

УДК 616.12-008.331.1-085+612.143

Уніфікований алгоритм антигіпертензивної терапії та контроль домашнього артеріального тиску у хворих з ймовірно резистентною артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *есенціальна артеріальна гіпертензія, резистентна артеріальна гіпертензія, периндоприл, амлодипін, прихильність до лікування*

Кількість пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), що від неї лікуються, у світі зростає, але при цьому збільшується і кількість осіб, в яких артеріальний тиск (АТ) попри лікування перевищує цільовий рівень [4]. За даними В.М. Egan та співавторів (2011), у США частка пацієнтів у системі загальної практики, яким призначення трьох та більше антигіпертензивних препаратів не забезпечує оптимального контролю АТ, зросла з 15,9 до 28 % за період з 1998 до 2008 рр. ($P < 0,001$) [7]. Ризик фатальних серцево-судинних подій та загальна смертність в осіб з неефективним антигіпертензивним лікуванням подібні до таких у хворих, яким терапію не призначали взагалі, що обумовлює нагальну потребу підвищення ефективності терапевтичного втручання [13].

Оскільки вся інформація, потрібна для встановлення істинної резистентності АГ до лікування, здебільшого не доступна, для визначення групи пацієнтів з неконтрольованим АТ, попри призначення трьох і більше медикаментозних засобів, запропоновано термін «АГ, ймовірно резистентна до лікування», який об'єднує хворих зі справжньою резистентною та псевдорезистентною АГ [7]. Причинами субоптимальних результатів лікування в останніх можуть бути погана прихильність до терапії, недостатня інтенсивність терапевтичного втручання (мала кількість медикаментозних засобів або їхнє некоректне дозування), недотримання методики

визначення АТ або застосування неналежних пристроїв для його вимірювання, а також вплив так званого ефекту «білого халату» [3, 12].

Терапевтична інерція медичних фахівців та відсутність належного комплаєнсу пацієнтів демонструють складність впровадження основних положень сучасних рекомендацій у реальну клінічну практику. Ефективним інструментом для їхнього подолання може стати уніфікування антигіпертензивного лікування шляхом створення покрокових алгоритмів призначення медикаментозних засобів [9].

Мета роботи – визначити ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування щодо досягнення цільового офісного й «нормального» ($< 135/85$ мм рт. ст.) домашнього артеріального тиску і підвищення прихильності до лікування хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою артеріальною гіпертензією порівняно з пацієнтами із зіставним рівнем артеріального тиску, котрим початково було призначено один або два антигіпертензивних засоби, в загальній амбулаторній практиці лікаря-кардіолога.

Матеріал і методи

У відкрите проспективне дослідження впродовж березня – травня 2012 р. 54 амбулаторних кардіологи лікувальних установ м. Києва залучи-

ли 501 пацієнта віком 35–75 років (у середньому $(58,0 \pm 0,4)$ року) з неускладненою есенціальною АГ, в яких АТ перевищував 160/100 мм рт. ст., якщо вони раніше не лікувалися, або 140/90 мм рт. ст. у випадку, коли хворі приймали антигіпертензивну терапію. Іншими критеріями залучення до дослідження були засвідчена лікарем здатність самостійно вимірювати АТ осцилометричним приладом та письмова поінформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями вилучення з дослідження вважали АТ, що перевищував 200/120 мм рт. ст., інфаркт міокарда та/або інсульт у анамнезі, стабільну стенокардію III–IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III–IV ФК за NYHA, цукровий діабет (ЦД) у стадії декомпенсації (фастингова глікемія вище 11 ммоль/л) або такий, що потребує застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, хронічне захворювання нирок за умови величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл / (хв \cdot 1,73 м²) за MDRD, порушення серцевого ритму (фібриляцію передсердь, шлуночкові аритмії тощо), порушення провідності (атріоventрикулярну та синоатріальну блокади) із частотою скорочень серця (ЧСС) 55 за 1 хв, захворювання клапанів серця, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії загострення, захворювання щитоподібної залози, що супроводжувалися гіпо- або гіпертиреозом, клінічно значуще порушення функції печінки (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж утричі), вагітність або лактацію, індивідуальну непереносність препаратів.

Протокол дослідження затверджено Центральною комісією з питань етики Міністерства охорони здоров'я України.

Під час першого візиту пацієнтам проводили загальноклінічне та лабораторне обстеження з визначенням ШКФ за MDRD, рівня загального холестерину, рівня глюкози крові натщесерце, зросту, маси тіла, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії та окружності плеча, а також вимірювали ЧСС та АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою. Лікар також надавав хворому усні та друковані інструкції щодо модифікації способу життя і самостійного вимірювання АТ, відповідно до сучасних рекомендацій [15, 16], та перевіряв засвоєння навичок.

АТ у домашніх умовах хворі визначали двічі на добу перед сніданком та перед сном упродовж 7 послідовних днів перед візитом до лікаря, із фіксацією результатів вимірювань у щоденни-

ку, за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованого для самостійного використання [6].

На кожному з наступних візитів (через 7, 30, 60, 90 і 180 днів) лікарі двічі вимірювали офісний АТ та ЧСС у спокої, визначали середній домашній АТ за даними щоденників, оцінювали скарги хворого, переносність призначених препаратів та регулярність їхнього прийому. У разі недосягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) на подальших візитах підвищували дозу периндоприлу й амлодипіну (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) до максимально переносної (2-й крок) і послідовно призначали індапамід ретард (арифон ретард, «Серв'є», Франція) 1,5 мг 1 раз на добу (3-й крок), спіронолактон у дозі 50 мг на добу (4-й крок), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (5-й крок).

Під час 1-го та 6-го візитів шляхом бальної оцінки відповідей на 6 запитань щодо прийому медикаментів (анкета X. Girerd та співавт., 2001) оцінювали прихильність хворих до антигіпертензивного лікування [11]. Прихильність вважали низькою за наявності 3 та більше позитивних відповідей на запитання анкети (≥ 3 бали), помірною – 1–2 позитивних відповідей (1–2 бали), високою, якщо всі відповіді були негативні (0 балів).

Первинними кінцевими точками дослідження вважали частку хворих, котрі досягли цільового рівня офісного АТ через 6 міс спостереження, та частку хворих з «нормальним» домашнім АТ (середня величина $< 135/85$ мм рт. ст.) [15], вторинною кінцевою точкою – зміни прихильності до лікування.

Для проведення статистичної обробки створено базу даних у Microsoft Excel. За допомогою пакета аналізів Microsoft Excel визначали середні величини показників. Для порівняння величин показників на етапах лікування застосовували парний двовимірний t-тест і непарний двовимірний t-тест.

Результати та їх обговорення

Із 501 хворого з неускладненою неконтрольованою АГ 94 (18,8 %) не лікувалися раніше. Серед 407 (81,2 %) пацієнтів, котрі отримували антигіпертензивну терапію впродовж принаймні одного місяця до залучення в дослідження, 122 (30 %) було призначено три і більше препа-

Таблиця 1

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

Показник	1-ша група (n=122)	2-га група (n=285)
Середній вік, роки, M±SD	60,4±8,9	58,8±8,8
Вік ≥ 60 років, n (%)	68 (55,7 %)	151 (53 %)
Чоловіки, n (%)	49 (40,2 %)	123 (43,2 %)
Жінки, n (%)	73 (59,8 %)	162 (56,8 %)
Середня ОТ, см, M±SD	98,7±13,1	97,1±12,7
ОТ у жінок > 80 см, n (%)	66 (90,4 %)	139 (85,8 %)
ОТ у чоловіків > 94 см, n (%)	34 (69,4 %)*	96 (78 %)
ІМТ, кг/м ² , M±SD	31,4±4,9*	30,3±4,6
ІМТ ≥ 30,0 кг/м ² , n (%)	66 (54,1 %)	125 (43,9 %)
Стабільна стенокардія I–II ФК, n (%)	51 (41,8 %)*	90 (31,6 %)
ЦД 2-го типу, n (%)	33 (27,1 %)**	40 (14 %)
Гіпертрофія лівого шлуночка, n (%)	103 (84,4 %)	227 (79,6 %)
АГ 3-го ступеня, n (%)	35 (28,7 %)	61 (21,4 %)
Загальний холестерин, ммоль/л, M±SD	6,1±1,3	5,9±1,2
Загальний холестерин > 4,5 ммоль/л, n (%)	108 (88,5 %)	240 (84,2 %)
Глюкоза натще, ммоль/л, M±SD	5,6±1,3*	5,2±1,0
Креатинін плазми, мкмоль/л, M±SD	90,7±15,1*	86,7±13,4
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²), M±SD	94,0±29,9	94,4±24,3
Куріння, n (%)	27 (22,1 %)	46 (16,1 %)
Обтяжений сімейний анамнез, n (%)	50 (41 %)*	79 (27,7 %)

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

ратів. Вони становили 1-шу групу хворих з ймовірно резистентною до лікування неконтрольованою АГ. У 2-гу групу увійшли 285 (70 %) пацієнтів, початкова терапія яких передбачала один або два медикаментозних засоби.

На 2-му візиті кількість пацієнтів 1-ї групи становила 116 (95,1 %), на 3-му – 112 (91,8 %), на 4-му – 111 (91 %), на 5-му – 110 (90,2 %), на 6-му – 108 (88,5 %) осіб, а хворих 2-ї групи – відповідно 281 (98,6 %), 270 (94,7 %), 262 (91,9 %), 266 (93,3 %) та 260 (91,2 %) осіб (усі $P > 0,05$).

Пацієнти обох груп були зіставними за віком, співвідношенням статей, частотою виявлення гіпертрофії лівого шлуночка, рівнем загального холестерину плазми крові та кількістю курців (усі $P > 0,05$, табл. 1). У групі осіб з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з хворими, що приймали 1–2 антигіпертензивних засоби, була більшою частка осіб, що страждали на ішемічну хворобу серця (ІХС) та мали обтяжений щодо серцево-судинних захворювань сімейний анамнез (усі $P < 0,05$; див. табл. 1). У хворих 1-ї групи, на відміну від хворих 2-ї, частіше виявляли ЦД 2-го типу ($P < 0,01$), що обумовило в них вищий середній рівень глюкози крові ($P < 0,05$, див. табл. 1). Частка хворих з ожирінням була

зіставною в обох групах ($P > 0,05$), однак пацієнти з ймовірно резистентною до лікування АГ відрізнялися більшою середньою величиною ІМТ ($P < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці між пацієнтами обох груп щодо показника ШКФ, у той час, як середній рівень креатиніну був вищим у 1-й групі ($P < 0,05$, див. табл. 1).

До залучення у дослідження 104 (85,2 %) пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ було призначено три, а 18 (14,8 %) – чотири антигіпертензивних засоби. У 28 (23 %) з них дотримано оптимального режиму лікування (≥ 3 препаратів, з них один діуретик, у дозах ≥ 50 % від максимально рекомендованої для кожного препарату). У 2-й групі монотерапію призначено 100 (35,1 %) хворим, два препарати – 185 (74,9 %).

Вихідний рівень середнього офісного та домашнього систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, а також їхні величини впродовж 6 міс спостереження в пацієнтів обох груп були зіставними (усі $P < 0,05$; табл. 2, 3). У хворих обох груп середні офісні рівні САТ і ДАТ (усі $P < 0,0001$) порівняно із їхнім початковим рівнем достовірно знизилися вже через тиждень ($P < 0,001$), а ЧСС – через місяць алгоритмізованого антигі-

Таблиця 2

Динаміка середніх величин офісного САТ, ДАТ та ЧСС за 6 міс спостереження ($M \pm SD$)

Візит	1-ша група			2-га група				
	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС за 1 хв
1 (початок дослідження)	122	166,1±14,6	97,7±10,6	74,9±10,0	285	165,9±15,0	95,0±9,9	75,2±9,9
2 (7 діб)	116	152,4±18,0***	89,5±10,4***	73,9±7,9	281	151,4±16,1***	89,1±9,9***	74,3±8,6
3 (30 діб)	112	143,2±14,6**	84,4±9,0**	71,6±7,3*°	270	142,6±14,4***	84,0±8,6***	72,1±7,6*°
4 (60 діб)	111	138,6±11,3*	82,2±8,8	70,9±6,1°	262	136,6±12,0***	82,3±8,6*	72,1±7,1°
5 (90 діб)	110	134,2±12,1*	79,6±8,9*	70,7±5,6°	266	133,2±10,3**	80,1±7,5**	71,0±6,9°
6 (180 діб)	108	132,8±9,4°°°	79,3±7,3°°°	69,8±5,4°°	260	131,2±9,7*°°°	79,8±7,0°°	70,5±6,9°°°

Примітка. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи на попередньому візиті статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця щодо величини показника у хворих тієї ж групи під час 1-го візиту статистично значуща: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$; °°° $P < 0,0001$.

Таблиця 3

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ за 6 міс спостереження ($M \pm SD$)

Візит	1-ша група (n=122)			2-га група (n=285)		
	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	п	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
2 (7 діб)	116	150,1±16,7	88,0±10,3	281	149,3±15,7	86,9±10,4
3 (30 діб)	112	139,9±14,0**	83,0±8,9**	270	139,6±14,0***	82,7±9,4***
4 (60 діб)	111	136,0±11,7*	81,1±8,3	262	134,9±11,1**	81,0±9,0*
5 (90 діб)	110	131,7±10,2**	79,2±7,9*	266	131,5±9,9*	78,3±7,6
6 (180 діб)	108	130,7±8,2°	77,7±7,7°	260	129,6±8,8*°	78,2±7,2°

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

пертензивного лікування ($P < 0,05$; див. табл. 2). Середні офісні САТ і ДАТ знижувалися на кожному візиті щодо їхньої попередньої величини протягом перших 3 міс лікування і наприкінці дослідження становили (132,8±9,4) та (131,2±9,7) мм рт. ст. і (79,3±7,3) та (79,8±7,0) мм рт. ст. відповідно у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп ($P > 0,05$).

Зміни домашнього АТ упродовж періоду дослідження були подібними до таких офісного (усі $P < 0,001$; див. табл. 3).

Хворі обох груп не відрізнялися за вихідною величиною ЧСС у спокої. За час спостереження вона достовірно зменшилася в пацієнтів з ймовірно резистентною АГ ($P < 0,01$) та у хворих, в яких початкова антигіпертензивна терапія передбачала два препарати і більше ($P < 0,0001$; див. табл. 2).

Частка хворих як із цільовим рівнем офісного, так і з «нормальним» домашнього АТ виявилася зіставною в обох групах на всіх етапах дослідження і через 6 міс лікування сягала відповідно 73,1 та 80 % і 62,1 та 63,6 % (усі $P > 0,05$; табл. 4, 5).

Одночасного контролю офісного АТ та домашнього АТ наприкінці терміну лікування вдалося досягти в 56,5 % хворих 1-ї та 58,5 %

пацієнтів 2-ї групи ($P > 0,05$). Частка хворих, в яких офісний тиск перевищував 140/90 мм рт. ст., а домашній – 135/85 мм рт. ст., становила 21,3 і 15,3 % відповідно ($P > 0,05$, табл. 6). Масковану гіпертензію та гіпертензію «білого халату» виявили в зіставній кількості пацієнтів обох груп (усі $P > 0,05$; див. табл. 6).

У групі пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування АГ частка осіб, яким задля досягнення оптимального контролю АТ лікарі призначали тільки фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну, становила 54,6 % та виявилася достовірно меншою, ніж така в пацієнтів 2-ї групи (70,9 %; $P < 0,01$). Застосування трьох та більше препаратів, навпаки, частіше – у 45,4 % випадків – потребували пацієнти 1-ї групи порівняно з хворими 2-ї (29,1 %; $P < 0,01$; табл. 7).

На завершальному етапі дослідження фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну в максимальній дозі (10/10 мг) було призначено 55,6 % пацієнтам з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з 38,1 % хворих 2-ї групи ($P < 0,01$; див. табл. 7). Слід зауважити, що в обох групах її застосовували з більшою частотою, ніж мінімальну (5/5 мг).

Таблиця 4

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

Візит	1-ша група	2-га група
2 (7 діб)	23 (19,8 %) (n=116)	52 (18,5 %) (n=281)
3 (30 діб)	42 (37,5 %)* (n=112)	115 (42,6 %)** (n=270)
4 (60 діб)	55 (49,5 %) ^o (n=111)	148 (56,3 %) ^{ooo} (n=262)
5 (90 діб)	74 (67,3 %) ^{oo} (n=110)	186 (69,9 %) ^{oooo} (n=266)
6 (180 діб)	79 (73,1 %) ^{oo} (n=108)	208 (80 %) ^{oooo} (n=260)

Примітка. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з цільовим рівнем офісного АТ на попередньому візиті статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з цільовим рівнем офісного АТ на 2-му візиті статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001; ^{ooo} P<0,0001.

Таблиця 6

Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного й «нормального» домашнього АТ через 6 міс залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Офісний АТ, мм рт. ст.	Домашній АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=108)	2-га група (n=260)
< 140/90	< 135/85	61 (56,5 %)	152 (58,5 %)
< 140/90	≥ 135/85	18 (16,7 %)	56 (21,5 %)
≥ 140/90	< 135/85	6 (5,5 %)	12 (4,6 %)
≥ 140/90	≥ 135/85	23 (21,3 %)	40 (15,3 %)

Таблиця 7

Кількість призначених медикаментозних засобів та доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на завершальному етапі дослідження, залежно від вихідного режиму антигіпертензивної терапії, n (%)

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

Примітка. ФК – фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну. Різниця щодо кількості або дози препаратів, призначених хворим 2-ї групи, статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи, яким була призначена доза фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну 5/5 мг, статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001.

До залучення в дослідження хворі обох груп не відрізнялися за рівнем прихильності до медикаментозного лікування АГ, який виявився низьким у більш ніж половини пацієнтів (див. табл. 8). Через 6 міс застосування покрокової алгоритмізованої антигіпертензивної терапії та програми підвищення прихильності до лікування частка осіб з високим та помірним рівнем комплаєнсу

Таблиця 5

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

Візит	1-ша група	2-га група
2 (7 діб)	14 (12,1 %) (n=116)	35 (12,5 %) (n=281)
3 (30 діб)	26 (23,2 %)* (n=112)	92 (34,1 %)** (n=270)
4 (60 діб)	44 (39,6 %) ^{oo} (n=111)	107 (40,7 %) ^{ooo} (n=262)
5 (90 діб)	58 (52,7 %) ^{oo} (n=110)	144 (54,1 %) ^{oooo} (n=266)
6 (180 діб)	67 (62,1 %) ^{oo} (n=108)	164 (63,1 %) ^{oooo} (n=260)

Примітка. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. на попередньому візиті статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо частки хворих тієї ж групи з рівнем домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст. на 2-му візиті статистично значуща: ^o P<0,01; ^{oo} P<0,001; ^{ooo} P<0,0001.

достовірно збільшилася в обох групах. Однак кількість хворих з його низьким рівнем в 2-й групі виявилася меншою (P<0,05; табл. 8).

У дослідженні здійснено спробу застосування спрощеного покрокового алгоритму лікування АГ на основі низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, придатного для застосування в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога, разом із коректним контролем домашнього АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу та освітньою програмою для пацієнта задля досягнення оптимального контролю АТ у максимальній кількості хворих із неконтрольованою попри призначення антигіпертензивної терапії АГ.

Аналіз антигіпертензивної терапії пацієнтів з неконтрольованою АГ, що ми залучили до дослідження, продемонстрував визначальну роль терапевтичної інерції у субоптимальних результатах лікування. Попри досить високий рівень АТ, який перевищував 180/110 мм рт. ст. у 96 (23,6 %) із 407 пацієнтів, три та більше медикаментозних засоби призначили лише 122 (30 %) із них. Оптимальною антигіпертензивну терапію можна було б вважати тільки в 23 % осіб з імовірно резистентною до лікування АГ або в 6,9 % з усіх 407 пацієнтів. Поширеність ймовірно резистент-

Таблиця 8

Динаміка прихильності хворих до лікування залежно від вихідної кількості призначених препаратів

Прихильність	1-ша група		2-га група	
	Початок дослідження (n=122)	Кінець дослідження (n=108)	Початок дослідження (n=285)	Кінець дослідження (n=260)
Висока (0 балів)	26 (21,3 %)	42 (38,9 %)*	56 (19,6 %)	130 (50 %)**
Помірна (1–2 бали)	30 (24,6 %)	53 (49,1 %)**	82(28,8 %)	115 (44,2 %)**
Низька (≥ 3 бали)	66 (54,1 %)	13 (12,2 %)**	147 (55 %)	15 (5,8 %)**

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

ної до лікування АГ серед учасників нашого дослідження збігається з даними інших досліджень, які в невеликій кількості проводили у США. За останніми даними В.М. Еган та співавторів (2013), вона становить від 28 до 30 % серед усіх пацієнтів з неконтрольованою АГ у США [8]. Серед усіх 16 927 залучених до дослідження REGARDS хворих її виявили у 16 % випадків та в 66 % пацієнтів, яким було призначено три і більше антигіпертензивних засоби [14].

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

Можна припустити, що однією з імовірних причин неефективності попередньої антигіпертензивної терапії попри призначення трьох і більше препаратів стала більша поширеність коморбідної патології, зокрема супутніх ІХС та ЦД 2-го типу, та чинників серцевого ризику в цих хворих (див. табл. 1). Наші дані узгоджуються з такими В.М. Еган та співавторів, які повідомляють про вищий ризик розвитку серцево-судин-

них захворювань, більшу частоту випадків хронічної хвороби нирок та ожиріння у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ порівняно з пацієнтами, котрих лікували 1–2 антигіпертензивними засобами [7].

Вихідна прихильність до лікування хворих з неконтрольованою АГ, залучених у дослідження, не залежала від кількості призначених антигіпертензивних засобів, як повідомляють деякі джерела літератури [5], та виявилася низькою в більш ніж 50 % осіб обох груп. Вирішальна роль у її значному зростанні на завершальному етапі, на нашу думку, належала програмі самостійного вимірювання АТ, яка є ефективним методом мотивування пацієнта до дотримання рекомендацій лікаря [1]. Ще одним чинником, котрий разом із контролем домашнього АТ дозволив досягти за 6 міс лікування високого та помірного рівня комплаєнсу в близько 90 % пацієнтів (див. табл. 8), було використання фіксованої низькодозової комбінації периндоприлу та амлодипіну [2]. Дані літератури щодо комплаєнсу у хворих з ймовірно резистентною до лікування АГ обмежені. М.Р. Ірвін та співавтори встановили його низький рівень менш ніж у 10 % цієї категорії пацієнтів як з контрольованою, так і з неконтрольованою АГ, котрі отримували систематичне лікування в межах дослідження REGARDS [14]. Такі результати збігаються з нашими даними щодо комплаєнсу хворих через 6 міс лікування (див. табл. 8). Однак аналіз вихідної прихильності до лікування хворих із ймовірно резистентною до лікування АГ у нашому дослідженні свідчить, що в реальній клінічній практиці вона низька у значно більшій їх кількості і може бути вагомою причиною неефективного контролю АТ.

Застосування домашнього вимірювання АТ разом з офісним у нашому дослідженні дозволило встановити, що на його завершальному етапі близько 5 % хворих обох груп ймовірно належали до категорії «АГ, псевдорезистентна унаслідок

ефекту білого халату», яку S.S. Franklin та співавтори (2012) запропонували для визначення групи хворих з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. та ранковим домашнім АТ $< 135/85$ мм рт. ст. за результатами метааналізу даних амбулаторного моніторингу АТ у 1593 хворих [10]. Ще однією знахідкою за результатами одночасного аналізу офісного та домашнього АТ була досить висока поширеність маскованої АГ в обох групах пацієнтів через 6 міс алгоритмізованого лікування (відповідно 16,7 та 21,5 %; $P > 0,05$).

Результати нашого дослідження свідчать, що група пацієнтів із неконтрольованою ймовірно резистентною до лікування АГ досить гетерогенна, і досягнення цільового рівня АТ в умовах амбулаторної практики для більшості з них – реальна перспектива. Однак для забезпечення терапевтичної мети такі пацієнти потребують застосування комбінованої антигіпертензивної терапії, яка часто повинна поєднувати три та більше медикаментозних засоби. Ефективними методами підвищення прихильності до лікування хворих та подолання клінічної інерції може стати алгоритмізоване лікування на основі фіксованої медикаментозної комбінації разом із самостійним контролем АТ у домашніх умовах.

Висновки

1. Застосування покрокового алгоритму лікування разом із контролем домашнього артеріального тиску через 6 міс дозволило із зівставною частотою досягти цільового офісного артеріального тиску в пацієнтів з ймовірно резистентною до лікування артеріальною гіпертензією (73,1 %) та в таких, котрі початково отримували 1 або 2 антигіпертензивних засоби (80 %), що супроводжувалося зниженням домашнього артеріального тиску до $< 135/85$ мм рт. ст. у 62,1 та 63,1 % випадків відповідно й асоціювалося з високим та помірним рівнем прихильності до лікування у 88 та 94,2 % хворих.

2. Для досягнення цільового офісного та «нормального» домашнього артеріального тиску пацієнти з ймовірно резистентною до лікування артеріальною гіпертензією порівняно з пацієнтами із зівставними вихідними рівнями артеріального тиску і прихильності до лікування, котрим до початку алгоритмізованого лікування було призначено один або два препарати, потребували застосування трьох та більше антигіпертензивних засобів на 16,3 %, а максимальної дози

фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну – на 17,6 % частіше.

Література

1. Agarwal R., Bills J. E., Hecht T.J.W., Light R.P. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension*.– 2011.– Vol. 57.– P. 29–38.
2. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed dose combinations improve medication compliance: a metaanalysis // *Am. J. Med.*– 2007.– Vol. 120.– P. 713–719.
3. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a Scientific Statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 51.– P. 1403–1419.
4. Chobanian A.V. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 361.– P. 878–887.
5. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // *Clin. Ther.*– 2001.– Vol. 23.– P. 1296–1310.
6. 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.
7. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 1046–1058.
8. Egan B.M., Zhao Y., Li J. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network // *Hypertension*.– 2013.– Vol. 62.– P. 691–697.
9. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 53.– P. 646–653.
10. Franklin S.S., Thijs L., Hansen T.W. et al., on behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population // *Hypertension*.– 2012.– Vol. 59.– P. 564–571.
11. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Assessment of compliance to antihypertensive treatment using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic // *PRESSE MED.*– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.
12. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // *Cochrane Database of Systematic Reviews*.– 2010. – Issue 3. Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
13. Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2010.– Vol. 23.– P. 38–45.
14. Irvin M.R., Shimbo D., Mann D.M. et al. Prevalence and Correlates of Low Medication Adherence in Apparent Treatment-Resistant Hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.– 2012.– Vol. 14.– P. 694–700.
15. 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. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
16. Niiranen T.J., Hanninen M.R., Johansson J. et al. Home

measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home Study // Hypertension.– 2010.– Vol. 55.– P. 1346–1351.

Надійшла 29.05.2015 р.

Унифицированный алгоритм антигипертензивной терапии и контроль домашнего артериального давления у пациентов с вероятно резистентной артериальной гипертензией в амбулаторной практике

Е.Н. Амосова, Ю.В. Руденко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Цель работы – определить эффективность упрощенного пошагового алгоритма антигипертензивного лечения для достижения целевого офисного и «нормального» (<135/85 мм рт. ст.) домашнего артериального давления (АД) и повышения приверженности к лечению больных с вероятно резистентной неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ) по сравнению с пациентами с сопоставимым уровнем АД, которым исходно было назначено один или два антигипертензивных средства в амбулаторной практике врача-кардиолога.

Материал и методы. В открытом проспективном исследовании приняли участие 407 пациентов с неосложненной неконтролируемой эссенциальной АГ, которые получали антигипертензивную терапию не менее чем в течение месяца до этого. Из них 122 (30 %) больным исходно было назначено ≥ 3 препарата (1-я группа больных с вероятно резистентной к лечению АГ, 285 (70 %) пациентам – 1 или 2 препарата (2-я группа). На 1-м визите врач определял АД с помощью стандартизованного автоматического прибора. Пациентов обеспечивали осцилометрическим автоматическим прибором и назначали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина в дозе 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг по выбору врача (1-й шаг). В течение 6 мес проводили 6 визитов. Перед каждым следующим визитом пациент 7 дней дважды в сутки самостоятельно измерял АД. В случае недостижения целевого офисного АД на следующих визитах дозу фиксированной комбинации повышали до максимально переносимой (2-й шаг) и последовательно назначали индапамид-ретард 1,5 мг 1 раз в сутки (3-й шаг), спиронолактон 50 мг в сутки (4-й шаг), моксонидин 0,2–0,6 мг в сутки или доксазозин 4–8 мг в сутки (5-й шаг). Приверженность к лечению определяли на 1-м и 6-м визитах. Эффективность терапии оценивали по количеству пациентов с уровнем офисного АД < 140/90 мм рт. ст. и домашнего АД < 135/85 мм рт. ст. через 6 мес и изменениям приверженности больных к лечению.

Результаты. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, частоте выявления гипертрофии левого желудочка, уровню общего холестерина плазмы крови, скорости клубочковой фильтрации и количеству курильщиков. У лиц 1-й группы, по сравнению с больными 2-й, была достоверно выше частота выявления ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа, отягощенного в отношении сердечно-сосудистых заболеваний семейного анамнеза ($P < 0,05$) и большой средний индекс массы тела ($P < 0,05$). Через 6 мес среднее систолическое АД ($M \pm SD$) снизилось соответственно с $(166,1 \pm 14,6)$ и $(165,9 \pm 15,0)$ до $(132,8 \pm 9,4)$ и $(131,2 \pm 9,7)$ мм рт. ст., диастолическое – с $(97,7 \pm 10,6)$ и $(95,0 \pm 9,9)$ до $(79,3 \pm 7,3)$ и $(79,8 \pm 7,0)$ мм рт. ст. (все $P < 0,0001$). Офисное АД < 140/90 мм рт. ст. было достигнуто соответственно у 73,1 и 80 % больных, что сопровождалось нормализацией домашнего АД – соответственно в 62,1 и 63,1 % случаев (все $P > 0,05$). Назначение ≥ 3 препаратов потребовалось у 45,4 и 29,2 %, максимальной дозы фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина – у 55,6 и 38,1 % больных соответственно ($P < 0,01$). Количество больных с высокой и умеренной приверженностью к лечению увеличилось соответственно с 44,9 и 48,4 % до 88 и 94,2 % ($P < 0,001$).

Выводы. Пошаговый алгоритм лечения вместе с контролем домашнего АД через 6 мес позволил с сопоставимой частотой достичь целевого офисного АД у пациентов с вероятно резистентной АГ (73,1 %) и у больных, которые исходно получали 1–2 антигипертензивных препарата (80 %), что сопровождалось снижением домашнего АД до < 135/85 мм рт. ст. соответственно в 62,1 и 63,1 % случаев и ассоциировалось с высокой и умеренной приверженностью к лечению у 88 и 94,2 % пациентов. Для достижения терапевтических целей пациентам с вероятно резистентной АГ по сравнению с пациентами с сопоставимым уровнем АД, которые до начала алгоритмизованного лечения получали один или два антигипертензивных препарата, требовали применения 3 и более антигипертензивных средств на 16,3 %, а максимальной дозы фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина – на 17,6 % чаще.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, периндоприл, амлодипин, приверженность к лечению.

The unified algorithm of antihypertensive therapy and home blood pressure control in patients with apparent treatment-resistant arterial hypertension in outpatient practice

K.M. Amosova, Yu.V. Rudenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the efficiency of a unified simplified step-by-step algorithm of antihypertensive therapy for achieving target office and «normal» home ($< 135/85$ mmHg) arterial blood pressure (ABP) in patients with apparent treatment-resistant hypertension (aTRH) and improving their adherence to treatment in general cardiology outpatient practice.

Materials and methods. An open-label prospective study involved 407 patients with uncomplicated uncontrolled essential arterial hypertension (AH) who received antihypertensive therapy at least for a month before the study. Among these, 122 (30 %) patients were initially scheduled ≥ 3 drugs (first group of patients with aTRH, 285 (70 %) patients were initially scheduled ≤ 2 drug (second group). During the first visit, the physician determined ABP; the patients were provided with automatic oscillometric devices. A fixed combination of perindopril and amlodipine was prescribed at dosages 5/5, 5/10, 10/5 or 10/10 mg at the physician's discretion (Step 1). During 7 days, the patient measured blood pressure by himself and recorded the results in the diary twice a day before each subsequent visit. In case of failure to reach the target office blood pressure, during the following visit the doctor increased the dose of perindopril/amlodipine to the maximum tolerated (Step 2) and subsequently prescribed indapamide retard 1.5 mg once daily (Step 3), spironolactone 50 mg daily (Step 4), moxonidine 0.2 – 0.6 mg or doxazosin 4–8 mg daily (Step 5). Adherence to treatment was evaluated during the first and final visits. Treatment efficacy was assessed by the number of patients who achieved the level of office blood pressure (BP) $< 140/90$ mmHg, the number of patients with home BP $< 135/85$ mmHg after 6 months of follow up and by change of adherence to the treatment.

Results and discussion. Patients in both groups were comparable by demographic and most clinical parameters. After 6 months of the treatment, mean systolic office BP (M \pm SD) in the study groups decreased from (166.1 \pm 14.6) to (132.8 \pm 9.4) mmHg and from (165.9 \pm 15.0) to (131.2 \pm 9.7) mmHg, diastolic BP – from (97.7 \pm 10.6) to (79.3 \pm 7.3) mmHg and from (95.0 \pm 9.9) to (79.8 \pm 7.0) mmHg, respectively, (all $P < 0.0001$). Target office BP was achieved in 73.1 and 80 % patients, respectively, which was accompanied by normal home BP – in 62.1 and 63.1 % cases, respectively (all $P > 0.05$). The usage of ≥ 3 drugs was needed in 45.4 and 29.2 % patients, maximum dose of perindopril/amlodipine – in 55.6 and 38.1 % of patients, respectively ($P < 0.01$). The proportion of patients with high and moderate adherence to treatment increased from 44.9 and 48.4 % to 88 and 94.2 %, respectively ($P < 0.001$).

Conclusions. The 6-months use of step-by-step treatment algorithm and home blood pressure control allowed to achieve target level of office BP with comparable frequency (73.1 and 80 %) in patients with apparent treatment-resistant hypertension and those who were initially assigned ≤ 2 drugs. Home BP decreased to $< 135/85$ mmHg in 62.1 and 63.1 % cases, respectively and was associated with high and moderate adherence to treatment in 88 and 94.2 % of patients. To achieve therapeutic goals patients with apparent treatment-resistant hypertension in comparison to those with similar levels of BP who were initially assigned ≤ 2 drugs, required use of 3 or more antihypertensive drugs by 16.3 % more, and maximum dose of the fixed combination of perindopril/amlodipine – by 17.6 % more.

Key words: essential arterial hypertension, treatment-resistant arterial hypertension, perindopril, amlodipine, adherence to treatment.