

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Клінічне значення варіабельності домашнього артеріального тиску на початковому етапі лікування хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією



**К. М. Амосова, Ю. В. Руденко**

Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — визначити вплив варіабельності домашнього артеріального тиску (АТ) на початковому етапі алгоритмізованого антигіпертензивного лікування на його ефективність у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) в умовах реальної клінічної практики.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 209 хворих із неускладненою есенціальною АГ віком від 35 до 75 років, які раніше не отримували лікування, з АТ  $\geq 160/100$  мм рт. ст., і хворих, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Покроковий алгоритм лікування передбачав від початку призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну і послідовне призначення за потреби індапаміду, спіронолактону, моксонідину або доксазозину до досягнення цільового офісного АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.). АТ визначали автоматичним осцилометричним приладом з універсальною або індивідуально підібраною манжетою: офісний — під час першого та кожного наступного візиту (через 7 днів, 1, 2, 3 і 6 міс), домашній — двічі на добу перед сніданком та перед сном протягом принаймні 7 послідовних днів перед візитом до лікаря. Варіабельність домашнього АТ визначали за величиною стандартного відхилення (SD), коефіцієнта варіації (CV) середньої величини АТ і показника «змінна, не залежна від середнього значення» (variation independent of mean (VIM)).

**Результати та обговорення.** За медіаною SD середньої величини домашнього систолічного АТ (САТ), яка становила 8,5 мм рт. ст., хворих поділили на дві групи: 104 особи із SD  $\geq 8,5$  мм рт. ст. (1-ша група) і 105 осіб із SD  $< 8,5$  мм рт. ст. (2-га група). У 1-й групі порівняно із пацієнтами 2-ї виявлено більшу частку осіб із вихідною офісною частотою серцевих скорочень (ЧСС), що перевищувала 75 за 1 хв ( $p < 0,05$ ), та вищу вихідну середню ЧСС ( $p < 0,03$ ), але менше курців та більше осіб із обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю ( $p < 0,01$ ). У хворих 1-ї групи середні величини SD, CV та VIM домашнього САТ упродовж усього терміну лікування, а SD і CV діастолічного АТ (ДАТ) — на початку дослідження та через 1, 3 і 6 міс перевищували ці показники в пацієнтів 2-ї групи. Упродовж усього періоду дослідження середні домашні САТ і ДАТ у 1-ї групі були нижчими за ці показники у 2-ї групі. На початковому етапі дослідження домашній середній АТ в пацієнтів 2-ї групи перевищував цей показник у 1-ї групі при зівставних рівнях пульсового АТ. За 6 міс лікування величина обох зазначених показників статистично значуще зменшилася в усіх хворих, проте під час 1-го, 3-го та 6-го місяця дослідження в пацієнтів 1-ї групи залишалася меншою порівняно з 2-ю групою. Частка пацієнтів із рекомендованим рівнем домашнього АТ в 1-ї групі через 1 (54,8 і 39%;  $p < 0,03$ ), 3 (72,1 і 57,1%;  $p < 0,03$ ) та 6 (75 і 61%;  $p < 0,05$ ) міс лікування була статистично значуще більшою порівняно з кількістю таких хворих у 2-ї групі.

**Висновки.** Висока варіабельність домашнього АТ у хворих із неускладненою АГ через 7 днів після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється з виразнішим зниженням домашнього АТ, більшою частотою досягнення його рекомендованого рівня та меншою частотою маскованої неконтрольованої гіпертензії через 6 міс покрової алгоритмізованої терапії. Висока варіабельність домашнього АТ у хворих з неускладненою АГ через 7 днів після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється зі зниженням частоти маскованої неконтрольованої гіпертензії серед хворих із цільовим офісним АТ протягом 6 міс покрової алгоритмізованої

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри  
01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, Ю. В. Руденко, 2016

терапії. Також висока варіабельність домашнього АТ у хворих із неускладненою АГ через 7 діб після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється з меншою величиною сурогатних індексів судинної жорсткості, а саме пульсового й середнього АТ, протягом 6 міс покровокової алгоритмізованої терапії.

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

Попри визнання артеріальної гіпертензії (АГ) одним із найважливіших чинників ризику захворюваності та смертності від серцево-судинних причин і наявність потужних можливостей її медикаментозної корекції, контроль артеріального тиску (АТ) у світі залишається незадовільним [18]. Особливо низька ефективність лікування АГ у країнах з низьким рівнем валового національного продукту [19]. За даними вітчизняних епідеміологічних досліджень, не більше ніж у 20% українських пацієнтів із підвищеним АТ його рівень відповідає цільовим значенням [2].

Одним із перспективних шляхів збільшення ефективності антигіпертензивного лікування вважають широке впровадження у клінічну практику, крім вимірювання офісного АТ, цільовий рівень якого залишається основною терапевтичною метою лікування АГ, його самостійного моніторингу в домашніх умовах [18]. Залучення пацієнтів до контролю за величиною власного АТ збільшує їх прихильність до лікування, позитивно впливає на його результати і на прогноз хворих з АГ [5]. Інформація стосовно позаофісної величини АТ дає змогу вчасно виявляти серед пацієнтів, яким призначено антигіпертензивну терапію, осіб із маскованою неконтрольованою гіпертензією (МНГ) та гіпертензією «білого халата» (ГБХ). Додатковою перевагою, що надає домашній моніторинг АТ, стає можливість завдяки численним щоденним вимірюванням визначати й оцінювати варіабельність АТ.

Висока довгострокова варіабельність АТ (офісного — між візитами до лікаря) та середньострокова (домашнього — від дня до дня) асоціюється з ураженням органів-мішеней, зростанням серцево-судинного ризику та ризику інсульту, що, імовірно, робить її перспективною терапевтичною метою антигіпертензивного лікування [11, 13, 26]. Однак результати досліджень щодо можливості медикаментозної корекції, зокрема, варіабельності домашнього АТ неоднозначні. Різні дослідники повідомляють як про позитивний вплив монотерапії та комбінованого антигіпертензивного лікування на показники варіабельності домашнього АТ, так і про відсутність будь-якого ефекту [17, 20, 34]. Отже, існує нагальна потреба визначення клінічного значення варіабельності домашнього АТ та впливу на неї різних режимів антигіпертензивного лікування.

У нашому дослідженні з метою досягнення адекватного контролю АТ в максимальній кількості хворих здійснено спробу об'єднати організаційні заходи щодо підвищення прихильності пацієн-

тів до лікування, зокрема самостійне вимірювання АТ у домашніх умовах, із простим алгоритмом призначення антигіпертензивних засобів, першим кроком якого стала фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну.

**Мета роботи** — визначити вплив варіабельності домашнього артеріального тиску на початковому етапі алгоритмізованого антигіпертензивного лікування на його ефективність у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією в умовах реальної клінічної практики.

## Матеріали і методи

До участі у відкритому проспективному дослідженні 54 амбулаторних кардіологи лікувальних установ м. Києва впродовж березня — травня 2012 р. залучили 501 хворого із неускладненою есенціальною АГ віком від 35 до 75 років (у середньому  $58,0 \pm 9,4$  року). У дослідження залучали осіб із есенціальною АГ, яку раніше не лікували, з АТ понад 160/100 мм рт.ст., та осіб, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ більше 140/90 мм рт.ст., котрі надали письмову поінформовану згоду на участь. Докладні дані щодо протоколу дослідження та критеріїв незалучення в нього опубліковані раніше [1].

Наступні візити після початкового проводили через 7 діб, 1, 2, 3 і 6 міс.

Під час першого візиту всім хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну («Бі-Престаріум», «Серв'є», Франція) у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (перший крок). Покровоковий уніфікований алгоритм лікування передбачав у разі недосягнення алгоритму лікування передбачав у разі недосягнення цільового офісного АТ (< 140/90 мм рт.ст.) на подальших візитах підвищення дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну до максимально переносної (другий крок) і послідовне призначення за необхідності індапаміду («Арифонуретард», «Серв'є», Франція) 1,5 мг на добу (третій крок), спіронолактону 50 мг на добу (четвертий крок), моксонідину в дозі від 0,2 до 0,6 мг на добу або доксазину 4—8 мг на добу (п'ятий крок) до досягнення цільового рівня офісного АТ. Пацієнтам зі стабільною стенокардією напруження I—II функціонального класу (ФК), яким до залучення в дослідження було призначено антиангінальну терапію β-адреноблокаторами здебільшого в дозі, що не перевищувала 50% від максимально рекомендованої, їх не відміняли. Усі пацієнти продо-

вжували або починали прийом ацетилсаліцилової кислоти і статинів. Під час кожного з візитів лікарі оцінювали скарги хворого, переносність терапії та регулярність прийому призначених препаратів.

Офісний АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС) лікар визначав тричі під час першого та двічі під час кожного наступного візиту за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою, яка давала змогу підібрати її розмір за окружністю плеча пацієнта. Вимірювання проводили із двохвилинними інтервалами, після 5 хв відпочинку, в положенні пацієнта сидячи, на руці з вищим рівнем АТ відповідно до рекомендацій, що діяли на той час [15]. Величину офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ визначали як середнє з усіх вимірювань.

У домашніх умовах хворі самостійно вимірювали АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для використання в домашніх умовах, упродовж 5–7 послідовних діб перед кожним візитом до лікаря та фіксували результати вимірювань у щоденнику [7]. Хворим рекомендували визначати АТ двічі на добу — до сніданку та перед сном, і щоразу здійснювати бажано три, але не менше ніж два вимірювання з інтервалом не менше ніж 2 хв. Пульсовий АТ (ПАТ) визначали як середнє від різниці між САТ і ДАТ кожного вимірювання, середній АТ — за формулою [25]:

$$\text{Середній АТ} = \text{ДАТ} + \frac{1}{3} (\text{САТ} - \text{ДАТ}). \quad (1)$$

Контрольовану гіпертензію (КГ) констатували за величини офісного АТ < 140/90 мм рт.ст. і домашнього АТ < 135/85 мм рт.ст., ГБХ — за офісного САТ  $\geq$  140 мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq$  90 мм рт.ст. і домашнього АТ < 135/85 мм рт.ст., МНГ — за офісного АТ < 140/90 мм рт.ст. і домашнього САТ  $\geq$  135 мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq$  85 мм рт.ст., неконтрольовану гіпертензію (НГ) — за офісного САТ  $\geq$  140 мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq$  90 мм рт.ст. і домашнього САТ  $\geq$  135 мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq$  85 мм рт.ст. [18].

Для оцінки варіабельності домашнього САТ і ДАТ використовували стандартне відхилення (SD) та коефіцієнт варіації (CV) середньої величини домашнього АТ.

Оскільки між величиною SD домашнього САТ і середньою величиною домашнього САТ у популяції пацієнтів, залучених у дослідження, було виявлено слабку, але статистично значущу кореляцію ( $r = 0,14$ ;  $p < 0,05$ ), то ми також визначали варіабельність домашнього САТ за даними показника variation independent of mean (VIM), незалежного від величини АТ, який розраховували згідно з методикою Р. М. Rothwell та співавторів [26]. Кое-

фіцієнт кореляції Пірсона між середньою величиною домашнього ДАТ і його SD становив 0,08 ( $p > 0,05$ ), отже, VIM для оцінки варіабельності домашнього ДАТ не визначали.

У хворих, які до залучення в дослідження отримували антигіпертензивну терапію, під час першого візиту та у всіх хворих під час шостого оцінювали прихильність до лікування за допомогою анкети (X. Girerd та співавт., 2001) [9].

Категорійні змінні наведено як кількість випадків і частка, кількісні — у вигляді  $M \pm SD$ . Для порівняння категорійних змінних використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний і непарний t-критерій Стьюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці — непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна—Уїтні та Колмогорова — Смірнова — для незалежних сукупностей.

## Результати

Вплив алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на зміни домашнього АТ та його варіабельність аналізували за даними 209 (41,7%) з 501 хворого віком у середньому ( $59,0 \pm 9,5$ ) року (90 (43,1%) чоловіків) із середніми САТ ( $164,5 \pm 14,9$ ) мм рт.ст. і ДАТ ( $95,0 \pm 10,8$ ) мм рт.ст., у яких на завершальному етапі дослідження були доступні відомості щодо вимірювань домашнього АТ — трьох уранці і трьох увечері — упродовж 7 діб перед 2-м, 3-м, 4-м, 5-м та 6-м візитами. За медіаною SD середньої величини домашнього САТ, яка становила 8,5 мм рт.ст., хворих поділили на дві групи. У 1-шу групу ввійшли 104 особи із 2SD домашнього САТ, що дорівнювало та перевищувало 8,5 мм рт.ст., у 2-гу — 105 осіб із 2SD домашнього САТ, меншим за 8,5 мм рт.ст.

Хворі двох груп були зіставними за віком, статтю, індексом маси тіла, вихідним рівнем САТ і ДАТ, глюкози крові, швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), частотою супутніх стабільної стенокардії напруження I–II ФК та цукрового діабету 2 типу (табл. 1). Проте у групі з вищою вихідною варіабельністю САТ виявлено більшу частку осіб із вихідною офісною ЧСС, що перевищувала 75 за 1 хв ( $p < 0,05$ ), і вищу вихідну середню ЧСС порівняно з пацієнтами 2-ї групи ( $p < 0,03$ ). Серед хворих 1-ї групи також було менше курців і більше осіб із обтяженою щодо серцево-судинних захворювань спадковістю ( $p < 0,01$ ).

Антигіпертензивна терапія, що її застосовували до залучення в дослідження, не відрізнялася у хворих обох груп: 17 (16,3%) пацієнтів 1-ї та 14 (13,3%) 2-ї групи не отримували медикаментозних засобів для зниження АТ, один антигіпертензивний засіб

Т а б л и ц я 1

**Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою неконтрольованою АГ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження**

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

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді M ± SD.

Різниця щодо показника у 2-й групі статистично значуща:

\* p < 0,05; \*\* p < 0,03; \*\*\* p < 0,01.

було призначено 24 (23,1 %) і 28 (26,7 %) хворим відповідно, два препарати — 42 (40,4 %) і 46 (43,8 %) хворим, три та більше — 21 (20,2 %) і 17 (16,2 %; усі p > 0,05). β-Адреноблокатори використовували із зівставною частотою в 43 (41,3 %) і 42 (40 %) пацієнтів відповідно (p > 0,05).

Показники варіабельності домашніх САТ, ДАТ і ЧСС від дня до дня під впливом алгоритмізованого антигіпертензивного лікування вірогідно зменшилися в усіх пацієнтів, зокрема SD САТ на 34,1 % — з (8,5 ± 4,2) до (5,6 ± 3,3) мм рт. ст. (p < 0,0001); CV САТ на 27,1 % — з (5,9 ± 0,0) до (4,3 ± 3,0) % (p < 0,001); САТ VIM на 35,5 % — з 9,3 ± 4,2 до 6,0 ± 4,1 (p < 0,0001); SD ДАТ на 23,6 % — з (5,5 ± 2,4) до (4,2 ± 1,8) мм рт. ст. (p < 0,01); CV ДАТ на 16,9 % — з (6,5 ± 3,0) до (5,4 ± 2,0) % (p < 0,01); SD ЧСС на 17,4 % — з (4,6 ± 2,8) до (3,8 ± 2,2) за 1 хв (p < 0,01); CV ЧСС на 15,4 % — з (6,5 ± 4,0) до (5,5 ± 3,0) % (p < 0,01). Проте у хворих 1-ї групи суттєве зниження всіх індексів варіабельності домашнього АТ і ЧСС відбулося через 1 міс, а в пацієнтів 2-ї вірогідні зміни виявлені лише через 6 міс (табл. 2).

У хворих 1-ї групи середні величини SD, CV та VIM домашнього САТ упродовж усього терміну лікування, а SD і CV ДАТ — на початку дослідження та через 1, 3 і 6 міс перевищували зазначені показники у 2-й групі. Подібні відмінності у варіабельності домашньої ЧСС між групами виявлені через 7 днів та через 1 міс лікування (див. табл. 2).

Через 6 міс покровою алгоритмізованої антигіпертензивної терапії у хворих обох груп офісний САТ знизився зі (165,3 ± 14,2) до (128,2 ± 9,1) і зі (164,2 ± 15,4) до (130,7 ± 9,8) мм рт. ст. відповідно, ДАТ — з (94,6 ± 11,4) до (77,9 ± 6,9) та з (95,0 ± 10,2) до (78,6 ± 6,2) мм рт. ст.; домашній САТ — зі (144,3 ± 16,5) до (128,8 ± 11,3) і зі (149,5 ± 17,7) до (134,1 ± 10,9) мм рт. ст., ДАТ — з (83,0 ± 10,2) до (76,9 ± 4,8) та з (87,3 ± 9,9) до (79,1 ± 8,2) мм рт. ст. (табл. 3, 4; усі p < 0,0001).

Середні величини офісних САТ і ДАТ у хворих обох груп через тиждень, 1 і 3 міс антигіпертензивної терапії статистично значуще зменшувалися порівняно з їхнім рівнем на попередньому етапі та залишалися стабільними від 3-го до 6-го місяця дослідження (див. табл. 3). Офісний АТ за його вихідним рівнем (див. табл. 1) та протягом усього дослідження був зівставним в обох групах, за винятком вищого рівня офісного САТ через 3 міс лікування в 1-й групі порівняно з 2-ю (див. табл. 3; p < 0,03 відповідно).

Динаміка середніх величин домашніх САТ і ДАТ в обох групах була подібною до змін офісного АТ (див. табл. 3, 4). Однак упродовж усього періоду дослідження середні САТ і ДАТ за даними самостійного визначення у домашніх умовах у 1-й групі були нижчими, ніж у 2-й (див. табл. 4).

На початковому етапі дослідження величина домашнього середнього АТ у пацієнтів 2-ї групи перевищувала середній АТ у 1-й групі при зівставних рівнях ПАТ. За 6 міс лікування величина обох зазначених показників вірогідно зменшилася в усіх хворих, проте під час 1-го, 3-го та 6-го місяця дослідження у групі пацієнтів із більшою варіабельністю домашнього АТ залишалася меншою порівняно з 2-ю групою (табл. 5).

Статистично значуще зниження як офісної, так і домашньої ЧСС у хворих обох груп відбулося впродовж першого місяця лікування зі збереження цього ефекту до завершення дослідження (табл. 6). Середня офісна ЧСС на початку дослідження та через 7 днів лікування перевищувала цей показник у 1-й групі (див. табл. 1, 6), проте на подальших етапах дослідження величина показника в пацієнтів обох груп була зівставною. Середня величина домашньої ЧСС в обох групах не відрізнялася на всіх етапах лікування.

Через 6 місяців покровою алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового рівня офісного АТ було досягнуто в 180 (86,1 %) пацієнтів. Частка таких хворих була зівставною в обох групах упродовж усього періоду спостереження.



Т а б л и ц я 2

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

Показник	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	p
<b>7-ма доба</b>			
SD САТ, мм рт. ст.	11,7 ± 3,5	5,6 ± 2,0	< 0,001
SD ДАТ, мм рт. ст.	6,7 ± 2,3	4,4 ± 1,9	< 0,001
SD ЧСС, за 1 хв	5,1 ± 2,5	4,2 ± 3,0	< 0,001
CV САТ, %	8,2 ± 2,5	3,9 ± 1,5	< 0,001
CV ДАТ, %	8,1 ± 2,8	5,1 ± 2,4	< 0,001
CV ЧСС, %	7,2 ± 3,4	5,8 ± 3,7	< 0,001
VIM САТ	13,0 ± 4,8	5,9 ± 3,2	< 0,001
<b>Через 1 місяць</b>			
SD САТ, мм рт. ст.	8,3 ± 4,7*	5,6 ± 2,8	< 0,001
SD ДАТ, мм рт. ст.	5,4 ± 2,7*	4,1 ± 1,8	< 0,01
SD ЧСС, за 1 хв	4,6 ± 2,0**	4,1 ± 2,4	< 0,01
CV САТ, %	6,3 ± 3,3*	4,1 ± 2,0	< 0,001
CV ДАТ, %	6,9 ± 3,3**	5,1 ± 2,3	< 0,01
CV ЧСС, %	6,6 ± 2,7**	5,7 ± 3,4	< 0,01
VIM САТ	9,2 ± 4,7**	5,6 ± 3,0	< 0,001
<b>Через 3 місяці</b>			
SD САТ, мм рт. ст.	7,3 ± 3,6	5,4 ± 2,7	< 0,01
SD ДАТ, мм рт. ст.	4,5 ± 2,0	3,9 ± 1,7	< 0,03
SD ЧСС, за 1 хв	3,9 ± 2,2	3,8 ± 2,6	> 0,05
CV САТ, %	5,7 ± 2,8	4,1 ± 2,1	< 0,01
CV ДАТ, %	6,0 ± 2,7	5,0 ± 2,4	< 0,02
CV ЧСС, %	5,7 ± 3,2	5,5 ± 4,0	> 0,05
VIM САТ	8,0 ± 4,2	5,4 ± 3,2	< 0,001
<b>Через 6 місяців</b>			
SD САТ, мм рт. ст.	6,3 ± 3,3*	4,7 ± 2,5***	< 0,02
SD ДАТ, мм рт. ст.	4,4 ± 1,8*	3,8 ± 1,7****	< 0,03
SD ЧСС, за 1 хв	3,7 ± 1,9*	3,8 ± 2,1****	> 0,05
CV САТ, %	4,9 ± 2,8*	3,6 ± 1,9**	< 0,02
CV ДАТ, %	5,8 ± 2,5*	4,8 ± 2,1**	< 0,04
CV ЧСС, %	5,3 ± 2,8*	5,1 ± 3,0**	> 0,05
VIM САТ	7,1 ± 4,5*	4,7 ± 3,1**	< 0,01

Різниця щодо значення показника на 7-му добу лікування статистично значуща: \* p < 0,0001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,02; \*\*\*\* p < 0,05.

Т а б л и ц я 3

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

АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	p
<b>Початок дослідження</b>			
САТ	165,3 ± 14,2	164,2 ± 15,4	> 0,05
ДАТ	94,6 ± 11,4	95,0 ± 10,2	> 0,05
<b>7-ма доба</b>			
САТ	148,6 ± 17,9*	152,0 ± 17,2**	> 0,05
ДАТ	86,2 ± 10,4	88,7 ± 10,2	> 0,05
<b>Через 1 місяць</b>			
САТ	138,9 ± 14,7**	141,9 ± 14,2**	> 0,05
ДАТ	81,2 ± 8,8	82,8 ± 8,2	> 0,05
<b>Через 3 місяці</b>			
САТ	129,8 ± 10,2****	133,5 ± 11,0****	< 0,03
ДАТ	77,7 ± 6,9 <sup>#</sup>	79,4 ± 7,0 <sup>#</sup>	> 0,05
<b>Через 6 місяців</b>			
САТ	128,2 ± 9,1 <sup>#</sup>	130,7 ± 9,8 <sup>#</sup>	> 0,05
ДАТ	77,9 ± 6,9 <sup>#</sup>	78,6 ± 6,2 <sup>#</sup>	> 0,05

Різниця щодо значення показника на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \* p < 0,0001; \*\* p < 0,001; \*\*\* p < 0,01.

<sup>#</sup> Різниця щодо значення показника на 7-му добу лікування статистично значуща: p < 0,0001.

Т а б л и ц я 4

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

АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	p
<b>7-ма доба</b>			
САТ	144,3 ± 16,5	149,5 ± 17,7	< 0,02
ДАТ	83,0 ± 10,2	87,3 ± 9,9	< 0,005
<b>Через 1 місяць</b>			
САТ	132,9 ± 13,3*	140,0 ± 14,7*	< 0,01
ДАТ	78,8 ± 7,9**	81,8 ± 9,4*	< 0,03
<b>Через 3 місяці</b>			
САТ	128,1 ± 10,4 <sup>#</sup>	133,9 ± 11,7* <sup>#</sup>	< 0,002
ДАТ	76,3 ± 6,9***	79,2 ± 8,1 <sup>#</sup>	< 0,01
<b>Через 6 місяців</b>			
САТ	128,8 ± 11,3 <sup>#</sup>	134,1 ± 10,9 <sup>#</sup>	< 0,01
ДАТ	76,9 ± 4,8 <sup>#</sup>	79,1 ± 8,2 <sup>#</sup>	< 0,02

Різниця щодо значення показника на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01.

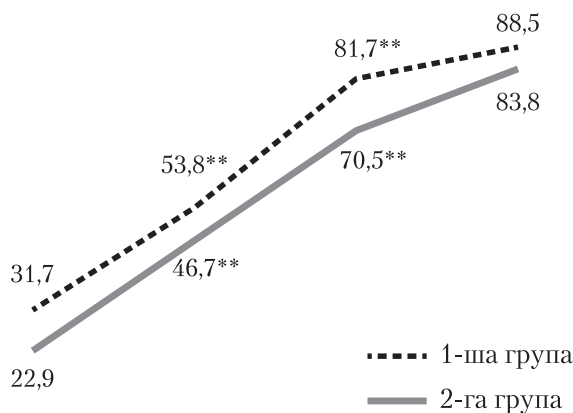
<sup>#</sup> Різниця щодо значення показника на 7-му добу лікування статистично значуща: p < 0,0001.

Т а б л и ц я 5

Динаміка середніх величин домашнього ПАТ і середнього АТ за 6 міс лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	Р
<b>7-ма доба</b>			
ПАТ	61,3 ± 12,5	62,3 ± 13,5	> 0,05
Середній АТ	103,5 ± 11,2	108,0 ± 11,4	< 0,01
<b>Через 1 місяць</b>			
ПАТ	54,2 ± 11,2*	58,2 ± 11,5***	< 0,03
Середній АТ	96,8 ± 8,5*	101,2 ± 10,1**	< 0,001
<b>Через 3 місяці</b>			
ПАТ	51,9 ± 10,1#	54,7 ± 9,5***	< 0,009
Середній АТ	93,6 ± 6,8****	97,4 ± 8,3***	< 0,008
<b>Через 6 місяців</b>			
ПАТ	50,3 ± 9,4#	53,6 ± 8,2#	< 0,008
Середній АТ	92,6 ± 6,3#	96,5 ± 8,0#	< 0,002

Різниця щодо значення показника на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.  
Різниця щодо значення показника на 7-му добу лікування статистично значуща: # p < 0,0001.



Різниця щодо частки хворих із цільовим рівнем офісного АТ у цій само групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \* p < 0,03; \*\* p < 0,01.

Різниця щодо частки хворих із цільовим рівнем офісного АТ у цій само групі на 7-му добу лікування статистично значуща: # p < 0,0001.

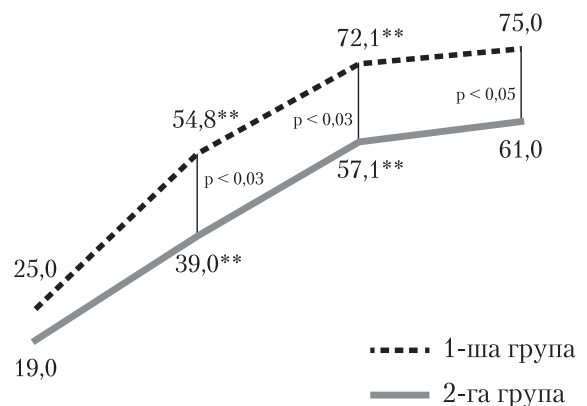
**Рис. 1.** Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Т а б л и ц я 6

Динаміка середніх величин офісної і домашньої ЧСС за 6 міс лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження

ЧСС, за 1 хв	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	Р
<b>7-ма доба</b>			
Офісна	72,5 ± 8,6*	74,6 ± 8,2	> 0,05
Домашня	71,8 ± 8,8	72,2 ± 7,8	> 0,05
<b>Через 1 місяць</b>			
Офісна	70,6 ± 8,0	72,2 ± 7,5	> 0,05
Домашня	70,3 ± 8,3#	71,0 ± 6,9#	> 0,05
<b>Через 3 місяці</b>			
Офісна	70,6 ± 6,2	70,7 ± 6,9	> 0,05
Домашня	69,0 ± 6,6##	70,3 ± 6,1##	> 0,05
<b>Через 6 місяців</b>			
Офісна	70,3 ± 6,9	70,7 ± 7,2	> 0,05
Домашня	70,1 ± 6,3	70,4 ± 6,0	> 0,05

Різниця щодо значення показника у 2-й групі статистично значуща: \* p < 0,04.  
Різниця щодо значення показника на 7-му добу лікування статистично значуща: # p < 0,04; ## p < 0,01.



Різниця щодо частки хворих із домашнім АТ менше 135/85 мм рт. ст. у цій само групі на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \* p < 0,03; \*\* p < 0,01.

Різниця щодо частки хворих із домашнім АТ менше 135/85 мм рт. ст. у цій само групі на 7-му добу лікування статистично значуща: # p < 0,0001.

**Рис. 2.** Частка хворих із домашнім АТ менше 135/85 мм рт. ст. залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження

Вона статистично значуще зросла порівняно з такою на 7-му добу дослідження і на завершальному його етапі становила у 1-й і 2-й групах 88,5 та 83,8% відповідно (рис. 1). Частка пацієнтів із рекомендованим рівнем домашнього АТ наприкінці дослідження загалом становила 67,9%, проте в 1-й групі через 1 міс (54,8 і 39%;  $p < 0,03$ ), 3 міс (72,1 і 57,1%;  $p < 0,03$ ) та 6 міс (75 і 61%;  $p < 0,05$ ) лікування вона була статистично значуще більшою порівняно з 2-ю групою (рис. 2).

Кількість хворих із КГ статистично значуще зросла в обох групах, проте через 3 і 6 міс лікування у 1-й групі вона перевищувала кількість таких хворих у 2-й групі ( $p < 0,03$ ). Частка пацієнтів із МНГ через 7 діб, 1, 2 і 3 міс серед пацієнтів з більшою вихідною варіабельністю домашнього АТ виявлялася меншою порівняно із часткою таких пацієнтів серед хворих 2-ї групи (табл. 7).

Через 6 міс лікування в групі з меншою варіабельністю АТ за даними перших 7 діб лікування частка осіб із МНГ, як від загальної кількості хворих, так і від пацієнтів із контрольованим офісним АТ, була більшою, ніж у 1-й групі (див. табл. 7; табл. 8;  $p < 0,03$ ).

Слід також зауважити, що у 2-й групі частота виявлення МНГ серед осіб із цільовим рівнем офісного АТ суттєво не змінювалася впродовж усього дослідження, тимчасом як у 1-й групі вона статистично значуще зменшилася з 54,5 до 18,5% на завершальному етапі дослідження (див. табл. 8;  $p < 0,001$ ).

На початковому етапі дослідження антигіпертензивна терапія пацієнтів обох груп суттєво не відрізнялася (табл. 9). Проте через 3 і 6 міс частота призначення третього медикаментозного засобу та середня кількість препаратів, що їх застосовували для лікування пацієнтів, у 2-й групі були більшими, ніж у 1-й (див. табл. 9;  $p < 0,01$ ).

Частка хворих із високим і помірним рівнем прихильності статистично значуще зросла за 6 міс дослідження і виявилася зіставною в обох групах на початковому і завершальному етапах дослідження (табл. 10).

Таблиця 7

**Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного й рекомендованого рівня домашнього АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження**

Контроль АТ	1-ша група (n = 104)	2-га група (n = 105)	P
<b>7-ма доба</b>			
КГ	15 (14,4%)	15 (14,3%)	> 0,05
МНГ	18 (17,3%)	9 (8,6%)	> 0,05
ГБХ	11 (10,6%)	5 (4,8%)	> 0,05
НГ	60 (57,7%)	76 (72,4%)	< 0,03
<b>Через 1 місяць</b>			
КГ	40 (38,5%)*	33 (31,4%)**	> 0,05
МНГ	16 (15,4%)	16 (15,2%)	> 0,05
ГБХ	17 (16,3%)	8 (7,6%)	> 0,05
НГ	31 (29,8%)*	48 (45,7%)	< 0,02
<b>Через 3 місяці</b>			
КГ	71 (68,3%)**	56 (53,3%)	< 0,03
МНГ	14 (13,5%)	18 (17,1%)	> 0,05
ГБХ	4 (3,8%)	4 (3,8%)	> 0,05
НГ	15 (14,4%)	27 (25,7%)	< 0,05
<b>Через 6 місяців</b>			
КГ	75 (72,1%)*	57 (54,3%)*	< 0,01
МНГ	17 (16,3%)	31 (29,5%)**	< 0,03
ГБХ	3 (2,9%)	7 (6,7%)	> 0,05
НГ	9 (8,7%)*	10 (9,5%)*	> 0,05

Різниця щодо значення показника на попередньому етапі дослідження статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Різниця щодо показника в цій само групі на 7-му добу лікування статистично значуща: #  $p < 0,0001$ ; ##  $p < 0,001$ .

Таблиця 8

**Частка хворих із маскованою неконтрольованою гіпертензією серед пацієнтів із цільовим рівнем офісного АТ залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження в динаміці спостереження**

Термін	1-ша група		2-га група	
	Хворі з цільовим офісним АТ	МНГ	Хворі з цільовим офісним АТ	МНГ
7 діб	33	18 (54,5%)	24	9 (37,5%)
1 місяць	56	16 (28,6%)**	49	16 (32,7%)
3 місяці	85	14 (16,5%)*	74	18 (24,3%)
6 місяців	92	17 (18,5%)*	88	31 (35,2%)

Різниця щодо частки хворих із МНГ у 2-й групі статистично значуща: \*  $p < 0,03$ .

Різниця щодо частки хворих із МНГ через 7 діб лікування в цій само групі статистично значуща: #  $p < 0,001$ ; ##  $p < 0,03$ .

Т а б л и ц я 9

**Динаміка призначення антигіпертензивних засобів залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження**

Термін	Показник	1-ша група	2-га група
7 діб	5/5 мг	44 (42,3%)	51 (48,6%)
	5/10–10/5 мг	38 (36,5%)	34 (32,4%)
	10/10 мг	22 (21,2%)	20 (19,0%)
1 місяць	Два препарати (фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну)	88 (84,6%)	89 (84,8%)
	Фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну 10/10 мг	34 (32,7%)	30 (28,6%)
	Три препарати	15 (14,4%)	15 (14,3%)
	Чотири і більше препаратів	1 (1,0%)	1 (1,0%)
	Середня кількість призначених препаратів	2,16 ± 0,40	2,16 ± 0,39
3 місяці	Два препарати (фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну)	85 (81,7%)*	59 (56,2%)
	Фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну 10/10 мг	41 (39,4%)	49 (46,7%)
	Три препарати	12 (11,5%)*	37 (35,2%)
	Чотири і більше препаратів	7 (6,7%)	9 (8,6%)
	Середня кількість призначених препаратів	2,28 ± 0,66*	2,54 ± 0,71
6 місяців	Два препарати (фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну)	82 (78,8%)*	56 (53,3%)
	Фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну 10/10 мг	39 (37,5%)	50 (47,6%)
	Три препарати	14 (13,5%)*	35 (33,3%)
	Чотири і більше препаратів	8 (7,7%)	14 (13,3%)
	Середня кількість призначених препаратів	2,31 ± 0,69*	2,61 ± 0,77

Різниця щодо показника у 2-й групі статистично значуща: \*  $p < 0,01$ .

Т а б л и ц я 10

**Динаміка змін прихильності хворих до лікування залежно від варіабельності домашнього САТ на початковому етапі дослідження**

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	Початок дослідження (n = 87)	Закінчення дослідження (n = 104)	Початок дослідження (n = 91)	Закінчення дослідження (n = 105)
Висока	21 (24,1%)	47 (45,2%)**	17 (18,7%)	58 (55,2%)*
Помірна	24 (27,6%)	51 (49,0%)**	28 (30,8%)	38 (36,2%)
Низька	42 (48,3%)	6 (5,8%)*	46 (50,5%)	9 (8,6%)*

Різниця щодо вихідного рівня прихильності статистично значуща: \*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## Обговорення

Незважаючи на те, що більшість експертів визнають прогностичну і клінічну важливість феномену середньострокової варіабельності АТ, погляди на можливість її оцінки за даними самостійного домашнього моніторингу АТ та корекції за допомогою традиційної антигіпертензивної терапії досить суперечливі. Так, групи дослідників на чолі з А. J. S. Webb (2011, 2014) та Y. Matsui (2012) доводять ефективність деяких антигіпертензивних препаратів щодо зниження варіабельності домашнього АТ від дня до дня [20, 33, 34]. G. Mancía та співавтори (2015) за результатами багатоцентрового рандомізованого плацебоконт-

рольованого дослідження FELT стверджують, що спонтанні коливання АТ у ході лікування комбінацією лерканідипіну з еналаприлом упродовж 10 тижнів не були пов'язані з дією медикаментозних засобів, попри суттєве зниження середнього рівня тиску у хворих [17].

У нашому дослідженні вперше вивчено тривалий вплив систематичної алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну на варіабельність домашнього АТ і ЧСС у 209 хворих з неускладненою АГ в умовах реальної клінічної практики. За нашими даними, за 6 міс лікування досягнення у 180 (86,1%) пацієнтів цільового рівня офісного та



у 142 (67,9%) — рекомендованого рівня домашнього АТ асоціювалося зі статистично значущим зниженням усіх показників варіабельності домашнього АТ, зокрема середніх величин SD і CV для САТ, ДАТ і ЧСС та VIM САТ.

Проте аналіз розподілу пацієнтів за величиною SD САТ через 7 діб дослідження, упродовж яких усім хворим призначали тільки фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну, а рівні офісного та позаофісного АТ були зіставними, дав змогу встановити значущі відмінності в динаміці змін варіабельності домашнього АТ і ЧСС. У пацієнтів 2-ї групи, у яких величина цього показника на 7-му добу була меншою за 8,5 мм рт.ст., зміни варіабельності АТ і ЧСС відбувалися значно повільніше, ніж у 1-й групі, і набули статистичної значущості тільки через 6 міс. Водночас у хворих із SD домашнього САТ  $\geq 8,5$  мм рт.ст. вірогідне зменшення всіх показників варіабельності встановлено вже через 1 міс лікування. При цьому порівняльний аналіз показав, що показники варіабельності для домашніх САТ і ДАТ у хворих 1-ї групи впродовж усього періоду лікування перевищували ці показники в пацієнтів 2-ї групи.

Дані щодо суттєвих індивідуальних відмінностей у змінах варіабельності домашнього АТ під впливом антигіпертензивних засобів у хворих з АГ, які ми отримали, можуть пояснити розбіжності в результатах попередніх досліджень, зокрема FELT, оскільки варіабельність домашнього АТ у ньому оцінювали через 10 тижнів терапії, коли вірогідні зміни її показників могли відбутися не у всіх пацієнтів [14, 17]. До того ж ми не виявили відмінностей між хворими обох груп за основними демографічними і клінічними показниками, зокрема за величиною офісного та позаофісного АТ на початку дослідження та протягом його першого тижня, за винятком більшої частки курців та вищої величини офісної ЧСС у зазначені терміни у хворих із меншою варіабельністю АТ (див. табл. 1–4). Аналіз результатів дослідження FELT засвідчив, що вихідна офісна ЧСС у всіх хворих, залучених у дослідження, була досить високою і становила від  $(77,1 \pm 9,9)$  до  $(79,4 \pm 9,5)$  за 1 хв [14].

Коливання АТ залежно від терміну визначення можуть бути зумовлені різними фізіологічними чинниками. Дуже короткострокові (від одного до другого серцевого циклу) та короткострокові (впродовж 24 годин) флуктуації тиску — це, імовірно, результат взаємодії внутрішніх (вплив автономної нервової системи, артеріального барорефлексу, гуморальної регуляції) і зовнішніх та поведінкових чинників (денна активність, фази сну, положення тіла, емоційний стан людини) [21–23]. Зміни офісного АТ у хворого з АГ між візитами до лікаря (довгострокова або варіабельність АТ від візиту до візиту) певною мірою відображають адекватність контролю АТ, бо вони найбільш

залежні від впливу антигіпертензивної терапії, прихильності пацієнта до лікування, помилок у визначенні АТ [26, 31].

Питання щодо механізмів середньострокової варіабельності АТ від дня до дня за даними домашнього визначення на сьогодні залишається дискусійним. На думку деяких дослідників, вона займає проміжне положення між коротко- і довгостроковою, тому що її визначають упродовж нетривалого періоду, коли фізіологічні параметри та режим лікування залишаються незмінними; водночас вона відображає вплив щоденної активності людини [24]. За результатами нещодавнього дослідження А. J. S. Webb та P. M. Rothwell (2014), механізми варіабельності домашнього АТ від дня до дня подібні до таких, що зумовлюють коливання тиску між серцевими циклами, зокрема вплив автономної нервової системи та чутливість барорецепторів [32].

Феномен зростання варіабельності домашнього АТ у хворих, які лікують АГ, порівняно з хворими, які не отримують медикаментозного лікування, встановлено в кількох дослідженнях [3, 6, 12]. Проте даних щодо зв'язку між варіабельністю домашнього АТ на початку лікування та його результатами в літературі немає. У хворих, яких ми залучили в дослідження, медикаментозне лікування стало дуже важливим чинником, який визначав рівень варіабельності АТ, особливо на його початку, коли відбулася зміна терапії (призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну) в усіх пацієнтів. Ми вперше встановили зв'язок між величиною показників варіабельності домашнього АТ, динамікою домашніх САТ і ДАТ та досягненням їх рекомендованого рівня у хворих з неускладненою АГ у процесі антигіпертензивного лікування, що змінюється згідно з покроковим алгоритмом.

Найсуттєвішою знахідкою став той факт, що менша варіабельність АТ протягом усього дослідження асоціювалася з вищими рівнями домашнього САТ, ДАТ, ПАТ і середнього АТ та нижчою частотою досягнення рекомендованого домашнього АТ при зіставній прихильності до лікування й інтенсивнішій терапевтичній інтервенції (див. рис. 2, табл. 4, 9, 10). Тобто можна припустити, що виразніші коливання АТ протягом 7 діб після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну відображали більшу ефективність медикаментозного втручання.

На особливу увагу заслуговують гірші результати щодо зниження домашнього ПАТ у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю. ПАТ слугує значущим незалежним предиктором серцево-судинного ризику, а його збільшення — маркером зростання жорсткості артерій [30]. Вочевидь, більша судинна жорсткість — це один із чинників, що зумовлюють меншу ефективність лікування хворих 2-ї групи. Отримані нами результати не збігаються з даними

інших дослідників щодо збільшення варіабельності АТ у разі підвищення судинної жорсткості [20, 30]. Проте в єдиному дослідженні з вивчення зв'язку між змінами домашнього АТ і його варіабельності та швидкістю поширення пульсової хвилі під впливом різних антигіпертензивних засобів середня величина АТ у групах з різною кінцевою варіабельністю АТ була зіставною протягом 24 тижнів спостереження [20]. Результати, які отримали ми, свідчать про різну величину АТ впродовж усього терміну лікування у хворих з різною вихідною варіабельністю АТ і, відповідно, дають підстави припустити, що на початковому етапі антигіпертензивної терапії саме її вплив на коливання АТ визначальний. До того ж у роботі Y. Matsui та співавторів варіабельність домашнього АТ визначали тільки за даними SD. На думку експертів, для незалежної її оцінки необхідно застосовувати такі показники, як VIM, що не корелює з рівнем АТ, та CV [17, 26, 30]. Імовірним поясненням отриманих нами результатів може бути відомий факт зростання симпатoadреналової активності в перші дні призначення або інтенсифікації антигіпертензивного лікування, зумовлений активацією артеріального барорефлексу у відповідь на зниження АТ, яке, своєю чергою, спричиняє зростання варіабельності АТ [16]. Логічно припустити, що в пацієнтів з вищою вихідною активністю симпатoadреналової системи, свідченням якої слугує більша вихідна ЧСС у хворих 2-ї групи, таке зростання було менш виражене. Наші дані дають змогу стверджувати можливість зв'язку між вищою варіабельністю АТ у перші 7 днів після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну та значнішою ефективністю терапевтичної інтервенції за 6 міс алгоритмізованого лікування.

Наші результати можуть частково пояснити розбіжності в результатах досліджень щодо прогностичного значення варіабельності домашнього АТ. Так, за даними популяційних Ohasama study та Finn-Home study, варіабельність домашнього АТ була незалежним від рівня АТ предиктором ризику інсульту, загальної смертності та смерті від серцево-судинних причин [11, 13]. Водночас бельгійські дослідники на чолі з R. Schutte спростовують такі висновки [3]. У зазначені дослідження залучали осіб із загальною популяцією з АГ або без неї без урахування особливостей застосування антигіпертензивних засобів та ефективності контролю офісного та позаофісного АТ. Наші дані свідчать, що оцінка показників варіабельності потребує врахування не тільки їх абсолютної величини, а й багатьох чинників, що можуть на неї вплинути, зокрема факту призначення антигіпертензивної терапії та часу, що минув після її зміни. Такі висновки узгоджуються з думкою дослідників на чолі з K. Asayama, згідно з якою нові показники варіабельності АТ не мали прогностичної

цінності щодо серцево-судинного ризику саме в пацієнтів з АГ, котрі отримували лікування [27].

Домашній моніторинг АТ дає змогу діагностувати феномен МНГ, що, за даними літератури, притаманний принаймні 30–40 % пацієнтам, які отримують антигіпертензивне лікування, та асоціюється з більшим серцево-судинним ризиком порівняно з нормотензивним станом, тобто відповідністю величин офісного і позаофісного АТ рекомендованим рівням [28, 29]. Дані щодо взаємозв'язків між варіабельністю АТ та МНГ дуже обмежені. Так, С. Sacciolati та співавтори повідомляють про зростання величини показників варіабельності домашнього АТ в осіб похилого віку ( $\geq 73$  роки) із МНГ, що встановлена за даними моніторингу домашнього АТ, порівняно з особами з контрольованим офісним і домашнім АТ [6]. У нашому дослідженні менша вихідна варіабельність домашнього АТ асоціювалася з більшою кількістю випадків МНГ на його завершальному етапі. Привертає увагу те, що її частота серед пацієнтів із цільовим офісним АТ в групі з більшою вихідною варіабельністю АТ упродовж 6 міс алгоритмізованого лікування статистично значуще зменшилася, тимчасом як у 2-й групі не змінилася. На відміну від дослідження С. Sacciolati та співавторів, у яке залучали осіб похилого віку з АГ або без неї із загальної популяції, наші пацієнти були віком менше 75 років. А за даними літератури, старший вік асоціюється з більшою варіабельністю АТ [8, 10].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що самостійне вимірювання АТ у домашніх умовах не тільки дає змогу здійснювати ретельніший контроль за його рівнем та ефективністю лікування АГ, а і є прийнятним методом визначення варіабельності АТ. Наші дані також продемонстрували, що гетерогенність цього феномену у хворих з АГ на тлі призначення антигіпертензивного лікування заслуговує на особливу увагу дослідників.

## Висновки

Висока варіабельність домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією через 7 днів після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється з виразнішим зниженням домашнього артеріального тиску, більшою частотою досягнення його рекомендованого рівня та меншою частотою маскованої неконтрольованої гіпертензії через 6 міс покрової алгоритмізованої терапії.

Висока варіабельність домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією через 7 днів після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється зі зниженням частоти маскованої неконтрольованої гіпертензії серед хво-

рих із цільовим офісним артеріальним тиском протягом 6 міс покровою алгоритмізованою терапією.

Висока варіабельність домашнього артеріального тиску у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією через 7 діб після призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну порівняно з її низьким рівнем асоціюється з меншою величиною сурогатних індексів судинної жорсткості, а саме пульсового й середнього артеріального тиску, протягом 6 міс покровою алгоритмізованою терапією.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., Ю. Р.; написання тексту, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — Ю. Р., редагування тексту — К. А.*

## Література

- Амосова К. М., Руденко Ю. В., Рокита О. І. та ін. Ефективність уніфікованого покровою алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ // Серце і судини. — 2014. — № 1. — С. 34–46.
- Горбась І. М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 2. — С. 21–26.
- Asayama K., Kikuya M., Schutte R. et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama // Hypertension. — 2013. — Vol. 61. — P. 61–69.
- Asayama K., Wei F-F., Liu Y-P. et al. Does blood pressure variability contribute to risk stratification? Methodological issues and a review of outcome studies based on home blood pressure // Hypertension Research. — 2015. — Vol. 38. — P. 97–101.
- Breaux-Shropshire T. L., Judd E., Vucovich L. A. et al. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes // Integrated Blood Pressure Control. — 2015. — Vol. 8. — P. 43–49.
- Cacciolati C., Tzourio C., Hanon O. Blood pressure variability in elderly persons with white-coat and masked hypertension compared to those with normotension and sustained hypertension // Am. J. Hypertens. — 2013. — Vol. 26. — P. 367–372.
- Cuckson A. C., Reinders A., Shabeeh H., Shennan A. H. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol // Blood Press. Monit. — 2002. — Vol. 7. — P. 319–324.
- Fukuji M., Ushigome E., Tanaka M. et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes // Hypertens. Res. — 2013. — Vol. 36. — P. 219–225.
- Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilization dans un service specialise // Press. Med. — 2001. — Vol. 30. — P. 1044–1048.
- Johansson J. K., Niiranen T. J., Puukka P. J., Jula A. M. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study // J. Hypertens. — 2010. — Vol. 28. — P. 1836–1845.
- Johansson J. K., Niiranen T. J., Puukka P. J., Jula A. M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study // Hypertension. — 2012. — Vol. 59. — P. 212–218.
- Kato T., Kikuya M., Ohkubo T. et al. Factors associated with day-by-day variability of self-measured blood pressure at home: the Ohasama study // Am. J. Hypertens. — 2010. — Vol. 23. — P. 980–986.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study // Hypertension. — 2008. — Vol. 52. — P. 1045–1050.
- Mancia G., Cocab A., Chazova I. et al. Effects on office and home blood pressure of the lercanidipine-enalapril combination in patients with Stage 2 hypertension: a European randomized, controlled clinical trial // J. Hypertens. — 2014. — Vol. 32. — P. 1700–1707.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
- Mancia G., Grassi G. The Autonomic Nervous System and Hypertension // Circ. Res. — 2014. — Vol. 114. — P. 1804–1814.
- Mancia G., Ombonibi S., Chazova I. et al. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database // J. Hypertens. — 2016. — Vol. 34. — P. 139–148.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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) // J. Hypertens. — 2013. — Vol. 31. — P. 1281–1357.
- Mangat B. K., Campbell N., Mohan S. et al. Resources for Blood Pressure Screening Programs in Low Resource Settings: A Guide From the World Hypertension League // J. Clin. Hypertens. — 2015. — Vol. 17. — P. 418–420.
- Matsui Y., O'Rourke M. F. et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study // Hypertension. — 2012. — Vol. 59. — P. 1132–1138.
- Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K. et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 168–172.
- Parati G., di Rienzo M., Bertinieri G. et al. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans // Hypertension. — 1988. — Vol. 12. — P. 214–222.
- Parati G., Saul J. P., Di Rienzo M., Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 1276–1286.
- Parati G., Bilo G. Calcium Antagonist Added to Angiotensin Receptor Blocker: A Recipe for Reducing Blood Pressure Variability? Evidence From Day-by-Day Home Blood Pressure Monitoring // Hypertension. — 2012. — Vol. 59. — P. 1091–1093.
- Parati G., Stergiou G. S., Asmar R. et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 1505–1530.
- Rothwell P. M., Howard S. C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 895–905.
- Schutte R., Thijs L., Liu Y. P. et al. Within-subject blood pressure level — not variability — predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population // Hypertension. — 2012. — Vol. 60. — P. 1138–1147.
- Stergiou G. S., Asayama K., Thijs L. et al. Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome // Hypertension. — 2014. — Vol. 63. — P. 675–682.
- Tientcheu D., Ayers C., Das S. R. et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2015. — Vol. 66. — P. 2159–2169.
- Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L. et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness A Scientific Statement From the American Heart Association // Hypertension. — 2015. — Vol. 66. — P. 698–722.

31. Webb A.J.S., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375. — P. 906–915.
32. Webb A.J.S., Rothwell P.M. Physiological Correlates of Beat-to-Beat, Ambulatory, and Day-to-Day Home Blood Pressure Variability After Transient Ischemic Attack or Minor Stroke // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 533–538.
33. Webb A.J.S., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — P. 2860–2865.
34. Webb A.J.S., Wilson M., Lovett N. et al. Response of Day-to-Day Home Blood Pressure Variability by Antihypertensive Drug Class After Transient Ischemic Attack or Nondisabling Stroke // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 2967–2973.

## Клиническое значение вариабельности домашнего артериального давления на начальном этапе лечения больных с неосложненной артериальной гипертензией

Е. Н. Амосова, Ю. В. Руденко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — определить влияние вариабельности домашнего артериального давления (АД) на начальном этапе алгоритмизированного антигипертензивного лечения на его эффективность у больных с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) в условиях реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В исследование включили 209 больных с неосложненной эссенциальной АГ в возрасте от 35 до 75 лет, ранее не получавших лечение, с АД  $\geq 160/100$  мм рт.ст., и получавших антигипертензивную терапию, с АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. Пошаговый алгоритм лечения предусматривал изначально назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина и последовательное назначение в случае необходимости индапамида, спиронолактона, моксонидина или доксазозина до достижения целевого офисного АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.). АД определяли автоматическим осциллометрическим прибором с универсальной или индивидуально подобранной манжетой: офисное — во время первого и каждого последующего визита (через 7 суток, 1, 2, 3 и 6 месяцев), домашнее — дважды в сутки перед завтраком и перед сном в течение по крайней мере 7 последовательных суток перед визитом к врачу. Вариабельность домашнего АД определяли по величине стандартного отклонения (SD), коэффициента вариации (CV) средней величины АД и показателя «переменная, независимая от среднего значения» (variation independent of mean (VIM)).

**Результаты и обсуждение.** По медиане SD средней величины домашнего систолического артериального давления (САД), которая составила 8,5 мм рт.ст., больных разделили на две группы: 104 человека с  $SD \geq 8,5$  мм рт.ст. (1-я группа) и 105 человек с  $SD < 8,5$  мм рт.ст. (2-я группа). В 1-й группе по сравнению с 2-й выявлено большее количество лиц с исходной офисной частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 75 в 1 мин ( $p < 0,05$ ) и более высокую исходную среднюю ЧСС ( $p < 0,03$ ), но меньше курильщиков и больше лиц с отягощенной в отношении сердечно-сосудистых заболеваний наследственностью ( $p < 0,01$ ). У больных 1-й группы средние величины SD, CV и VIM домашнего САД в течение всего срока лечения, а SD и CV диастолического АД (ДАД) — в начале исследования и через 1, 3 и 6 месяцев превышали таковые во 2-й группе. В течение всего периода исследования средние домашние САД и ДАД в 1-й группе были ниже, чем во 2-й. На начальном этапе исследования величина домашнего среднего АД у пациентов 2-й группы превышала таковую в 1-й при сопоставимых уровнях пульсового АД. За 6 месяцев лечения величина обоих показателей статистически значимо уменьшилась у всех больных, однако во время 1-го, 3-го и 6-го месяца исследования у пациентов 1-й группы оставалась меньшей, чем во 2-й группе. Доля пациентов с рекомендованным уровнем домашнего АД в 1-й группе через 1 (54,8 и 39%;  $p < 0,03$ ), 3 (72,1 и 57,1%;  $p < 0,03$ ) и 6 (75 и 61%;  $p < 0,05$ ) месяцев лечения была статистически значимо больше по сравнению с количеством таких больных во 2-й группе.

**Выводы.** Высокая вариабельность домашнего АД у больных с неосложненной АГ через 7 суток после назначения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина по сравнению с ее низким уровнем ассоциируется с более отчетливым снижением домашнего АД, большей частотой достижения его рекомендуемого уровня и меньшей частотой маскированной неконтролируемой гипертензии через 6 месяцев пошаговой алгоритмизированной терапии. Высокая вариабельность домашнего АД у больных с неосложненной АГ через 7 суток после назначения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина по сравнению с ее низким уровнем ассоциируется со снижением частоты маскированной неконтролируемой гипертензии среди больных с целевым офисным АД в течение 6 месяцев пошаговой алгоритмизированной терапии. Высокая вариабельность домашнего АД у больных с неосложненной АГ через 7 суток после назначения фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина по сравнению с ее низким уровнем ассоциируется с меньшей величиной суррогатных индексов сосудистой жесткости, а именно пульсового и среднего АД, в течение 6 месяцев пошаговой алгоритмизированной терапии.

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



## Clinical significance of home blood pressure variability at an early stage of treatment of patients with uncomplicated arterial hypertension

K. M. Amosova, Yu. V. Rudenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The aim** – to determine the influence of the variability of home blood pressure (BP) on the effectiveness of algorithmic antihypertensive treatment in the initial stage in patients with uncomplicated arterial hypertension (AH) in clinical practice.

**Materials and methods.** The study involved 209 patients with uncomplicated essential AH aged 35 to 75 years including those who had not received treatment before (with BP  $\geq$  160/100 mm Hg) and those who had previously received antihypertensive therapy (with BP  $\geq$  140/90 mm Hg). Step by step treatment algorithm implied initial prescription of a fixed combination of perindopril and amlodipine and, if necessary, subsequent prescription of indapamide, spironolactone, moxonidine or doxazosin to achieve the target office blood pressure ( $<$  140/90 mm Hg). BP was measured automatically using oscillometry instrument with a universal or individually selected cuff: office BP – during the first and each subsequent visit (in 7 days, and in 1, 2, 3, 6 months), home BP – twice a day (before breakfast and before bedtime for at least 7 consecutive days before the visit to the doctor). Variability of home blood pressure was measured by the standard deviation (SD), coefficient of variation (CV) of average BP value and the variation independent of mean (VIM).

**Results and discussion.** According to median of SD of average value of home systolic blood pressure (SBP) which equaled 8.5 mmHg, the patients were divided into two groups: 104 people with SD  $\geq$  8.5 mmHg (I group) and 105 people with SD  $<$  8.5 mmHg (II group). I group included a greater number of persons with an initial office heart rate (HR) of more than 75 per 1 min ( $p <$  0.05) and a higher initial average HR ( $p <$  0.03) but fewer smokers and more persons burdened with regard to cardiovascular disease heredity ( $p <$  0.01) than II group. Patients of I group had higher average values of SD, CV and VIM of home SBP during the whole course of treatment, and SD and CV of diastolic BP (DBP) at baseline and in 1, 3 and 6 months than those of II group. Throughout the study period, the average home SBP and DBP in I group were lower than in II group. At the initial stage of the study, the average value of home BP in II group exceeded that in I group at comparable levels of pulse pressure. For the 6 months of treatment, the value of both of these indicators was significantly decreased in all patients, but during the 1st, 3rd and 6th months of the study, this value in I group remained smaller than in II group. The proportion of patients with the recommended level of home blood pressure in I group in 1 (54.8 and 39%;  $p <$  0.03), 3 (72.1 and 57.1%;  $p <$  0.03) and 6 (75 and 61%;  $p <$  0.05) months of treatment was significantly greater compared with that in II group.

**Conclusions.** High variability of home BP in patients with uncomplicated AH in 7 days after prescription of the fixed combination of perindopril and amlodipine is associated with a more pronounced decline in home BP, greater frequency of achievement of its recommended level and less frequently of masked uncontrolled hypertension in 6 months of stepwise algorithmic therapy. High variability of home BP in patients with uncomplicated AH in 7 days after administration of a fixed combination of perindopril and amlodipine, compared to its low level, is associated with a reduction in the frequency of masked uncontrolled hypertension among patients with target office BP during 6 months of stepwise algorithmic treatment. High variability of home BP in patients with uncomplicated AH in 7 days after administration of a fixed combination of perindopril and amlodipine, compared to its low level, is associated with a lower value of surrogate indices of vascular stiffness, namely, pulse and mean arterial pressure within 6 months of stepwise algorithmic treatment.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, home blood pressure, home blood pressure variability, fixed drug combination, perindopril, amlodipine.