3,314$; $p = 0,05$). Біля чверті хворих обох груп вказали на статус активного курця - 29,2 % хворих на істинну РАГ і 21,3 % ($\chi^2 = 11,2$; $p = 0,19$) пацієнтів контрольної групи [4]. Однаковий розподіл за

групами був по кількості пацієнтів з надмірним споживанням солі з їжею (22,2 % та 20,2 % для I та II груп відповідно). Більш тривалий анамнез АГ був у пацієнтів з істинною РАГ – $14,6 \pm 1,4$ років проти $10,8 \pm 1,1$ років ($p = 0,03$) (табл. 3.1.).

Таблиця 3.1.

Клінічна характеристика вихідних даних пацієнтів з псевдорезистентною та істинною резистентною АГ.

Показники	Група I ПРАГ (n = 76)	Група II РАГ (n = 66)	p
Вік, роки	$49,7 \pm 1,4$	$51,9 \pm 1,2$	0,28
Чоловіки, n	50 (65,8 %)	39 (59,1 %)	0,26
ІМТ, кг/м ²	$30,2 \pm 0,9$	$33,1 \pm 0,5$	0,007
нормальна вага, n	6 (8,1 %)	1 (1,5 %)	0,05
надлишкова вага, n	21 (27,0 %)	13 (19,7 %)	
ожиріння, n	49 (64,9 %)	52 (78,8 %)	
Глюкоза, ммоль/л	$5,3 \pm 0,1$	$6,1 \pm 0,2$	0,003
Статус курця (так/ні), n	16/60 (21,3/78,7 %)	19/46 (29,2/70,8 %)	0,19
Надмірне споживання солі, n	17 (22,2 %)	13 (20,2 %)	0,49
Тривалість АГ, роки	$10,8 \pm 1,1$	$14,6 \pm 1,4$	0,03

Прихильність до терапії за шкалою Моріскі-Грін 8 у пацієнтів обох груп мала наступний розподіл: переважна кількість пацієнтів мали низький рівень прихильності в обох групах, 69,4 % в групі ПРАГ, 59,7 % в групі істинної РАГ; 12,2 % пацієнтів з групи ПРАГ мали високу прихильність, тоді як в групі істинної РАГ кількість пацієнтів була дещо більшою і сягала 16,1 %; решта 18,4 % та 24,2 %, відповідно, мали помірну прихильність до терапії (Рис.3.1).

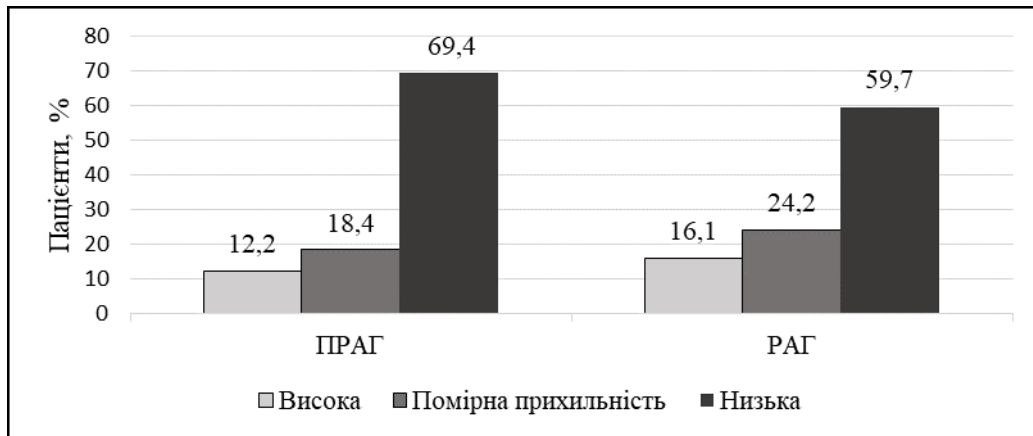


Рисунок. 3.1. Характеристика прихильності пацієнтів до терапії перед призначенням фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

Пацієнти з істинною РАГ характеризувались тяжчим перебігом захворювання, про що свідчить частота ССЗ в анамнезі цих пацієнтів, в порівнянні з хворими ПРАГ. Так, верифікована 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 ($\chi^2 = 9,5$; $p = 0,009$) (табл.3.2) [156].

Таблиця 3.2.

Частота ускладнень АГ поміж пацієнтів з ПРАГ та РАГ (n, %).

Показники	Група І ПРАГ (n = 76)	Група ІІ РАГ (n = 66)
ІХС	6 (7,4 %)	19 (28,2 %)
Інсульт	3 (4,0 %)	12 (17,9 %)
Фібриляція передсердь (персистуюча форма)	0	5 (7,6 %)
Хронічна хвороба нирок	0	13 (19,7 %)
Цукровий діабет	6 (9,2 %)	17 (25,7 %)

Порушення ритму, у вигляді персистуючої фібриляції передсердь, зареєстровано лише у 5-ти пацієнтів з істинною РАГ (табл.3.2.).

У 20,5 % пацієнтів з істинною РАГ діагностовано ХХН (III стадія у 11 хворих, IV стадія – 2 пацієнти), тоді як пацієнти з ПРАГ не мали клінічно значимого ураження нирок. В групі пацієнтів з істинною РАГ у поєднанні з ХХН рівень креатиніну вище на 51,6 мкмоль/л, ШКФ - $48,6 \pm 3,7$ мл/хв/1,73м², ЕАС сягала в середньому $85,2 \pm 3,5$ мг/л, ніж у хворих на РАГ зі збереженою функцією нирок. Пацієнти з ХХН були дещо старші, проте різниця у віці була не достовірною ($56,7 \pm 3,7$ років проти $50,8 \pm 1,7$ років). Пацієнти з ХХН мали достовірно вищий рівень середньонічного САТ та тенденцію до вищого рівня середньоденного САТ (рис.3.2).

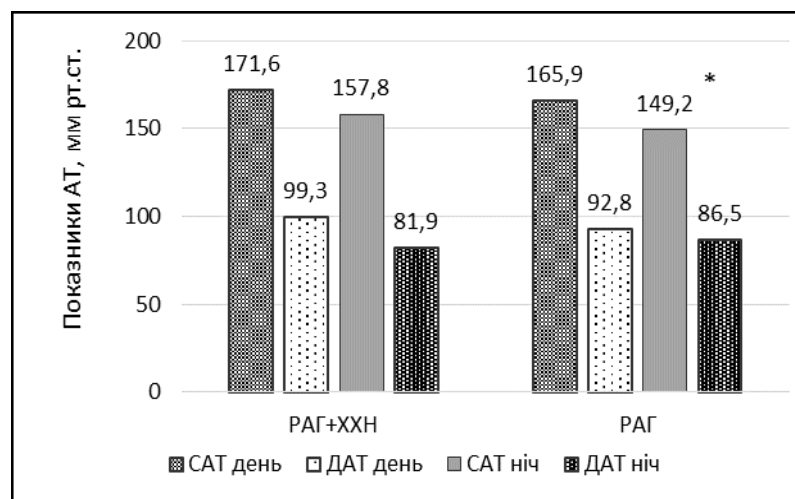


Рисунок 3.2. Порівняльна характеристика пацієнтів з істинною РАГ у поєднанні та без ХХН. * - $p < 0,05$.

Крім того, серед 17 (25,7 %) пацієнтів з істинною РАГ, за даними анамнезу, зафіксовано цукровий діабет, що значно перевищує його відсоток у хворих групи порівняння – 9,2 % ($\chi^2 = 10,5$; $p = 0,005$) (табл.3.2). Середній рівень глюкози крові в групі з ЦД становив $7,7 \pm 0,4$ ммоль/л, глікований гемоглобін – $7,4 \pm 0,3$ %.

Аналіз антропометричних даних та показників офісного та амбулаторного АТ в групі хворих на РАГ в поєднанні з ЦД дозволив встановити наступне. Пацієнти з істинною РАГ та супутнім ЦД характеризувалися більш старшим віком $60,1 \pm 2,25$ років проти $49,1 \pm 1,73$ років ($p = 0,001$), мали триваліший анамнез АГ $20,2 \pm 3,38$ роки проти $12,3 \pm 1,25$ років ($p = 0,040$) (табл.3.3).

Таблиця 3.3.

Клініко-лабораторні показники пацієнтів з істинною РАГ і супутнім ЦД.

Показники	Група РАГ без ЦД (n=49)	Група РАГ з ЦД (n=17)	p
Вік, роки	49,1±1,73	60,1±2,25	0,001
Чоловіки, n	33 (67,3 %)	6 (35,3 %)	0,021
Жінки, n	16 (32,7 %)	11 (64,7 %)	
ІМТ, кг/м ²	33,1±0,63	33,8±1,13	0,556
нормальна вага, n	0	1 (5,9 %)	
надлишкова вага, n	10 (20,4 %)	3 (17,6 %)	
ожиріння, n	39 (79,6 %)	13 (76,5 %)	
Тривалість АГ, роки	12,3±1,25	20,2±3,38	0,040
Статус курця (так/ні), n	16/32 (32,7/65,3 %)	3/14 (17,6/82,4 %)	
Оф.вих.САТ, мм рт.ст.	169,8±2,82	181,2±3,46	0,032
Оф.вих.ДАТ, мм рт.ст.	99,0±1,93	86,8±3,86	0,003
САТ доба, мм рт.ст.	164,2±1,96	171,4±3,11	0,060
ДАТ доба, мм рт.ст.	97,5±1,83	82,9±3,37	0,000
САТ день, мм рт.ст.	169,4±2,00	176,1±3,07	0,084
ДАТ день, мм рт.ст.	101,9±1,93	86,6±3,46	0,000
САТ ніч, мм рт.ст.	155,1±2,34	162,4±3,90	0,117
ДАТ ніч, мм рт.ст.	89,0±1,95	76,4±3,55	0,002
Добова ЧСС, уд/хв	70,7±1,38	75,8±2,33	0,060
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,12	7,7±0,40	0,000
Глікозильований гемоглобін, %	-	7,4±0,3	-
Сечова кислота, мкмоль/л	350,0±12,56	325,9±23,67	0,351
Креатинін, мкмоль/л	93,8±4,28	87,4±5,65	0,425
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	78,7±2,87	74,6±5,06	0,465

У хворих на РАГ з ЦД рівень офісного САТ і ДАТ достовірно перевищував такий у пацієнтів з РАГ без ЦД. Проте за даними ДМАТ лише рівень ДАТ в усі періоди доби був достовірно нижчим у пацієнтів з ЦД у порівнянні з хворими без ЦД (рис.3.3).

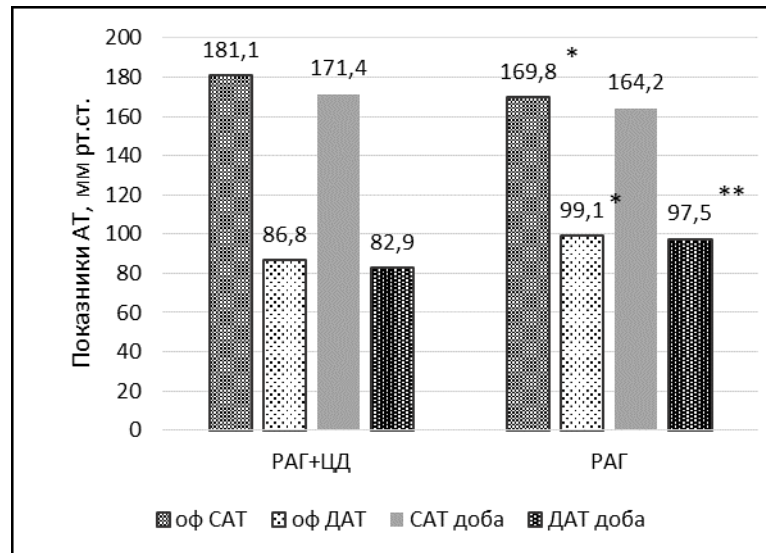


Рисунок 3.3. Порівняльна характеристика пацієнтів з РАГ з та без ЦД.

* - $p < 0,03$; ** - $p < 0,001$.

Важливо зазначити, що вміст креатиніну та ШКФ достовірно не різнилися у хворих на РАГ з ЦД та без ЦД (табл.3.3).

Через 12 місяців спостереження, на візиті завершення проводили повторні антропометричні виміри та опитування хворого з метою оцінки якості модифікації способу життя. Було встановлено, що в середньому в групі істинної РАГ ІМТ не змінився, порівняно з вихідними величинами, один пацієнт схуд на 9кг (ІМТ зменшився з 43 до 39 $\text{кг}/\text{м}^2$), один пацієнт відмовився від паління. Отримані дані можуть свідчити про складний генез резистентності до антигіпертензивної терапії та вкрай низьку прихильність пацієнтів щодо модифікації способу життя (табл.3.4).

Таблиця 3.4.

Фактори СС-ризиків та прихильності до терапії на етапі включення та завершення дослідження у пацієнтів з РАГ.

Показники	вихідні дані (n=66)	через 15 міс. терапії (n=66)	p
ІМТ, кг/м ²	33,1 ± 0,5	32,0 ± 0,8	0,12
нормальна вага, n	1 (1,5 %)	4 (6,9 %)	0,87
надлишкова вага, n	13 (20,0 %)	14 (20,7 %)	
ожиріння, n	52 (78,5 %)	48 (72,4 %)	
Статус курця так, n	19 (29,2 %)	18 (27,2 %)	
Надмірне споживання солі, n	13 (20,2 %)	13 (19,2 %)	
Прихильність до терапії:			0,04
висока, n	11 (16,1 %)	26 (38,9 %)	
помірна, n	16 (24,2 %)	30 (45,6 %)	
низька, n	39 (59,7 %)	10 (15,5 %)	

Таким чином, для пацієнтів з істинною РАГ характерно більш тривалий анамнез захворювання та більша частота ССЗ в анамнезі. Поміж них переважають пацієнти з ожирінням, з вищою частотою ЦД і ХХН, ніж у пацієнтів з ПРАГ.

3.2. Особливості циркадного ритму артеріального тиску у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію.

При аналізі показників АТ було встановлено, що при зіставному рівні АТ за даними офісних вимірювань, хворі на істинну РАГ характеризувались значно вищими показниками САТ і ДАТ за результатами ДМАТ (табл.3.5).

Так, у пацієнтів з істинною РАГ був достовірно вищим середньоденний САТ на 14,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,9 мм рт.ст. ($p = 0,02$), середньонічний САТ на 17,2 мм рт. ст. ($p < 0,001$) та ДАТ – на 7,3 мм рт.ст. ($p = 0,01$) у порівнянні з пацієнтами ПРАГ (табл.3.5) [8].

Таблиця 3.5.

Показники офісного та амбулаторного вимірювань АТ.

Показники	Група I ПРАГ (n=70)	Група II РАГ (n=65)	p
Оф САТ, мм рт. ст.	168,9 ± 2,1	172,7 ± 2,0	0,11
Оф ДАТ, 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
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,4 ± 0,5	17,5 ± 0,5	0,09
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,2 ± 0,4	12,4 ± 0,4	0,71
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,3 ± 0,3	16,7 ± 0,5	0,08
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	11,2 ± 0,3	11,7 ± 0,4	0,66
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	13,9 ± 0,4	15,3 ± 0,3	0,06
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	11,1 ± 0,3	10,4 ± 0,4	0,99
РП САТ, мм рт. ст.	53,8 ± 1,9	55,2 ± 1,7	0,38
РП ДАТ, мм рт. ст.	40,1 ± 1,1	42,5 ± 1,3	0,02
ШРП САТ, мм рт. ст./год	21,9 ± 1,6	29,3 ± 2,4	0,01
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	17,9 ± 2,0	20,6 ± 2,0	0,37

За результатами аналізу показників циркадного ритму АТ було встановлено, що в обох групах був зіставний відсоток пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом АТ та з недостатнім зниженням АТ в нічний період (тип “non-dipper”) [11]. Особливістю хворих на РАГ був високий відсоток порушень добового ритму за типом “night-peaker” - 12,1 % (спостерігалася чітка тенденція без достовірної різниці, $\chi^2 = 3,452$; $p = 0,327$), який вважається найнесприятливішим в прогностичному плані типом циркадного ритму АТ (Рис.3.4, б).

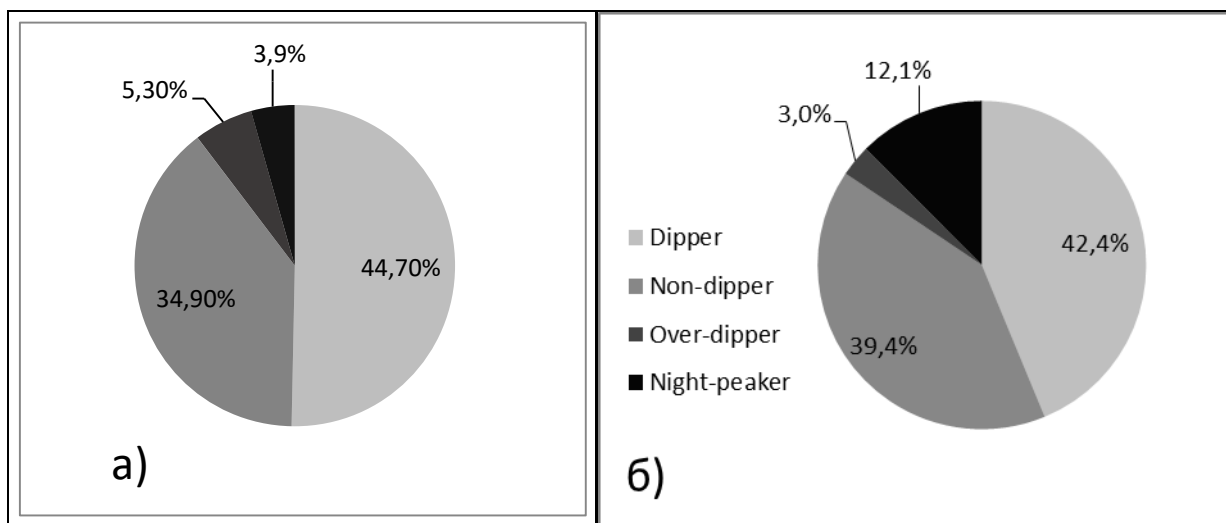


Рисунок 3.4. Співвідношення типів циркадного ритму АТ у пацієнтів з ПРАГ (а) та РАГ (б).

В групі ПРАГ тип “night-peaker” зустрічався лише в 3,9 % хворих, проте надмірне зниження АТ в нічний період (тип “over-dipper”) було зареєстровано у 5,3 % хворих (Рис.3.4, а), тоді як, поміж пацієнтів з істинною РАГ – 3,0 % [11].

Пацієнти з істинною РАГ характеризувались високим рівнем варіабельності САТ в денний та нічний період ($16,7 \pm 0,5$ та $15,3 \pm 0,3$ мм рт.ст., відповідно). Тоді як, у пацієнтів з ПРАГ лише показник варіабельності САТ вдень перевищував референтні значення та склав $15,3 \pm 0,3$ мм рт.ст., решта показників знаходилися в межах норми. Проте, абсолютне значення ранкового приросту АТ було зіставним в обох групах. Тоді як, швидкість ранкового приросту САТ була більшою на

7,4 мм рт.ст. у пацієнтів з істинною РАГ, ніж в групі порівняння [11]. Достовірної різниці в показниках функції нирок [137], активності системного запалення між групами порівняння встановлено не було (табл.3.5).

З метою встановлення незалежних характеристик виявлення особливостей показників ЦР та рівня АТ у хворих на ПРАГ та істинну РАГ, було проведено стандартизацію обох груп пацієнтів за віком, статтю (чоловіки), ІМТ, наявністю ЦД, ХХН, ІХС, інсульту в анамнезі (табл.3.6.).

Таблиця 3.6.

Показники офісного та амбулаторного вимірювань АТ після стандартизації пацієнтів обох груп.

Показники	Група I ПРАГ (n=72)	Група II РАГ (n=43)	p
Оф САТ, мм рт. ст.	166,2 ± 1,9	172,5 ± 3,1	0,07
Оф ДАТ, мм рт. ст.	99,4 ± 1,3	98,5 ± 2,2	0,71
ЧСС, уд/хв.	73,9 ± 0,9	74,5 ± 1,0	0,41
САТ доба, мм рт. ст.	153,9 ± 1,4	165,6 ± 2,1	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	91,3 ± 1,3	96,7 ± 2,1	0,03
САТ день, мм рт. ст.	159,0 ± 1,4	170,4 ± 2,2	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	95,5 ± 1,4	100,8 ± 2,3	0,03
САТ ніч, мм рт. ст.	143,2 ± 1,7	156,7 ± 2,5	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	82,8 ± 1,3	87,6 ± 2,0	0,03
ДІ САТ, %	9,7 ± 0,7	7,9 ± 1,1	0,19
ДІ ДАТ, %	13,2 ± 0,9	12,7 ± 1,2	0,76
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,3 ± 0,4	17,0 ± 0,6	0,34
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,1 ± 0,4	12,4 ± 0,4	0,56
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,2 ± 0,4	15,7 ± 0,5	0,50

Продовження таблиці 3.6.

Показники	Група I ПРАГ (n=72)	Група II РАГ (n=43)	p
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	10,9 ± 0,3	11,1 ± 0,4	0,73
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	13,0 ± 0,4	14,4 ± 0,7	0,09
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	10,5 ± 0,3	10,5 ± 0,4	0,97
РП САТ, мм рт. ст.	52,2 ± 2,0	54,9 ± 2,6	0,39
РП ДАТ, мм рт. ст.	38,6 ± 1,4	44,3 ± 1,9	0,01
ШРП САТ, мм рт. ст./год	21,6±1,6	28,5±3,0	0,04
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	17,5±1,9	19,4±2,1	0,52

Після стандартизації за вище вказаними показниками різниця вихідних даних вимірювань АТ між групами порівняння зберігалася.

3.3. Ефективність потрійної фіксованої комбінації в лікуванні пацієнтів з попереднім діагнозом резистентна артеріальна гіпертензія.

Включеним в дослідження хворим попередній діагноз РАГ було встановлено на тлі прийому як мінімум 3-х антигіпертензивних препаратів в максимально переносимих дозах. На момент первинного огляду пацієнти отримували від 3-х до 5 антигіпертензивних препарати (в середньому $3,9 \pm 1,6$) у вигляді $3,2 \pm 1,6$ таблеток на добу [6]. Застосування ФК антигіпертензивних препаратів зі зменшенням кількості таблеток до $1,4 \pm 0,5$ на добу протягом 3-х місяців супроводжувалось значним підвищенням прихильності до терапії: в середньому по групі кількість балів за анкетною Моріскі-Грін зросла в 2,2 рази і становила $3,3 \pm 0,8$ проти $1,5 \pm 1,0$ балів на візиті включення ($p < 0,01$) [9]. Відповідно значно зменшилась кількість пацієнтів з низькою та зріс відсоток хворих з високою та помірною прихильністю до антигіпертензивної терапії (рис.3.5) [6,8].

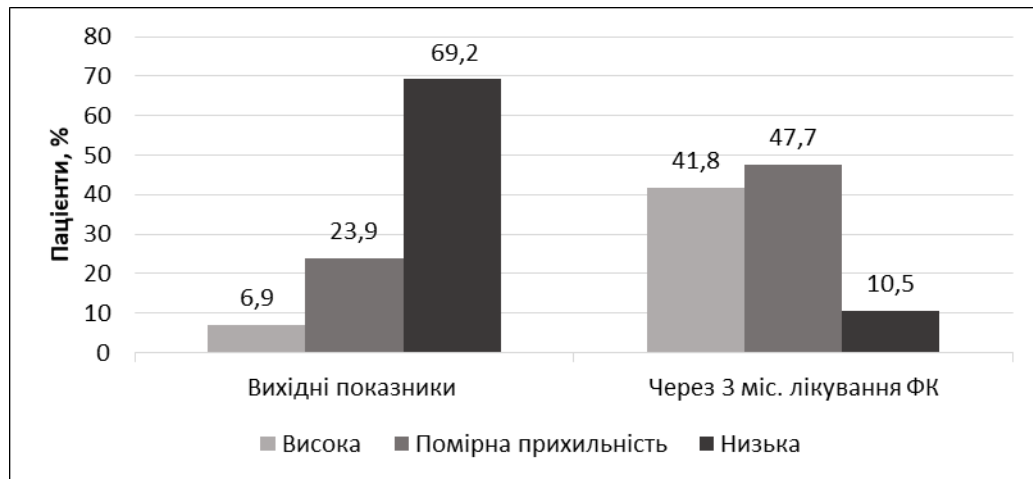


Рисунок 3.5. Динаміка прихильності до терапії при переході від вільних до фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Аналіз прихильності до терапії у пацієнтів з супутніми серцево-судинними захворюваннями та хронічним захворюванням нирок дозволив встановити низьку прихильність у цих хворих, порівняно з пацієнтами без супутніх ССЗ на візиті включення. Проте через 3 міс. лікування із застосуванням потрібної ФК їх прихильність не відрізнялась від такої в групі порівняння (табл.3.7) [6].

Таблиця 3.7.

Показники прихильності до лікування з урахуванням супутньої патології (n=142).

Супутня патологія	Показник прихильності, бали		p
	до терапії ФК	через 3 місяці терапії ФК	
немає	1,8±1,1	3,3±0,8	<0,01
ІХС	1,0±0,5	4,0±1,9	<0,01
ІМ	1,0±0,6	4,0±1,8	<0,01
ТІА/ інсульт	1,0±0,9	2,9±1,1	<0,01
ЦД	1,3±0,6	3,3±0,7	<0,01
ХХН	1,4±1,0	3,3±0,7	<0,01

Застосування ефективних комбінацій препаратів в адекватних дозах та збільшення прихильності до терапії призвело до суттєвого зниження АТ [9]. В середньому по групі показники середньоденного, середньонічного та середньодобового АТ залишались вищими за норму (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Показники офісного та амбулаторного артеріального тиску при переході від вільних до фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів.

Показники	вихідний стан (n = 142)	через 3 місяці терапії(n = 142)	p
Оф САТ, мм рт. ст.	168,5±1,4	138,6±1,4	<0,001
Оф ДАТ, мм рт. ст.	97,1±1,3	81,9±1,0	<0,001
САТ доба, мм рт. ст.	160,9±1,3	137,1±1,4	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	92,0±1,2	79,1±0,9	<0,001
САТ день, мм рт. ст.	165,6±1,3	141,5±1,4	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	96,5±1,3	82,9±1,0	<0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	151,1±1,5	127,8±1,5	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	84,2±1,2	70,6±0,9	<0,001
ДІ САТ, %	8,9±0,6	9,8±0,6	0,47
ДІ ДАТ, %	13,1±0,7	14,9±0,7	0,15
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,6±0,3	15,9±0,3	0,04
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,0±0,2	11,4±0,2	0,32
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,2±0,3	14,1±0,2	0,04
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	10,4±0,2	10,9±0,2	0,67
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	14,4±0,4	12,9±0,4	0,04
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	10,9±0,2	9,2±0,3	0,03
РП САТ, мм рт. ст.	45,3±1,0	29,4±1,1	0,01
РП ДАТ, мм рт. ст.	32,6±0,8	22,8±0,7	0,02
ШРП САТ, мм рт. ст./год	25,8±1,0	17,9±0,8	0,03
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	21,5±1,1	14,4±0,8	0,03

Окрім зниження АТ, спостерігали також зменшення його варіабельності в усі періоди доби, проте це стосувалось лише систолічного АТ. Так, коливання САТ в денний час зменшились з $15,2 \pm 0,3$ до $14,1 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($p = 0,04$), в нічний час – з $14,4 \pm 0,4$ до $12,9 \pm 0,4$ мм рт.ст. ($p = 0,04$). Зазнали достовірних змін й показники ранкового приросту АТ та його швидкості: зниження ранкового приросту САТ і ДАТ становило відповідно 35 % ($p = 0,01$) та 32,5 % ($p = 0,02$), його швидкості – 30,6 % та 33 % ($p = 0,03$ для обох показників). Істотний вплив на показники ранкового приросту засвідчує ефективний контроль АТ протягом 24 годин при застосуванні потрійної ФК блокатору РААС / тіазидного або тіазидоподібного діуретика / блокатора кальцієвих каналів.

За даними офісних вимірювань через 3 міс. лікування ФК блокатор РААС / тіазидний або тіазидоподібний діуретик / блокатор кальцієвих каналів вдалось досягти цільового АТ у 79 пацієнтів (56,1 %) [138]. Проте залучення в аналіз показників амбулаторного АТ показало, що 17 пацієнтів (12,2 %) від загалу мали неконтрольовану масковану АГ, і як наслідок – частка ефективно контрольованих пацієнтів зменшилась до 62 (43,9 %) пацієнтів.

Наявність істинної РАГ була асоційована з вихідним рівнем САТ середньоденного ($r = 0,389$; $p < 0,02$) і середньонічного ($r = 0,403$; $p < 0,01$), ШКФ ($r = -0,379$; $p < 0,02$), ЕАС ($r = 0,367$; $p < 0,03$), вмістом в крові глюкози ($r = 0,312$; $p < 0,03$) [165], СРП ($r = 0,391$; $p < 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,382$; $p < 0,02$), альдостерону ($r = 0,398$; $p < 0,01$) і метанефринів сечі ($r = 0,313$; $p < 0,04$). За даними множинного регресійного аналізу незалежними предикторами резистентного перебігу АГ є вихідні рівні середньонічного САТ ($\beta = 0,453$, $p < 0,001$), вмісту в крові альдостерону ($\beta = 0,421$, $p < 0,01$) та ІЛ-6 ($\beta = 0,364$, $p < 0,01$), а також вихідні рівні ШКФ ($\beta = -0,321$, $p < 0,05$).

Тобто застосування потрійної ФК в максимальних дозах у хворих з попереднім діагнозом РАГ дозволило досягти цільового АТ майже у 46 % (на основі оцінки офісних та амбулаторних вимірювань) і виключити у них резистентний перебіг АГ. Таким чином, діагноз істинної РАГ було підтверджено у 66 хворих, які в подальшому обстежувались на предмет вторинної АГ та

підлягали інтенсифікації терапії, а у 76 пацієнтів – констатовано псевдорезистентність, яку вдалось подолати за рахунок застосування раціональної трикомпонентної ФК у складі блокатор РААС / тіазидний або тіазидоподібний діуретик / блокатор кальцієвих каналів.

Висновки до третього розділу:

Серед пацієнтів з ймовірною РАГ лише 46 % мали істинну РАГ, вони характеризувалися високим рівнем амбулаторного АТ, порушенням циркадного ритму за типом “night-peaker” (12,1 %), частотою та наявністю супутньої патології: цукрового діабету (25,7 %), ХХН (20,5 %), ССЗ (ІХС 28,2 %, інсульт/ТІА 17,9 %).

Наявність істинної РАГ була асоційована з вихідним рівнем середньоденного і середньонічного САТ, ШКФ, ЕАС, вмістом в крові глюкози, СРП, ІЛ-6, альдостерону і добовою екскрецією метанефринів з сечею. За даними множинного регресійного аналізу незалежними предикторами істинної РАГ є вихідні рівні середньонічного САТ, вмісту в крові альдостерону, ІЛ-6 та вихідний рівень ШКФ.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).*
2. 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).

3. 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).
4. 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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):36. (Автором проведено обстеження тематичних пацієнтів, самостійно здійснена статистичну обробку отриманих даних, брала участь у написанні та підготовці тез до друку).
5. 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).
6. 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).

РОЗДІЛ 4

АКТИВНІСТЬ СИСТЕМ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

З метою вивчення особливостей взаємозв'язку нейрогуморальних факторів у формуванні АТ у хворих з істинною резистентною АГ визначали концентрацію реніну та альдостерону в плазмі, рівень екскреції метанефринів з сечею. Вміст реніну, альдостерону та їх співвідношення визначали натще з 8 год до 9 год ранку, після 4-х тижневого періоду відміни препаратів, що можуть чинити вплив на даний результат дослідження. Для порівняльного аналізу всіх пацієнтів, яким було визначено дані показники ($n = 129$), було розділено на дві групи: у першу (контрольну) увійшли 72 пацієнти з ПРАГ, у другу – 57 пацієнтів з істинною РАГ [4].

4.1. Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпато-адреналової системи у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.

Рівень активності РААС в цілому був вищим в групі з істинною РАГ, ніж серед пацієнтів з ПРАГ [5]. Концентрація активного реніну склала $19,9 \pm 5,1$ нг/л у хворих на істинну РАГ проти $8,9 \pm 1,5$ нг/л у хворих з ПРАГ, але достовірної різниці між показниками в групах порівняння знайдено не було ($p = 0,12$) (табл. 4.1).

Виявлено вірогідну відмінність між групами за рівнем альдостерону в плазмі крові. В групі пацієнтів з резистентною АГ концентрація альдостерону

була достовірно вищою і склала $25,0 \pm 1,7$ нг/дл, порівняно з такою у хворих з ПРАГ і становила відповідно $19,9 \pm 1,3$ нг/дл ($p = 0,02$).

Таблиця 4.1.

Гуморальні показники регуляції АТ у пацієнтів з резистентною АГ.

Показники	Група І ПРАГ(n = 72)	Група ІІ РАГ(n = 57)	p
Ренін активний, нг/л	$8,9 \pm 1,5$	$19,9 \pm 5,1$	0,12
Альдостерон, нг/дл	$19,9 \pm 1,3$	$25,0 \pm 1,7$	0,02
АРС, ум. од.	$2,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,6$	0,69
Метанефрини загальні в сечі, мкг/24 год	$126,8 \pm 8,9$	$159,8 \pm 9,0$	0,03

У обстежених хворих на істинну РАГ мало місце підвищення концентрації альдостерону на 25,6 %, що свідчить про більшу активність РААС у даної категорії пацієнтів [5]. При цьому значення АРС в групах порівняння достовірно не різнилася і склала $2,2 \pm 0,4$ ум.од. у пацієнтів з ПРАГ та $1,3 \pm 0,6$ ум.од. у пацієнтів з істинною РАГ ($p = 0,69$). Проте, у хворих на РАГ було також визначено і вищу активність САС, яку оцінювали за показником екскреції загальних метанефринів з сечею протягом 24 годин. Показник екскреції метанефринів з сечею в групі ПРАГ були в межах нормативних значень і склали $126,8 \pm 8,9$ мкг/24год (табл.4.1). Проте, у хворих на істинну РАГ цей показник становив $159,8 \pm 9,0$ мкг/24год ($p = 0,03$), що свідчить про майже на третину вищу добову екскрецію метанефринів з сечею (26,0 %) у даної категорії пацієнтів [5].

Після стандартизації пацієнтів обох груп за віком, статтю (чоловіки), ІМТ, наявністю ЦД, ХХН, ІХС, інсульту в анамнезі, різниця показників гуморальної регуляції АТ між групами порівняння зберігалася (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Гуморальні показники регуляції АТ після стандартизації пацієнтів РАГ з ПРАГ.

Показники	Група I ПРАГ(n = 50)	Група II РАГ(n = 42)	p
Ренін активний, нг/л	7,8±1,6	19,2±1,5	0,41
Альдостерон, нг/дл	19,3±1,3	24,1±2,0	0,03
АРС, ум. од.	2,5±0,4	1,3±0,5	0,79
Метанефрини загальні в сечі, мкг/24 год	125,6±8,9	160,7±10,5	0,04

Таким чином, отримані нами дані у хворих з резистентністю до антигіпертензивної терапії свідчать про активацію у них РААС, яка, згідно сучасним уявленням, відіграє провідну роль у патогенезі резистентної гіпертензії.

Отримавши достовірну різницю між групами порівняння за рівнем альдостерону, наступним кроком було вивчення взаємозв'язку між рівнем альдостерону та показниками АТ за вихідними даними офісних вимірювань та ДМАТ, а також біохімічними показниками крові у групі пацієнтів з істинною РАГ. Для цього ми поділили пацієнтів (n = 66) на дві групи згідно медіани альдостерону (21,4 нг/дл) та було виявлено наступні відмінності. Вихідні показники віку та ІМТ в порівнюваних групах достовірно не відрізнялися. Офісний АТ був дещо вищим в групі пацієнтів з істинною РАГ у яких рівень альдостерону був вищим за 21,4 нг/дл, проте ця різниця не була достовірною. Натомість показники АТ за даними ДМАТ мали достовірну різницю в порівнюваних групах: рівень САТ був вищим до початку терапії серед пацієнтів, які мали вищий рівень альдостерону. Середньодобовий САТ був більшим на 7,1 мм рт.ст. у пацієнтів з істинною РАГ з підвищеним рівнем альдостерону (p = 0,03). Така ж тенденція спостерігалася нами і за показниками середньоденного та середньонічного САТ, які становили відповідно на 6,5 мм рт.ст. та на 7,9 мм рт.ст. (p = 0,04, для обох показників) більше в групі

пацієнтів з рівнем альдостерону вище медіани (21,4 нг/дл). Також були відмінності за показником ДІ: пацієнти з рівнем альдостерону вище рівня медіани мали порушення ДІ за типом «non-dipper» (n = 17; 47,2 %), тоді як, пацієнти з рівнем альдостерону нижче медіани характеризувалися фізіологічним двофазним циркадним ритмом «dipper» (n = 13; 46,4 %) (табл.4.3).

При аналізі отриманих даних було виявлено, що у пацієнтів з вищою концентрацією альдостерону в крові, активність системного запалення низької градації теж була більшою. Рівень фібриногену на 10 % (p = 0,04), СРП – на 25,5 % (p < 0,001), ІЛ-6 – на 26,7 % (p = 0,03) були вищими при збільшеній концентрації альдостерону у пацієнтів з РАГ (табл.4.3).

Таблиця 4.3.

Показники АТ, біохімічних та нейрогуморальних факторів у пацієнтів з РАГ в залежності від концентрації альдостерону.

Показник	КАП<21,4 нг/дл (n=29)	КАП>21,4 нг/дл (n=37)	p
Вік, роки	53,8±2,3	50,4±2,0	0,27
ІМТ, кг/м ²	34,2±0,8	32,5±0,7	0,12
Оф САТ, мм рт.ст.	167,9±3,3	176,5±3,2	0,07
Оф ДАТ, мм рт.ст.	92,4±2,9	98,7±2,2	0,09
САТ доба, мм рт.ст.	162,1±2,7	169,2±2,1	0,03
ДАТ доба, мм рт.ст.	88,6±2,9	97,5±2,1	0,17
САТ день, мм рт.ст.	167,5±2,5	174,0±2,1	0,04
ДАТ день, мм рт.ст.	92,8±3,0	101,8±2,2	0,20
САТ ніч, мм рт.ст.	152,6±3,3	160,5±2,4	0,04
ДАТ ніч, мм рт.ст.	80,8±3,2	89,3±2,0	0,02
ДІ САТ, %	8,9±1,5	7,8±1,0	0,53
ДІ ДАТ, %	13,0±1,6	11,9±1,2	0,57
ЧСС, уд/хв	72,3±2,0	71,9±1,5	0,86

Продовження таблиці 4.3.

Показник	КАП<21,4 нг/дл (n=29)	КАП>21,4 нг/дл (n=37)	p
К, ммоль/л	4,5±0,1	4,2±0,1	0,05
Na, ммоль/л	144,1±0,6	145,6±0,5	0,05
Фібриноген, г/л	2,8±0,1	3,1±0,1	0,04
Глюкоза, ммоль/л	6,5±0,3	5,6±0,2	0,01
Сечова кислота, мкмоль/л	293,9±14,9	381,3±12,8	<0,001
Креатинін, мкмоль/л	83,5±3,1	99,4±5,4	0,02
ЕАС, мг/л	26,9±1,7	32,7±2,7	0,07
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	80,1±3,2	75,1±3,7	0,33
СРП, мг/л	4,7±0,2	5,9±0,2	<0,001
ФНП-α, пг/мл	7,6±0,3	7,9±0,3	0,37
ІЛ-6, пг/мл	1,5±0,1	1,9±0,1	0,03
Активний ренін, нг/л	19,3±2,3	21,2±1,4	0,46
Альдостерон, нг/дл	16,9 ± 0,6	30,9 ± 1,3	<0,001
АРС, ум.од.	0,87±0,3	1,5±0,9	0,29
ЕМС, мкг/24 год	139,8±10,1	167,9±11,5	0,07

Для виявлення різниці між активністю САС та показниками АТ і біохімічними параметрами у хворих на істинну РАГ було проаналізовано їх стан в залежності від рівня добової екскреції метанефринів з сечею (n = 57). Критерієм розподілу було значення медіани рівня метанефринів >130 мкг/24год. Пацієнти обох груп мали співставні показники за віком і ІМТ. Величина АТ за даними офісного вимірювання достовірно не відрізнялася в групах порівняння. Середньодобовий, середньоденний, середньонічний САТ були достовірно вищими на 10,8 мм рт.ст., 9,9 мм рт.ст., 4,6 мм рт.ст. відповідно, при рівні метанефринів більше за медіану (p < 0,005 для всіх показників). Показник середньодобової ЧСС у пацієнтів з більшою екскрецією метанефринів з сечею

достовірно був вищим, ніж у пацієнтів з екскрецією метанефринів з сечею менше медіанного значення і становив відповідно $68,8 \pm 1,8$ уд/хв та $74,6 \pm 1,8$ уд/хв ($p = 0,03$) (табл.4.4.).

Таблиця 4.4

Показники АТ, біохімічних та нейрогуморальних факторів у пацієнтів з істинною РАГ в залежності від рівня екскреції метанефринів.

Показник	ЕМС<130мкг/24год (n=26)	ЕМС>130 мкг/24год (n=31)	p
Вік, роки	48,2±2,7	54,1±2,0	0,08
ІМТ, кг/м ²	33,9±1,0	33,1±0,7	0,48
Оф САТ, мм рт.ст.	170,5±3,7	175,3±3,2	0,33
Оф ДАТ, мм рт.ст.	98,0±2,8	94,6±3,1	0,40
САТ доба, мм рт.ст.	159,4±2,4	171,2±2,1	0,001
ДАТ доба, мм рт.ст.	92,2±2,6	95,4±2,9	0,42
САТ день, мм рт.ст.	165,8±2,3	175,7±2,4	0,005
ДАТ день, мм рт.ст.	97,4±2,6	99,3±3,0	0,65
САТ ніч, мм рт.ст.	148,7±3,3	162,8±2,2	0,001
ДАТ ніч, мм рт.ст.	83,1±2,9	87,7±2,7	0,26
ДІ САТ, %	10,4±1,4	7,2±1,1	0,08
ДІ ДАТ, %	14,8±1,7	11,4±1,2	0,09
ЧСС, уд/хв	68,8±1,8	74,6±1,8	0,03
К, ммоль/л	4,3±0,1	4,4±0,1	0,16
Na, ммоль/л	145,0±0,5	145,4±0,6	0,67
Фібриноген, г/л	3,0±0,1	2,9±0,1	0,46
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,1	6,4±0,2	0,05
Сечова кислота, мкмоль/л	322,0±15,9	369,6±16,8	0,04
Креатинін, мкмоль/л	87,6±4,0	96,4±6,1	0,26
ЕАС, мг/л	29,5±1,3	31,9±2,9	0,46

Продовження таблиці 4.4.

Показник	ЕМС<130мкг/24год (n=26)	ЕМС>130 мкг/24год (n=31)	p
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	84,3±3,7	72,6±3,7	0,03
СРП, мг/л	5,0±0,2	5,9±0,2	0,001
ФНП-α, пг/мл	7,1±0,3	8,6±0,3	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	1,8±0,2	1,7±0,1	0,65
Активний ренін, нг/л	17,5±2,0	22,8±1,7	0,05
Альдостерон, нг/дл	23,4±2,1	26,2±1,7	0,31
АРС, ум.од.	1,3±1,0	1,2±0,9	0,08
ЕМС, мкг/24 год	105,6±4,0	197,5±8,8	<0,001

У пацієнтів з більшою активністю САС спостерігалась тенденція до вищого вмісту сечової кислоти на 14,8 % ($p = 0,04$), ніж у хворих з помірною активністю САС. Варто також зазначити, що у хворих з відносно підвищеним рівнем метанефринів сечі були присутні ознаки активації системного запалення, про що свідчить достовірно вищий рівень ФНП-α (на 21,7 %, $p < 0,001$) та тенденція до більшого вмісту СРП в крові (на 18 %, $p = 0,001$) в групах порівняння. Проте не було виявлено різниці в показниках активації РААС.

4.2. Активність системного запалення у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.

Активність запалення низької градації оцінювали у 129 пацієнтів за показниками білків гострої фази запалення — СРП і фібриногену, прозапальних цитокінів — ІЛ-6 та ФНП-α. Вміст в крові хворих на істинну РАГ ($n = 57$) всіх показників, що характеризують системне запалення, достовірно перевищував їх рівень у пацієнтів з псевдорезистентною АГ ($n = 72$) [10]. Так, вміст СРП був на 17,3 % ($p = 0,02$), фібриногену на 10,6 % ($p = 0,03$), ІЛ-6 на 21,8 % ($p = 0,01$),

ФНП- α на 13 % ($p = 0,003$) вищим у хворих з РАГ, ніж в групі ПРАГ (табл. 4.5) [5].

Таблиця 4.5.

Показники активності системного запалення у пацієнтів з істинною РАГ.

Показники	Група I ПРАГ (n = 72)	Група II РАГ (n = 57)	p
СРП, мг/л	$4,6 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	0,02
Фібриноген, г/л	$2,63 \pm 0,1$	$2,91 \pm 0,1$	0,03
ФНП- α , пг/мл	$6,9 \pm 0,1$	$7,8 \pm 0,2$	0,003
ІЛ-6, пг/мл	$1,29 \pm 0,1$	$1,73 \pm 0,1$	0,01

Після стандартизації пацієнтів обох груп за віком, статтю (чоловіки), ІМТ, наявністю ЦД, ХХН, ІХС, інсульту в анамнезі, різниця показників вихідних даних вимірювань АТ між групами порівняння зберігалася (табл.4.6).

Таблиця 4.6.

Показники активності системного запалення після стандартизації пацієнтів

РАГ з ПРАГ.

Показники	Група I ПРАГ (n = 52)	Група II РАГ (n = 44)	p
СРП, мг/л	$4,4 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,2$	0,03
Фібриноген, г/л	$2,64 \pm 0,1$	$2,97 \pm 0,1$	0,004
ФНП- α , пг/мл	$7,5 \pm 0,1$	$8,8 \pm 0,2$	0,03
ІЛ-6, пг/мл	$1,29 \pm 0,1$	$1,74 \pm 0,1$	0,01

Наступним кроком було проведення аналізу показників АТ за даними офісного вимірювання АТ та ДМАТ, показників нейрогуморальної активності в залежності від активності системного запалення. Пацієнтів з істинною РАГ було розділено по медіані СРП (4,8 мг/л) на дві групи. Пацієнти обох груп були зіставні за віком, ІМТ та рівнем офісного АТ. Проте, за умов більшої активації запалення низької градації має місце вищий рівень середньодобового, середньоденного, середньонічного САТ на 8 мм рт.ст., 8,1 мм рт.ст. та 9,1 мм рт.ст., відповідно ($p < 0,03$ для всіх показників), порівняно з менш вираженою активацією запалення низької градації. Було виявлено, що при підвищенні рівня СРП більше медіани, решта показників системного запалення пропорційно збільшувалися, що свідчить про активацію системного запалення у пацієнтів з істинною РАГ. При рівні СРП більше за 4,8 мг/л рівень фібриногену склав $3,1 \pm 0,1$ г/л; ФНП- α – $8,2 \pm 0,3$ пг/мл; ІЛ-6 – $1,9 \pm 0,1$ пг/мл, що на 10,7 %, 13,8 % та 35,7 % відповідно, більше ніж при рівні СРП менше 4,8 мг/л у пацієнтів з істинною РАГ ($p = 0,04$; $p = 0,02$; $p = 0,005$) (табл.4.7).

Таблиця 4.7.

Показники АТ, біохімічних та нейрогуморальних факторів у пацієнтів на істинну РАГ в залежності від активності системного запалення.

Показник	СРП < 4,8 мг/л (n=23)	СРП > 4,8 мг/л (n=34)	p
Вік, роки	52,1 $\pm$ 2,6	51,1 $\pm$ 2,7	0,77
ІМТ, кг/м ²	32,5 $\pm$ 0,9	33,4 $\pm$ 0,8	0,46
Оф САТ, мм рт.ст.	167,1 $\pm$ 3,7	175,1 $\pm$ 3,1	0,11
Оф ДАТ, мм рт.ст.	93,0 $\pm$ 2,9	97,3 $\pm$ 2,6	0,29
САТ доба, мм рт.ст.	160,8 $\pm$ 2,4	168,8 $\pm$ 2,2	0,02
ДАТ доба, мм рт.ст.	92,2 $\pm$ 3,1	94,8 $\pm$ 2,5	0,52
САТ день, мм рт.ст.	165,7 $\pm$ 2,4	173,8 $\pm$ 2,6	0,02
ДАТ день, мм рт.ст.	96,3 $\pm$ 3,3	99,2 $\pm$ 2,6	0,48
САТ ніч, мм рт.ст.	151,1 $\pm$ 3,2	160,2 $\pm$ 2,6	0,03

Продовження таблиці 4.7.

Показник	СРП<4,8 мг/л (n=23)	СРП>4,8 мг/л (n=34)	p
ДАТ ніч, мм рт.ст.	83,9±3,1	86,6±2,5	0,50
Ді САТ, %	8,8±1,8	7,8±1,1	0,61
Ді ДАТ, %	12,5±1,9	12,6±1,3	0,99
ЧСС, уд/хв	69,2±1,6	74,7±1,8	0,03
К, ммоль/л	4,3±0,1	4,4±0,1	0,19
Na, ммоль/л	144,8±0,6	144,8±0,5	0,96
Фібриноген, г/л	2,8±0,1	3,1±0,1	0,04
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,3	6,1±0,3	0,65
Сечова кислота, мкмоль/л	320,3±14,9	365,2±16,5	0,04
Креатинін, мкмоль/л	83,1±2,9	84,1±3,5	0,01
ЕАС, мг/л	26,9±1,6	34,7±2,6	0,01
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	84,1±3,5	73,6±3,7	0,04
СРП, мг/л	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,4	0,67
ФНП-α, пг/мл	7,2±0,2	8,2±0,3	0,02
ІЛ-6, пг/мл	1,4±0,1	1,9±0,1	0,005
Активний ренін, нг/л	22,3±2,5	18,7±1,3	0,21
Альдостерон, нг/дл	22,2±1,0	26,9±1,9	0,04
АРС, ум.од.	1,1±0,6	1,3±0,4	0,09
ЕМС, мкг/24 год	166,3±12,7	146,9±11,3	0,29

Вивчення активності нейрогуморальних систем показало, що у пацієнтів з СРП >4,8 мг/л спостерігається вища концентрація альдостерону $26,9 \pm 1,9$ нг/дл проти $22,2 \pm 1,0$ нг/дл ($p = 0,04$). Було встановлено у пацієнтів істинної РАГ з активацією системного запалення має місце погіршення функції нирок про що свідчить на 12,4 % нижча ШКФ, а також вищий на 30 % рівень екскреції альбуміну

з сечею. Крім того у хворих з СРП $> 4,8$ мг/л був вищий рівень сечової кислоти (табл.4.7).

З метою вивчення зв'язку між СРП та нейрогуморальними і біохімічними показниками, а також рівнем АТ було проведено кореляційний аналіз [10]. За його результатами у пацієнтів з істинною РАГ було встановлено, 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 та рівнем ЕАС ($r = 0,291$; $p < 0,01$), а вміст фібриногену – з рівнем середньонічного САТ ($r = 0,359$; $p = 0,02$), що свідчить про більшу активацію системного запалення у пацієнтів з істинною РАГ та можливу роль в резистентності [5]. За результатами кореляційного аналізу КАП слабо, проте достовірно, корелює 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 ($r = 0,24$; $p = 0,003$). Не було встановлено значимого зв'язку між вмістом активного реніну і екскрецією метанефринів, з одного боку, та показниками офісного АТ і ДМАТ, з іншого (Рис. 4.1).

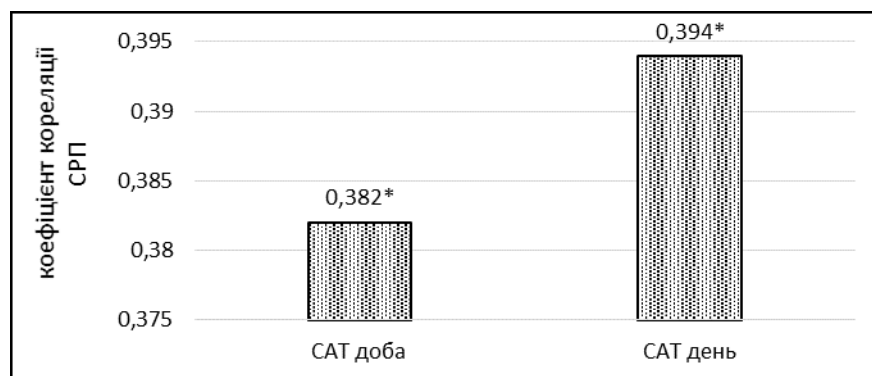


Рисунок 4.1. Кореляційне співвідношення між рівнем СРП та показниками САТ за даними ДМАТ.

Примітки: * - Кореляція значуща на рівні $p < 0,05$; ** - Кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.

Проведений кореляційний аналіз між показниками активності запалення низької градації та нейрогуморальних систем дозволив встановити наявність прямого зв'язку прозапальних цитокінів з концентрацією альдостерону та активного реніну плазми у хворих на РАГ. Зростання концентрації альдостерону було асоційовано з підвищенням рівня ІЛ-6 ($r = 0,334$; $p = 0,03$), а вмісту активного реніну в крові — з ІЛ-6 ($r = 0,416$; $p = 0,01$) і ФНП- α ($r = 0,323$; $p = 0,03$) (рис.4.2).

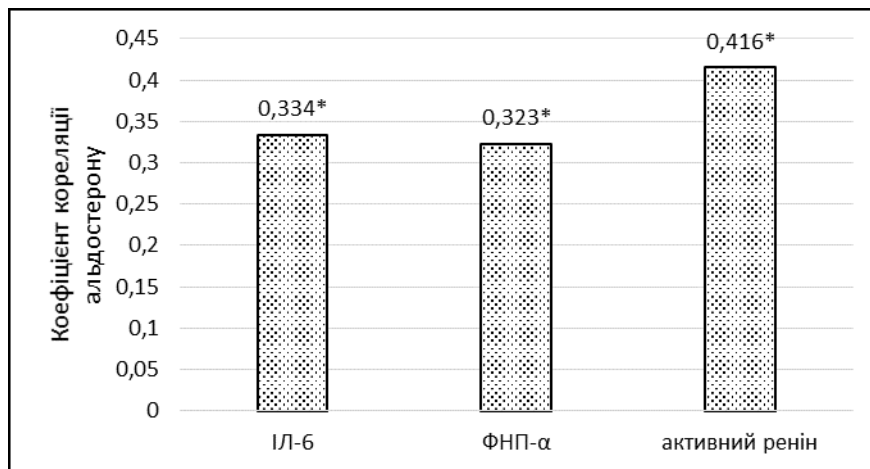


Рисунок 4.2. Кореляційне співвідношення між рівнем концентрації альдостерону та показниками активності системного запалення низької градації.

Примітки: * - Кореляція значуща на рівні $p < 0,05$; ** - Кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.

Отримані данні свідчать, що у пацієнтів з резистентною АГ присутня більш виражена активація системного запалення порівняно з хворими на ПРАГ, про що свідчить вищий рівень СРП, фібриногену, ІЛ-6, ФНП- α у цих хворих.

Висновки до четвертого розділу:

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 %; фібриногену на 10,6 %) і прозапальних цитокінів (ІЛ-6 на 21,8 %; ФНП- α на

13 %). Зростання активності системного запалення низької градації асоціюється з відносною активацією РААС у пацієнтів з РАГ, на що вказує кореляційний зв'язок концентрації альдостерону в плазмі з рівнем ІЛ-6 ($r = 0,334$; $p = 0,03$), а також вмістом реніну з рівнем ІЛ-6 ($r = 0,416$; $p = 0,003$) і ФНП-а ($r = 0,323$; $p = 0,03$).

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).*
2. 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).*
3. 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 проведене обстеження тематичних пацієнтів, самостійно здійснено статистичну обробку отриманих даних, написані та підготовлені до друку тези).*

РОЗДІЛ 5

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ 4-ГО КОМПОНЕНТУ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

Почергове лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), селективним бета-адреноблокатором (небіволол) та селективним агоністом імідазолінових рецепторів з центральним механізмом дії (моксонідин) протягом 3-х місяців отримували 66 пацієнтів з істинною РАГ (була встановлена після виключення можливих причин псевдорезистентності). Досліджуваний препарат призначали на візиті рандомізації після 3-х місяців стандартизованої терапії ФК у складі блокатору РААС/тіазидного або тіазидоподібного діуретика/блокатору кальцієвих каналів [4]. Для порівняння ефективності спіронолактону, еплеренону, моксонідину та небівололу проводили аналіз динаміки АТ за даними офісного та амбулаторного вимірювання АТ.

5.1. Вплив 4-го компоненту антигіпертензивної терапії на рівень артеріального тиску у пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.

5.1.1. Антигіпертензивна ефективність спіронолактону.

На фоні терапії спіронолактоном (середня доза $45,0 \pm 3,6$ мг/добу) відмічали зниження офісного САТ на 11,7 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 6,0 % ($p = 0,002$) [7]. Ефективність терапії була підтверджена за даними ДМАТ: середньодобовий САТ знизився на 7,6 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,8 % ($p < 0,001$); середньоденний САТ і ДАТ знизились відповідно на 9,4 і 5,8 % ($p < 0,001$ для обох показників). Також терапія спіронолактоном чинила рівноцінний вплив на рівень середньонічного АТ: САТ знизився на 8,3 %, ДАТ – на 6,6 % ($p < 0,001$ для обох показників) (табл.5.1). Таким чином, спіронолактон значно знизив рівень АТ як за офісними, так і за амбулаторними вимірюваннями АТ.

Таблиця 5.1.

Порівняльна ефективність антигіпертензивної терапії спіронолактоном за даними офісного АТ та ДМАТ.

Показники	Вихідний АТ на ФК, (n=63)	Через 3 міс. терапії	ΔАТ, мм рт.ст.	ΔАТ, %	p
Оф САТ, мм рт. ст.	153,6±1,4	135,7±1,2	17,9±1,6	11,7	<0,001
Оф ДАТ, мм рт. ст.	87,0±1,6	81,8±1,2	5,2±1,6	6,0	0,002
САТ доба, мм рт. ст.	148,4±1,8	136,9±1,2	11,3±1,7	7,6	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0±1,6	79,1±1,9	4,9±1,1	5,8	<0,001
САТ день, мм рт. ст.	153,0±1,8	138,6±1,6	14,4±1,7	9,4	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4±1,7	83,3±1,5	5,1±1,4	5,8	<0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3±1,9	127,8±1,8	11,5±1,7	8,3	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8±1,4	70,8±1,2	5,0±1,3	6,6	<0,001
ДІ САТ, %	8,9±0,9	10,2±1,2	-1,3±1,0	-14,6	0,29
ДІ ДАТ, %	14,0±1,0	14,5±1,5	-0,5±1,1	-3,6	0,87
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,6±0,4	14,9±0,6	1,7±0,5	10,2	0,94
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,0±0,5	12,0±0,5	0,0±0,3	0	0,34
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,3±0,4	13,8±0,9	1,5±0,3	9,8	0,32
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	11,1±0,4	11,0±0,6	0,1±0,4	0,9	0,76
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	14,6±0,6	13,2±0,8	1,4±0,6	9,6	0,16
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,7±0,4	9,6±0,7	0,1±0,5	1,0	0,63
РП САТ, мм рт. ст.	52,2±2,4	30,1±1,9	22,1±2,1	42,3	0,03
РП ДАТ, мм рт. ст.	26,2±1,8	16,5±1,6	9,7±1,0	37,0	0,04
ШРП САТ, мм рт. ст./год	32,2±2,1	18,9±1,9	13,3±2,5	41,2	0,03
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,4±1,8	17,3±2,0	-0,9±1,3	-5,5	0,11
ЧСС, уд/хв	75,6±1,7	77,6±1,7	-2,0±1,1	-2,6	0,51

Ефективність терапії спіронолактоном в нічний період оцінювали за динамікою добового індексу (ДІ). На етапі лікування потрійної ФК антигіпертензивних препаратів в середньому ДІ САТ становив $8,9 \pm 0,9$ %, ДАД – $14,0 \pm 1,0$ % (табл.5.1). Переважна кількість пацієнтів мали порушення добового профілю по типу “non-dipper” (56,4 % пацієнтів). Добовий профіль АТ достовірно не відрізнявся від вихідних параметрів, проте в середньому на фоні прийому спіронолактону ДІ демонстрував тенденцію до збільшення з $8,9 \pm 0,9$ % до $10,2 \pm 1,2$ % ($p = 0,29$), що відображає збільшення відсотка хворих з типом циркадного ритму “dipper” з 25,6 до 37,1 %. В групі пацієнтів з профілем “non-dipper” (48,6 % пацієнтів) було відмічене зниження ДІ САТ з $6,7 \pm 0,5$ % до $5,6 \pm 0,4$ %. (табл.5.2).

Таблиця 5.2.

Показники ДІ САТ на тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії та через 3 місяці терапії спіронолактоном в якості 4-го компоненту.

Препарати	Добовий індекс САТ, %			
	dipper	non-dipper	over-dipper	night-peaker
ФК	$13,9 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,5$	$21,5 \pm 0,7$	$-2,2 \pm 0,9$
Спіронолактон	$13,3 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,4$	$21,3 \pm 0,4$	$-5,9 \pm 0,9$

Тоді як відсоток пацієнтів із ДІ по типу “over-dipper” знизився на 1,7 % та “night-peaker” - на 2,0 %. Через 3 місяці додавання спіронолактону до стандартизованої терапії відбулося покращення добового профілю пацієнтів з істинною РАГ (без достовірної різниці при порівнянні) (рис. 5.1).

Варіабельність АТ за добу, денний та нічний період оцінювали за середніми величинами окремо для САТ і ДАТ. На тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії варіабельність добового та денного САТ становила $16,6 \pm 0,4$ мм рт.ст та $15,3 \pm 0,4$ мм рт.ст. відповідно, що перевищувало показники норми (<15 мм рт.ст. для дня та ночі). Натомість варіабельність нічного САТ становила $14,6 \pm 0,6$

мм рт.ст., що не виходила за межі норми. Варіабельність добового ДАТ склала $12,0 \pm 0,5$ мм рт.ст.; денного – $13,8 \pm 0,9$ мм рт.ст.; нічного – $13,2 \pm 0,8$ мм рт.ст.

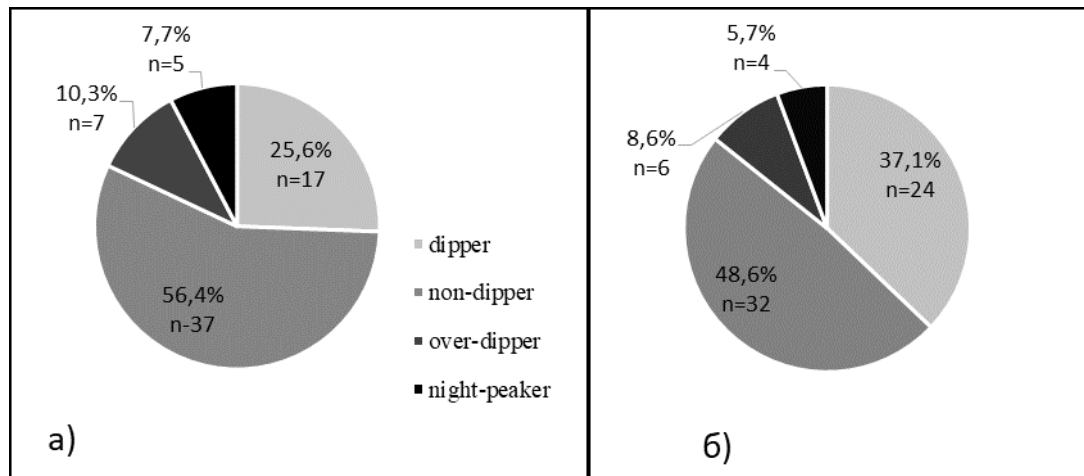


Рисунок 5.1. Розподіл типів циркадного ритму на тлі потрійної терапії ФК (а) та на тлі прийому спіронолактону в якості 4-го компонента терапії (б).

Через 3 місяці терапії спіронолактоном за даними ДМАТ було відмічене зниження варіабельності добового, денного та нічного САТ на 10,2 %, 9,8 % та 9,6 % відповідно, проте не мали достовірної різниці ($p = 0,94$; $p = 0,32$; $p = 0,16$, відповідно). Тоді як показники варіабельності ДАТ не мали динаміки, та лишалися в межах норми (<14 мм рт.ст. в денний та <12 мм рт. ст. в нічний періоди) протягом усіх етапів терапії.

На тлі прийому стандартизованої антигіпертензивної терапії пацієнти з істинною РАГ мали збільшення показника ранкового приросту САТ $52,2 \pm 2,4$ мм рт.ст. та ДАТ $26,2 \pm 1,8$ мм рт.ст.. Після призначення спіронолактону до базової терапії через 3 місяці відбулося зниження ранкового приросту САТ на 42,3 % ($p = 0,03$) (табл 5.2).

Наступним кроком було проведення розрахунку швидкості ранкового приросту АТ та аналіз отриманих даних. Вихідною величиною швидкості ранкового приросту для САТ була $32,2 \pm 2,1$ мм рт.ст./год, для ДАТ – $16,4 \pm 1,8$ мм рт.ст./год. На тлі терапії спіронолактоном відбулося достовірне зниження

тільки ШРП САТ на 41,2 % ($p = 0,03$), тоді як ШРП ДАТ не мала динаміки (табл.5.2).

Отримані дані свідчать, що призначення спіронолактону ефективно знижує рівень АТ в ранкові години у пацієнтів з істинною РАГ.

Натомість не було зафіксовано достовірної різниці у зниженні ЧСС порівняно з вихідними даними на тлі прийому потрібної ФК антигіпертензивної терапії ($p = 0,51$) (табл.5.2).

За даними офісного вимірювання АТ через 3 місяці терапії спіронолактоном цільового рівня АТ вдалося досягти у 68,2 % пацієнтів. Середнє значення досягнутого САТ в цій групі $123,9 \pm 1,4$ мм рт.ст., в групі неефективної терапії – $145,1 \pm 2,3$ мм рт.ст. Проте аналіз досягнення цільового рівня АТ за даними ДМАТ показав високий відсоток пацієнтів з неконтрольованою АГ 51,5 % ($n = 24$), поміж яких маскована АГ зафіксована у 27,8 % ($n = 17$) пацієнтів.

5.1.2. Антигіпертензивна ефективність еплеренону.

На тлі прийому еплеренону (середня доза склала $47,9 \pm 2,1$ мг/добу) зафіксовано зниження офісного САТ на 11,4 % ($p < 0,001$), ДАТ на 9,1 % ($p < 0,001$) [7]. Ефективність терапії була також підтверджена за даними ДМАТ: середньодобовий САТ знизився на 6,9 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,2 % ($p = 0,001$); середньоденний САТ зменшився на 5,5 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 5,4 % ($p < 0,001$). Середньонічний САТ і ДАТ так само знизилися на тлі прийому еплеренону відповідно на 7,0 % ($p < 0,001$) та 5,5 % ($p = 0,007$) (табл.5.3). Отримані дані свідчать про достовірне зниження рівня офісного та амбулаторного АТ еплереноном.

За динамікою ДІ оцінювали рівень зниження нічного АТ відносно денного АТ на тлі прийому еплеренону. На етапі лікування потрібною ФК антигіпертензивних препаратів в середньому ДІ САТ становив $8,9 \pm 0,9$ %, ДАД – $14,0 \pm 1,0$ %. Терапія еплереноном не призвела до істотних змін ДІ САТ і ДАТ (табл.5.3). На тлі прийому еплеренону збільшилася кількість пацієнтів з добовим

профілем “dipper” до 52,9 % (n = 33) $12,0 \pm 0,6$ % переважно за рахунок зменшення кількості хворих “non-dipper” з 37 до 25 осіб (p = 0,04).

Таблиця 5.3.

Порівняльна ефективність антигіпертензивної терапії еплереноном за даними офісного АТ та ДМАТ.

Показники	Вихідний АТ на ФК, (n=63)	Через 3 міс. терапії	Δ АТ, мм рт.ст.	Δ АТ, %	p
Оф САТ, мм рт. ст.	153,6 $\pm$ 1,4	136,1 $\pm$ 1,3	17,5 $\pm$ 1,6	11,4	<0,001
Оф ДАТ, мм рт. ст.	87,0 $\pm$ 1,6	79,1 $\pm$ 1,8	7,9 $\pm$ 1,3	9,1	<0,001
САТ доба, мм рт. ст.	148,4 $\pm$ 1,8	138,2 $\pm$ 1,7	10,2 $\pm$ 1,8	6,9	<0,001
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0 $\pm$ 1,6	79,6 $\pm$ 1,4	4,4 $\pm$ 1,1	5,2	0,001
САТ день, мм рт. ст.	153,0 $\pm$ 1,8	140,5 $\pm$ 1,8	8,2 $\pm$ 1,5	5,5	<0,001
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4 $\pm$ 1,7	83,6 $\pm$ 1,6	4,8 $\pm$ 1,5	5,4	<0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3 $\pm$ 1,9	129,6 $\pm$ 2,0	9,7 $\pm$ 1,8	7,0	<0,001
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8 $\pm$ 1,4	71,6 $\pm$ 1,8	4,2 $\pm$ 0,9	5,5	0,007
ДІ САТ, %	8,9 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 0,9	-0,6 $\pm$ 0,9	-6,7	0,93
ДІ ДАТ, %	14,0 $\pm$ 1,0	13,9 $\pm$ 1,0	0,1 $\pm$ 0,9	0,7	0,40
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,6 $\pm$ 0,4	15,2 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,2	8,4	0,006
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,0 $\pm$ 0,5	11,0 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,5	8,3	0,01
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,3 $\pm$ 0,4	14,4 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,4	5,9	0,04
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	11,1 $\pm$ 0,4	10,1 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,5	9,0	0,09
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	14,6 $\pm$ 0,6	12,1 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,6	17,1	0,01
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,7 $\pm$ 0,4	9,1 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,5	6,6	0,43
РП САТ, мм рт. ст.	52,2 $\pm$ 2,4	39,1 $\pm$ 2,0	13,1 $\pm$ 2,1	25,0	0,02
РП ДАТ, мм рт. ст.	26,2 $\pm$ 1,8	34,4 $\pm$ 1,8	1,8 $\pm$ 1,5	5,0	0,79
ШРП САТ, мм рт. ст./год	32,2 $\pm$ 2,1	22,8 $\pm$ 1,8	9,7 $\pm$ 2,5	30,1	0,03
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,4 $\pm$ 1,8	20,2 $\pm$ 2,7	-3,8 $\pm$ 2,0	-23,2	0,01
ЧСС, уд/хв	75,6 $\pm$ 1,7	75,7 $\pm$ 1,8	-0,1 $\pm$ 1,2	-0,1	0,56

На 7,4 % знизилася кількість пацієнтів з профілем по типу “over-dipper” та на 1,7 % - з профілем “night-peaker”, проте не досягла достовірної межі (Рис. 5.2).

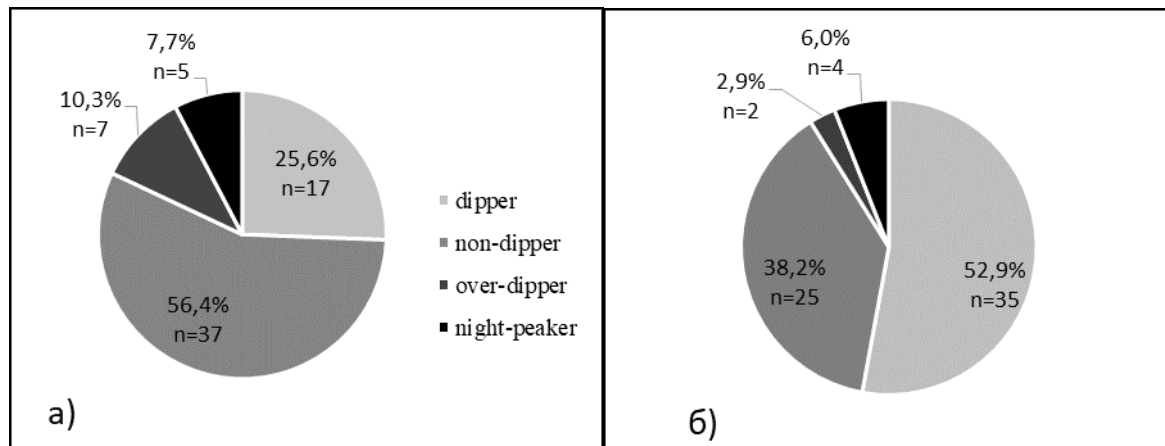


Рисунок 5.2. Розподіл типів циркадного ритму на тлі потрійної терапії ФК (а) та на тлі прийому еплеренону в якості 4-го компоненту терапії (б).

Аналіз варіабельності АТ за добу, денний, нічний період проводили окремо для САТ і ДАТ та було виявлено наступні особливості. На тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії вихідний рівень добової та денної варіабельності САТ перевищував допустимі норми ($16,6 \pm 0,4$ мм рт.ст та $15,3 \pm 0,4$ мм рт.ст. відповідно), тоді як, прийом еплеренону не вплинув на показники варіабельності добового, денного та нічного ДАТ, які знаходилися в межах норми (<14 мм рт.ст. в денний та <12 мм рт. ст. в нічний періоди) (табл.5.5). Через 3 місяці терапії еплереноном зафіксовано достовірне зниження за даними ДМАТ показників варіабельності добового САТ на 9,0 % ($p = 0,006$), денного – на 5,9 % ($p = 0,04$), нічного – на 17,1 % ($p = 0,01$). Отримані дані свідчать, що призначення еплеренону пацієнтам з істинною РАГ позитивно впливає на варіабельність АТ, нормалізуючи його.

За даними ДМАТ пацієнти на тлі прийому потрійної ФК антигіпертензивних препаратів мали високий ранковий приріст САТ/ДАТ (табл.5.3). Після призначення еплеренону, через 3 місяці було зафіксовано

зниження ранкового приросту САТ на 25,0 % ($p = 0,02$), тоді як ДАТ – лише на 5,0 % ($p = 0,79$).

Добовий профіль АТ характеризувався високою вихідною швидкістю ранкового приросту АТ. Проте, на тлі прийому еплеренону вдалося знизити ШРП САТ на 30,1 % ($p = 0,03$), але призвело до погіршення ШРП ДАТ на -23,2 % ($p = 0,01$).

Еплеренон, в цілому серед пацієнтів з істинною РАГ, не змінив характер ЧСС за даними ДМАТ при якому вихідний рівень ЧСС становив $75,6 \pm 1,7$ уд/хв, через 3 місяці терапії цей показник становив $75,7 \pm 1,8$ уд/хв ($p = 0,56$).

Ефективність призначення еплеренону у якості 4-го компоненту до стандартизованої антигіпертензивної терапії також оцінювали за відсотком досягнення цільового рівня АТ. Через 3 місяці терапії еплереноном цільового рівня АТ, за даними офісного вимірювання АТ, вдалося досягти 65,2 % пацієнтів, у яких середнє значення досягнутого АТ склало $129,9 \pm 2,0$ мм рт.ст. Терапія виявилася неефективною серед 34,8 % пацієнтів, які мали середній рівень АТ $146,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. За аналізом показників ДМАТ цільовий рівень АТ не було досягнуто у 51 % ($n = 33$), 28,9 % пацієнтів мали масковану АГ.

5.1.3. Антигіпертензивна ефективність небівололу.

Прийом небівололу в якості 4-го компоненту до потрійної ФК антигіпертензивної терапії призвів до зниження рівня офісного САТ на 8,1 % ($p < 0,001$), ДАТ на 7,7 % ($p = 0,001$) [7]. Середня доза призначеного препарату склала $8,9 \pm 0,6$ мг/добу. Вивчаючи отримані показники ДМАТ на тлі прийому небівололу, ми отримали наступні результати: середньодобовий САТ вдалося знизити на 5,5 % ($p = 0,009$), ДАТ – на 5,8 % ($p = 0,003$); середньоденний САТ на 5,9 % ($p = 0,003$), ДАТ на 5,7 % ($p = 0,001$). Не було зафіксовано достовірної різниці у зниженні середньонічного САТ і ДАТ, хоча динаміка їх була позитивною (на 5,0 % та 4,2 %, відповідно; $p < 0,1$ для обох показників) (табл.5.4). Таким чином, небіволол ефективно знижує офісний АТ,

середньодобовий та середньоденний АТ і не чинить впливу на середньонічні показники АТ.

Таблиця 5.4.

Порівняльна ефективність антигіпертензивної терапії небівололом за даними офісного АТ та ДМАТ.

Показники	Вихідний АТ на ФК, (n=63)	Через 3 міс. терапії	Δ АТ, мм рт.ст.	Δ АТ, %	p
Оф САТ, мм рт. ст.	153,6 $\pm$ 1,4	141,1 $\pm$ 0,9	12,5 $\pm$ 1,5	8,1	<0,001
Оф ДАТ, мм рт. ст.	87,0 $\pm$ 1,6	80,3 $\pm$ 1,4	6,7 $\pm$ 1,5	7,7	0,001
САТ доба, мм рт. ст.	148,4 $\pm$ 1,8	140,0 $\pm$ 1,6	8,2 $\pm$ 1,8	5,5	0,009
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0 $\pm$ 1,6	79,1 $\pm$ 1,4	4,9 $\pm$ 1,3	5,8	0,003
САТ день, мм рт. ст.	153,0 $\pm$ 1,8	143,9 $\pm$ 1,6	9,1 $\pm$ 1,9	5,9	0,003
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4 $\pm$ 1,7	83,4 $\pm$ 1,0	5,0 $\pm$ 1,5	5,7	0,001
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3 $\pm$ 1,9	132,4 $\pm$ 1,6	6,9 $\pm$ 2,0	5,0	0,09
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8 $\pm$ 1,4	72,6 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 1,4	4,2	0,11
ДІ САТ, %	8,9 $\pm$ 0,9	8,0 $\pm$ 1,0	0,9 $\pm$ 1,1	10,1	0,59
ДІ ДАТ, %	14,0 $\pm$ 1,0	12,3 $\pm$ 1,2	1,7 $\pm$ 1,2	12,1	0,21
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,6 $\pm$ 0,4	15,7 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,5	5,4	0,45
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,0 $\pm$ 0,5	11,4 $\pm$ 0,5	0,6 $\pm$ 0,5	5,0	0,58
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,3 $\pm$ 0,4	13,9 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,5	9,2	0,22
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	11,1 $\pm$ 0,4	10,9 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,4	1,8	0,76
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	14,6 $\pm$ 0,6	12,9 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,7	11,6	0,16
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,7 $\pm$ 0,4	9,3 $\pm$ 0,4	0,4 $\pm$ 0,3	4,1	0,95
РП САТ, мм рт. ст.	52,2 $\pm$ 2,4	43,6 $\pm$ 2,5	8,6 $\pm$ 2,3	16,5	0,03
РП ДАТ, мм рт. ст.	26,2 $\pm$ 1,8	34,4 $\pm$ 1,9	1,8 $\pm$ 1,7	5,0	0,58
ШРП САТ, мм рт. ст./год	32,2 $\pm$ 2,1	21,5 $\pm$ 0,9	10,67 $\pm$ 2,7	33,2	0,01
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,4 $\pm$ 1,8	18,3 $\pm$ 2,0	-1,9 $\pm$ 1,6	-11,6	0,04
ЧСС, уд/хв	75,6 $\pm$ 1,7	68,9 $\pm$ 1,6	6,7 $\pm$ 1,2	8,9	<0,001

Характер динаміки циркадного ритму АТ оцінювали за величиною зниження нічного АТ відносно денного. ДІ САТ та ДАТ на етапі лікування стандартизованою схемою в середньому складав $8,9 \pm 0,9$ % та $14,0 \pm 1,0$ %, відповідно (табл.5.4), що відповідає порушенню добового профілю за САТ по типу “non-dipper” (56,4 % пацієнтів), при якому середньонічний рівень АТ перевищує показники середньоденного АТ. На тлі прийому небівололу ДІ в середньому дещо зменшився з $8,9 \pm 0,9$ % до $8,0 \pm 1,0$ % ($p = 0,21$) (табл.5.5).

Таблиця 5.5.

Показники ДІ САТ на тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії та через 3 місяці терапії небівололу в якості 4-го компоненту.

Препарати	Добовий індекс САТ, %			
	dipper	non-dipper	over-dipper	night-peaker
ФК	$13,9 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,5$	$21,5 \pm 0,7$	$-2,2 \pm 0,9$
Небіволол	$15,4 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,7$	-	$-3,4 \pm 0,6$

Детальний аналіз виявив, що 23 пацієнти (37,1 %) мали фізіологічний профіль ДІ по типу “dipper”, що на 11,5 % перевищило вихідні параметри (без досягнення достовірності). Кількість пацієнтів з профілем “non-dipper” зменшилася на 10,7 % (з 37 до 29 пацієнтів), проте у них не значно відбулося зниження середнього показника ДІ до $6,6 \pm 0,7$ %. Не було зафіксовано добового профілю за типом “over-dipper”. Тоді як, на тлі прийому небівололу відбулося збільшення кількості пацієнтів з профілем “night-peaker” на 6,6 % (з 5 до 11 пацієнтів), що свідчить про значне збільшення рівня АТ в нічні години, порівняно з денними (рис.5.3). Отже, нами було відмічено, що терапія небівололом покращує добовий профіль АТ з одного боку, проте погіршує середні показники в групі “non-dipper” та “night-peaker” з іншого.

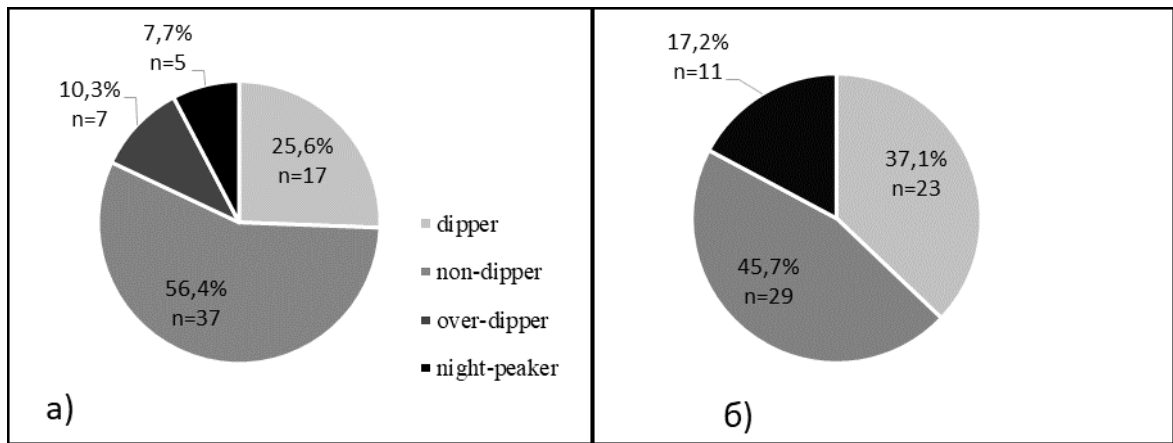


Рисунок 5.3. Розподіл типів циркадного ритму на тлі потрійної терапії ФК (а) та на тлі прийому небівололу в якості 4-го компоненту терапії (б).

В процесі лікування показники варіабельності АТ не мали достовірної різниці на тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії та після призначення 4-го компоненту – небівололу. Добова варіабельність САТ складала $15,7 \pm 0,6$ мм рт.ст. ($p = 0,45$), в денний період $13,9 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p = 0,22$), в нічні години $12,9 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($p = 0,16$). Показники варіабельності для ДАТ зменшились на 5,0 % ($p = 0,57$), 1,8 % ($p = 0,76$) та 4,1 % ($p = 0,95$) для добового, денного та нічного періоду, відповідно. Таким чином, небіволол не чинить впливу на рівень варіабельності АТ серед пацієнтів з істинною РАГ і лишає його в межах нормативних значень.

За даними ДМАТ показники абсолютна величина ранкового приросту АТ складала $43,6 \pm 2,5$ мм рт.ст. ($p = 0,03$) для САТ та $34,4 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p = 0,58$) для ДАТ, що на 16,5 та 5,0 %, відповідно, менше порівняно з вихідними показниками на тлі прийому потрійної антигіпертензивної терапії (табл.5.4).

Швидкість ранкового приросту АТ достовірно відрізнялася між групами порівняння (табл.5.4). При додаванні небівололу вдалося зменшити ШРП САТ з $32,2 \pm 2,1$ мм рт.ст./год до $21,5 \pm 0,9$ мм рт.ст./год ($p = 0,01$), що на 33,2 % менше вихідного рівня. ШРП ДАТ не мала суттєвої динаміки.

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність небівололу знижувати рівень АТ в ранкові години.

Через 3 місяці терапії небівололом рівень ЧСС за даними ДМАТ достовірно знизився на 8,3 % (з $75,6 \pm 1,7$ уд/хв до $68,9 \pm 1,6$ уд/хв; $p < 0,001$) (табл.5.4).

Цільового рівня АТ за даними офісного вимірювання АТ було досягнуто 53,9 % пацієнтів, середня величина САТ склала $123,2 \pm 2,2$ мм рт.ст.. Решта 46,1 % пацієнтів мали рівень САТ $149,8 \pm 2,3$ мм рт.ст. За даними ДМАТ цільовий рівень АТ не було досягнуто у 60,9 % ($n = 38$) пацієнтів. Маскована АГ зареєстрована у 26,3 % хворих на тлі терапії небівололом.

5.1.4. Антигіпертензивна ефективність моксонідину.

За результатами показників офісного вимірювання АТ, на тлі прийому моксонідину в середній дозі $0,5 \pm 0,1$ мг/добу, отримали достовірне зниження САТ на 8,6 % ($p = 0,002$) [7]. Тоді як, на показник ДАТ не мав достовірної динаміки, хоча і зафіксовано його зниження на 4,9 % ($p = 0,11$). Наступним етапом вивчення ефективності призначення моксонідину – аналіз результатів ДМАТ. Середньодобовий САТ і ДАТ склали $140,8 \pm 1,5$ мм рт.ст та $80,6 \pm 1,2$ мм рт.ст., що на 5,0 % та 4,0 % ($p = 0,01$; $p = 0,04$, відповідно) достовірно менше від вихідних параметрів на тлі потрійної антигіпертензивної терапії. Середньоденний САТ і ДАТ знизились відповідно на 4,5 та 4,0 % ($p = 0,01$ для обох показників). Рівень середньонічного САТ зменшився на 5,6 % ($p = 0,04$), натомість ДАТ був не змінний на тлі прийому моксонідину. За результатами вимірювань АТ, моксонідин чинить вплив на рівень офісного АТ, середньодобового та середньоденного АТ (табл.5.6).

Моксонідин не змінив середні показники циркадного ритму АТ через 3 місяці терапії і характеризувався порушенням ДІ, який становив $8,6 \pm 1,6$ % ($p = 0,66$) (табл.5.6). На тлі терапії кількість пацієнтів з нормальним двофазним добовим ритмом по типу “dipper” зросла до 34,4 % пацієнтів, середній рівень САТ у них становив $14,2 \pm 1,0$ % (табл.5.7).

Таблиця 5.6.

Порівняльна ефективність антигіпертензивної терапії моксонідину за даними офісного АТ та ДМАТ.

Показники	Вихідний АТ на ФК, (n=63)	Через 3 міс. терапії	Δ АТ, мм рт.ст.	Δ АТ, %	p
Оф САТ, мм рт. ст.	153,6 $\pm$ 1,4	140,4 $\pm$ 2,7	13,2 $\pm$ 1,9	8,6	0,002
Оф ДАТ, мм рт. ст.	87,0 $\pm$ 1,6	82,7 $\pm$ 2,6	4,3 $\pm$ 1,7	4,9	0,11
САТ доба, мм рт. ст.	148,4 $\pm$ 1,8	140,8 $\pm$ 1,5	7,4 $\pm$ 1,6	5,0	0,01
ДАТ доба, мм рт. ст.	84,0 $\pm$ 1,6	80,6 $\pm$ 1,2	3,4 $\pm$ 1,6	4,0	0,04
САТ день, мм рт. ст.	153,0 $\pm$ 1,8	146,1 $\pm$ 1,4	6,9 $\pm$ 1,1	4,5	0,01
ДАТ день, мм рт. ст.	88,4 $\pm$ 1,7	84,9 $\pm$ 1,2	3,5 $\pm$ 1,7	4,0	0,01
САТ ніч, мм рт. ст.	139,3 $\pm$ 1,9	131,5 $\pm$ 1,2	7,8 $\pm$ 1,5	5,6	0,04
ДАТ ніч, мм рт. ст.	75,8 $\pm$ 1,4	73,1 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,7	3,6	0,22
ДІ САТ, %	8,9 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 1,6	0,3 $\pm$ 1,2	3,4	0,66
ДІ ДАТ, %	14,0 $\pm$ 1,0	12,9 $\pm$ 1,8	1,1 $\pm$ 1,2	1,9	0,87
Вар САТ доба, мм рт. ст.	16,6 $\pm$ 0,4	16,5 $\pm$ 0,7	0,1 $\pm$ 0,5	0,6	0,52
Вар ДАТ доба, мм рт. ст.	12,0 $\pm$ 0,5	11,5 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,4	4,2	0,19
Вар САТ день, мм рт. ст.	15,3 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,5	2,6	0,31
Вар ДАТ день, мм рт. ст.	11,1 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,5	0,3 $\pm$ 0,4	2,7	0,39
Вар САТ ніч, мм рт. ст.	14,6 $\pm$ 0,6	12,8 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,7	12,3	0,35
Вар ДАТ ніч, мм рт. ст.	9,7 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,4	5,2	0,29
РП САТ, мм рт. ст.	52,2 $\pm$ 2,4	45,9 $\pm$ 1,8	6,3 $\pm$ 2,2	12,1	0,72
РП ДАТ, мм рт. ст.	26,2 $\pm$ 1,8	35,9 $\pm$ 1,9	-9,7 $\pm$ 1,5	37,0	0,07
ШРП САТ, мм рт. ст./год	32,2 $\pm$ 2,1	20,0 $\pm$ 1,5	12,17 $\pm$ 2,2	37,8	0,04
ШРП ДАТ, мм рт. ст./год	16,4 $\pm$ 1,8	13,8 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 1,8	15,9	0,61
ЧСС, уд/хв	75,6 $\pm$ 1,7	73,8 $\pm$ 1,8	1,8 $\pm$ 1,4	2,4	0,98

Таблиця 5.7.

Показники ДІ САТ на тлі потрійної ФК антигіпертензивної терапії та через 3 місяці терапії моксонідину в якості 4-го компоненту.

Препарати	Добовий індекс САТ, %			
	dipper	non-dipper	over-dipper	night-peaker
ФК	13,9±0,8	6,7±0,5	21,5±0,7	-2,2±0,9
Моксонідин	14,2±1,0	6,2±0,6	21,6±0,3	-3,2±0,8

Все ж таки переважна кількість пацієнтів мали порушення добового профілю, який мав наступний розподіл: за типом “non-dipper” зареєстровано 26 пацієнтів, що складає 40,6 %; збільшилася кількість пацієнтів з найбільш неблагополучним в якості прогнозу типом “night-peaker” до 12,5 %; натомість зберіглася кількість пацієнтів з типом “over-dipper” від початкового рівня (спостерігалася чітка тенденція, проте не досягла достовірності) (рис 5.4).

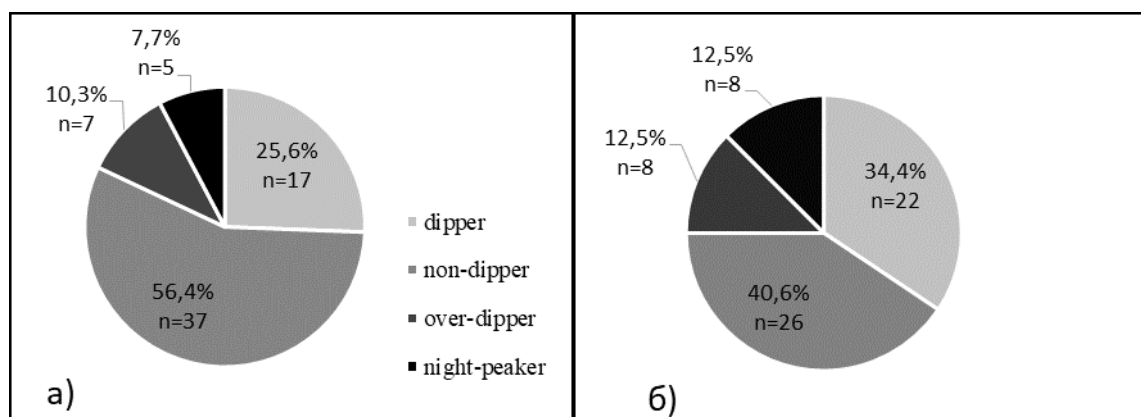


Рисунок 5.4. Розподіл типів циркадного ритму на тлі потрійної терапії ФК (а) та на тлі прийому моксонідину в якості 4-го компоненту терапії (б).

Аналіз середніх величин варіабельності АТ протягом доби виявив, що моксонідин не впливає на дані показники. Добова варіабельність САТ і ДАТ мала різницю з вихідними показниками на 0,6 та 4,2 % ($p = 0,52$; $p = 0,19$, відповідно). Варіабельність САТ і ДАТ в денний час відмічалася на рівні $14,9 \pm 0,6$ мм рт.ст. та $10,8 \pm 0,5$ мм рт.ст., відповідно, що не виходили за

нормативні межі. Не було відмічена достовірна динаміка варіабельності нічного САТ і ДАТ через 3 місяці терапії моксонідином. Отже, було відмічено, що моксонідин не чинить вплив на показники варіабельності АТ.

Достовірної різниці не було зафіксовано за показниками ранкового приросту САТ і ДАТ в період з 04.00 год до 10.00 год ранку за даними ДМАТ. На тлі прийому моксонідину не відбулося достовірної зміни величини ранкового приросту САТ, натомість було відмічено деяке погіршення показника РП ДАТ (табл.5.6).

Вивчаючи показники швидкості ранкового приросту АТ на тлі прийому моксонідину, було отримано наступні результати. Через 3 місяці терапії, зафіксовано зниження ШРП САТ з $32,2 \pm 4,1$ мм рт.ст./год до $20,0 \pm 1,5$ мм рт.ст./год ($p = 0,04$). ШРП ДАТ, яка була в межах $16,4 \pm 1,8$ мм рт.ст./год до прийому моксонідину, та склала $13,8 \pm 2,5$ мм рт.ст./год ($p = 0,61$) (табл.5.6).

Отримані дані свідчать, що призначення моксонідину не впливає на величину ранкового приросту АТ, проте ефективно покращує показник швидкості приросту АТ в ранкові години.

За даними ДМАТ не було зафіксовано достовірної різниці між ЧСС на тлі прийому потрібної ФК антигіпертензивної терапії та прийомом моксонідину в якості 4-го компоненту антигіпертензивної терапії. ЧСС знизився на 2,4 % ($p = 0,98$) (табл.5.6).

Через 3 місяці терапії моксонідину за даними офісного вимірювання АТ було досягнуто цільового рівня АТ у 56,2 % пацієнтів. Середній рівень САТ у цих пацієнтів склав $127,6 \pm 2,5$ мм рт.ст.. Пацієнти з неефективною терапією склали 43,8 %, які мали середній рівень САТ – $152,1 \pm 2,4$ мм рт.ст.. Аналіз показників ДМАТ показав також високий відсоток пацієнтів, які не досягли цільового рівня АТ (58,7 %; $n = 36$), масковану АГ мали (25,4 %).

5.2. Порівняльна ефективність 4-го компоненту антигіпертензивної терапії.

З метою встановлення найбільш ефективного 4-го компоненту терапії у хворих на істинну РАГ було проведено співставний аналіз дії антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон), β -адреноблокатору небівололу агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину за даними офісного та амбулаторного вимірювання АТ [7]. За даними офісного вимірювання АТ антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів продемонстрували найвищу антигіпертензивну ефективність: через 3 міс. терапії спіронолактоном САТ знизився на $17,9 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), під впливом еплеренону – на $17,5 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), що достовірно перевищувало ефект 2-х інших препаратів порівняння. Зниження САТ на тлі терапії небівололом і моксонідином достовірно не мало відмінностей і становило відповідно $12,5 \pm 1,1$ мм рт.ст. і $13,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p > 0,05$) (табл.5.8).

За даними амбулаторного моніторингу АТ на тлі прийому спіронолактону середньодобовий САТ був на $3,1$ мм рт.ст. ($p = 0,02$) нижчим, ніж під впливом небівололу, на $3,9$ мм рт.ст. ($p = 0,02$) нижче, порівняно з ефектом моксонідину. Терапія еплереноном була ефективніша на $2,0$ мм рт.ст. ($p = 0,01$) ніж небіволол та на $2,8$ мм рт.ст. ($p = 0,35$) ніж моксонідин (рис. 5.5).

При цьому, варто відзначити, що спіронолактон та еплеренон чинили виражений вплив на середньодобовий АТ за рахунок зниження САТ як в денний так і в нічний період. На тлі прийому спіронолактону зниження середньоденного САТ перевищило небіволол на $5,3$ мм рт.ст. ($p = 0,002$), моксонідин на $7,5$ мм рт.ст. ($p = 0,02$); еплеренон був ефективнішим за небіволол на $3,4$ мм рт.ст. ($p = 0,02$). Достовірної різниці в зниженні середньоденного ДАТ в парах між спіронолактоном, еплереноном, небівололом та моксонідином не було, проте всі вони чинили зіставну дію на рівень ДАТ, відповідно на $0,3$ мм рт.ст, $0,1$ мм рт.ст., $1,6$ мм рт.ст. ($p > 0,05$ для всіх показників). Спіронолактон в більшій мірі знизив середньонічний САТ, ніж небіволол (на $4,6$ мм рт.ст.; $p = 0,005$) та моксонідин (на $3,7$ мм рт.ст.; $p = 0,01$). При аналогічному порівнянні дії еплеренону

середньонічний САТ також був нижче на 2,8 мм рт.ст. ($p = 0,02$) порівняно з небівололом; на 1,9 мм рт.ст. ($p = 0,02$) порівняно з моксонідинам (табл. 5.8).

Таблиця 5.8.

Антигіпертензивна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу та моксонідину у пацієнтів з РАГ при додаванні до потрійної фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів.

АТ, мм рт.ст.	Вихідний АТ на 3-й ФК	Зниження АТ, мм рт.ст.			
		Спіронолак-тон (n=63)	Еплеренон (n=63)	Небіволол (n=63)	Моксонідин (n=63)
Оф.САТ	153,6±1,4	17,9±1,1	17,5±1,0	12,5±1,1*#	13,2±0,9*#
Оф.ДАТ	87,0±1,6	5,2±1,2	7,9±0,8	6,7±1,0	4,3±0,8
САТ доба	148,2±1,8	11,3±0,9	10,2±1,0	8,2±0,7*	7,4±0,9*#
ДАТ доба	84,0±1,6	4,9±0,9	4,4±0,9	4,9±1,0	3,4±0,7
САТ день	153,0±1,8	14,4±1,0	12,5±0,9	9,1±1,0*#	6,9±0,8*#
ДАТ день	88,4±1,7	5,1±0,9	4,8±0,7	5,0±0,8	3,5±0,2
САТ ніч	139,3±1,9	11,5±1,1	9,7±0,9	6,9±1,0*#	7,8±0,8*
ДАТ ніч	75,8±1,4	5,0±0,8	4,2±1,0	3,2±0,7	2,7±0,6
Добова ЧСС, уд/хв	75,8±1,1	75,9±1,1°	76,0±1,2°	65,9±0,9	72,0±1,2°

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. ° - достовірність відмінностей показника ЧСС під впливом спіронолактону, еплеренону, моксонідину порівняно з небівололом - $p < 0,05$.

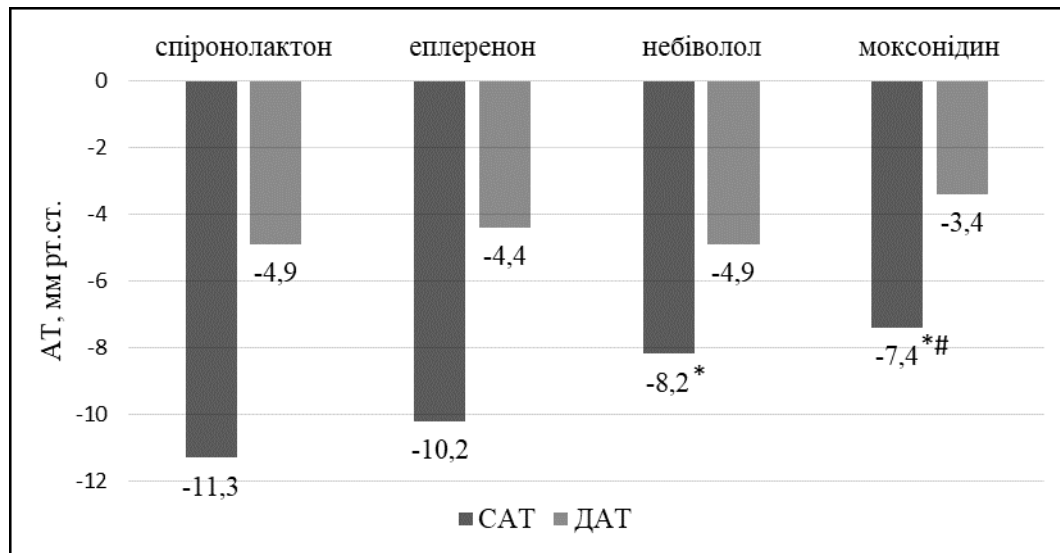


Рисунок 5.5. Динаміка середньодобового АТ за даними ДМАТ на тлі прийому спіронолактону, еплеренону, небіволулу, моксонідину.

Примітка: * - достовірність відмінностей показників при порівнянні небіволола і моксонідину зі спіронолактоном- $p < 0,01$; # - достовірність відмінностей показників при порівнянні небіволола і моксонідину з еплереноном- $p < 0,01$.

Досягнуті показники ДІ достовірно не відрізнялися на тлі застосування препаратів, що порівнюються. Проте варто відзначити, що нормалізація добового ритму відбулася в середньому по групі лише на тлі прийому спіронолактону ($10,2 \pm 1,2$ %). За даними ДМАТ спіронолактон також мав виражений вплив на рівень добової, денної та нічної варіабельності САТ і ДАТ, що призвело до нормалізації даних показників. Проте, решта препаратів не чинили достовірного впливу на величину варіабельності, які перевищували нормальні значення.

На тлі лікування через 3 місяці найменше абсолютне значення ранкового приросту САТ (РП) спостерігали під впливом спіронолактону. Вплив цього АМР на РП САТ був на 13,5 мм рт.ст. ($p < 0,001$) більш виражений, ніж вплив лікування небівололом та на 15,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$) більше ніж під впливом моксонідину. Еплеренон також поступався спіронолактону у вираженості впливу на ранковий приріст САТ. Різниця між впливом еплеренону та спіронолактону на цей показник становив 9,0 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Подібна закономірність

спостерігалася і у відношенні показника швидкості ранкового приросту (ШРП), який був мінімальним після лікування спіронолактоном (табл. 5.8).

Поміж порівнюваних препаратів, прийом бета-адреноблокатора (небіволол) достовірно знизив ЧСС порівняно зі спіронолактоном на 8,3 уд/хв ($p < 0,001$), еплереноном на 6,4 уд/хв ($p < 0,001$) та моксонідіном на 4,5 уд/хв ($p < 0,001$) (табл. 5.8).

Через 3 міс. 4-х-компонентної антигіпертензивної терапії цільового рівня АТ за даними офісних вимірювань вдалось досягти в групі спіронолактону у 68,2 % ($n = 43$) пацієнтів, еплеренону – у 65,2 % ($n = 41$), небіволу – у 53,9 % ($n = 34$) та моксонідину – у 56,2 % ($n = 34$). Варто зазначити, що в досліджуваній групі у двох пацієнтів спостерігався феномен “білого халату” при застосуванні кожного з препаратів. Наразі набагато частіше реєструвалась неконтрольована маскована артеріальна гіпертензія: в 27,8 % при застосуванні спіронолактону, 28,9 % - еплеренону, 26,3 % - небіволу і 25,4 % - моксонідину, про що свідчить зменшення ефективності контролю АТ при урахуванні показників ДМАТ [7]. Так, при поєднаній оцінці досягнення цільового АТ за показниками офісного і середньодобового АТ було встановлено, що терапія спіронолактоном та еплереноном була більш ефективною, ніж небівололом та моксонідіном. Під впливом спіронолактону цільового АТ вдалось досягти у 48,5 %, тоді як на тлі небіволу 39,7 % ($\chi^2 = 14,769$, $p < 0,001$) та моксонідину 41,2 % ($\chi^2 = 6,015$, $p = 0,03$).

Лікування еплереноном сприяло досягненню цільового АТ у 46,9 %, що достовірно перевищувало ефект небіволу 39,7 % ($\chi^2 = 4,838$, $p = 0,03$) та моксонідину 41,2 % ($\chi^2 = 5,281$, $p = 0,04$). Спіронолактон та еплеренон чинять зіставний антигіпертензивний ефект, про що свідчить майже однаковий відсоток хворих, які досягли цільового рівня АТ ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,56$). Ефективність терапії небівололом та моксонідіном не мала достовірної різниці при порівнянні ($\chi^2 = 0,775$, $p = 0,439$) (Рис.5.6).

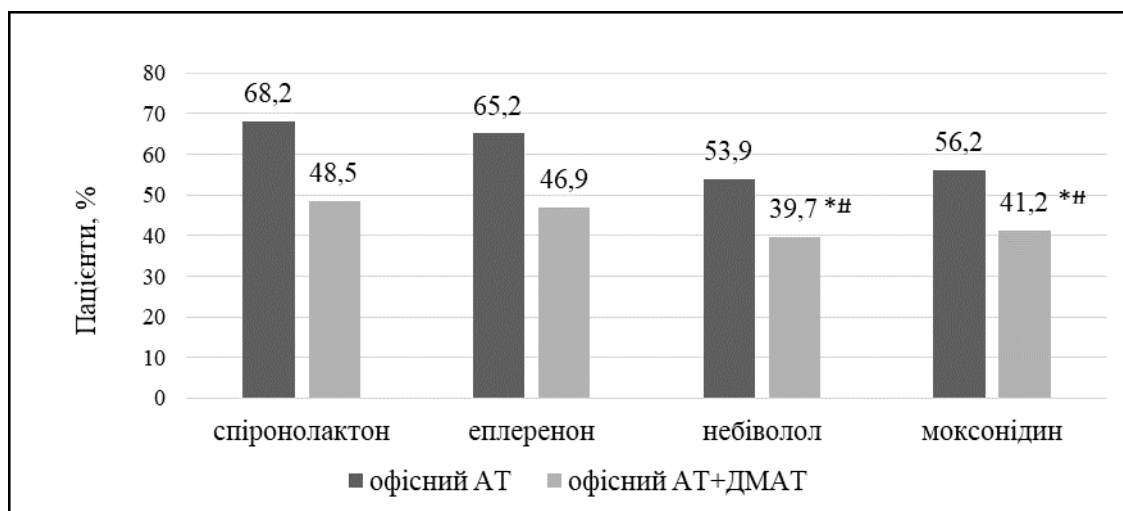


Рисунок 5.6. Ефективність терапії в досягненні цільового АТ за даними офісного АТ і поєднаної оцінки офісного та амбулаторного АТ.

Примітки: 1. * - достовірність відмінностей показників у досягненні цільового АТ під впливом небіволулу і моксонідину порівняно зі спіронолактоном - $p < 0,04$; 2. # - достовірність відмінностей показників у досягненні цільового АТ під впливом небіволулу, моксонідину порівняно з еплереноном - $p < 0,05$.

Для вивчення предикторів ефективності препаратів був проведений кореляційний аналіз, за результатами якого визначено вихідні показники, що корелювали зі зниженням середньодобового САТ під впливом АМР, небіволулу та моксонідину (табл.5.9) [7].

Зв'язку між зниженням середньодобового САТ та вихідними антропометричними показниками (ОТ, ІМТ) при застосуванні кожного з препаратів, які вивчалися, знайдено не було.

На основі визначених кореляцій було створено три регресійні моделі. Перша – для дослідження предикторів ефективності АМР (спіронолактону, еплеренону), друга – для небіволулу, третя – для моксонідину (табл.5.10).

Таблиця 5.9.

Зв'язок між зниженням середньодобового АТ та вихідними клініко-лабораторними показниками.

Показник		Антагоністи МР		Небіволол		Моксонідин	
		г	р	г	р	г	р
ΔСАТ доба	Вік	-	-	-	-	0,220	0,01
	Глюкоза	-	-	-	-	0,325	0,010
	ШКФ	-0,276	0,003	-0,252	0,04	-0,253	0,04
	Ренін	0,201	0,03	-	-	-	-
	Альдостерон	0,373	0,004	-	-	-	-
	АРС	0,487	0,002	-	-	-	-
	СРП	-0,317	0,01	-	-	-	-
	ІЛ-6	-	-	-0,224	0,03	-	-
	Ср.доб.ЧСС	-	-	0,287	0,04	-	-
	ЕАС	-0,312	0,001	0,311	0,04	0,279	0,03
	ЕМС	-	-	0,307	0,012	0,278	0,03

Примітка: “-” – кореляційного зв’язку не визначено.

В модель множинної регресії для вивчення предикторів ефективності АМР рецепторів у зниженні середньодобового САТ в якості незалежних змінних було включено ШКФ, концентрацію активного реніну та альдостерону плазми, АРС, СРБ, екскрецію альбуміну з сечею. За результатами регресійного аналізу зниження середньодобового САТ під впливом спіронолактону і еплеренону незалежно від інших факторів (віку, ІМТ, ОТ, вихідного САТ і ШКФ) асоціювалося зі зростанням концентрації альдостерону в плазмі ($\beta = 0,653$; $p = 0,002$) та збільшенням АРС ($\beta = 0,542$; $p = 0,003$) з одного боку, а також зменшенням вмісту ЕАС ($\beta = -0,362$; $p = 0,01$) і СРП в крові ($\beta = -0,315$; $p = 0,03$), з іншого (табл.5.10; рис.5.7).

Таблиця 5.10.

Предиктори зниження середньодобового САТ на тлі АМР, небівололу та моксонідину.

Залежний фактор	Незалежний фактор	Стандартизований коефіцієнт регресії, β	t	p
	АМР			
Зниження САТ доба	Альдостерон	0,653	6,7	0,002
	АРС	0,542	5,9	0,003
	ЕАС	-0,362	4,0	0,01
	СРП крові	-0,315	3,2	0,03
	Небіволол			
	ЕМС	0,582	4,6	0,002
	Добова ЧСС	0,443	4,1	0,01
	Моксонідин			
	Глюкоза	0,564	5,0	0,001
	ЕМС	0,412	3,8	0,02
	Вік	0,305	2,8	0,04

Примітка: АРС – альдостерон-ренінове співвідношення, ЕАС – екскреція альбуміну з сечею, ЕМС – екскреція метанефринів з сечею.

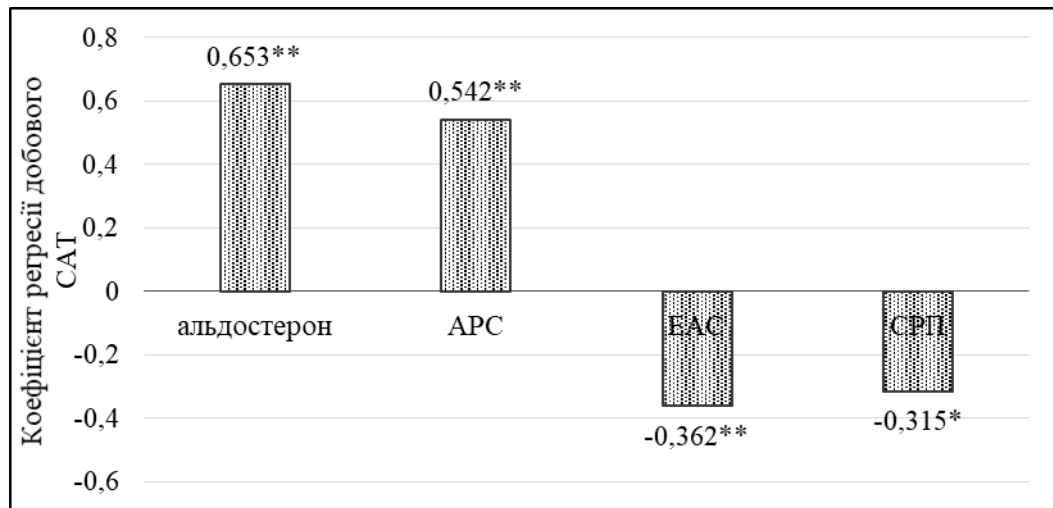


Рисунок 5.7. Регресійний аналіз між рівнем середньодобового САТ та предикторами ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Примітка: *-достовірність зв'язку $p < 0,05$; **-достовірність зв'язку $p < 0,01$.

В модель множинної регресії, де залежною величиною було зниження середньодобового САТ під впливом небівололу, в якості незалежних змінних було включено вихідний рівень ШКФ, ІЛ-6, екскреції метанефринів і альбуміну в добовій сечі та показник середньодобової частоти пульсу. За результатами регресійного аналізу зниження середньодобового САТ під впливом небівололу пов'язане зі збільшенням добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,582$; $p = 0,002$), середньодобової ЧСС ($\beta = 0,443$; $p = 0,01$) незалежно від інших значимих факторів (рис.5.8).



Рисунок 5.8. Предиктори ефективності небівололу у хворих на істинну РАГ.

Примітка: *-достовірність зв'язку $p < 0,05$; **-достовірність зв'язку $p < 0,01$.

До третьої моделі множинної регресії, де залежною величиною було зниження середньодобового САТ на тлі моксонідину, в якості незалежних змінних було включено вік пацієнта, вихідний рівень глюкози, ШКФ, екскреції метанефринів і альбуміну в добовій сечі. За даними регресійного аналізу зниження середньодобового САТ під впливом моксонідину пов'язане зі зростанням рівня глюкози крові ($\beta = 0,564$; $p = 0,001$), збільшенням добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,412$; $p = 0,02$) та старшим віком пацієнта ($\beta = 0,305$; $p = 0,04$) незалежно від інших значимих факторів (рис.5.9).

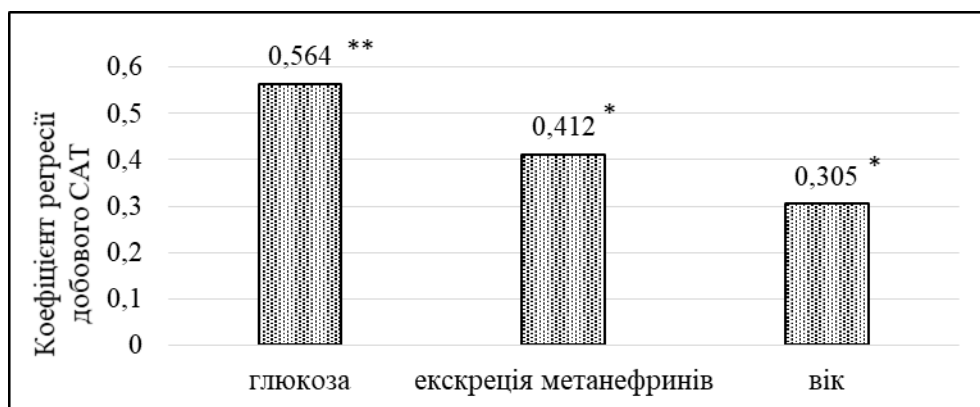


Рисунок 5.9. Регресійний аналіз між рівнем зниження середньодобового САТ та предикторами ефективності моксонідину.

Примітка: *-достовірність зв'язку $p < 0,05$; **-достовірність зв'язку $p < 0,01$.

З метою вивчення параметрів ефективності терапії проведено аналіз досягнення цільового рівня АТ в залежності від медіанних рівнів КАП і АРС. під впливом АМР. За результатами аналізу встановлено, що спіронолактон і еплеренон найбільш ефективні у пацієнтів з рівнем альдостерону більше за 22,8 нг/дл ($\chi^2 = 5,967$, $p = 0,03$) або АРС більше 1,2 ум.од. ($\chi^2 = 6,011$, $p = 0,04$), цільовий АТ досягнуто у 74,2 % та 70,4 % пацієнтів відповідно.

Аналіз ефективності терапії на тлі прийому небівололу та моксонідину за результатами розподілу ЕМС, глюкози, добової ЧСС, та віку пацієнтів на квартилі дозволив встановити наступне. Небіволол був найбільш ефективним (досягнення цільового АТ у 69,3 %) у пацієнтів з середньодобовою ЧСС більше 78 уд/хв

($\chi^2 = 5,427$, $p = 0,02$) та екскрецією метанефринів з сечею більше 194 мкг/24год – досягнення цільового АТ у 69,5 % ($\chi^2 = 6,259$, $p = 0,02$). Відповідь на терапію моксонідином була найкращою (57,9 % досягли цільового АТ) у пацієнтів більш старшого віку (>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 екскреції метанефринів з сечею >194 мкг/24год ($\chi^2 = 6,125$, $p = 0,02$).

Таким чином, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів більш ефективні за умови активації РААС, проте перешкодою для реалізації їх антигіпертензивної дії є активація системного запалення низької градації та альбумінурія. Тоді як, небіволол та моксонідин, виявились більш ефективними за наявності ознак активації САС і у більш старших пацієнтів.

Висновки до п'ятого розділу:

1. Найбільш ефективними препаратами комплексної терапії хворих на істинну РАГ є антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон і еплеренон, під впливом яких досягнення цільового АТ за даними офісних і амбулаторних вимірювань становило відповідно в середньому 47 %. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ на тлі застосування цих препаратів є збільшення альдостерону в плазмі та альдостерон-ренінового співвідношення, менший вихідний рівень альбумінурії та СРП.

2. Застосування небівололу в якості 4-го компонента антигіпертензивної терапії сприяло досягненню цільового рівня АТ за даними офісних та амбулаторних вимірювань АТ у 39,7 % пацієнтів з істинною РАГ. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ під впливом небівололу є збільшення добової екскреції метанефринів з сечею та вихідна середньодобова ЧСС.

3. Лікування моксонідином сприяло досягненню цільового АТ (офісного і ДМАТ) у 41,2 % хворих на істинну РАГ. Незалежними предикторами зниження середньодобового САТ при призначенні моксонідину є зростання рівня глюкози

крові, вищий рівень добової екскреції метанефринів з сечею та старший вік пацієнтів.

Матеріали даного розділу висвітлені в публікаціях:

1. 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).*
2. 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).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема РАГ набуває все більшого значення і є однією з актуальних проблем сучасної кардіології [119]. Резистентність до лікування асоціюється із збільшенням ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій в 2,5 рази, порівняно з пацієнтами, у яких вдається досягти ефективного контролю АТ [56]. Проблема резистентності до терапії може бути зумовлена похилим віком пацієнта, високим вихідним рівнем АТ, наявністю ГЛШ, ожирінням, ХХН та ЦД в якості супутньої патології [93]. Тривале підвищення рівня АТ у хворих на істинну РАГ призводить до більш значного, ніж при контрольованій АГ, ураження органів-мішеней (серце, судини, нирки), що ускладнює перебіг захворювання та погіршує прогноз пацієнта. Особливості ураження органів-мішеней у пацієнтів з істинною РАГ є предметом дослідження останнього десятиліття. Більшість досліджень спрямовані на вивчення стану окремих органів-мішеней, частоту і характер їх ураження, порівняно з пацієнтами, у яких АГ має контрольований перебіг [81,16].

Оскільки істинна РАГ підвищує ризик розвитку ССУ, важливим етапом в діагностиці цього стану є встановлення вірного діагнозу та розробка ефективного підходу до терапії істинної РАГ. Одним зі станів, який обумовлює збільшення розповсюдженості істинної РАГ, є псевдорезистентна АГ (неконтрольована АГ внаслідок ряду причин, усунення яких призводить до ефективного контролю АТ на тлі прийому антигіпертензивних препаратів трьох класів, один з яких діуретик). Частіше за все, ПРАГ викликана низькою прихильністю пацієнта до терапії. Саме тому, в сучасних клінічних настановах, присвячених лікуванню пацієнтів з АГ, прихильності пацієнтів до лікування приділяється велика увага [164,161]. В настановах наголошується, що низька прихильність до терапії, надмірна вага, вживання алкоголю, тютюнопаління, надмірне споживання солі в їжу сприяють підвищенню АТ і знижують ефективність антигіпертензивної терапії. Об'єктивним та найточнішим методом оцінки прихильності є визначення вмісту препаратів в біологічних середовищах (кров та сеча), проте це досить

коштовні дослідження, тому в клініці застосовують непрямі методи оцінки прихильності до терапії – зокрема валідизований тест Моріскі-Грін [111,99]. Для виключення псевдорезистентності до терапії поряд з уточненням етіології АГ (виключенням вторинної АГ), корекції медикаментозної терапії та способу життя, застосовують добовий моніторинг АТ (ДМАТ), домашнє моніторування АТ, оцінку прихильності до терапії для виявлення низької прихильності, в т. ч. за дотриманням лікарських рекомендацій [44].

Після виключення всіх можливих факторів, що можуть бути причиною неефективності терапії, призначають потрібну комбінацію антигіпертензивних препаратів різних класів у максимально переносимих дозах, включаючи діуретик. З метою підвищення ефективності терапії хворих на АГ та збільшення прихильності до неї, все більше використовують ФК антигіпертензивних препаратів. Ця концепція була підтверджена рядом досліджень, в яких продемонстровано перевагу ФК антигіпертензивних препаратів над вільними їх комбінаціями у пацієнтів з РАГ, що значно збільшує рівень прихильності до терапії та сприяє кращому контролю АТ [52,86,58].

В ряді рандомізованих клінічних досліджень доведено, що застосування потрібної антигіпертензивної терапії все ж таки не забезпечує досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів з істинною РАГ. Це спонукало вчених до дискусій про недостатню ефективність стандартизованої потрібної терапії антигіпертензивними препаратами даної когорти хворих [40]. Вперше, в 2015 році, були опубліковані дані рандомізованого дослідження RATHWAY-2 [162], в якому пацієнтам з доведеною РАГ додатково до базисної терапії призначали 4-й антигіпертензивний препарат. В якості четвертого препарату застосовували спіронолактон, бісопролол, доксазозин або плацебо. Результати цього дослідження показали, що відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ був значно вищим на тлі прийому спіронолактону, порівняно з бісопрололом та доксазозином. Схожу закономірність було продемонстровано в низці досліджень, завдяки яким вдалося встановити, що додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактону або еплеренону) призводить до

більшого зниження рівня АТ у пацієнтів з істинною РАГ, ніж призначення антигіпертензивних препаратів інших груп[153,142,89].

Проблема терапії та вибір компонентів антигіпертензивних препаратів залишається недостатньо вивченою і набуває все більшої актуальності на рівні як вітчизняної, так і світової науки. Окрім визначення 4-го компоненту антигіпертензивної терапії, велике значення має визначення предикторів його ефективності. На даний момент важливим є визначення впливу на формування резистентності до терапії таких потужних регуляторних механізмів як РААС, САС та активність системного запалення низької градації. Особливо актуальним є розробка диференційного підходу до призначення 4-го компоненту антигіпертензивної терапії з урахуванням клінічного статусу, нейрогуморальної та прозапальної активності у пацієнтів з істинною РАГ.

Провівши аналіз вище сказаного, *метою* нашого дослідження було підвищити ефективність лікування пацієнтів з істинною РАГ на основі визначення предикторів ефективності 4-го компоненту антигіпертензивної терапії та розробки диференційованих підходів до його призначення.

Відповідно до поставленої мети при виконанні дисертаційної роботи вирішувалися наступні завдання:

1. Дослідити особливості перебігу захворювання та клінічні характеристики хворих на істинну РАГ.
2. Визначити активність 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 та частоти серцевих скорочень за даними 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, β -адреноблокатора небіволола та агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину та розробити диференційовані підходи до призначення 4-го компоненту комбінованої терапії хворим на істинну РАГ.

Для вирішення поставлених завдань були застосовані наступні методи обстеження: загально-клінічне, антропометричні (зріст, вага, ІМТ), оцінка прихильності пацієнтів до терапії за опитувальником Моріски-Грін, інструментальні (офісне та добове вимірювання АТ), біохімічні (К, Na, креатинін, сечова кислота, глюкоза, СРП), екскреція альбуміну та метанефринів в добовій сечі, імуноферментні (ІЛ-6, ФНП- α , активний ренін, концентрація альдостерону плазми) та статистичну обробку отриманих результатів за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics V.22.0.

В дослідження було включено 152 пацієнти з попереднім діагнозом РАГ, які проходили обстеження та лікування у відділенні гіпертонічної хвороби ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска" НАМН України.

На початку дослідження всім пацієнтам проводили анкетування з визначення прихильності до терапії, антропометрію, вимірювали офісний АТ та аналізували амбулаторний АТ. З метою виключення вторинної АГ пацієнтам відміняли на 4 тижні всі лікарські засоби, що впливають на рівень концентрації реніну та альдостерону. На цей період призначали антагоніст кальцію (верапаміл) та селективний антагоніст α 1-адренорецепторів (доксазозин) у переносимих дозах. Через 4 тижні пацієнтам визначали АРС та проводили КТ нирок та наднирників з в/в контрастуванням за наявності показів до проведення процедури.

Після етапу скринінгу у 10 пацієнтів було діагностовано вторинні АГ (8 випадків первинного альдостеронізму, 1 випадок реноваскулярної та 1 випадок ренопаренхіматозної АГ). Ці пацієнти були виключені з подальшого дослідження, а результати їх обстежень не були включені в подальший аналіз. Решті 142 пацієнтам було призначено стандартизовану потрійну ФК у складі блокатор РААС / тіазидний або тіазидоподібний діуретик / блокатор кальцієвих каналів,

в максимально переносимих дозах. Через 3 місяці терапії всім пацієнтам проводили вимірювання офісного вимірювання АТ та ДМАТ, за результатами яких істинний резистентний перебіг АГ було підтверджено у 66 пацієнтів (основна група спостереження), у 76 пацієнтів діагностовано псевдорезистентний перебіг АГ (група порівняння).

Пацієнти з істинним резистентним перебігом АГ знаходились під наглядом впродовж 12-ти місяців, під час якого було почергово призначено 4-й компонент антигіпертензивної терапії (спіронолактон, еплеренон, небіволол, моксонідин) на 3 місяці кожен. По завершенні кожного етапу проводили оцінку ефективності терапії з наступною ротацією препарату.

В результаті нашого дослідження було встановлено наступне. Пацієнти з істинною РАГ були переважно чоловічої статі (59,1 %), мали більш тривалий анамнез захворювання ($14,6 \pm 1,4$ роки проти $10,8 \pm 1,1$ років, $p = 0,03$), вищий ІМТ ($33,1 \pm 0,5$ кг/м² проти $30,2 \pm 0,9$ кг/м², $p = 0,007$), у 78,8 % пацієнтів діагностовано ожиріння ($\chi^2 = 3,314$; $p = 0,05$), мали більшу частоту серцево-судинних ускладнень (28,2 % - ІХС, $\chi^2 = 12,1$, $p = 0,002$; 17,9 % - інсульт, $\chi^2 = 9,5$, $p = 0,009$; 20,5 % - ХХН, 24,4 % - ЦД, $\chi^2 = 10,5$; $p = 0,005$), порівняно з пацієнтами, з контрольованим перебігом АГ (ПРАГ), що співпадає з даними літератури [146]. Так в роботі Daugherty S. та співавт. частота серцево-судинних та ниркових ускладнень серед пацієнтів з РАГ становила 18 %, тоді як при контрольованому перебігу АГ вона була значно нижчою – 13,5 % ($p < 0,001$) [40]. Результати вторинного аналізу дослідження ALLHAT також наочно демонструють зростання ризику ІХС на 44 %, інсульту на 57 %, захворювання периферичних артерій на 23 %, серцевої недостатності на 88 %, ниркової недостатності на 95 % та загальної смерті на 30 % у хворих на істинну РАГ в порівнянні з хворими на контрольовану АГ протягом 5 років після поправки на всі значущі фактори ризику [103]. З одного боку підвищений АТ сприяє ураженню органів-мішеней, з іншого пошкодження цих органів може ускладнювати контроль над АТ, викликаючи резистентний перебіг АГ. Окрім ураження органів-мішеней, РАГ тісно пов'язують з рядом станів, які сприяють розвитку та прогресуванню ушкодження органів-

мішеней. За даними іншого перекресного багатоцентрового дослідження PRESCAP пацієнти з істинною РАГ були старшого віку, мали більший окружність талії і більшу вагу, та переважання нездорового харчування, в порівнянні з пацієнтами із контрольованою АГ. Ураження органів мішеней (73 % проти 61 % в групі порівняння) та розвиток ССУ (на 46 % більше групи порівняння) були більш частими у пацієнтів з істинною РАГ. Автори дослідження пов'язують резистентність з наявністю в анамнезі ССЗ, ЦД, малорухомого способу життя, мікроальбумінурії, збільшення маси тіла та тривалого анамнезу АГ [35].

У порівнянні з пацієнтами з контрольованою АГ на тлі застосування менш, ніж 3-х антигіпертензивних препаратів, істинна РАГ асоціювалась з підвищеним ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності [158]. Частково це може бути пов'язано з тим, що, істинна РАГ асоційована з комбінацією інших факторів ризику, таких як, вік понад 55 років, паління, ожиріння, ЦД та ХХН, що можуть призвести до додаткового ризику серцево-судинних подій [156].

В контексті дисертаційного дослідження вагомим внеском в розвиток РАГ, окрім супутніх станів, що погіршують перебіг АГ, виявилась досить низька прихильність пацієнтів до терапії. На момент включення пацієнтів в дослідження всі вони приймали терапію у вигляді вільних комбінацій від 3-х до 5-ти препаратів різних груп. Прихильність до терапії, при цьому, складала: 70 % - низька прихильність, 24 % - помірна та 6 % - висока. В нашій роботі також продемонстровано перевагу, щодо підвищення прихильності до лікування шляхом переведення з вільної комбінації на ФК. Саме, зниження кількості застосованих таблеток з $3,9 \pm 1,6$ до $1,4 \pm 0,5$ на добу дозволило підвищити прихильність хворих до призначеної терапії на 90 % (сумарний показник високої 42 % та помірної 48 % прихильності відповідно). Застосування потрійної ФК в максимально переносимих дозах призвело до суттєвого зниження АТ за даними як офісних, так і амбулаторних вимірювань. Офісний САТ було знижено в середньому до $138,6 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньодобовий САТ – до $137,1 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньоденний САТ – до $141,5 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) та середньонічний САТ – до $127,8 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Наступним етапом роботи було проведення аналізу показників ДМАТ та визначення особливостей циркадного ритму АТ у пацієнтів з істинною РАГ при співставному рівні офісного АТ. Пацієнти з істинною РАГ характеризувалися більш високими показниками САТ за даними ДМАТ в денні та нічні години, порівняно з пацієнтами ПРАГ, що обумовлено тяжким перебігом захворювання. Середньодобовий САТ становив $165,6 \pm 2,1$ мм рт.ст. у пацієнтів істинної РАГ проти $153,9 \pm 1,4$ у пацієнтів з ПРАГ ($p < 0,001$). Середньоденний САТ становив $170,4 \pm 2,2$ мм рт.ст. у пацієнтів з істинною РАГ проти $159,1 \pm 1,4$ мм рт.ст. у пацієнтів з ПРАГ ($p < 0,001$). Середньонічний САТ був також достовірно ($p < 0,001$) вищим – на 17,2 мм рт.ст. – в групі істинної РАГ у порівнянні з пацієнтами ПРАГ.

Провівши оцінку циркадного ритму АТ, нами було виявлено, що порушення ЦР АТ за типом “non-dipper” та “night-peaker” були типовими ознаками для пацієнтів з РАГ. Переважання цих типів добового ритму у пацієнтів із РАГ було виявлено й в дослідженні Kansui Y. [75], в якому 34 % пацієнтів з РАГ мали порушення добового ритму за типом “night-peaker” та 43 % - за типом “non-dipper”. Більш високий рівень АТ в нічний період порівняно з денним, який вважається найнесприятливішим в прогностичному плані типом циркадного ритму АТ, називають “night-peaker”. Серед пацієнтів з РАГ, що були включені в наше дослідження, 12,1 % мали саме такий тип порушення добового ритму у вихідних параметрах (відмінність між групами сягала чіткої тенденції, $p = 0,327$). Недостатнє зниження АТ в нічний період порівняно з денним (“non-dipper”) було зареєстровано у 39,4 % пацієнтів з істинною РАГ. Профіль “non-dipper” характеризувався значно вищими показниками САТ та ДАТ протягом доби у пацієнтів із РАГ порівняно із середньодобовими САТ і ДАТ у пацієнтів з профілем циркадного ритму АТ “non-dipper” у групі ПРАГ. Ряд авторів стверджують, що чим більший середній показник тиску за добу, за даними ДМАТ, тим вищий ризик розвитку істинної РАГ [65]. У багатьох дослідженнях було показано, що підвищення тиску в нічний період та добовий ритм АТ за типом “non-dipper” є найсильнішими факторами формування різного роду

ускладнень при істинній РАГ [29,72,136]. Більш того, результати дослідження МАРЕС, в яке було включено велику когорту хворих з істинною РАГ (776 пацієнтів), встановлено, що середній рівень нічного АТ, визначений за даними ДМАТ, є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних та цереброваскулярних подій, його інформативність вищі за величину АТ у денні години [67].

Після проведення аналізу зв'язку між вихідними показниками ДМАТ, функції нирок, нейрогуморальними факторами та наявністю РАГ нами було виявлено, що наявність істинної РАГ позитивно асоціювалася з вихідним рівнем середньоденного ($r = 0,389$; $p < 0,02$) і середньонічного ($r = 0,403$; $p < 0,01$) САТ, ЕАС ($r = 0,367$; $p < 0,03$), вмістом в крові глюкози ($r = 0,312$; $p < 0,03$), СРП ($r = 0,391$; $p < 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,382$; $p < 0,02$), альдостерону ($r = 0,398$; $p < 0,01$), екскрецією метанефринів з сечею ($r = 0,313$; $p < 0,04$) та негативно з ШКФ ($r = -0,379$; $p < 0,02$). За результатами регресійного аналізу незалежними предикторами РАГ виявились вихідні рівні середньонічного САТ ($\beta = 0,453$, $p < 0,001$), вміст в крові альдостерону ($\beta = 0,421$, $p < 0,01$) та ІЛ-6 ($\beta = 0,364$, $p < 0,01$), а також вихідні рівні ШКФ ($\beta = -0,321$, $p < 0,05$). Отримані результати підтверджуються і даними літератури. Так, ряд досліджень вказують, що саме підвищений рівень плазменної концентрації альдостерону є основним механізмом формування резистентності артеріального тиску до лікування [96]. Pimenta E. та співавт. наголошують, що пацієнти з підвищеним рівнем альдостерону мають стійке підвищення АТ за даними ДМАТ, особливо підвищення середньонічного АТ [115]. Попередні дослідження показали, що асоціація між рівнем альдостерону та величиною АТ може бути зумовлена надмірною активністю симпатичної нервової системи, іншим механізмом формування резистентності [98]. Існує поняття «зникнення альдостерону» на фоні прийому блокаторів РААС. «Зникнення альдостерону» - це стан, коли після початкового зниження вміст альдостерону в плазмі підвищується порівняно з його вмістом в крові до початку лікування. Це збільшення нейтралізує переваги зниження АТ та захисту серцево-судинної та ниркової системи від антигіпертензивної терапії, наданої блокаторами

РААС, що свідчить про потребу призначити АМР для ефективного контролю АТ [152,132].

У зв'язку з отриманими результатами наступним кроком нашої роботи було детальне вивчення вплив активності РААС на рівень АТ серед пацієнтів з істинною РАГ. Концентрація активного реніну в плазмі крові пацієнтів з істинною РАГ була вищою на 11 нг/л ніж у пацієнтів з ПРАГ, проте різниця не була достовірною. Натомість концентрація альдостерону достовірно відрізнялася між групами порівняння і була більшою серед істинних резистентних до лікування хворих: становила $25,0 \pm 1,7$ нг/дл, що перевищує ($p = 0,02$) концентрацію альдостерону в крові серед пацієнтів з ПРАГ на 25,6 %, що підтверджується і даними літератури. Деякі автори вказують, що пацієнтам з істинною РАГ притаманне збільшення ренін-альдостеронового співвідношення (АРС) і це є маркером резистентності, оскільки саме збільшення рівня альдостерону призводить до збільшення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів з істинною РАГ [61]. Альдостерон зв'язується з рецепторами мінералокортикоїдів, що сприяє затримці позаклітинного об'єму рідини, розвитку ендотеліальної дисфункції, активації системного запалення. Надмірна активація САС може стимулювати секрецію альдостерону. Вчені наголошують, що саме альдостерон може бути тим важливим фактором формування резистентності до терапії у пацієнтів з АГ [165]. Значення АРС в групах порівняння не мав достовірної різниці і становив $2,2 \pm 0,4$ ум.од. у пацієнтів з ПРАГ та $1,3 \pm 0,6$ ум.од. у пацієнтів з РАГ ($p = 0,69$).

Наступним кроком нашої роботи було вивчення зв'язку біохімічних показників з АТ. З цією метою проведено розподіл пацієнтів з істинною РАГ на дві групи по медіані вмісту в крові альдостерону (І група $<21,4$ нг/дл, ІІ група $>21,4$ нг/дл) з наступною оцінкою вихідної величини АТ та біохімічних показників крові. При підвищенні рівня альдостерону в крові відмічали вищий рівень середньодобового САТ на 7,1 мм рт.ст. ($p = 0,03$), середньоденного САТ на 6,5 мм рт.ст. ($p = 0,04$), середньонічного САТ на 7,9 мм рт.ст. ($p = 0,04$), ніж в групі ІІ з рівнем альдостерону в крові нижче медіани. Порушення циркадного

ритму по типу “non-dipper” ($8,0 \pm 1,1 \%$) було зафіксовано у $47,2 \%$ ($n=17$) пацієнтів з рівнем альдостерону вище медіани, тоді як пацієнти з рівнем альдостерону нижче медіани мали фізіологічний циркадний ритм “dipper” ($11,6 \pm 1,3 \%$), 13 пацієнтів ($46,4 \%$).

На тлі високого рівня альдостерону в крові, концентрація показників системного запалення в крові в групі I порівняно з групою II була також більшою: фібриногена – на 10% ($p = 0,04$), СРП – на $25,5 \%$ ($p < 0,001$), ІЛ-6 – на $26,7 \%$ ($p = 0,03$). Решта біохімічних показників достовірно не різнились між групами порівняння.

Активність САС у пацієнтів з ПРАГ та істинною РАГ у вихідних параметрах мала достовірні відмінності. Екскреція загальних метанефринів з сечею протягом 24 годин в групі ПРАГ була в межах нормативних значень і склала $126,8 \pm 8,9$ мкг/24год; у хворих на істинну РАГ достовірно вищою – $159,8 \pm 9,0$ мкг/24год ($p = 0,03$). Отриманий результат свідчить про збільшення добової екскреції метанефринів з сечею у пацієнтів з істинною РАГ порівняно з пацієнтами з ПРАГ на $26,0 \%$, що вказує на зростання активності САС у хворих на РАГ.

Наступним етапом нашої роботи було розподілення хворих з істинною РАГ на дві групи відносно рівня екскреції метанефринів з сечею по медіані (I група <130 мкг/24год, II група >130 мкг/24год) для визначення зв'язку між біохімічними показниками, що характеризують активність САС та системного запалення, величиною офісного та амбулаторного АТ. Величина офісного АТ достовірно не відрізнялася в групах порівняння. За даними ДМАТ значення САТ за всі періоди доби були достовірно вищими у пацієнтів II групи: середньодобовий САТ – на $10,8$ мм рт.ст. ($p = 0,001$), середньоденний САТ – на $9,9$ мм рт.ст. ($p = 0,005$), середньонічний САТ – на $4,6$ мм рт.ст. ($p = 0,001$). Вищою в цій групі виявилась й середньодобова ЧСС – на $5,8$ уд/хв ($p = 0,03$) порівняно з групою I. Показники системного запалення та нейрогуморальні фактори не мали достовірної різниці між порівнюваними групами. Проте, нами було виявлено, що рівень ФНП- α був на $21,7 \%$ ($p < 0,001$), СРП в крові – на 18%

($p = 0,001$) вищими серед пацієнтів з істинною РАГ, які мали більшу концентрацію метанефринів з сечею порівняно з пацієнтами, екскреція метанефринів з сечею яких, була нижчою за медіану. Результати експериментальних та клінічних досліджень останньої декади дозволяють розцінювати системне запалення як сполучну ланку між АГ та атеротромботичними серцево-судинними ускладненнями. За результатами проспективних досліджень, СРП є незалежним предиктором розвитку РАГ [135,41,32]. Це співпадає з отриманими нами результатами.

Таким чином, зростання концентрації метанефринів з сечею свідчить про активність САС у пацієнтів з РАГ.

Враховуючи вище вказане, наступним фрагментом роботи було вивчення саме активності системного запалення у пацієнтів з істинною РАГ. Нами було виявлено, що вміст всіх оцінюваних показників системного запалення (СРП, фібриноген, ІЛ-6, ФНП- α) достовірно вищий у пацієнтів з істинною РАГ порівняно з хворими на ПРАГ. Дані клінічних спостережень свідчать про активацію системного запалення у пацієнтів з АГ, на що вказують вищі, ніж у нормотензивних осіб, рівні СРП і прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α та ін.), які прямо і незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику корелюють з систолічним та діастолічним АТ [21,25]. Magen E. та співавт. опублікували дані в яких пацієнти з РАГ мали достовірно вищий рівень СРП (6,9 ммоль/л; $p < 0,001$) ніж у групі з контрольованою АГ (4,2 ммоль/л; $p = 0,021$) [90]. Нами було встановлено, що вміст в крові білків гострої фази запалення серед пацієнтів з РАГ складав: СРП дорівнював $5,4 \pm 0,4$ мг/л ($p = 0,02$), фібриноген – $2,91 \pm 0,1$ г/л ($p = 0,03$), що на 17,3 % та 10,6 %, відповідно, вище ніж у пацієнтів з ПРАГ. Вміст прозапальних цитокінів ІЛ-6 ($1,73 \pm 0,1$ пг/мл; $p = 0,01$), ФНП- α ($7,8 \pm 0,5$ пг/мл; $p = 0,003$) також був достовірно підвищеним у пацієнтів з істинною РАГ (на 21,8 % та 13 %, відповідно), ніж у пацієнтів з ПРАГ.

Для виявлення зв'язку між показниками нейрогуморальної системи, симпато-адреналової активності, стану системного запалення та показниками АТ за даними офісного вимірювання АТ та ДМАТ, нами було поділено пацієнтів з істинною РАГ на

дві групи відповідно до медіани СРП (4,8 мг/л), які за віком та ІМТ достовірно не різнились між собою. Пацієнти з істинною РАГ, які мали рівень СРП вищий за медіану характеризувались пропорційним збільшенням решти показників запалення: фібриногену ($3,1 \pm 0,1$ г/л); ФНП- α ($8,2 \pm 0,3$ пг/мл); ІЛ-6 ($1,9 \pm 0,1$ пг/мл), що на 10,7 %, 13,8 % та 35,7 % відповідно, перебільшує рівні цих показників у пацієнтів з групи порівняння – зі значенням СРП менше медіани ($p < 0,05$ для всіх показників). Плазменна концентрація альдостерону була більша у пацієнтів, які мали вищий рівень СРП відносно медіани, що склав $26,9 \pm 1,9$ нг/л проти $22,2 \pm 1,0$ у пацієнтів з рівнем СРП нижче визначеної медіани ($p = 0,04$). Рівень сечової кислоти в групі пацієнтів з вищим рівнем СРП дорівнював $365,2 \pm 16,5$ мкмоль/л, що більше на 11 % ($p = 0,04$) ніж у пацієнтів з істинною РАГ у яких рівень СРП був нижчим за медіану. Так, екскреція альбуміну з сечею була вищою на 22,4 % у пацієнтів з істинною РАГ за умови збільшення концентрації СРП в плазмі ($p = 0,02$) порівняно з групою порівняння. У пацієнтів з рівнем СРП більшим за медіану також було виявлено зменшення ШКФ на 12,4 % порівняно з пацієнтами з рівнем СРП нижче медіани ($p = 0,04$).

В дослідженні Cortez A. та співавт. вивчали зв'язок між СРП та серцево-судинними ускладненнями у пацієнтів з істинною РАГ. Кінцева точка в дослідженні включала: фатальні або нефатальні серцево-судинні події, смерть від усіх причин та серцево-судинну смерть. Було встановлено, що пацієнти з підвищеним рівнем СРБ ($>3,8$ ммоль/л) мали вдвічі вищий ризик виникнення вищевказаних подій (на 86 %) протягом 9 років, ніж пацієнти з контрольованою АГ. Автори прийшли висновку, що рівень СРБ є незалежним предиктором погіршення перебігу РАГ, з урахуванням показників ДМАТ та нічного підвищення АТ [37].

Нами було виявлено тісний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом СРП в крові та показниками офісного і амбулаторного АТ: з рівнем середньодобового ($r = 0,382$; $p = 0,02$) і середньоденного ($r = 0,394$; $p = 0,01$) САТ. Крім цього вміст СРП в крові позитивно корелював з рівнем екскреції альбуміну ($r = 0,291$; $p < 0,01$). Вміст фібриногену в крові асоціювався з рівнем середньонічного САТ

($r = 0,359$; $p = 0,02$). Ці дані свідчать про можливу патогенетичну роль системного запалення у прогресуванні АГ та розвитку резистентності до терапії. Кореляційний аналіз між показниками нейрогуморальної активності продемонстрував прямий зв'язок між зростанням плазменної концентрації альдостерону та підвищенням рівня ІЛ-6 ($r = 0,334$; $p = 0,03$), вмістом активного реніну в крові — з концентрацією ІЛ-6 ($r = 0,416$; $p = 0,01$) і ФНП- α ($r = 0,323$; $p = 0,03$). Отримані дані підтверджують значимість вираженості активації системного запалення, яке асоціюється з вищим рівнем СРП, фібриногену, ІЛ-6, ФНП- α , у формуванні резистентності до антигіпертензивної терапії.

Таким чином, пацієнтам з істинною РАГ притаманні більш виражені ознаки активності РААС та активації системного запалення низької градації, порівняно з пацієнтами ПРАГ. Також, у пацієнтів з істинною РАГ був зафіксований зв'язок зростання активності системного запалення з відносною активацією РААС, що може свідчити про основний вплив у формуванні резистентності до антигіпертензивної терапії саме цих двох систем.

На сьогоднішній день існують як медикаментозні, так і не медикаментозні методи лікування хворих на РАГ. Першим етапом в лікуванні РАГ є модифікація способу життя [164], зокрема контроль рівня надходження натрію з їжею, дотримання належної дієти (DASH), зменшення ваги тіла при наявності ожиріння у пацієнта, відмова від паління та обмеження вживання алкоголю. Крім того, слід інформувати пацієнта, що суттєвий вплив на контроль АТ можуть чинити препарати супутньої терапії. Так, НПЗП, кортикостероїди, пероральні контрацептиви можуть погіршувати ефективність антигіпертензивної терапії, сприяти розвитку резистентності до лікування [154]. Проте, в більшості випадків не завжди вдається досягти цільового рівня АТ на тлі лише модифікації способу життя. Одним із найважливіших чинників псевдорезистентності є високий відсоток низької прихильності пацієнта до терапії [111]. Крім того, псевдорезистентність може бути зумовлена лікарськими помилками, коли призначається неефективна комбінація та/або неадекватні дози антигіпертензивних препаратів [112].

Після проведення всіх обстежень важливим етапом є призначення ефективної терапії, проте і на цьому етапі не завжди вдається досягти цільового рівня АТ. Наразі вчені покладали великі сподівання на немедикаментозні методи лікування (денервацію ниркових артерій [100], терапію СРАР [107]), проте наступні дослідження довели недостатню ефективність даних методик [23,126]. На сьогодні немає однозначних даних стосовно прогнозу пацієнтів після денервації ниркових артерій, хоча дана процедура асоціюється з регресом ураження органів-мішеней (гіпертрофії ЛШ, жорсткості стінок артерій, тощо). За даними нещодавно опублікованих результатів досліджень було виявлено, що ефективність денервації ниркових артерій може залежати від анатомічного розташування ниркових нервів та їх доступності за допомогою внутрішньосудинних технік [133,120]. Всі ці методики є дороговартісними та не завжди доступними для пацієнта, тому пошуки ефективної медикаментозної терапії продовжуються. Вище вказане обумовлює інтерес лікарів до вивчення та розробки ефективних схем лікування пацієнтів з істинною РАГ.

Препаратами вибору в нашому дослідженні стали АМР (спіронолактон, еплеренон), β -адреноблокатор небіволол та агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин в якості 4-го компоненту до стандартизованої потрійної антигіпертензивної терапії у пацієнтів з РАГ. Препарати в якості 4-го компоненту терапії призначали по чергово, в довільному порядку, спіронолактон 25-50 мг/добу (середня доза $45,0 \pm 3,6$ мг/добу) – 66 пацієнтам, еплеренон 25-50 мг/добу (середня доза $47,9 \pm 2,1$ мг/добу) 66 пацієнтам, небіволол 5-10 мг/добу (середня доза $8,9 \pm 0,6$ мг/добу) – 63 пацієнти, та моксонідин 0,4-0,6 мг/добу (середня доза $0,5 \pm 0,1$ мг/добу) – 64 пацієнти. Через 1 місяць терапії кожним з вищенаведених препаратів проводили контроль переносимості терапії та корекцію дози препарату за необхідності. По завершенню кожного етапу терапії проводили офісне вимірювання АТ і ДМАТ з наступною ротацією препарату, всі цикли лікування пройшли 63 пацієнти (два пацієнти, які отримували моксонідин не з'явилися на заключний візит). Загальна тривалість чотирьох компонентного лікування склала 12 місяців, по завершенню яких проводили оцінку ефективності призначеного

4-го компоненту терапії та визначення предикторів їх ефективності у пацієнтів з істинною РАГ.

В теперішній час основним препаратом 4-ї лінії в лікуванні хворих на істинну РАГ є спіронолактон [164]. За даними дослідження Lane D., спіронолактон у низьких дозах (25-50мг) є ефективним четвертим компонентом в терапії пацієнтів з істинною РАГ. На тлі прийому спіронолактону середньодобовий САТ вдалося знизити на 21/9 мм рт.ст. ($p < 0,001$) серед 133 пацієнтів з РАГ [84]. В великому дослідженні ASPIRANT-EXT брали участь 150 пацієнтів з істинною РАГ, серед яких половині пацієнтів було призначено спіронолактон в дозі 25 мг, другій половині - плацебо. Через 8 тижнів на фоні прийому спіронолактону рівень САТ і ДАТ за даними ДМАТ були нижчими на 11/6 мм рт.ст. ніж в групі плацебо (за вихідними значеннями САТ/ДАТ в групах не відрізнялись) [153].

За думкою Shlomaï G. та співавт., додавання до основної терапії такого компоненту, як спіронолактон, в невеликій дозі (25-50 мг/добу) дозволяє в п'ять разів швидше досягти нормалізації АТ у пацієнтів з істинною РАГ. В результатах своєї роботи автори повідомляють, що краща відповідь на терапію була зафіксована у пацієнтів похилого віку ($p = 0,033$), з надмірною вагою тіла ($p = 0,033$), високим вихідним рівнем САТ ($p = 0,004$) та рівнем калію меншим за 4,5 ммоль/л ($p = 0,003$) [140]. Схожі результати були отримані і в іншому дослідженні, в якому пацієнти з істинною РАГ, які мали більшу окружність талії та більш низький рівень калію в крові, краще відповідали на терапію спіронолактоном в дозі 25-100 мг в якості 4-го компоненту стандартизованої антигіпертензивної терапії. Досягти цільового рівня АТ вдалося у 48 % пацієнтів з істинною РАГ. Авторами, не було виявлено достовірного зв'язку між ступенем зниження АТ та рівнем альдостерону крові і значенням АРС [48]. Варто відзначити, що АРС та активність реніну плазми можуть мати прогностичне значення щодо ефективності терапії лише у пацієнтів, які на момент їх оцінки не отримували антигіпертензивну терапію, що впливає на активність РААС [91].

Варто навести результати дослідження, в якому приймало участь 42 пацієнти з істинною РАГ. Дослідження заключалось у визначенні ефективності подвійної блокади РААС (ІАПФ+БРА) над призначенням спіронолактону. 21 пацієнт отримував терапію у вигляді подвійної блокади РААС, решта 21 пацієнт отримували один блокатор РААС та спіронолактон. Цільовий рівень офісного АТ було досягнуто у 25, % пацієнтів з групи подвійної блокади РААС, та у 53,8 % пацієнтів, які приймали один блокатор РААС та спіронолактон. За даними ДМАТ цільового рівня АТ було досягнуто у 20,5 % при подвійній блокаді РААС та у 56,4 % пацієнтів на тлі прийому спіронолактону. Таким чином, додавання до антигіпертензивної терапії спіронолактону сприяє підвищенню ефективності лікування, збільшенню кількості пацієнтів, що досягли цільового рівня АТ. Показник АРС не мав прогностичного значення щодо ефективності спіронолактону, проте рівень калію в крові був слабо-негативним предиктором нормалізації АТ [14].

В нашому дослідження на тлі прийому спіронолактону вдалося знизити рівень офісного САТ зі $153,6 \pm 1,4$ мм рт.ст. до $135,7 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньодобового САТ зі $148,4 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $136,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньоденного САТ зі $153,0 \pm 1,8$ мм рт.ст. до $138,6 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньонічного САТ зі $139,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. до $127,8 \pm 1,8$ мм рт.ст., що на 11,7 %, 7,6 %, 9,4 %, 8,3 %, відповідно, нижче за рівень АТ, досягнений на трикомпонентній терапії.

Варто зазначити, що рівень калію $\geq 4,5$ ммоль/л є предиктором розвитку гіперкаліємії та резистентності до терапії у пацієнтів з ШКФ менше ніж $45 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ [79], що спонукає до заміни спіронолактону в якості 4-го антигіпертензивного препарату на препарат іншої групи.

Динаміка зниження АТ в період сну мала тенденцію до збільшення від $8,9 \pm 0,9$ % до $10,2 \pm 1,2$ % ($p = 0,29$), проте не була достовірною. Кількість пацієнтів з профілем «dipper» збільшилась з 25,6 % до 37 %, а кількість пацієнтів з добовим профілем «non-dipper» зменшилась з 56,4 % до 48,6 %.

Наступним компонентом антигіпертензивної терапії був еплеренон, як альтернатива спіронолактону, оскільки є ряд станів при яких його призначення ускладнюється (розвиток гінекомастії та гіперкаліємія при тривалому застосуванні). Антигіпертензивна ефективність еплеренону в якості 4-го препарату доведена даними ряду досліджень. Так, в дослідження Eguchi K. та співавт., було включено 57 пацієнтів з РАГ, з яких 35 пацієнтів отримували в якості 4-го компоненту еплеренон (25-50 мг/добу), решта – базову потрійну антигіпертензивну терапію. Через 12 тижнів лікування спостерігали помірне зниження середньоденного (на 8 мм рт.ст.; $p < 0,05$) та середньонічного САТ (на 7 мм рт.ст.) ($p < 0,05$) тоді як в групі контролю рівень САТ залишився незмінним [53].

За результатами нашого дослідження на тлі прийому еплеренону офісний САТ знизився до $136,1 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньодобовий САТ – до $138,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньоденний САТ – до $140,5 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), середньонічний САТ – до $129,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), що на 11,4 %, 6,9 %, 5,5 %, 7,0 %, відповідно, нижче за вихідний рівень АТ. Величина офісного ДАТ також була нижчою за вихідну (на потрійній ФК) на 9,1 % ($p < 0,001$); за даними ДМАТ середньодобовий, середньоденний, середньонічний ДАТ додатково знизились на 5,2 % ($p = 0,001$), 5,4 % ($p < 0,001$) та 5,5 % ($p = 0,007$) відповідно. Отримані результати свідчать про високу ефективність еплеренону у зниженні АТ.

Як і на тлі спіронолактону, на фоні прийому еплеренону було зафіксовано збільшення кількості пацієнтів з профілем «dipper» з 25,6 % до 52,9 %, а за профілем «non-dipper» - зменшення з 56,4 % до 38,2 %. Застосування еплеренону сприяло нормалізації показників варіабельності АТ (розділ 5.1.2).

Препарати групи β -адреноблокаторів та агоністи імідазолінових рецепторів мають вплив на активацію САС, що в свою чергу відіграє одну з ключових ролей формування РАГ. В нещодавно завершеному дослідженні PATHWAY-2 вивчали ефективність бісопрололу, який достовірно знижував рівень АТ на 8,3 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), але поступався за ефективністю спіронолактону, який знизив АТ на

12,8 мм рт.ст., та доксazosину, ефективність якого сягала 8,7 мм рт.ст. [162]. Наразі було проведено одиничні дослідження впливу селективного β -адреноблокатора небівололу на контроль АТ при істинній РАГ.

Наступним етапом було вивчення ефективності призначення небівололу, в якості препарату вибору 4-ї лінії антигіпертензивної терапії. На тлі лікування зафіксовано зниження офісних САТ на 8,1 % ($p < 0,001$) і ДАТ – на 7,7 % ($p = 0,001$). За результатами ДМАТ отримали наступні результати: середньодобовий САТ вдалося знизити до $140,0 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p = 0,009$), ДАТ – до $79,1 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p = 0,003$); середньоденний САТ – до $143,9 \pm 1,6$ мм рт.ст. ($p = 0,003$), ДАТ – до $83,4 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p = 0,001$); середньонічні САТ і ДАТ хоча й знизились, проте динаміка їх не досягла достовірної межі.

На тлі терапії небівололом нами не було зафіксовано зміни показників ЦР та варіабельності АТ. Проте, було зафіксовано незначну динаміку розподілу пацієнтів за типами циркадного ритму АТ: кількість пацієнтів з добовим ритмом АТ типу “dipper” збільшилась з 25,6 % до 37,1 %, за типом “non-dipper” зменшилась з 56,4 % до 45,7 %, не було зафіксовано жодного випадку добового профілю “over-dipper”, проте вполовину збільшилася кількість пацієнтів з профілем “night-peaker”. На тлі терапії небівололом відбулося достовірне зниження рівня ЧСС з $75,6 \pm 1,7$ уд/хв до $68,9 \pm 1,6$ уд/хв ($p < 0,001$).

В літературі досить мало даних, щодо антигіпертензивного ефекту агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину у пацієнтів з РАГ, особливо у порівнянні з іншими групами антигіпертензивних препаратів. За результатами нашого дослідження позитивний вплив на рівень АТ було відмічено на тлі прийому моксонідину в схемі лікування пацієнтів з РАГ. За даними офісних вимірювань САТ було знижено на 13,2 мм рт.ст. ($p = 0,002$). За результатами ДМАТ отримали наступні дані: середньодобовий САТ знизився до $140,8 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p = 0,01$), ДАТ – до $80,6 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p = 0,04$); середньоденний САТ – до $146,1 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p = 0,01$), ДАТ – до $84,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p = 0,01$); середньонічний САТ – до $131,5 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p = 0,04$), динаміка ДАТ – не досягла достовірності.

Додавання до терапії моксонідину не впливало на ЦР та варіабельність АТ. Проте, кількість пацієнтів з добовим ритмом типу «dipper» зросла до 34,4 %, а типу «non-dipper» - зменшилась до 40,6 %. Не було зафіксовано впливу моксонідину на рівень ЧСС.

Наступним кроком дослідження було порівняти ефективність терапії кожним з препаратів між собою за показниками офісних та амбулаторних вимірювань АТ та визначити предиктори ефективності кожного порівнюваного препарату.

За даними офісних вимірювань антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів демонстрували найвищий антигіпертензивний ефект. На тлі терапії спіронолактоном офісний САТ знизився на $17,9 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), на тлі еплеренону – на $17,5 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), на тлі небівололу – на $12,5 \pm 1,1$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), на тлі моксонідину – на $13,2 \pm 0,9$ мм рт.ст. ($p = 0,002$). Відповідь на терапію спіронолактоном та еплереноном була достовірно кращою від відповіді на небіволол та моксонідин, ефективність яких в свою чергу достовірно не різнилась між собою.

За даними ДМАТ на тлі прийому спіронолактону середньодобовий САТ був на 3,1 мм рт.ст. ($p = 0,02$) нижчим, ніж під впливом небівололу та на 3,9 мм рт.ст. ($p = 0,02$) нижче, порівняно з ефектом моксонідину. Терапія еплереноном була ефективнішою на 2,0 мм рт. ст. ($p = 0,01$) від небівололу та на 2,8 мм рт.ст. ($p = 0,34$) порівняно з моксонідином.

Середньоденний САТ при застосуванні спіронолактону був нижчим на 5,3 мм рт.ст. ($p = 0,002$), порівняно з прийомом небівололу та на 7,5 мм рт.ст. ($p = 0,02$) – від моксонідину; еплеренон знизив середньоденний САТ на 3,4 мм рт.ст. більше за небіволол ($p = 0,02$). Варто відзначити, що спіронолактон чинив в більшій мірі вплив і на середньонічний САТ. Під його впливом вдалося досягти зниження на 4,6 мм рт.ст ($p = 0,005$) більше від небівололу та на 3,7 мм рт.ст. ($p = 0,01$) – від моксонідину. Величина середньоденного та середньонічного ДАТ достовірно не відрізнялася між препаратами порівняння.

Показники добового профілю АТ на тлі прийому всіх компонентів антигіпертензивної терапії були зміщені в бік або “non-dipper”, або “night-peaker”. Лише на тлі прийому спіронолактону вдалося, відносно, нормалізувати даний показник, який в середньому склав $10,2 \pm 1,2$ %. Результати ДМАТ підтвердили більш високу антигіпертензивну ефективність спіронолактону й еплеренону в порівнянні з небівололом і моксонідином, як в середньому за добу, так і в денний і нічний періоди.

Нами було відмічено, що через 3 міс. 4-х компонентної антигіпертензивної терапії цільового рівня АТ вдалось досягти за даними офісних вимірювань в групі спіронолактону у 68,2 % пацієнтів, еплеренону – у 65,2 %, небівололу - у 53,9 % та моксонідину – у 56,2 %. Феномен “білого халату” виявлено у двох пацієнтів при застосуванні кожного з препаратів. Масковану артеріальну гіпертензію реєстрували у 27,8 % пацієнтів на тлі терапії спіронолактону, у 28,9 % - на тлі еплеренону, у 26,3 % - на тлі небівололу і у 25,4 % - на тлі моксонідину. При поєднаній оцінці за показниками офісного і середньодобового АТ досягнення цільового АТ при застосуванні спіронолактону становило 48,5 % (ефективніше порівняно з небівололом $\chi^2 = 14,769$, $p < 0,001$; моксонідином $\chi^2 = 6,015$, $p = 0,03$), еплеренону – 46,9 % (ефективніше порівняно з небівололом $\chi^2 = 4,838$, $p = 0,03$, моксонідином $\chi^2 = 5,281$, $p = 0,04$), небівололу – 39,7 % і моксонідину- 41,2 % (без достовірної різниці при порівнянні $\chi^2 = 0,775$, $p = 0,439$). Антигіпертензивний ефект на тлі прийому спіронолактону та еплеренон був співставним ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,56$).

При подальшому дослідженні було проведено кореляційний аналіз ефективності препаратів, які порівнювалися, з вихідними показниками. Таким чином, було визначено показники, що корелювали зі зниженням середньодобового САТ за даними ДМАТ під впливом препаратів порівняння: вік, рівень глюкози крові, ШКФ, активний ренін, плазменна концентрація альдостерону, АРС, СРП, ІЛ-6, добова ЧСС, екскреція альбуміну та метанефринів з сечею. Отримані дані дозволили створити три регресійні моделі для дослідження предикторів ефективності препаратів порівняння. До першої моделі

увійшли антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів спіронолактон та еплеренон, до другої – небіволол, до третьої – моксонідин. За результатами множинної регресії ефективності антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон) було виявлено, що зниження середньодобового САТ має тісний зв'язок зі зростанням плазменної концентрації альдостерону ($\beta = 0,653$; $p = 0,002$) та збільшенням АРС ($\beta = 0,542$; $p = 0,003$) з одного боку, а також зменшенням вмісту альбуміну в сечі ($\beta = -0,362$; $p = 0,01$) і СРП в крові ($\beta = -0,315$; $p = 0,03$), з іншого. Ефективність небівололу пов'язана зі збільшенням добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,582$; $p = 0,002$), середньодобової ЧСС ($\beta = 0,443$; $p = 0,01$) незалежно від інших значимих факторів. Зниження середньодобового САТ під впливом моксонідину асоційоване зі зростанням рівня глюкози крові ($\beta = 0,564$; $p = 0,001$), збільшенням добової екскреції метанефринів з сечею ($\beta = 0,412$; $p = 0,02$) та старшим віком пацієнта ($\beta = 0,305$; $p = 0,04$) незалежно від інших значимих факторів. Після більш детального вивчення параметрів ефективності було виявлено наступне: спіронолактон і еплеренон найбільш ефективні у досягненні цільового АТ (74,2 % та 70,4 % пацієнтів, відповідно) у пацієнтів з рівнем альдостерону більше за 22,8 нг/дл ($\chi^2 = 5,967$, $p = 0,03$), або АРС більше 1,2 ум.од. ($\chi^2 = 6,011$, $p = 0,04$); небіволол ефективний при середньодобовій ЧСС більше 78 уд/хв ($\chi^2 = 5,427$, $p = 0,02$) та екскрецією метанефринів з сечею більше 194 мкг/24год – досягнення цільового АТ у 69,5 % пацієнтів ($\chi^2 = 6,259$, $p = 0,02$); моксонідин - у 57,9 % пацієнтів більш старшого віку (>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 екскреції метанефринів з сечею >194 мкг/24год ($\chi^2 = 6,125$, $p = 0,02$).

Результати нашого дослідження засвідчили той факт, що у пацієнтів з істинною РАГ ефективність АМР більша за умови активації РААС, проте перешкодою для реалізації їх антигіпертензивної дії є активація системного запалення низької градації та екскреція альбуміну з сечею. Тоді як, селективний β -адреноблокатор небіволол ефективний при збільшенні добової екскреції метанефринів з сечею та вихідною середньодобовою ЧСС. Селективний агоніст

імідазолінових рецепторів моксонідин виявився більш ефективним за наявності зростання рівня глюкози крові, вищого рівня екскреції метанефринів з сечею та серед пацієнтів більш старшого віку.

Аналіз та узагальнення отриманих даних дозволили нам сформулювати представлені нижче висновки.

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 потрібної 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 симпато-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- α 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- α ($r = 0,323$; $p = 0,03$).

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/ тiazидний або тiazидоподібний 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коваленко ВН. Руководство по кардиологии. Киев: Морион;2008. 1424 с.
2. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах.2017:298с.
3. Коваленко ВМ, Свіщенко ЄП, Сіренко ЮМ. Настанова з артеріальної гіпертензії. Київ:Моріон;2010.491с.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):36.

9. 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.
10. 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.
11. Шеремет МЮ. Особливості циркадного ритму артеріального тиску пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією та псевдорезистентною артеріальною гіпертензією. Буковинський медичний вісник. 2018;3(87):117-123.
12. Abolghasmi R, Taziki O. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2011;22(1):75-8.
13. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009;24(8):2400-6.
14. Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N. Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. Journal of hypertension. 2010;28(11):2329-35.
15. Anna Oliveras MD P, Pedro Armario MD, PhD, Laia Sans MD, PhD, Albert Clarà MD, PhD, Susana Vázquez MD, Luis Molina MD, PhD, Júlia Pareja

- MD, Alejandro de la Sierra MD, PhD, Julio Pascual MD, PhD. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. 5 January 2018.
16. Armario P, Oliveras A, Hernandez Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A, Grupo de Investigadores del Registro de Hipertension refractaria de la Sociedad Espanola de Hipertension/Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension A. [Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension]. *Medicina clinica*. 2011;137(10):435-9.
 17. Asker M, Asker S, Kucuk U, Kucuk HO. An overlooked cause of resistant hypertension: upper airway resistance syndrome - preliminary results. *Clinics*. 2014;69(11):731-4.
 18. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, et al. 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(13):1314-21.
 19. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood pressure*. 2015;24(1):7-13.
 20. Barnes SC. Measurement of plasma renin activity. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2013;1065:235-44.
 21. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *Journal of human hypertension*. 2005;19(2):149-54.
 22. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoiegggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;68(2):297-306.

23. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.
24. Bobik A, Dilley R, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role for rilmenidine? *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1998;16(3):S51-4.
25. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Current pharmaceutical design*. 2006;12(13):1623-35.
26. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Angiotensin antagonists. *Advances in nephrology from the Necker Hospital*. 1993;22:305-27.
27. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. 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. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
28. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2008;2(6):462-8.
29. Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Importance of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Resistant Hypertension: Is It All that Matters? *Current hypertension reports*. 2016;18(12):85.
30. Catena C, Colussi G, Sechi LA. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era. *European journal of endocrinology*. 2013;168(1):C1-5.
31. Cestario E, Fernandes LAB, Giollo-Junior LT, Uyemura JRR, Matarucco CSS, Landim MIP, et al. Resistant Hypertension On Treatment (ResHypOT): sequential nephron blockade compared to dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system plus bisoprolol in the treatment of resistant arterial

- hypertension - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):101.
32. Cheung BM, Ong KL, Tso AW, Leung RY, Xu A, Cherny SS, et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *Journal of human hypertension*. 2012;26(2):108-16.
 33. Chia YC CS. In multivariate logistic regression analysis, presence of chronic kidney disease is more likely to be associated with resistant hypertension *BMC Fam Pract*. 2014 Jul 5(15):131.
 34. Cicconetti P, Di Berardino A, Tortorelli D'Ambrosio M, Cacciafesta M. [Resistant hypertension in the elderly.]. *Recenti progressi in medicina*. 2017;108(7):316-23.
 35. Cinza-Sanjurjo S, Alonso-Moreno FJ, Prieto-Diaz MA, Divison-Garrote JA, Rodriguez-Roca GC, Llisterri-Caro JL. [Resistant arterial hypertension in Primary Care patients in Spain. PRESCAP Study 2010]. *Semergen*. 2015;41(3):123-30.
 36. Correa NB, de Faria AP, Ritter AM, Sabbatini AR, Almeida A, Brunelli V, et al. A practical approach for measurement of antihypertensive medication adherence in patients with resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2016;10(6):510-6.e1.
 37. Cortez AF, Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2016;29(8):992-1000.
 38. Dr. Smith R. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. J. H. Laragh, B. M. Brenner, eds., Raven Press, Ltd., New York, 1994, 3, 311p.
 39. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Alqatahni F, Panta R, Ishak N, et al. The Effects of Aldosterone Antagonists in Patients With Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Studies. *Am J Hypertens*. 2015;28(11):1376-85.

40. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
41. Dauphinot V, Roche F, Kossovsky MP, Schott AM, Pichot V, Gaspoz JM, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years: the Proof study. *Journal of hypertension*. 2009;27(4):736-43.
42. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Archives of internal medicine*. 2006;166(8):846-52.
43. de Beus E, de Jager RL, Beeftink MM, Sanders MF, Spiering W, Vonken EJ, et al. Salt intake and blood pressure response to percutaneous renal denervation in resistant hypertension. 2017;19(11):1125-33.
44. De la Sierra A SJ, Banegas JR, et al. . Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. . *Hypertension* 2011;57:898-902.
45. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *Journal of hypertension*. 2012;30(6):1211-6.
46. de la Sierra A, Pareja J, Armario P, Barrera A, Yun S, Vazquez S, et al. Renal Denervation vs. Spironolactone in Resistant Hypertension: Effects on Circadian Patterns and Blood Pressure Variability. *Am J Hypertens*. 2017;30(1):37-41.
47. De Nicola L GF, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, Nappi F, Conte G, Minutolo R. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Jun 18;61(24):2461-7.

48. de Souza F, Muxfeldt E, Fiszman R, Salles G. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;55(1):147-52.
49. de Souza F, Muxfeldt ES, Salles GF. Prognostic factors in resistant hypertension: implications for cardiovascular risk stratification and therapeutic management. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2012;10(6):735-45.
50. Divison Garrote JA. Outpatient blood pressure monitoring is not always necessary. *Hipertension y riesgo vascular*. 2017;34(1):41-4.
51. Doulas M, Boutari C, Tsioufis C, Dimitriadis K, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Value of Measuring the Renin/Aldosterone Levels: Optimising the Management of Uncontrolled/Resistant Hypertension. *Current vascular pharmacology*. 2017;16(1):10-4.
52. Durand H, Hayes P, Harhen B, Conneely A, Finn DP. Medication adherence for resistant hypertension: Assessing theoretical predictors of adherence using direct and indirect adherence measures. 2018;23(4):949-66.
53. Eguchi K, Kabutoya T, Hoshida S, Ishikawa S, Kario K. Add-On Use of Eplerenone Is Effective for Lowering Home and Ambulatory Blood Pressure in Drug-Resistant Hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2016;18(12):1250-7.
54. Engbaek M, Hjerrild M, Hallas J, Jacobsen IA. The effect of low-dose spironolactone on resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2010;4(6):290-4.
55. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008; 51(1):55-61.
56. Fatemi O, Goa C, Faselis C, Kokkinos P, Papademetriou V. Improvement in All-Cause Mortality With Blood Pressure Control in a Group of US Veterans

- With Drug-Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016;18(1):33-9.
57. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013;22(1):65-76.
 58. Ferdinand KC, Senatore FF, Clayton-Jeter H, Cryer DR, Lewin JC, Nasser SA, et al. Improving Medication Adherence in Cardiometabolic Disease: Practical and Regulatory Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(4):437-51.
 59. Fujimura A. Chronotherapy of hypertension. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2015;73(11):1846-50.
 60. Gaddam K, Corros C, Pimenta E, Ahmed M, Denney T, Aban I, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension*. 2010;55(5):1137-42.
 61. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Archives of internal medicine*. 2008;168(11):1159-64.
 62. Giuseppe Mancia RF, Krzysztof Narkiewicz, Josep Redon, Alberto Zanchetti, Michael Böhm, Thierry Christiaens, Renata Cifkova, Guy De Backer. 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) *European Heart Journal*. 21 July 2013;34(28): 2159–219.
 63. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Brambilla G, Dell'oro R, Mancia G. Role of ambulatory blood pressure monitoring in resistant hypertension. *Current hypertension reports*. 2013;15(3):232-7.
 64. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in human hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(12 Pt 2):1979-87.

65. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *Journal of hypertension*. 2011;29(10):2004-13.
66. Hao S, Hao M, Ferreri NR. Renal-Specific Silencing of TNF (Tumor Necrosis Factor) Unmasks Salt-Dependent Increases in Blood Pressure via an NKCC2A (Na(+)-K(+)-2Cl(-) Cotransporter Isoform A)-Dependent Mechanism. *Hypertension*. 2018;71(6):1117-25.
67. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiology international*. 2010;27(8):1629-51.
68. Hermida RC, Ayala DE, Rios MT, Fernandez JR, Mojon A, Smolensky MH. Around-the-clock ambulatory blood pressure monitoring is required to properly diagnose resistant hypertension and assess associated vascular risk. *Current hypertension reports*. 2014;16(7):445.
69. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, Fernandez JR, Mojon A, Portaluppi F. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2016;39(5):277-92.
70. Huang BS, White RA, Jeng AY, Leenen FH. Role of central nervous system aldosterone synthase and mineralocorticoid receptors in salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2009;296(4):R994-r1000.
71. Hung CY. Resistant Hypertension, Patient Characteristics, and Risk of Stroke. 2014;9(8).
72. Judd E, Calhoun DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *Journal of human hypertension*. 2014;28(8):463-8.

73. Junqueira CLC, Magalhaes MEC, Brandao AA, Ferreira E, Junqueira ASM, Neto JFN, et al. Evaluation of endothelial function by VOP and inflammatory biomarkers in patients with arterial hypertension. *Journal of human hypertension*. 2018.
74. Kalizki T, Schmidt BMW, Raff U, Reinold A, Schwarz TK, Schneider MP, et al. Low dose-eplerenone treatment decreases aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2017;19(7):669-76.
75. Kansui Y. MK, Kida H., Sakata S., Ohtsubo T., Ibaraki A., Kitazono T. Clinical characteristics of resistant hypertension evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical and experimental hypertension*. 2014;36(7):454-8.
76. Kapil V, Sobotka PA, Lobo MD, Schmieder RE. Central arteriovenous anastomosis to treat resistant hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2018;27(1):8-15.
77. Kario K, Bhatt DL, Brar S, Bakris GL. Differences in Dynamic Diurnal Blood Pressure Variability Between Japanese and American Treatment-Resistant Hypertensive Populations. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2017;81(9):1337-45.
78. Kasiakogias A, Tsioufis C. Cardiovascular morbidity of severe resistant hypertension among treated uncontrolled hypertensives: a 4-year follow-up study. 2018;32:487–493. doi: 10.1038/s41371-018-0065-y
79. Khosla N, Kalaitzidis R, Bakris GL. Predictors of hyperkalemia risk following hypertension control with aldosterone blockade. *American journal of nephrology*. 2009;30(5):418-24.
80. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacological reviews*. 2007;59(3):251-87.

81. Kordalis A, Tsiachris D, Pietri P, Tsioufis C, Stefanadis C. Regression of organ damage following renal denervation in resistant hypertension: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2018.
82. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Jr., Crowley K, et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2013;34(16):1204-14.
83. Lambert T, Blessberger H, Gammer V, Nahler A, Grund M, Kerschner K, et al. Effects of renal denervation on ambulatory blood pressure measurements in patients with resistant arterial hypertension. *Clinical cardiology*. 2014;37(5):307-11.
84. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *Journal of hypertension*. 2007;25(4):891-4.
85. Lemarie CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by cross-talk between angiotensin II and aldosterone. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2008;86(6):673-8.
86. Levi M, Pasqua A, Cricelli I, Cricelli C, Piccinni C, Parretti D, et al. Patient Adherence to Olmesartan/Amlodipine Combinations: Fixed Versus Extemporaneous Combinations. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2016;22(3):255-62.
87. Lilly LS. *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty* (5th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD2011. 461 p.
88. Linz D, Mancia G, Mahfoud F, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPPLICITY Registry. *Journal of hypertension*. 2017;35(1):148-53.
89. Liu L XB, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice*. 2017;39(3):257-63.

90. Magen E, Mishal J, Paskin J, Glick Z, Yosefy C, Kidon M, et al. Resistant arterial hypertension is associated with higher blood levels of complement C3 and C-reactive protein. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(9):677-83.
91. Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1631-5.
92. Majid DS, Prieto MC, Navar LG. Salt-Sensitive Hypertension: Perspectives on Intrarenal Mechanisms. *Current hypertension reviews*. 2015;11(1):38-48.
93. 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). *Jama*. 2002;288(23):2981-97.
94. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circulation research*. 2015;116(6):1034-45.
95. Martin U, Hill C, D OM. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30(5):433-7.
96. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *Journal of human hypertension*. 2011;25(9):532-8.
97. McLoone VI, Ringwood JV, Van Vliet BN. A multi-component model of the dynamics of salt-induced hypertension in Dahl-S rats. *BMC physiology*. 2009;9:20.
98. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(4):1361-6.

99. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Correction: Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PloS one*. 2018;13(4):e0196138.
100. Morganti A, Mancia G. Resistant hypertension: Renal denervation or intensified medical treatment? *Eur J Intern Med*. 2017.
101. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2008;10(5):348-54.
102. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Paini A, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, et al. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2013;36(6):485-91.
103. Muntner P, Davis BR, Cushman WC, Bangalore S, Calhoun DA, Pressel SL, et al. Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2014;64(5):1012-21.
104. Muxfeldt ES, Barros GS, Viegas BB, Carlos FO, Salles GF. Is home blood pressure monitoring useful in the management of patients with resistant hypertension? *Am J Hypertens*. 2015;28(2):190-9.
105. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Archives of internal medicine*. 2009;169(9):874-80.
106. Muxfeldt ES, de Souza F, Margallo VS, Salles GF. Cardiovascular and renal complications in patients with resistant hypertension. *Current hypertension reports*. 2014;16(9):471.
107. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimaraes G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea

- and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(4):736-42.
108. Narayan H, Webb DJ. New Evidence Supporting the Use of Mineralocorticoid Receptor Blockers in Drug-Resistant Hypertension. *Current hypertension reports*. 2016;18(5):34.
 109. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK)
 110. Pales J, Kamensky G, Payer J. Predictors of blood pressure control in patients with resistant hypertension. *Bratislavske lekarske listy*. 2016;117(10):571-6.
 111. Pandey A, Raza F, Velasco A, Brinker S, Ayers C, Das SR, et al. Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2015;9(6):420-6.e2.
 112. Pedrinelli R DOG, Ambrosio G, Cameli M, Cerbai E, Coiro S, Emdin M, Liga R, Marcucci R, Morrone D, Palazzuoli A, Padeletti L, Savino K. Resistant hypertension: an overview. *Minerva cardioangiologica*. 2017 Sep 5.
 113. Peng H, Jensen DD, Li W, Sullivan MN, Buller SA, Worker CJ, et al. Overexpression of the neuronal human (pro)renin receptor mediates angiotensin II-independent blood pressure regulation in the central nervous system. 2018;314(3):H580-h92.
 114. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009;54(3):475-81.
 115. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Cofield SS, Oparil S, et al. Aldosterone excess and resistance to 24-h blood pressure control. *Journal of hypertension*. 2007;25(10):2131-7.

116. Pioli MR, Ritter AMV, Modolo R. Un-sweetening the Heart: Possible pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors on cardio and cerebrovascular alterations in resistant hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2017.
117. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, Dudenbostel T, Dell'Italia LJ, Cofield SS, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *Journal of human hypertension*. 2012;26(8):502-6.
118. Potthoff SA, Vonend O. Multidisciplinary Approach in the Treatment of Resistant Hypertension. *Current hypertension reports*. 2017;19(1):9.
119. Prosser HCG, Azzam O, Schlaich MP. Resistant Hypertension: Which Agent? *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(8):911-6.
120. Rabbia F, Testa E, Fulcheri C, Berra E, Di Monaco S, Covella M, et al. Procedural Reassessment of Radiofrequency Renal Denervation in Resistant Hypertensive Patients. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2017;24(2):187-92.
121. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207.
122. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;377(12):1119-31.
123. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1644-8.

124. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2129-38.
125. Robert M. Carey MPKW, MB, MD, MSc; for the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline Writing Committee. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline. *Ann Intern Med*. 2018.
126. Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Taborsky M, et al. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension*. 2016;67(2):397-403.
127. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 2001;344(1):3-10.
128. Salles GF, Cardoso CR, Fonseca LL, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline heart rate and its interaction with beta-blocker use in resistant hypertension: a cohort study. *Am J Hypertens*. 2013;26(2):218-26.
129. Sanada H, Jones JE, Jose PA. Genetics of salt-sensitive hypertension. *Current hypertension reports*. 2011;13(1):55-66.
130. Sartori M, Calo LA, Mascagna V, Realdi A, Macchini L, Ciccariello L, et al. Aldosterone and refractory hypertension: a prospective cohort study. *Am J Hypertens*. 2006;19(4):373-9; discussion 80.
131. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension*. 2008;51(2):432-9.
132. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic

- nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia*. 2004;47(11):1936-9.
133. Schlaich MP. Renal Sympathetic Denervation: A Viable Option for Treating Resistant Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017;30(9):847-56.
 134. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *Jama*. 2003;290(22):2945-51.
 135. Sesso HD, Wang L, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM. Comparison of interleukin-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007;49(2):304-10.
 136. Shafi S, Sarac E, Tran H. Ambulatory blood pressure monitoring in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2012;14(9):611-7.
 137. 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.000052332 7.09703.66
 138. 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
 139. Shimbo D, Levitan EB, Booth JN, Calhoun DA, Judd SE, Lackland DT, et al. The Contributions of Unhealthy Lifestyle Factors to Apparent Resistant Hypertension: Findings from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Journal of hypertension*. 2013;31(2).
 140. Shlomain G, Sella T, Sharabi Y, Leibowitz A, Grossman E. Serum potassium levels predict blood pressure response to aldosterone antagonists in resistant hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2014;37(12):1037-41.

141. Siddiqui M CD. Refractory versus resistant hypertension. Current opinion in nephrology and hypertension. 2017 Jan;26(1):14-9.
142. Sinnott SJ, Tomlinson LA, Root AA, Mathur R, Mansfield KE, Smeeth L, et al. Comparative effectiveness of fourth-line anti-hypertensive agents in resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. European journal of preventive cardiology. 2017;24(3):228-38.
143. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. Journal of hypertension. 2014;32(3):635-43.
144. Smolensky MH, Hermida RC, Castriotta RJ, Portaluppi F. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. Sleep medicine. 2007;8(6):668-80.
145. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet. 1997;350(9080):757-64.
146. Stavropoulos K, Imprialos KP. Sacubitril/valsartan instead of renin-angiotensin system inhibition alone: A step forward in resistant hypertension. 2018;20(1):65-8.
147. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. Blood pressure. 2004;13(4):214-24.
148. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11):825-30.
149. Takeda N, Maemura K. Circadian clock and cardiovascular disease. Journal of cardiology. 2011;57(3):249-56.

150. Tataru A BA. A Systematic Review of Add-on Pharmacologic Therapy in the Treatment of Resistant Hypertension. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2017 Aug;17(4):311-8.
151. Tsioufis C KA, Kordalis A, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Vasileiou P, Doumas M, Makris T, Papademetriou V, Kallikazaros I, Bakris G, Stefanadis C. Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 2014;Feb;32(2):415-22.
152. Ubaid-Girioli S, Adriana de Souza L, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Ferreira-Melo S, Coelho OR, et al. Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2009;11(5):245-52.
153. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine*. 2014;93(27):e162.
154. Valsan D, Burhan U, Teehan G. Resistant Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;956:181-9.
155. Verheye S, Ormiston J, Bergmann MW, Sievert H, Schwindt A, Werner N, et al. Twelve-month results of the rapid renal sympathetic denervation for resistant hypertension using the OneShot™ ablation system (RAPID) study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10(10):1221-9.
156. Viazzi F, Piscitelli P, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, Guida P, et al. Resistant Hypertension, Time-Updated Blood Pressure Values and Renal Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9).

157. Vonend O, Martin O, Rump LC, Kroepil P, Stegbauer J. Erythrocyte Salt Sedimentation Assay Does Not Predict Response to Renal Denervation. *Frontiers in medicine*. 2018;5:51.
158. Waksman R, Bakris GL, Steinvil A, Garcia-Garcia H, Brown AL, DiFilippo W, et al. High screen failure rate in patients with resistant hypertension: Findings from SYMPLICITY HTN-3. *American heart journal*. 2017;192:76-84.
159. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Luders S, Bohning E, Muller GA, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016;67(4):701-9.
160. Wang W, Mu L, Su T, Ye L, Jiang Y, Jiang L, et al. Plasma Metanephrines Are Associated With Glucose Metabolism in Patients With Essential Hypertension. *Medicine*. 2015;94(37):e1496.
161. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018;71(19):e127-e248.
162. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
163. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018.

164. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-104.
165. Yugar-Toledo J MR, de Faria A, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vascular health and risk management*. 2017 Oct 16;13:403-11.

Додаток А.

Список публікацій здобувача

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 XIX Національного конгресу кардіологів України; 2018; Верес. 26-28; Київ):36. (Автором проведене 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 проведене 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.0000523327.0970

3.66 (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).

Додаток Б.

Апробація результатів дисертаційної роботи

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, березень 2018р.); конкурсі молодих вчених, проведеного у рамках Науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної кардіології», присвяченій пам'яті М.Д.Стражеска (м. 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 21 грудня 2018 року. були заслухані основні положення дисертаційної роботи.

Додаток В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.м.н., проф. Корнацький В.М.



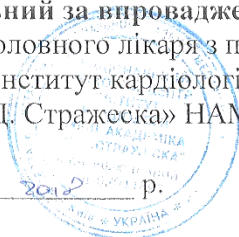
Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Міщенко Л.А., Шермет М.Ю.
3. **Джерело інформації.**
Патент України на корисну модель № у 201809528. «Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії» / Міщенко Л.А., Логвиненко А.О., Безродна Л.В., Шермет М.Ю., Радченко В.В.; заявник і власник патенту ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім.акад. М.Д.Стражеска».
4. **Де впроваджено:** консультативна поліклініка ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска»
5. **Термін впровадження:**
липень 2018 р. – листопад 2018 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 42 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** даний спосіб дозволяє підвищити ефективність диференційної діагностики резистентної і псевдорезистентної артеріальної гіпертензії та досягнення ефективного контролю рівня АТ в середньому у 35% пацієнтів з підозрою на резистентну артеріальну гіпертензію.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Заступник головного лікаря з поліклінічної роботи
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

« 24 » 09 2018 р.



к.м.н. Циж О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор Національної
медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л.Шупика, член-кор.
НАМН України, д.м.н., проф
Вдовиченко Ю.П.



«03» грудня 2018р

Акт впровадження

- 1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Міщенко Л.А., Шеремет М.Ю.
- 3. Джерело інформації.**
Патент України на корисну модель № 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».
- 4. Де впроваджено:** кафедра кардіології НМАПО ім.П.Л.Шупика.
- 5. Термін впровадження:**
вересень 2018 р. – грудень 2018 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 28 випадків
- 7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеними в джерелі інформації:** відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п.3): даний спосіб дозволяє підвищити ефективність диференційної діагностики резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії, досягнення ефективного контролю АТ в середньому у 35% пацієнтів з підозрою на резистентну артеріальну гіпертензію.
- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри кардіології НМАПО ім. П.Л.Шупика,
д.м.н., проф

«03» грудня 2018 р.

Долженко М.М. Долженко М.М.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КНП «Львівська 1 міська
клінічна лікарня імені Князя Лева»
Джафарова Д.М.
«02» грудня 2018р.

**Акт впровадження**

- 1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії на основі додавання до потрійної фіксованої комбінації (блокатор РААС/ тіазидний чи тіазидоподібний діуретик/ блокатор кальцієвих каналів) блокатора мінералокорикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон).
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ гіпертонічної хвороби (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Шеремет М.Ю.
- 3. Джерело інформації.**
Стаття – Міщенко Л.А., Матова О.О., Шеремет М.Ю., Сербенюк К.І. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небівололу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію // Український кардіологічний журнал. 2018. – № 6. – С. 64-70.
- 4. Де впроваджено:** терапевтичне відділення КНП «Львівська 1 міська клінічна лікарня ім. Князя Лева».
- 5. Термін впровадження:**
серпень 2018 р. – січень 2019 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 32 випадки
- 7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** при додавання до стандартизованої потрійної антигіпертензивної терапії спіронолактону вдається досягти цільового рівня артеріального тиску у 49% пацієнтів, еплеренону - у 47% пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.
- 8. Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
завідуюча терапевтичним відділенням

Сняло Д.П.

« 02 » грудня 2018 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар
Дніпровська клінічна лікарня
на залізничному транспорті
«Центр охорони здоров'я»
ПАТ «Укрзалізниця»

д.м.н. Мунтян С.О.
2018р.

Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Міщенко Л.А., Шеремет М.Ю.

3. Джерело інформації.

Патент України на корисну модель № 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».

4. Де впроваджено: Дніпровська клінічна лікарня на залізничному транспорті «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця».

5. Термін впровадження:

липень 2018 р. – листопад 2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 42 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: даний спосіб дозволяє підвищити ефективність диференційної діагностики резистентної і псевдорезистентної артеріальної гіпертензії та досягнення ефективного контролю рівня АТ в середньому у 35% пацієнтів з підозрою на резистентну артеріальну гіпертензію.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кардіологічного відділення

«10» 09 2018 р.

К.М.Н. Григоренко О.Г.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КП «Рівненська обласна клінічна лікарня»

Рівненської обласної ради

Зима І.Я.

2018р

Акт впровадження

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб корекції добового артеріального тиску у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Шеремет М.Ю.
3. **Джерело інформації.**
Патент України на корисну модель № u 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».
4. **Де впроваджено:** центр лікування складних розладів серцевого ритму КП «Рівненська обласна клінічна лікарня»
5. **Термін впровадження:**
вересень 2018 р. – січень 2019 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 28 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеними в джерелі інформації:** цей спосіб дозволяє досягнути підвищення ефективності контролю артеріального тиску у хворих з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії в середньому на 30%.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження,
завідуюча центру лікування складних розладів
серцевого ритму

 Качан О.В.

« 04 » 12. 2018 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КУ «Обласний медичний

консультативно-діагностичний центр»

Житомирської обласної ради

Дімова В.Ф.

«18» Августа 2018р.

Акт впровадження

1.Пропозиція для впровадження:Спосіб корекції добового артеріального тиску у пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Шеремет М.Ю.

3.Джерело інформації.

Патент України на корисну модель № u 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».

4. Де впроваджено:кардіо-диспансерне відділення КУ «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради.

5.Термін впровадження:

вересень 2018 р. – січень 2019 р.

6.Загальна кількість спостережень: 35 випадків

7.Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеними в джерелі інформації: цей спосіб дозволяє досягнути підвищення ефективності контролю артеріального тиску у хворих з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії в середньому на 30%.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальна за впровадження,

завідуючакардіо-диспансерного відділення Ільчишина О.В.

«18» серпня 2018 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 В.о.головного лікаря КЗ «Татарбунарська ЦРЛ»
 Арапу І.Я.
 2019р.



Акт впровадження

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб диференційної діагностики резистентної артеріальної гіпертензії від псевдорезистентної артеріальної гіпертензії.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Міщенко Л.А., Шеремет М.Ю.

3. Джерело інформації.

Стаття – Міщенко Л.А., Матова О.О., Шеремет М.Ю., Сербенюк К.І. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небіволулу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію // Український кардіологічний журнал. 2018р. – № 6. – С. 64-70.

4. Де впроваджено: терапевтичне відділення КУ «Татарбунарська центральна районна лікарня» 68100, Одеська область, м.Татарбунари вул.Р.Гульченко,16.

5. Термін впровадження:

жовтень 2018 р. – січень 2019 р.

6. Загальна кількість спостережень: 42 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації: при додавання спіронолактону до стандартизованої потрібної антигіпертензивної терапії у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію цільовий рівень артеріального тиску вдається досягти у 49% пацієнтів, при додаванні еплеренону – у 47% пацієнтів з даною нозологією.

8. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
 завідувача терапевтичним відділенням

Табачок Н.О.

03 січня 2019р:

Клінічний лікувально-діагностичний центр
СІМЕДГРУП

ТОВ «СІМЕДГРУП»
Україна
76008 м. Івано-Франківськ
вул. Федьковича, 91 А
Індивідуальний податковий номер
Свідоцтво № 200040698 про

ЄДРПОУ 34623435
тел/ф (0342) 52 40 40
www.smg.if.ua
e-mail: info@smg.if.ua
346234309157
реєстрацію платника ПДВ



Вих. № 06-01/01-06
від "23" січня 2019 року

За місцем вимоги

Акт впровадження

- 1. Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування резистентної артеріальної гіпертензії на основі додавання до потрійної фіксованої комбінації (блокатор РААС/ тiazидний чи тiazидоподібний діуретик/ блокатор кальцієвих каналів) блокатора мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон, еплеренон).
 - 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділ гіпертонічної хвороби Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5; Шеремет М.Ю.
 - 3. Джерело інформації.**
Стаття – Міщенко Л.А., Матова О.О., Шеремет М.Ю., Сербенюк К.І. Порівняльна ефективність спіронолактону, еплеренону, небіволулу і моксонідину у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію // Український кардіологічний журнал. 2018. – № 6. – С. 64-70.
 - 4. Де впроваджено:** кардіологічному підрозділі КЛДЦ «Сімедгруп», м. Івано-Франківськ.
 - 5. Термін впровадження:**
листопад 2018 р. – січень 2019 р.
 - 6. Загальна кількість спостережень:** 32 випадки
 - 7. Ефективність впровадження відповідно критеріям, викладеним в джерелі інформації:** при додавання до стандартизованої потрійної антигіпертензивної терапії спіронолактону вдається досягти цільового рівня артеріального тиску у 49%, еплеренону - у 47% пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією.
 - 8. Зауваження, пропозиції:** немає.
- Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічного підрозділу

Судус А.В.

Директор



І.З.Остап'як