

# Чинники, асоційовані з маскованою неконтрольованою артеріальною гіпертензією у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Мета дослідження:** визначення частоти виявлення за допомогою домашнього вимірювання артеріального тиску (АТ) маскованої неконтрольованої артеріальної гіпертензії (МН АГ), її стійкості та чинників, що з нею асоціюються, на різних етапах алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу і амлодипіну у хворих із неускладненою АГ.

**Матеріали та методи.** До відкритого проспективного дослідження включено 501 особу віком від 35 до 75 років (середній вік – 58,0±9,5 року). З них 221 (44,1%) пацієнтів з неускладненою есенціальною АГ з АТ ≥160/100 мм рт.ст. (в осіб, які раніше не лікувалися) або ≥140/90 мм рт.ст. – у разі призначеної раніше антигіпертензивної терапії. Дизайн дослідження передбачав протягом 6 міс 6 візитів: через 7 днів, 1, 2, 3 і 6 міс. Покроковий алгоритм лікування пацієнтів передбачав призначення фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, послідовне призначення у разі потреби індапаміду-ретард, спіронолактону, моксонидину або док-казозину до досягнення цільового офісного АТ.

**Результати.** Було з'ясовано, що запропонований алгоритм лікування не тільки надає змогу за 6 міс досягти терапевтичної мети щодо цільового рівня офісного АТ у 78,9% хворих, а й на 56,8% зменшити серед них частку осіб із МН АГ.

**Заключення.** За даними домашнього визначення АТ на різних етапах антигіпертензивної терапії МН АГ притаманна 23,5–51,6% пацієнтів з контрольованим офісним АТ та персистує у подальшому не менше, ніж у третини пацієнтів. Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну дозволяє за 6 міс лікування зменшити відсоток хворих з МН АГ серед пацієнтів з цільовим офісним АТ на 56,8%.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, маскована неконтрольована гіпертензія.

Традиційно клінічні рішення щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та оцінювання антигіпертензивної терапії приймають на підставі рівня артеріального тиску (АТ), визначеного лікарем під час огляду хворого [1]. Проте офісні дані не надають вичерпної інформації щодо ефективності лікування АГ [2, 3]. На думку експертів, існує нагальна потреба впровадження у широку клінічну практику методів контролю позаофісного АТ, які дозволяють ідентифікувати групу пацієнтів з високим тиском за даними амбулаторного добового моніторингу або самостійного визначення у домашніх умовах попри офісний менший за 140/90 мм рт.ст. Цей феномен отримав назву «маскованої» АГ, або у хворих, які отримують антигіпертензивне лікування, – «маскованої неконтрольованої» (МН) АГ [4]. Відомо, що МН АГ наражає пацієнтів на ризик смерті від

серцево-судинних захворювань, особливо у випадках, коли і офісний, і домашній АТ перевищують рекомендовані рівні [5]. У разі неналежного лікування або його відсутності АГ може перетворитися на неконтрольовану АГ [6, 7].

У пацієнтів із контрольованим, завдяки антигіпертензивному лікуванню, офісним АТ, МН АГ є досить поширеним явищем та становить від 30% до 40% [5, 8–10]. Для порівняння, у тому ж дослідженні масковану гіпертензію у нелікованих пацієнтів діагностували відповідно у 18,8% та 29,3% випадків. Також встановлено вищий рівень серцево-судинного ризику в осіб із МН АГ порівняно із хворими з оптимальним, завдяки медикаментозній терапії, контролем офісного і позаофісного АТ [5].

Тому дуже важливо оцінити стійкість МН АГ у разі тривалої антигіпертензивної терапії та визначити чинники, що з нею пов'язані. Однак більшість досліджень, результати яких на сьогодні опубліковані, присвячені феномену маскованої гіпертензії на стадії первинної діагностики АГ і лише поодинокі – МН АГ у пацієнтів, котрі лікуються [9].

**Мета дослідження:** визначення частоти виявлення маскованої неконтрольованої АГ, її стійкості та чинників, що з нею асоціюються, на різних етапах алгоритмізованого антигіпертензивного лікування у хворих із неускладненою АГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До відкритого проспективного дослідження включено 501 особу віком від 35 до 75 років (середній вік – 58,0±9,5 року). З них 221 (44,1%) пацієнт з неускладненою есенціальною АГ з АТ ≥160/100 мм рт.ст. (в осіб, які раніше не лікувалися) або ≥140/90 мм рт.ст. – у разі призначеної раніше антигіпертензивної терапії. У дослідженні не брали участь пацієнти з інфарктом міокарда або порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, хронічною хворобою нирок. Докладні дані щодо протоколу дослідження, критеріїв незалучення до нього та лікарняних закладах, у яких обстежували пацієнтів, були опубліковані раніше [11].

Офісний АТ лікарі визначали автоматичним приладом Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Для самостійного вимірювання АТ усі хворі застосовували осцилометричні автоматичні прилади Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, що сертифіковані для використання у домашніх умовах. Пацієнту надавали усні та письмові інструкції щодо самостійного вимірювання АТ, який вони визначали не менше ніж двічі на день перед сніданком та перед сном протягом тижня перед візитом до лікаря із фіксацією результатів вимірювань у щоденнику відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії [12].

Цільовим рівнем офісного АТ вважали 140/90 мм рт.ст., рекомендованим рівнем домашнього АТ – 135/85 мм рт.ст. [1, 12].

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів, n=456

Показник	Величина показника
Середній вік, років	57,7±9,6
Чоловіків	198 (43,4%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> у тому числі <25 кг/м <sup>2</sup> 25-29,9 кг/м <sup>2</sup> ≥30 кг/м <sup>2</sup>	30,3±4,4 48 (10,5%) 201 (44,1%) 207 (45,4%)
Вихідний офісний САТ, мм рт.ст.	165,6±13,8
Вихідний офісний ДАТ, мм рт.ст.	96,8±9,7
Вихідна офісна ЧСС у спокої, за 1 хв	75,1±9,8
Стабільна стенокардія напруження I-II ФК	131 (28,7%)
Цукровий діабет 2-го типу	76 (16,7%)
Спадковість, обтяжена щодо серцево-судинних хвороб	152 (33,3%)
Пацієнти, що курять, n (%)	88 (19,3%)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,0±1,2
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/ (хв/1,73 м <sup>2</sup> )	96,1±25,9
АГ, що виявлена вперше	85 (18,6%)

Фенотипи АГ визначали за наступними критеріями:

- контрольовану АГ – у разі величини офісного АТ <140/90 мм рт.ст. та домашнього АТ <135/85 мм рт.ст.;
- АГ «білого халату» – офісного систолічного АТ (САТ) ≥140 мм рт.ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥90 мм рт.ст. та домашнього АТ <135/85 мм рт.ст.;
- МН АГ – офісного АТ <140/90 мм рт.ст. та домашнього САТ ≥135 мм рт.ст. та/або ДАТ ≥85 мм рт.ст.;
- неконтрольовану АГ – офісного САТ ≥140 мм рт.ст. та/або ДАТ ≥90 мм рт.ст. та домашнього САТ ≥135 мм рт.ст. та/або ДАТ ≥85 мм рт.ст. [1, 12].

На першому візиті після відміни попередньої антигіпертензивної терапії, якщо таку було призначено (за виключенням β-адреноблокаторів, у разі потреби, у хворих на ішемічну хворобу серця), усім хворим рекомендували фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодіпіну у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг один раз на добу за призначенням лікаря (1-й крок), аспірин та статини. На кожному з наступних візитів через 7 днів, 1, 2, 3 і 6 міс у разі недосягнення цільового офісного АТ (<140/90 мм рт.ст.) відповідно до покрокового уніфікованого алгоритму лікування збільшували дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодіпіну до максимальної переносимості (2-й крок) та, за потребою, послідовно призначали індапамід-ретард 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон 25 мг 2 рази на добу (4-й крок), моксонидин 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин 4–8 мг на добу (5-й крок).

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Для порівняння категорійних змінних використовували  $\chi^2$  тест. Для визначення вірогідності відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних вибірки використовували парний та 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.

Для вивчення незалежної асоціації між МН АГ та низкою клінічних параметрів застосовували багатовимірний лінійний регресійний аналіз. Незалежні змінні включали до багатфакторної моделі у разі встановлення одномірної асоціації між розглянутими змінними шляхом визначення коефіцієнту кореляції Пірсона та за наявності даних попередніх досліджень

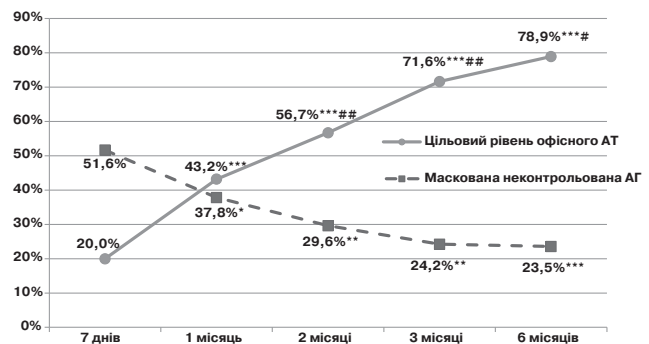
щодо зв'язку між зазначеними чинниками та маскованою АГ [10, 13]. Значення  $P < 0,05$  розглядали як статистично значущі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати даних офісного АТ 501 пацієнта були доступні через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 місяців лікування у 479 (95,6%), у 458 (91,4%), у 455 (90,8%), у 456 (91%) та у 443 (88,4%) осіб відповідно. Цільового рівня офісного АТ було досягнуто у 96 (20%), у 197 (43%), у 261 (57,4%), у 325 (71,3%) та у 355 (80,1%) пацієнтів відповідно.

Дані офісного і домашнього АТ через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 міс лікування були доступні у 456 (91%), у 447 (89,2%), у 441 (88%), у 444 (88,6%) та у 436 (87%) пацієнтів. Дані щодо клінічної та демографічної характеристики пацієнтів наведено у табл. 1. Цільовий рівень офісного АТ через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 міс було досягнуто у 91 (20%), у 193 (43,2%), у 250 (56,7%), у 318 (71,6%) та у 344 (78,9%) випадків відповідно (малюнок).

Із загальної кількості пацієнтів з цільовим офісним АТ через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 міс контрольовану АГ діагностували



### Частка пацієнтів з цільовим офісним АТ та з МН АГ у динаміці спостереження

Примітка: різниця щодо частки пацієнтів через 7 днів лікування статистично значуща: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ . Різниця щодо частки пацієнтів на попередньому етапі лікування статистично значуща: # –  $p < 0,01$ ; ## –  $p < 0,001$ . Різниця щодо частки пацієнтів через 1 міс лікування статистично значуща: § –  $p < 0,01$ .

Офісний АТ у пацієнтів з МН та контрольованою АГ у різні періоди дослідження

Період дослідження	МН АГ	Контрольована АГ	р
САТ, мм рт.ст.			
7 днів	132,7±6,9	126,5±8,2	<0,01
1 міс	133,3±5,4	127,7±7,3	<0,001
2 міс	132,8±5,2	126,8±7,2	<0,001
3 міс	133,2±5,2	126,5±6,8	<0,001
6 міс	132,3±6,3	126,4±6,3	<0,001
ДАТ, мм рт.ст.			
7 днів	79,3±6,9	77,9±6,0	<0,01
1 міс	79,4±6,9	77,0±5,8	<0,001
2 міс	80,1±6,4	76,6±5,9	<0,001
3 міс	80,8±5,2	76,4±6,2	<0,001
6 міс	81,0±5,9	76,4±5,3	<0,001

Таблиця 3

Частка пацієнтів з офісним САТ ≥130 мм рт.ст. та ДАТ ≥85 мм рт.ст. у пацієнтів з МН та контрольованою АГ у різні періоди дослідження

Період дослідження	МН АГ		Контрольована АГ		р
	Абс. число	%	Абс. число	%	
САТ ≥130 мм рт.ст.					
7 днів	47	35 (74,5%)	44	17 (38,6%)	<0,01
1 міс	73	61 (83,6%)	120	58 (48,3%)	<0,001
2 міс	74	58 (78,4%)	176	84 (47,7%)	<0,001
3 міс	77	60 (77,9%)	241	94 (39,0%)	<0,001
6 міс	81	57 (70,4%)	263	108(41,1%)	<0,001
ДАТ ≥85 мм рт.ст.					
7 днів	47	12 (25,5%)	44	5 (11,4%)	>0,05
1 міс	73	19 (26,0%)	120	6 (5,0%)	<0,001
2 міс	74	20 (27,0%)	176	10 (5,7%)	<0,001
3 міс	77	21 (27,3%)	241	14 (5,8%)	<0,001
6 міс	81	27 (33,3%)	263	17 (6,5%)	<0,001

Примітка: Абс. число – кількість пацієнтів із МН та контрольованою АГ у зазначений період дослідження.

Таблиця 4

Розподіл пацієнтів за фенотипами АГ у разі наявності МН АГ на попередньому етапі лікування

Період дослідження	Абс. число	Контрольована АГ	МН АГ	АГ «білого халату»	Неконтрольована АГ
1 місяць	45	26 (57,8%)	11 (24,4%)	1 (2,2%)	7 (15,6%)
2 місяці	70	32 (45,7%)	23 (32,9%)	3 (4,3%)	12 (17,1%)
3 місяці	72	39 (54,2%)	27 (37,5%)	1 (1,4%)	5 (6,9%)
6 місяців	74	34 (45,9%)	27 (36,5%)	2 (2,7%)	11 (14,9%)
Усього	261	131 (50,2%)	88 (33,7%)	7 (2,7%)	35 (13,4%)

Примітка: Абс. число – кількість пацієнтів з МН АГ на попередньому етапі лікування, відомості щодо офісного і домашнього АТ яких були наявні у зазначений період дослідження.

у 44 (48,4%), у 120 (62,2%), у 176 (70,4%), у 241 (75,8%) та у 263 (76,5%), а МН АГ – у 47 (51,6%), у 73 (37,8%), у 74 (29,6%), у 77 (24,2%) та у 81 (23,5%) відповідно, що складало відповідно 10,3%, 16,3% (р<0,05 порівняно з часткою пацієнтів із МН АГ через 7 днів лікування), 16,8%, 17,3% та 18,6% (р<0,01 порівняно з часткою пацієнтів із МН АГ через 7 днів лікування) від загального числа пацієнтів у зазначені періоди дослідження.

На всіх етапах дослідження АГ середні величини офісних САТ і ДАТ у пацієнтів з МН перевищували показ-

ники пацієнтів з контрольованою АГ (табл. 2). Кількість осіб з офісними САТ понад 130 мм рт.ст. та ДАТ понад 85 мм рт.ст. через 7 днів, 1 та 2 міс лікування серед пацієнтів з його цільовим рівнем складала відповідно 52 (57,1%), 119 (61,7%), 142 (56,8%). На етапі 3-го та 6-го місяців дослідження вона зменшилась порівняно з даними 1-го місяця відповідно до 154 (48,4%) та 165 (48%); усі р<0,01, однак протягом усього періоду спостереження при МН АГ залишалась більшою, ніж у пацієнтів з контрольованою АГ (табл. 3).

Слід зауважити, що попри той факт, що абсолютна

Кореляційний та множинний регресійний аналіз чинників, що асоціюються з МН АГ на різних етапах алгоритмізованої антигіпертензивної терапії

Показник	Одновимірна лінійна модель		Багатовимірна лінійна модель*	
	г	Р	β (стандартна похибка)	Р
<i>МН АГ через 7 днів лікування (R<sup>2</sup>=0,309)</i>				
Чоловіча стать*	0,088	0,042	0,081 (0,046)	0,04
ІМТ**	0,063	0,152	0,046 (0,005)	0,213
Куріння***	-0,033	0,450	0,035 (0,058)	0,354
Офісний САТ****	0,536	<0,0001	0,539 (0,060)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,099	0,022	0,073 (0,060)	0,046
<i>МН АГ через 1 міс лікування (R<sup>2</sup>=0,292)</i>				
Чоловіча стать*	-0,044	0,312	-0,058 (0,055)	0,152
ІМТ**	-0,030	0,487	-0,025 (0,006)	0,511
Куріння***	0,015	0,723	0,018 (0,070)	0,649
Офісний САТ****	0,525	<0,0001	0,508 (0,059)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,162	<0,0001	0,119 (0,077)	0,001
МН АГ****	0,088	0,041	0,028 (0,045)	0,465
<i>МН АГ через 2 міс лікування (R<sup>2</sup>=0,234)</i>				
Чоловіча стать*	-0,061	0,162	-0,032 (0,059)	0,441
ІМТ**	0,080	0,680	-0,047 (0,006)	0,231
Куріння***	0,040	0,352	0,533 (0,074)	0,595
Офісний САТ****	0,427	<0,0001	0,391 (0,060)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,186	<0,0001	0,139 (0,084)	<0,0001
МН АГ****	0,204	<0,0001	0,155 (0,040)	<0,0001
<i>МН АГ через 3 міс лікування (R<sup>2</sup>=0,238)</i>				
Чоловіча стать*	-0,003	0,252	0,003 (0,059)	0,946
ІМТ**	-0,090	0,039	-0,049 (0,006)	0,208
Куріння***	0,005	0,914	0,007 (0,074)	0,871
Офісний САТ****	0,425	<0,0001	0,370 (0,061)	<0,0001
Офісний ДАТ****	0,217	<0,0001	0,143 (0,089)	<0,0001
МН АГ****	0,252	<0,0001	0,171 (0,040)	<0,0001
<i>МН АГ через 6 міс лікування (R<sup>2</sup>=0,251)</i>				
Чоловіча стать*	-0,025	0,562	-0,012 (0,059)	0,765
ІМТ**	-0,068	0,119	-0,038 (0,006)	0,324
Куріння***	0,067	0,124	0,035 (0,075)	0,398
Офісний САТ****	0,384	<0,0001	0,118 (0,062)	0,003
Офісний ДАТ****	0,328	<0,0001	0,321 (0,091)	<0,0001
МН АГ****	0,235	<0,0001	0,274 (0,040)	<0,0001

Примітки: \* Стать: чоловіча – 1, жіноча – 0; \*\* ІМТ:  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> – 1,  $< 30$  кг/м<sup>2</sup> – 0; \*\*\* Куріння: так – 1, ні – 0; \*\*\*\* Офісний САТ на тому самому етапі лікування  $\geq 130$  мм рт. ст. та офісний ДАТ на тому самому етапі лікування  $\geq 85$  мм рт.ст.: так – 1, ні – 0; \*\*\*\*\* МН АГ на попередньому етапі лікування: так – 1, ні – 0; \* 3 урахування усіх зазначених у таблиці змінних.

кількість пацієнтів з МН АГ від 1-го місяця дослідження до його завершення суттєво не змінювалась, цей фенотип АГ діагностували на кожному етапі у різних пацієнтів. З метою оцінювання стійкості феномену МН АГ під впливом алгоритмізованої антигіпертензивної терапії був проведений аналіз розподілу таких пацієнтів за фенотипом АГ на наступному етапі лікування.

Усього протягом перших 3-х місяців дослідження цільовий офісний АТ у хворих було встановлено на 852 візитах, з МН АГ – на 271 (31,8%) з них. Відомості щодо офісного та домашнього АТ на наступному візиті через 1, 2, 3 та 6 міс були доступні у 45 (95,7%) з 47, у 70 (95,9%) з 73, у 72 (97,3%)

з 74 та у 74 (96,1%) з 77 пацієнтів із МН АГ відповідно, у яких частота виявлення окремих фенотипів АГ у динаміці лікування суттєво не змінювалась (табл. 4).

У разі МН АГ ще один медикаментозний засіб додавали тільки у 36 випадках, оскільки основним критерієм ефективності лікування на сьогодні є офісний АТ. З них на наступному візиті контрольовану АГ діагностували у 12 (33,3%), МН АГ – у 18 (50%), АГ «білого халату» – у 2 (5,6%), неконтрольовану АГ – у 5 (11,1%) пацієнтів.

Множинний регресійний аналіз продемонстрував, що чоловіча стать виключно через 7 днів лікування, та офісний САТ від 130 мм рт.ст. до 140 мм рт.ст. і офісний ДАТ від

85 мм рт.ст. до 90 мм рт.ст. на всіх його етапах статистично значуще асоціювались із розвитком МН АГ у пацієнтів, які отримують алгоритмізовану антигіпертензивну терапію (табл. 5). Від 2-го місяця лікування до чинників, що незалежно асоціювались із відсутністю контролю домашнього АТ, попри цільовий офісний АТ додалась МН АГ на попередньому етапі лікування.

Було встановлено статистично значуще зростання частоти МН АГ серед пацієнтів амбулаторних медичних закладів м. Києва з неускладненою АГ через 1 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії на базі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну порівняно з його рівнем на 7-й день лікування з 10,3% до 16,8% ( $p < 0,05$ ), яка у подальшому суттєво не змінилась та склала на завершальному етапі дослідження 18,6% від загального числа пацієнтів. Про схожі дані за результатами п'яти популяційних досліджень із залученням близько 6500 пацієнтів з чотирьох країн повідомляють G.S. Stergiou та співавтори (2014), які шляхом вимірювання АТ у домашніх умовах виявили МН АГ у 16% з тих, кому біло призначено лікування [10]. Дослідники також зазначають, що велика частка пацієнтів з МН АГ серед осіб із цільовим офісним АТ, що склала 41,4%, викликає «надзвичайне занепокоєння» [10]. До подібних висновків з аналізу бази даних Іспанського товариства гіпертензії дійшли J.R. Vanegas та співавтори (2014), які виявили МН АГ у 4608 (31,1%) з 14 840 пацієнтів закладів загальної практики з контрольованим офісним АТ [13]. Ще в одному дослідженні, здійсненому в Іспанії у 2011 році, зазначено, що поширеність МН АГ серед пацієнтів з контрольованим офісним АТ складала 48% [8]. S.S. Franklin та співавтори (2013), які дослідили результати добового моніторингу 1865 пацієнтів з 11 країн у базі даних IDACO, діагностували МН АГ в 30,5%, а в разі супутнього цукрового діабету – у 42,5% випадків [5]. Таким чином, у реальному житті ефективність антигіпертензивної терапії більше ніж у 40% пацієнтів з АГ треба визнати незадовільною щодо контролю домашнього АТ попри досягнення цільового рівня офісного. Було з'ясовано, що запропонований алгоритм лікування не тільки надає змогу за 6 міс досягти терапевтичної мети щодо цільового рівня офісного АТ у 78,9% хворих, а й на 56,8% зменшити серед них частку осіб із МН АГ (з 51,6% до 23,5%;  $p < 0,001$ ).

Отримані результати також свідчать про персистенцію МН АГ у значного числа пацієнтів на тлі медикаментозного лікування. Протягом усього періоду спостереження зазначений фенотип АГ зберігався майже у третині пацієнтів з тих, у кого його було діагностовано на попередньому етапі. У половині випадків він конвертувався у контрольовану, у 7–17% випадків – у неконтрольовану АГ та у 1,4–4,3% – в АГ «білого халату». Дані узгоджуються з результатами дослідження K. Karjo та співавторів (2014), за якими через 16 тиж комбінованого антигіпертензивного лікування на базі омелсартану з 2238 пацієнтів з МН АГ її знов було діагностовано за допомогою домашнього визначення АТ у 33,6%, а контрольовану, неконтрольовану АГ і АГ «білого халату» – у 45,7%, 14,2% і 6,5% випадків відповідно [14]. Однак слід зауважити, що на відміну від нашого, у зазначеному дослідженні для оцінювання позаофісного АТ застосовували тільки величину домашнього САТ вранці, а протокол визначення домашнього АТ не відповідав вимогам Європейського товариства гіпертензії щодо тривалості періоду вимірювання (2 дні замість 7 уранці та ввечері). Ми ж враховували як систолічний, так і діастолічний АТ, що визначені на підставі даних ранкових та вечірніх вимірювань, отриманих протягом 7-ми послідовних днів.

Однією з характерних особливостей, що була притаманна пацієнтам з МН АГ, був відносно високий офісний АТ, який, хоча і сягав цільового рівня, але на всіх етапах лікуван-

ня у 70–83% випадків для САТ та у 25–33% для ДАТ знаходився у межах так званого «високого нормального» ( $\geq 130$  мм рт.ст. та  $\geq 85$  мм рт.ст. відповідно). Слід також зауважити, що протягом шестимісячного терміну лікування офісні САТ і ДАТ у пацієнтів з МН АГ статистично значуще перевищували такі в осіб із контрольованою АГ. Наші висновки узгоджуються з результатами досліджень A. Andalib та співавторів (2011) [15], J. Varochiner та співавторів (2013) [16] та J. Sobrino та співавторів (2011) [11], у яких МН АГ асоціювали із граничними рівнями офісного АТ. Однак в усіх зазначених роботах фенотип АГ визначали одноразово за даними домашнього АТ або добового моніторингу у пацієнтів, які лікувались за різними протоколами згідно рішення свого лікаря. Схожу асоціацію між рівнем офісного АТ та частотою виявлення маскованої гіпертензії в осіб, яким не призначено антигіпертензивну терапію, встановили K. Asayama та співавтори у мета-аналізі (2014). За даними цього аналізу частка пацієнтів із таким фенотипом АГ серед нелікованих пацієнтів з оптимальним, нормальним та високим нормальним офісним АТ складала відповідно 5,0%, 18,4% та 30,3% [17]. Наше дослідження продемонструвало, що зв'язок між відносно високим рівнем офісного АТ та частотою виявлення МН АГ зберігається без істотних змін протягом тривалого періоду систематичного лікування, алгоритм якого передбачав інтенсифікацію терапії тільки у разі неналежного контролю офісного АТ.

Отримані дані можуть стати аргументом на користь думки експертів, які припускають можливість зниження рекомендованої межі офісного САТ до 135 мм рт.ст. або навіть 130 мм рт.ст. у деяких категорій пацієнтів з неускладненою АГ та високим ризиком серцево-судинних подій [18–20]. До цієї категорії здебільшого й належали хворі, які взяли участь у нашому дослідженні згідно даних, опублікованих раніше [21]. Питання про необхідність обговорення актуальності діючих критеріїв ефективності антигіпертензивного лікування постало після оприлюднення результатів рандомізованого контрольованого відкритого дослідження SPRINT (2015), за якими зниження САТ нижче 140 мм рт.ст. у хворих на АГ без супутнього цукрового діабету надає змогу покращити прогноз щодо розвитку серцево-судинних подій але, у разі зниження нижче 120 мм рт.ст. спричинює зростання небажаних побічних ефектів лікування [22]. З цього приводу голова освітнього комітету Європейського товариства гіпертензії G. Mancini на конгресі Європейського товариства кардіології (2016) висловив думку, що для певних груп пацієнтів з АГ оптимальний рівень офісного АТ – 120–135 мм рт.ст. [18]. З огляду на результати дослідження SPRINT та дані мета-аналізу C. Thomopoulos та співавторів (2016) [23] голова Європейського товариства гіпертензії E.A. Rosei також закликає до дискусії щодо діючих на сьогодні терапевтичних підходів антигіпертензивного лікування та до ініціювання нових досліджень, спрямованих на виявлення контингенту хворих, які б могли мати додаткові переваги від більш інтенсивного зниження АТ [19]. Можна припустити, що особи із персистенцією МН АГ на тлі антигіпертензивної терапії, ймовірно, і є однією з таких груп хворих, оскільки саме МН АГ на попередньому етапі лікування та величина офісного САТ понад 130 рт.ст. і ДАТ понад 85 рт.ст. за даними багатофакторного регресійного аналізу були детермінантами повторного виявлення цього фенотипу АГ у нашому дослідженні.

Включення інших чинників, що за даними попередніх досліджень асоціювались із маскованою або МН АГ [9, 13] у багатовимірну лінійну модель, дозволило виявити зв'язок між чоловічою статтю та МН АГ у разі виявлення останньої на початковому етапі лікування (7-й день), що збігається з результатами інших науковців [9, 13, 15]. Про-

те такой связок был отсутним у подальшому. Нами також не було встановлено впливу інших чинників серцево-судинного ризику, таких, як діабет, ожиріння та куріння на якість контролю домашнього АТ у пацієнтів з цільовим рівнем офісного на відміну від даних іспанського дослідження з вивчення поширення МН АГ та її предикторів [13]. Про схожі з нашими результати аналізу чинників, що асоціюються із МН АГ, а саме: відсутність попереднього серцево-судинного захворювання та граничні рівні офісного АТ, повідомляють J. Sobrino та співавтори [8]. Слід зауважити, що у жодній з цих робіт не проводили систематичне багаторазове визначення позаофісного АТ та чинників, що на нього впливали, на подальших етапах лікування, на відміну від нашого дослідження. Не знайдену нами асоціацію між ожирінням та МН АГ можна пояснити тим, що у переважній більшості наших пацієнтів величина ІМТ, яка в середньому дорівнювала  $30,3 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, перевищувала 25, а у 45% з них – 30 кг/м<sup>2</sup>.

Таким чином, традиційне спостереження за пацієнтами з АГ тільки на підставі даних офісного вимірювання АТ зумовлює занадто оптимістичне оцінювання ефективності лікуван-

ня. Вимірювання домашнього АТ, як зручний та прийнятний в клінічній практиці метод визначення позаофісного АТ надає змогу покращити контроль за результатами тривалої антигіпертензивної терапії на будь-якому її етапі.

## ВИСНОВКИ

Маскована неконтрольована артеріальна гіпертензія (МН АГ) за даними домашнього визначення артеріального тиску (АТ) на різних етапах антигіпертензивної терапії приймає 23,5–51,6% пацієнтів з контрольованим офісним АТ та персистує у подальшому не менше, ніж у третини пацієнтів.

МН АГ на початку лікування асоціюється із чоловічою статтю та офісним систолічним АТ понад 130 мм рт.ст., а в подальшому – із офісним систолічним АТ понад 130 мм рт.ст., діастолічним – понад 85 мм рт.ст. та МН АГ на попередньому етапі лікування.

Алгоритмізована антигіпертензивна терапія на базі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну дозволяє за 6 міс лікування зменшити частку пацієнтів з МН АГ серед пацієнтів з цільовим офісним АТ на 56,8%.

## Факторы, ассоциированные с маскированной неконтролируемой артериальной гипертензией у пациентов, получающих антигипертензивное лечение

К.М. Амосова, Ю. Руденко

**Цель исследования:** определение частоты выявления с помощью домашнего измерения артериального давления (АД) маскированной неконтролируемой артериальной гипертензии (МН АГ), ее устойчивости и ассоциированных с ней факторов на разных этапах алгоритмизированной антигипертензивной терапии на базе фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных с неосложненной АГ.

**Материалы и методы.** В открытое проспективное исследование включен 501 пациент в возрасте от 35 до 75 лет (средний возраст –  $58,0 \pm 9,5$  года). Из них 221 (44,1%) пациент с неосложненной эссенциальной АГ с АД  $\geq 160/100$  мм рт.ст. (у лиц, ранее не лечившихся) или  $\geq 140/90$  мм рт.ст. в случае назначенной ранее антигипертензивной терапии. Дизайн исследования предусматривал в течение 6 мес 6 визитов: через 7 дней, 1, 2, 3 и 6 мес. Пошаговый алгоритм лечения пациентов предусматривал назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, последовательное назначение в случае необходимости индапамид-ретард, спиронолактона, моксонидина или доксазозина до достижения целевого офисного АД.

**Результаты.** Было выяснено, что предложенный алгоритм лечения не только дает возможность за 6 мес достичь терапевтической цели относительно целевого уровня офисного АД у 78,9% больных, но и на 56,8% уменьшить среди них процент лиц с МН АГ.

**Заключение.** По данным домашнего определения АД на разных этапах антигипертензивной терапии МН АГ присуща 23,5–51,6% пациентов с контролируемым офисным АД и персистует в дальнейшем не менее, чем у трети пациентов. Алгоритмизированная антигипертензивная терапия на базе фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина позволяет за 6 мес лечения уменьшить процент больных с МН АГ среди пациентов с целевым офисным АД на 56,8%.

**Ключевые слова:** артериальное давление, домашнее артериальное давление, артериальная гипертензия, замаскированная неконтролируемая гипертензия.

## Factors associated with masked uncontrolled arterial hypertension in patients receiving antihypertensive treatment

К.М. Amosova, J. Rudenko

**The aim of the study:** to determine the frequency of the identify using a home blood pressure measurement (BP) masked uncontrolled arterial hypertension (MUAH), its sustainability and its associated factors at different stages algorithmization antihypertensive therapy on the basis of a fixed combination of perindopril and amlodipine in patients with uncomplicated hypertension.

**Materials and methods.** In an open prospective study were included 501 patients aged from 35 to 75 years (mean age  $58,0 \pm 9,5$  years). Of these, 221 cases (44.1%) patients with uncomplicated essential AH with AO  $\geq 160/100$  mm Hg (in individuals not previously treated) or  $\geq 140/90$  mm Hg in the case of the previously assigned antihypertensive therapy. The research design included a period of 6 months 6 visits: 7 days, 1, 2, 3 and 6 months. Step-by-step algorithm for the treatment of patients was provided for the appointment of a fixed combination of perindopril and amlodipine, consecutive appointment, if necessary, indapamide retard, spironolactone, moxonidine or doxazosin to achieve the target office BP.

**Results.** It was found that the proposed algorithm treatment not only gives the opportunity for 6 months to achieve therapeutic goals relative to the target level of office BP in 78.9% of patients, but in 56.8% decrease among them the percentage of persons with the MUAH.

**Conclusion.** According to the home definition of BP at different stages of antihypertensive therapy MUAH inherent to 23.5–51.6% of patients with controlled office AO and later persists not less than one-third of patients. Algorithmization antihypertensive therapy on the basis of a fixed combination of perindopril and amlodipine allows reducing the percentage of patients with MN of hypertension among patients with target office BP at 56.8 per cent for 6 months of treatment.

**Key words:** blood pressure, home blood pressure, arterial hypertension, masked uncontrolled hypertension.

## Сведения об авторах

Амосова Екатерина Николаевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1. E-mail: kateryna.amosova@gmail.com

Руденко Юлия Владимировна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01023, г. Киев, ул. Шелковичная, 39/1; тел.: (044) 287-20-40, (050) 584-54-23. E-mail: msjulavr@gmail.com

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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) // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
2. Keenan K., Hayen A., Neal B.C., Irwig L. Long term monitoring in patients receiving treatment to lower blood pressure: analysis of data from placebo controlled randomised controlled trial // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1492
3. Reino-González S., Pita-Fernández S., Cibirriain-Sola M. et al. Validity of clinic blood pressure compared to ambulatory monitoring in hypertensive patients in a primary care setting // *Blood Pressure*. – 2015. – Vol. 24 (2). – P. 111–118.
4. Franklin S.S., O'Brien E., Thijs L. et al. Masked Hypertension A Phenomenon of Measurement // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 65. – P. 16–20.
5. Franklin SS, Thijs L, Li Y, et al; International Database on Ambulatory blood pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Masked hypertension in diabetes mellitus: treatment implications for clinical practice // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61. – P. 964–971.
6. Sivén S.S.E., Niiranen T.J., Kantola I.M. et al. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34. – P. 54–60
7. Cacciolati C., Hanon O., Alperovitch A. et al. Risk of sustained hypertension in masked and white coat hypertension: a follow up study of an elderly community based cohort // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – P. e294-e295
8. Sobrino J, Domenech M, Camafort M, Vinyoles E, Coca A; investigadores del grupo ESTHEN [Prevalence of masked hypertension in a cohort of controlled hypertensive patients in Spain] // *Med Clin (Barc)*. – 2011. – Vol. 136 (14). – P. 607–612. [Article in Spanish]
9. Sheppard J.P., Fletcher B., Gill P. et al. Predictors of the Home-Clinic Blood Pressure Difference: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Hypertens*. – 2016. – Vol. 29 (5). – P. 614–625. doi: 10.1093/ajh/hpv157.
10. Stergiou G.S., Asayama K., Thijs L. et al. on behalf of the International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCo) Investigators Prognosis of White-Coat and Masked Hypertension International Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 675–682.
11. Амосова К.М., Руденко Ю.В., Рокита О.І., Кацитадзе І.Ю. від імені групи дослідників. Ефективність уніфікованого покрокового 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.
12. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., et al., ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. 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. 1505–1526.
13. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 3304–12.
14. Kario K., Saito I., Kushiro T. et al. Effects of Olmesartan-Based Treatment on Masked, White-Coat, Poorly Controlled, and Well-Controlled Hypertension: HONEST Study // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16. – P. 442–450.
15. Andalib A., Akhtari S., Rigal R. et al. Determinants of masked hypertension in hypertensive patients treated in a primary care setting. *Intern Med J*. – 2012. – Vol. 42 (3). – P. 260–6.
16. Barochiner J., Cuffaro P.E., Aparicio L.S. et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension // *Am J Hypertens*. – 2013. – Vol. 26 (7). – P. 872–8.
17. Asayama K., Thijs L., Brguljan-Hitij J. et al. Risk Stratification by Self-Measured Home Blood Pressure across Categories of Conventional Blood Pressure: A Participant-Level Meta-Analysis. *PLoS Med*. – 2014. – Vol. 11 (1): e1001591. doi: 10.1371/journal.pmed.1001591
18. Mancia G. Should Guidelines «SPRINT» to lower blood pressure targets? – Positioning of the topic. [http://congress.365.escardio.org/Search-Results?vgnext\\_key\\_word=SPRINT&Years=C365YEAR2016#.v8wPrpilQ2w](http://congress.365.escardio.org/Search-Results?vgnext_key_word=SPRINT&Years=C365YEAR2016#.v8wPrpilQ2w)
19. Rosei E.A. Target Blood Pressure for Treatment Should Current Recommendations Be Changed? *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – P. 263–265.
20. Weber M.A., Poulter N.R., Schutte A.E. et al. Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? A Statement From the International Society of Hypertension – A Global Perspective // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – P. 266–268.
21. Амосова К.М., Руденко Ю.В. Медико-соціальне значення відсутності ефективного контролю артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці // *Серце і судини*. – 2016. – № 1. – С. 53–63.
22. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., et al; SPRINT Research Group. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 373. – P. 2103–2116.
23. Thomopoulos C., Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. Less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials // *J Hypertens*. – 2016. – Vol. 34. – P. 613–622.

Статья поступила в редакцию 03.10.2016