

Причини неефективності антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією в реальній амбулаторній практиці

Мета роботи – провести порівняльний аналіз клініко-демографічних даних співвідношення офісного і домашнього артеріального тиску (АТ), режимів антигіпертензивної терапії та прихильності до лікування у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ) залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ (< 140/90 мм рт. ст.) через 6 міс покрокового алгоритмізованого лікування в загальній амбулаторній практиці.

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних 443 хворих на неускладнену есенціальну АГ. Покроковий уніфікований алгоритм лікування передбачав призначення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну та, у разі недосягнення цільового рівня офісного АТ, на подальших візитах послідовне призначення, за необхідності, індапаміду-ретарду, спіронолактону, моксонідину або доксазозину. Офісний і домашній АТ вимірювали сертифікованим осцилометричним автоматичним приладом. Прихильність хворих до лікування визначали за допомогою анкети.

Результати та обговорення. Через 6 міс цільового офісного АТ досягли 355 (80,1 %) хворих (перша група), не досягли 88 (19,9 %) хворих (друга група). У другій групі було більше чоловіків ($p < 0,01$), осіб з вихідним САТ ≥ 180 мм рт. ст. ($p < 0,001$) та ЧСС ≥ 80 уд./хв ($p < 0,02$), та менше осіб, котрі не лікували АГ до залучення до дослідження ($p < 0,03$), більше середній вихідний офісний АТ ($p < 0,001$) і ЧСС ($p < 0,02$). У хворих другої групи показники офісного і домашнього АТ впродовж усього дослідження були вищими за такі в першій (усі – $p < 0,001$). На 506 із 1004 візитів, коли офісний АТ перевищував цільові значення, тобто в 50,4 % випадків, у всіх пацієнтів, або 45,4 і 58,4 % у першій та другій групах відповідно ($p < 0,01$), лікарі не приймали рішення щодо посилення терапевтичної інтервенції; 52,3 % пацієнтів з неналежним рівнем контролю АТ на момент завершення дослідження було призначено тільки фіксовану комбінацію периндоприлу і амлодипіну, однак, її максимальну дозу та чотири антигіпертензивні засоби у хворих другої групи застосовували частіше, ніж у першій. Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу достовірно зросла в пацієнтів обох груп. При порівнянні вихідній прихильності до лікування, у другій групі частка осіб з її високим рівнем була меншою, а з низьким – більшою порівняно з першою ($p < 0,01$).

Висновки. Неналежний контроль офісного АТ попри 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії у хворих з неускладненою АГ у реальній клінічній практиці асоціювався з чоловічою статтю, вищим рівнем АТ та ЧСС у спокої, більшою частотою випадків терапевтичної інерції та гіршою прихильністю до лікування.

Ключові слова:

артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, терапевтична інерція, прихильність до лікування.

Попри значне поширення артеріальної гіпертензії (АГ) у сучасному світі та небезпеку, на яку вона наражає пацієнтів, проблема контролю артеріального тиску (АТ) залишається невирішеною. За останніми даними, менш ніж у третини хворих, які отримують антигіпертензивну терапію, АТ є нижчим за 140/90 мм рт. ст., а в країнах з



**К.М. Амосова,
Ю.В. Руденко**

Національний
медичний університет
імені О.О. Богомольця,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Руденко Юлія Володимирівна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої
медицини № 2

01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1
Тел. (044) 287-20-40, (050) 584-54-23
E-mail: msjulavr@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
10 травня 2016 р.

низьким внутрішнім валовим продуктом лікування АГ є ефективним лише в близько 25 % хворих [23]. У той час як частка пацієнтів з підвищенням АТ попри призначення ≥ 3 препаратів у оптимальній дозі з включенням діуретичного засобу, тобто з гіпертензією, дійсно резистентною до лікування, у популяції хворих на АГ є досить малою і, за сучасними даними, не перевищує 10–12 % [15].

Причинами, що обумовлюють незадовільний контроль АТ, експерти вважають значну поширеність чинників ризику серед цієї популяції хворих, терапевтичну інерцію медичних працівників, застосування ними нерациональних режимів антигіпертензивного лікування, неналежне дотримання хворими лікарських рекомендацій [11, 12, 25]. Термін «терапевтична інерція», вперше запропонований Е.С. Окопнова та співавт. (2006), означає відмову від інтенсифікації медикаментозної терапії АГ, попри вищий за цільові значення рівень АТ [18]. З аналізу даних близько 50 тис. хворих, котрі перебували під спостереженням у 62 закладах загальної практики США, ця група дослідників дійшла висновку, що в разі неконтрольованого АТ лікарі збільшували дозу лікарських засобів або призначали ще один антигіпертензивний препарат лише у 13,1 % випадків [18].

Вирішенням проблеми імплементації сучасних стандартів лікування у реальну клінічну практику, які значною мірою обумовлені складністю застосування терапевтичних режимів, наведених у рекомендаціях, на думку дослідників, може стати створення алгоритмів антигіпертензивної терапії, що передбачають покрокове підвищення інтенсивності терапевтичної інтервенції в хворих, котрі не досягли цільового рівня АТ, використання фіксованих низькодозових комбінацій медикаментозних засобів, впровадження організаційних заходів, що сприяють зростанню прихильності пацієнтів до лікування, зокрема самостійного моніторингу пацієнтами АТ у домашніх умовах [5, 6, 9, 11, 13, 15].

Задля досягнення оптимального контролю АТ у максимальній кількості хворих уперше в Україні нами було здійснено спробу об'єднати низку заходів: спрощений покроковий алгоритм лікування, придатний для застосування в амбулаторній практиці лікаря-кардіолога, на базі призначення низькодозової фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, коректний домашній контроль АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу, освітню програму для пацієнта. Такий підхід виправдав себе в переважній більшості пацієнтів, залучених до дослідження, проте у певній кількості хворих попри 6 міс лікування офісний АТ

виявився вищим за рекомендований цільовий рівень [1].

Мета роботи — провести порівняльний аналіз клініко-демографічних даних, співвідношення офісного і домашнього АТ, режимів антигіпертензивної терапії та прихильності до лікування в хворих з неускладненою АГ залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) через 6 міс покрокового алгоритмізованого лікування в загальній амбулаторній практиці.

Матеріали та методи

До відкритого проспективного дослідження було залучено 537 хворих на неускладнену есенціальну АГ віком від 35 до 75 років (середній вік — $(59 \pm 9,5)$ року), що її раніше не лікували, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., і таких, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Докладні дані щодо протоколу дослідження та критеріїв незалучення до нього були опубліковані раніше [1]. Хворих залучили до дослідження та спостерігали лікарі-кардіологи амбулаторних лікарняних закладів м. Києва. Упродовж 6 міс проводили 6 візитів: через 7 днів, 1, 2, 3 і 6 міс. На першому візиті усім хворим призначили фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну («Бі-Престаріум» виробництва «Серв'є», Франція) у дозі 5/5 мг, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (крок 1). Покроковий уніфікований алгоритм лікування передбачав у разі недосягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) на подальших візитах підвищення дози фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну до максимально переносимої (крок 2) і послідовне призначення за необхідністю індапаміду-ретарду (Арифону-ретард виробництва «Серв'є», Франція) 1,5 мг на добу (крок 3), спіронолактону 50 мг на добу (крок 4), моксонідину в дозі від 0,2 до 0,6 мг на добу або доксазозину 4–8 мг на добу (крок 5) до досягнення цільового рівня офісного АТ. Пацієнтам із стабільною стенокардією напруження І–ІІ ФК, яким до залучення у дослідження було призначено антиангінальну терапію β -адреноблокаторами, здебільшого в дозі, що не перевищувала 50 % максимально рекомендованої, їх не відміняли. Усі пацієнти продовжували або починали прийом аспірину і статинів. Офісний АТ лікар визначав тричі на першому та двічі на кожному наступному візиті за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою, яка давала змогу підібрати її розмір за обводом плеча пацієнта. Величину офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ визначали, як середню з усіх вимірів.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнтів залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ на завершальному етапі дослідження

Показник	Перша група (n = 355)	Друга група (n = 88)	p
Вік ≥ 60 років	170 (47,9 %)	41 (46,6 %)	> 0,05
Середній вік, років	57,8 ± 9,7	57,8 ± 9,2	> 0,05
Чоловіки	147 (41,4 %)	55 (62,5 %)	< 0,01
Жінки	208 (58,6 %)	33 (37,5 %)	< 0,01
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	151 (42,5 %)	39 (44,3 %)	> 0,05
Середній ІМТ, кг/м ²	30,3 ± 4,4	30,5 ± 5,5	> 0,05
Вихідний САТ ≥ 180 мм рт. ст.	48 (13,5 %)	30 (34,1 %)	< 0,001
Середній вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	164,0 ± 13,3	171,8 ± 15,3	< 0,001
Середній вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,6 ± 9,2	98,8 ± 11,1	< 0,001
Вихідна ЧСС ≥ 80 уд./хв	95 (26,7 %)	34 (38,6 %)	< 0,02
Середня вихідна офісна ЧСС, уд./хв	74,5 ± 8,9	76,9 ± 11,8	< 0,02
Стенокардія напруги I–II ФК	102 (28,7 %)	28 (31,8 %)	> 0,05
ЦД 2 типу	54 (15,2 %)	19 (21,6 %)	> 0,05
ЗХС, ммоль/л	6,0 ± 1,2	5,8 ± 1,4	> 0,05
Глюкоза натще, ммоль/л	5,4 ± 1,0	5,2 ± 1,1	> 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	99,6 ± 32,7	95,8 ± 24,4	> 0,05
Куріння	68 (19,2 %)	18 (20,5 %)	> 0,05
Спадковість, обтяжена щодо серцево-судинних захворювань	121 (34,1 %)	27 (30,7 %)	> 0,05
Не лікували АГ до залучення у дослідження	69 (19,4 %)	8 (9,1 %)	< 0,03
Лікування до залучення у дослідження:			
1 препаратом	80 (22,5 %)	15 (17 %)	> 0,05
≥ 2 препаратами	206 (58,1 %)	65 (73,9 %)	< 0,01
β-адреноблокаторами	152 (42,8 %)	46 (52,3 %)	> 0,05

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

У домашніх умовах хворі самостійно визначали АТ за допомогою стандартизованого автоматичного приладу Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифікованою для використання в домашніх умовах протягом 7 послідовних днів перед кожним візитом до лікаря двічі на день до сніданку та перед сном, і фіксували результати вимірювань у щоденнику [7].

Гіпертензію «білого халата» в хворого визначали у разі офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ 90 мм рт. ст. і домашнього АТ < 135/85 мм рт. ст., масковану неконтрольовану гіпертензію — офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. та домашнього САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ 85 мм рт. ст. [15].

Прихильність хворих до лікування визначали за допомогою анкети (X. Gigerd та співавт., 2001) [10], яка передбачає бальну оцінку відповідей на 6 запитань (1 бал за кожну позитивну відповідь) щодо прийому медикаментів. За наявності 3 та більше позитивних відповідей прихильність оцінювали як низьку, 1–2 позитивних відповідей — як помірну, за відсутності позитивних відповідей — як високу.

Для порівняння категорійних змінних використовували критерій χ^2 Пірсона; для порівняння середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці — парний та

непарний t-критерій Стюдента, у разі ненормального розподілу — непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, для незалежних сукупностей — критерії Манна–Уїтні та Колмогорова–Смирнова.

Результати та обговорення

З 537 пацієнтів, залучених до дослідження, завершили його 443 (82,5 %) особи, з яких через 6 міс покровокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування цільового офісного АТ досягли 355 (80,1 %) хворих, котрі склали першу групу. До другої увійшли 88 (19,9 %) хворих з офісним АТ, що на останньому візиті до лікаря дорівнював або перевищував 140/90 мм рт. ст.

Частка пацієнтів першої та другої групи, дані яких щодо величини офісного та домашнього АТ були доступні на другому візиті, складала відповідно 350 (98,6 %) та 88 (100 %), на третьому — 350 (98,6 %) та 87 (98,9 %), на четвертому — 351 (98,9 %) та 87 (98,9 %), на п'ятому — 354 (99,7 %) та 87 (98,9 %), на шостому — 355 (100 %) та 88 (100 % різниця щодо частки пацієнтів тієї ж групи на початку дослідження статистично незначуща, $p > 0,05$). Усього із 7-го дня до завершального етапу дослідження пацієнти першої групи здійснили 1760 візитів, другої — 437 візитів, разом — 2197 (табл. 1).

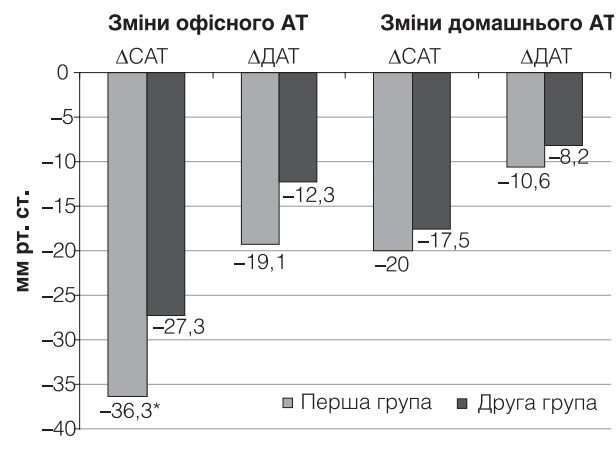


Рис. 1. Зміни офісного та домашнього САТ і ДАТ (мм рт. ст.) впродовж терміну спостереження
Різниця щодо величини змін АТ у другій групі статистично значуща: * $p < 0,001$.

Як видно з табл. 1, пацієнти обох груп були порівнянними за віком, частотою супутніх стенокардії напруги I–II ФК та цукрового діабету 2 типу, кількістю осіб з ожирінням та курців, величиною середніх індексу маси тіла (ІМТ), рівня загального холестерину сироватки крові (ЗХС), глюкози натще та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (усі — $p > 0,05$). Проте, серед хворих із субоптимальним контролем АТ було більше чоловіків ($p < 0,01$) та менше осіб, котрі не лікували АГ до залучення до дослідження ($p < 0,03$). Вони відрізнялись від пацієнтів першої групи більшою часткою осіб з вихідним САТ ≥ 180 мм рт. ст. ($p < 0,001$) та ЧСС ≥ 80 уд./хв ($p < 0,02$), а також більшою середньою величиною вихідних офісних САТ, ДАТ ($p < 0,001$) і ЧСС ($p < 0,02$). З метою антигіпертензивної терапії в пацієнтів другої групи, що отримували її до залучення в дослідження, частіше застосовували два та більше медикаментозних засобів ($p < 0,01$).

Під впливом алгоритмізованого лікування величина АТ, за даними офісного визначення, у хворих першої групи достовірно зменшилась з $(164,0 \pm 13,3/96,6 \pm 9,2)$ до $(127,7 \pm 6,8/77,5 \pm 5,8)$ мм рт. ст., за даними самостійного моніторингу — з $(147,0 \pm 15,7/87,1 \pm 9,8)$ до $(127,1 \pm 6,8/76,5 \pm 6,1)$ мм рт. ст., у хворих другої — з $(171,8 \pm 15,3/98,8 \pm 11,1)$ до $(144,4 \pm 7,1/86,6 \pm 7,2)$ мм рт. ст. і з $(156,2 \pm 14,9/92,0 \pm 10,6)$ до $(138,7 \pm 7,6/83,8 \pm 8,1)$ мм рт. ст. (усі $p < 0,0001$). Проте, в хворих другої групи показники офісного і домашнього САТ і ДАТ, як і на початку дослідження, залишались вищими за такі в першій (усі $p < 0,001$). Середня офісна ЧСС через 6 міс виявилась порівнянною в хворих обох груп і склала $(70,3 \pm 6,0)$ та $(72,3 \pm 8,1)$ уд./хв відповідно ($p > 0,05$).

Проте, зміни офісного АТ, спричинені лікуванням, за їх абсолютним значенням у хворих другої групи були достовірно меншими за такі в першій ($p < 0,001$), у той час як абсолютні величини змін домашнього АТ суттєво не відрізнялись (рис. 1).

У 266 (74,9 %) хворих першої групи зниження офісного АТ до цільового рівня супроводжувалось досягненням рекомендованої величини домашнього АТ. Тобто, масковану неконтрольовану гіпертензію через 6 міс було виявлено в 89 (25,1 %) пацієнтів. У 15 (17 %) хворих другої групи з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. величина домашнього АТ була меншою за 135/85 мм рт. ст., що свідчило про наявність ефекту «білого халата» (рис. 1).

Залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ у домашніх умовах дозволило виявити масковану неконтрольовану гіпертензію на 29,2 % візитів у разі офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. у пацієнтів першої та на 66 % — другої групи ($p < 0,01$), а ефект «білого халата», у разі підвищення офісного АТ — на 8,1 і 9,8 % візитах відповідно ($p > 0,05$; табл. 2).

Слід зауважити, що офісний АТ перевищував цільові значення на 1004 (45,7 %) з 2197 візитів, які здійснили пацієнти обох груп від 7-го дня до 6-го місяця дослідження. На 506 із 1004 візитів, тобто в 50,4 % випадків, у всіх пацієнтів, або 45,4 і 58,4 % у першій та другій групах відповідно ($p < 0,01$; табл. 2), лікарі не приймали рішення щодо посилення терапевтичної інтервенції (збільшення дози фіксованої медикаментозної комбінації або кількості призначених антигіпертензивних засобів). Як наслідок, 52,3 % пацієнтів з неналежним рівнем контролю АТ на момент завершення дослідження було призначено тільки фіксовану комбінацію периндоприлу і амлодипіну, однак її максимальну дозу та чотири антигіпертензивні засоби в хворих другої групи застосовували частіше, ніж у першій (рис. 2, 3).

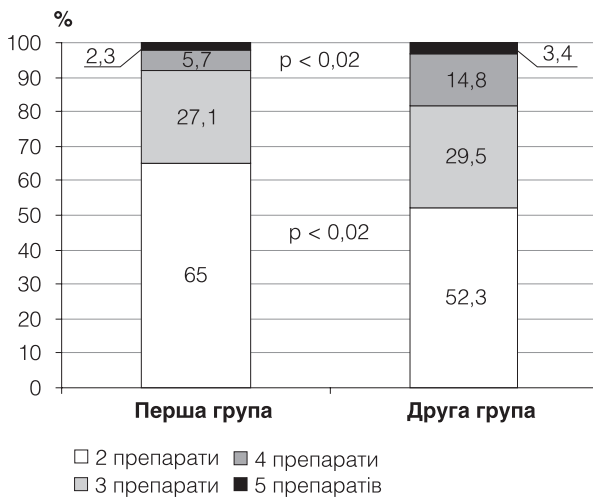
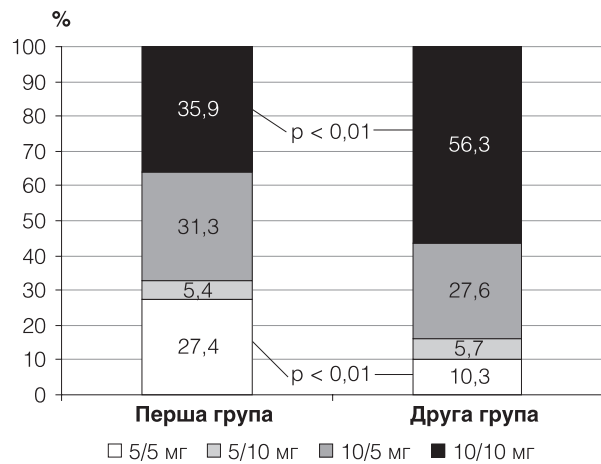
Прихильність до лікування на першому візиті визначали в 287 (80,8 %) пацієнтів першої та 80 (90,9 %) пацієнтів другої групи, які отримували терапію до залучення у дослідження, та в усіх хворих через 6 міс антигіпертензивної терапії (табл. 3). Частка осіб з високим рівнем комплаєнсу вірогідно зросла в пацієнтів обох груп. При порівнянні вихідній прихильності до лікування, у другій групі частка осіб з її високим рівнем була меншою, а з низьким — більшою порівняно з першою ($p < 0,01$; табл. 3).

Наше дослідження продемонструвало високу ефективність спрощеного покрокового алгоритму антигіпертензивного лікування на базі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну щодо можливості досягнення в реальній клініч-

Таблиця 2. Дані щодо кількості візитів з досягненням або недосягненням цільового офісного та рекомендованого домашнього АТ та змін медикаментозної терапії на них

Показник	Перша група	Друга група
Загальна кількість візитів із 7-го дня дослідження до його завершення	1760	437
Кількість візитів з офісним АТ < 140/90 мм рт. ст., зокрема:	1143 (64,9 %)**	50 (11,4 %)
— з маскованою неконтрольованою АГ,	334 (29,2 %)*	33 (66,0 %)
— з яких візитів без змін у медикаментозному лікуванні	302 (90,4 %)	27 (81,8 %)
Кількість візитів з офісним АТ ≥ 140/90 мм рт. ст., зокрема	617 (35,1 %)*	387 (88,6 %)
— з гіпертензією «білого халата»	50 (8,1 %)	38 (9,8 %)
— візитів без змін у медикаментозному лікуванні	280 (45,4 %)*	226 (58,4 %)

Примітка. Різниця щодо кількості візитів у другій групі статистично значуща: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

**Рис. 2.** Розподіл пацієнтів першої та другої групи за кількістю призначених антигіпертензивних засобів на завершальному етапі дослідження**Рис. 3.** Розподіл пацієнтів першої та другої групи за частотою застосування різних доз фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на завершальному етапі дослідження**Таблиця 3.** Прихильність пацієнтів до лікування на початковому та завершальному етапі дослідження залежно від досягнення або недосягнення цільового офісного АТ через 6 міс

Прихильність	Перша група		Друга група	
	Початок дослідження (n = 287)	Завершення дослідження (n = 355)	Початок дослідження (n = 80)	Завершення дослідження (n = 88)
Висока	33 (11,5 %)	184 (51,8 %)**	18 (22,5 %)	33 (37,5 %)#
Помірна	78 (27,2 %)	155 (43,7 %)**	23 (28,7 %)	38 (43,2 %)
Низька	176 (61,3 %)	16 (4,5 %)**	39 (48,8 %)	17 (19,3 %)**

Примітка. Різниця щодо рівня прихильності в хворих другої групи статистично значуща: * $p < 0,01$; різниця щодо вихідного рівня прихильності статистично значуща: # $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

ній практиці цільового офісного АТ в 80,1 % хворих з неускладненою АГ. В інших дослідженнях з вивчення ефективності алгоритмізованої терапії в подібній популяції пацієнтів у «реальному» житті — STITCH (Канада, 2009) та VIPER-VP (Австралія, 2012) цільовий офісний АТ через 6 міс її застосування був меншим за 140/90 мм рт. ст. у 63,5 та 64,7 % хворих відповідно [9, 27].

За нашими даними, незадовільний контроль офісного АТ попри 6 міс лікування асоціювався

з вищим вихідним рівнем АТ, що в цілому збігається з даними попередніх досліджень, таких як STITCH [17]. Меншою була частота досягнення терапевтичних цілей у пацієнтів з АГ III ступеня порівняно з хворими з нижчим вихідним АТ у дослідженнях щодо ефективності фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, які проводили в Україні та за кордоном: ПЕРСПЕКТИВА [4], STRONG [6], SYMBIO [13].

Група пацієнтів з незадовільним контролем АТ через 6 міс лікування відрізнялась вищим вихідним рівнем ЧСС у спокої та більшою часткою осіб із ЧСС у спокої ≥ 80 уд./хв, яка є предиктором зростання ризику серцево-судинних подій у загальній популяції й в пацієнтів з АГ [21, 24]. Висока ЧСС є маркером підвищення активності симпатoadреналової системи, вона спричиняє ураження судинної стінки, порушення ендотеліальної функції судин та сприяє прогресуванню атеросклерозу [20]. За даними епідеміологічних досліджень, пацієнтам з вищим рівнем АТ притаманна більша ЧСС [19], що може стати поясненням меншої ефективності лікування пацієнтів з більшою вихідною ЧСС у спокої у нашому дослідженні.

Дані літератури щодо порівняльного аналізу якості контролю АТ залежно від статі суперечливі. Він виявився порівняним у чоловіків і жінок за даними європейського популяційного дослідження ВР-CARE та американської об'єднаної бази даних обсерваційного дослідження US National Health and Nutrition Examination Survey [12, 28]. Вітчизняні дослідники з аналізу обстеження 10 тис. пацієнтів з АГ у 62 містах України дійшли висновку про кращі результати антигіпертензивної терапії в чоловіків порівняно з вищим рівнем прихильності до лікування в жінок [2]. Проте, R. Kreutz та співавт. повідомляють про більшу ефективність комбінованої терапії із застосуванням оелсартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду в жінок порівняно з чоловіками [14]. У нашому дослідженні, так само як і в роботі R. Kreutz та співавт., гірший контроль АТ асоціювався з чоловічою статтю порівняно з однаковою терапією в чоловіків і жінок. Раніше ми повідомляли, що прихильність пацієнтів до лікування не відрізнялась за гендерною ознакою [3]. Такі результати, ймовірно, частково можна пояснити гендерними відмінностями в активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [22], а також тестостерон-обумовленою активацією NF- κ B, NADPH-оксидази і ROS, що впливає на біодоступність NO [29].

Особливістю нашого дослідження було залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ в домашніх умовах. За даними сучасних досліджень, такий організаційний захід сприяє подоланню терапевтичної інерції, спонукає пацієнтів до належного дотримання рекомендацій лікаря та покращує результати антигіпертензивного лікування [5]. Відомості про величину домашнього АТ уможливають більш ретельний контроль ефективності лікування, зокрема завдяки виявленню маскованої неконтрольованої гіпертензії, яка наражає пацієнтів на ризик смерті від серцево-

судинних причин, порівняний із таким у хворих із стійкою АГ [26]. Наші дані свідчать про значне поширення цього феномену, який на завершальному етапі дослідження було діагностовано в чверті пацієнтів із цільовим офісним АТ. Важливо, що кількість візитів, на яких попри досягнення цільового рівня офісного АТ величина домашнього перевищувала рекомендовані значення, в хворих з незадовільним результатом лікування була на 55,8 % більшою за таку в пацієнтів з оптимальним контролем офісного АТ (див. табл. 2). Проте, така інформація спонукала лікарів до інтенсифікації медикаментозної терапії менш ніж у 10 % випадків маскованої неконтрольованої АГ. Слід, однак, зауважити, що хоча за вимогами сучасних рекомендацій з лікування АГ основною терапевтичною метою є зниження саме офісного АТ [15], врахування величини домашнього АТ дозволяє суттєво покращити результати лікування [5]. На особливу увагу заслуговує встановлена нами порівняльність абсолютних змін домашнього АТ під впливом лікування в хворих обох груп, в той час як зміни офісного АТ у пацієнтів з оптимальним його контролем через 6 міс достовірно перевищували такі в хворих з незадовільним результатом лікування (див. рис. 1). Таке співвідношення підтверджує відомий факт щодо менш визначеного зниження домашнього АТ порівняно з офісним під впливом антигіпертензивного лікування і може стати додатковим аргументом на користь необхідності корекції антигіпертензивного лікування на підставі даних домашнього моніторингу АТ [8, 16].

До найважливіших чинників, що обумовлюють незадовільні результати антигіпертензивної терапії, належать терапевтична інерція та недостатня прихильність пацієнтів до лікування [11]. За даними J.P. Sheppard, у Великобританії 36–53 % пацієнтів з відомим серцево-судинним ризиком, зокрема підвищенням АТ, не лікують відповідно до національних рекомендацій [25]. Результати нашого аналізу узгоджуються з такою думкою. Незважаючи на те, що інтенсивність терапії за величиною дози фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу і амлодипіну та кількістю застосованих антигіпертензивних засобів в пацієнтів, котрі через 6 міс не досягли цільового офісного АТ, була більшою, 52,3 % з них не було призначено третього препарату, як то передбачав алгоритм лікування. Майже на 60 % візитів попри виявлення АТ, більшого за цільовий рівень, у пацієнтів другої групи не коригували антигіпертензивну терапію. Отже, клінічна інерція значною мірою обумовила її незадовільні результати. До подібних висновків дійшли А.Е. Sigrid та співавт. з аналізу даних

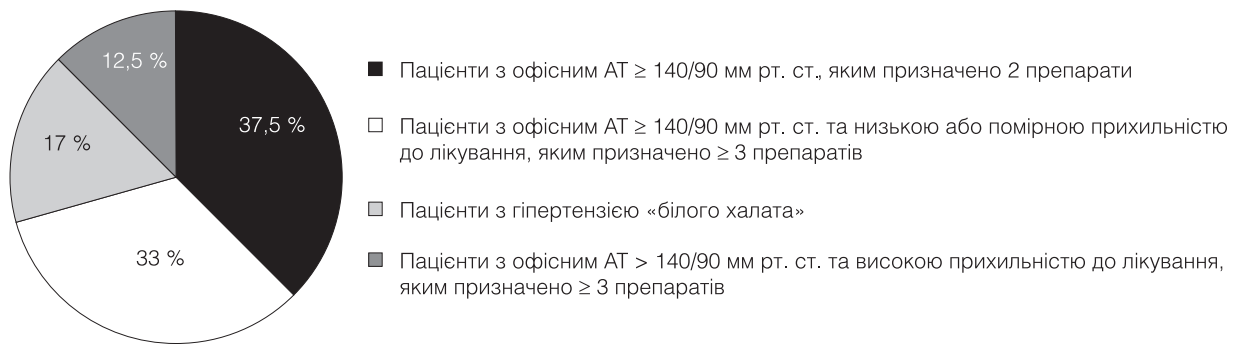


Рис. 4. Розподіл пацієнтів другої групи за кількістю призначених препаратів, прихильністю до лікування та величиною домашнього АТ

дослідження STITCH, яке вивчало ефективність алгоритмізованого підходу до лікування АГ [17].

Застосування фіксованої комбінації медикаментозних засобів та залучення пацієнтів до самостійного моніторингу АТ у нашому дослідженні обумовило зростання прихильності до лікування в хворих обох груп, проте, незадовільні результати антигіпертензивної терапії асоціювались з гіршим рівнем комплаєнсу (табл. 3).

Загалом, аналіз розподілу групи пацієнтів, у яких офісний АТ перевищував цільовий рівень через 6 міс терапії, з урахуванням даних щодо величини домашнього АТ, прихильності до лікування та кількості призначених медикаментозних засобів дозволяє стверджувати, що саме терапевтична інерція і недотримання хворими рекомендацій лікаря обумовлюють недосягнення терапевтичної мети в 70,5 % пацієнтів другої групи (рис. 4). У 17 % з них домашній моніторинг АТ дозволив виявити ефект «білого халата».

Таким чином, тільки 11 (12,5%) хворих другої групи, або 2,5% від загальної кількості пацієнтів, з офісним та домашнім АТ, вищим за рекомендовані рівні попри призначення трьох і більше препаратів, зокрема діуретика, та високий комплаєнс можуть бути віднесені до осіб з резистентною АГ [15].

Висновки

Неналежний контроль офісного АТ попри 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в

хворих з неускладненою АГ у реальній клінічній практиці асоціювався з чоловічою статтю, більшою частотою АГ III ступеня та ЧСС у спокої ≥ 80 уд./хв, а також застосуванням двох та більше медикаментозних засобів для вихідної антигіпертензивної терапії.

Частота випадків терапевтичної інерції при лікуванні хворих з неускладненою АГ серед пацієнтів з неналежним контролем офісного АТ попри 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці перевищує таку порівняно з пацієнтами, котрі досягли цільового офісного АТ у зазначений термін.

Частка осіб з високим рівнем прихильності до лікування серед пацієнтів, котрі досягли цільового офісного АТ через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії, перевищує таку серед хворих з неналежним контролем офісного АТ у зазначений термін.

Конфлікт інтересів:

К.М. Амосова — спікер на симпозиумах компанії Сервье, Астра Зенека, Такеда, Санофі.

Ю.В. Руденко — конфлікт інтересів відсутній.

Участь авторів:

Концепція і дизайн дослідження: К.М. Амосова, Ю.В. Руденко.

Збір та обробка матеріалу: К.М. Амосова, Ю.В. Руденко.

Написання тексту: Ю.В. Руденко.

Редагування: К.М. Амосова.

Список літератури

- Амосова К.М., Руденко Ю.В., Рокита О.І. та ін. 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.
- Радченко Г.Д., Слащева Т.Г., Сіренко Ю.М., Муштенько Л.О. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн.— 2015.— № 4.— С. 34—44.
- Руденко Ю.В. Гендерні відмінності в забезпеченні контролю офісного та домашнього артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці // Серце і судини.— 2015.— № 1.— С. 60—69.
- Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Дзяк Г.В. и соавт. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и Переносимости Би-Престариума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не Контролируемой

- Ванной предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА) // Артериальная гипертензия.— 2010.— № 4.— С. 7—19.
5. 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.
 6. Bahl V., Jadhav U., Thacker H. Management of Hypertension with the Fixed Combination of Perindopril and Amlodipine in Daily Clinical Practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study // *Am. J. Cardivas. Drugs*.— 2009.— Vol. 9.— P. 135—142.
 7. 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.
 8. Eguchi K., Kuruwilla S., Ishikawa J. et al. Correlations between different measures of clinic, home, and ambulatory blood pressure in hypertensive patients // *Blood Press Monit.*— 2011.— Vol. 16.— P. 142—148.
 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. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertens*.— 2001.— Vol. 19.— P. 74S.
 11. 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 (Iss. 3).— Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
 12. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 218—225.
 13. Hatala R., Bachanov K., Jidlo R. and SYMBIO Investigators. SYMBIO: results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine // *J. Hypertension*.— 2010.— Vol. 28 (e-Suppl. A).— P. e98.
 14. Kreuz R., Ammentorp B., Laeis P., de la Sierra A. Efficacy and Tolerability of Triple-Combination Therapy With Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide: A Subgroup Analysis of Patients Stratified by Hypertension Severity, Age, Sex, and Obesity // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.— 2014.— Vol. 16.— P. 729—740.
 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 and of the European Society of Cardiology // *J. Hypertension*.— 2013.— Vol. 31.— P. 1281—1357
 16. Mancia G., Omboni 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. Hypertension*.— 2015.— Vol. 33.— P. 139—148.
 17. Nelson S.A.E., Dresser G.K., Vandervoort M.K. et al. Barriers to Blood Pressure Control: A STITCH Substudy // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.— 2011.— Vol. 13.— P. 73—80.
 18. Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A. et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals // *Hypertension*.— 2006.— Vol. 47.— P. 345—351.
 19. Palatini P. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target for treatment? // *Prog. Cardiovasc. Dis.*— 2009.— Vol. 52.— P. 46—60.— Doi: 10.1016/j.pcad.2009.05.005.
 20. Palatini P., Rosei E.A., Casiglia E. et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of the second consensus conference endorsed by the European Society of Hypertension // *J. Hypertension*.— 2016.— Vol. 34.— Doi: 10.1097/HJH.0000000000000865
 21. Paul L., Hastie C.E., Li W.S. et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients // *Hypertension*.— 2010.— Vol. 55.— P. 567—574.
 22. Pendergrass K.D., Pirro N.T., Westwood B.M. et al. Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2).Lewis but not normotensive Lewis rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2008.— Vol. 295.— P. H10—H20.
 23. Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management // *Circ. Res.*— 2015.— Vol. 116.— P. 925—936.
 24. Saxena A., Minton D., Lee D.C. et al. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality // *Mayo Clin. Proc.*— 2013.— Vol. 88.— P. 1420—1426.
 25. Sheppard J.P., Fletcher K., McManus R.J. et al. Missed opportunities in prevention of cardiovascular disease in primary care: a cross-sectional study // *Br. J. Gen. Pract.*— 2014.— Vol. 64.— P. e38—46.
 26. 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.
 27. Stewart S., Carrington M.J., Swemmer C.H. et al. Effect of intensive structured care on individual blood pressure targets in primary care: multicentre randomised controlled trial // *BMJ*.— 2012.— Vol. 345.— P. e7156—7172.
 28. Tziomalos K., Giampatzis V., Baltatzis M. et al. Sex-Specific Differences in Cardiovascular Risk Factors and Blood Pressure Control in Hypertensive Patients // *J. Clin. Hypertens*.— 2014.— Vol. 16.— P. 309—312.
 29. Wu C-C., Cheng J., Zhang F.F. et al. Androgen-Dependent Hypertension Is Mediated by 20-Hydroxy-5,8,11,14-Eicosatetraenoic Acid-Induced Vascular Dysfunction. Role of Inhibitor of B Kinase // *Hypertension*.— 2011.— Vol. 57.— P. 788—794.

Е.Н. Амосова, Ю.В. Руденко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Причины неэффективности антигипертензивной терапии у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией в реальной амбулаторной практике

Цель работы — провести сравнительный анализ клинико-демографических данных, соотношения офисного и домашнего артериального давления (АД), режимов антигипертензивной терапии и приверженности к лечению у больных с неосложненной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от достижения или недостижения целевого офисного АД (< 140 / 90 мм рт. ст.) через 6 мес пошагового алгоритмизированного лечения в общей амбулаторной практике.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 443 больных с неосложненной эссенциальной АГ. Пошаговый унифицированный алгоритм лечения предусматривал назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодицина и, в случае недостижения целевого уровня офисного АД, на последующих визитах последовательное назначение при необходимости индапамида-ретарда, спиронолактона, моксонидина или доксазозина. Офисное и домашнее АД измеряли сертифицированным осциллометрическим автоматическим прибором. Приверженность больных к лечению определяли с помощью анкеты.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес целевого офисного АД достигли 355 (80,1%) больных (первая группа), не достигли 88 (19,9%) больных (вторая группа). Во второй группе было больше мужчин ($p < 0,01$), лиц с

исходным систолическим АД ≥ 180 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и ЧСС ≥ 80 уд. / мин ($p < 0,02$), меньше лиц, которые не лечили АГ до включения в исследование ($p < 0,03$), большие среднее исходное офисное АД ($p < 0,001$) и ЧСС ($p < 0,02$). У больных второй группы показатели офисного и домашнего АД в течение всего исследования были выше, чем в первой (все $p < 0,001$). На 506 (50,4%) из 1004 визитов, на которых офисное АД превышало целевые значения, у всех пациентов, или 45,4 и 58,4% в первой и второй группах соответственно ($p < 0,01$), врачи не принимали решения об усилении терапевтической интервенции; 52,3% пациентов с ненадлежащим уровнем контроля АД на момент завершения исследования была назначена только фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина, однако ее максимальную дозу и четыре антигипертензивные средства у больных второй группы применяли чаще, чем в первой. Доля лиц с высоким уровнем комплаенса достоверно возросла у пациентов обеих групп. При сопоставимой исходной приверженности к лечению, во второй группе доля лиц с ее высоким уровнем была меньшей, а с низким — большей по сравнению с первой ($p < 0,01$).

Выводы. Ненадлежащий контроль офисного АД, несмотря на 6 мес алгоритмизированной антигипертензивной терапии у больных с неосложненной АГ, в реальной клинической практике ассоциировался с мужским полом, более высоким уровнем АД и ЧСС в покое, большей частотой случаев терапевтической инерции и худшей приверженностью к лечению.

Ключевые слова: артериальное давление, домашнее артериальное давление, артериальная гипертензия, терапевтическая инерция, приверженность к лечению.

К.М. Amosova, Yu.V. Rudenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The reasons for the ineffectiveness of antihypertensive therapy in patients with uncomplicated hypertension in real life setting

Objective — to compare the clinical and demographic data, office and home blood pressure (BP), antihypertensive treatment regimens and adherence to treatment in patients with uncomplicated hypertension (UH), depending on the achievement or failure to achieve the target office BP ($< 140/90$ mm/Hg) after 6 months of stepwise algorithmic therapy in real life setting.

Materials and methods. The analysis included data of 443 patients with UH. The stepwise unified algorithm of treatment included the initial administration of the fixed drug combination of perindopril and amlodipine, and if the target BP level was not achieved, the subsequent administration of the indapamide retard, spironolactone, moxonidine or doxazosin as needed. Office and home BP was measured with the use of the certified automatic oscillometric device. The treatment compliance was assessed with the use of questionnaire.

Results and discussion. After 6 months of treatment, the target office BP was achieved in 355 (80.1 %) patients (1st group) and wasn't achieved in 88 (19.9 %) patients (2nd group). In the 2nd group, males prevailed ($p < 0.01$), as well as persons with baseline systolic BP ≥ 180 mm/Hg ($p < 0.001$) and HR ≥ 80 per minute ($p < 0.2$). Moreover, in this group the proportion was lower of subjects with newly diagnosed hypertension ($p < 0.03$), with higher baseline office BP ($p < 0.001$) and HR ($p < 0.02$). In patients of the 2nd group, levels of office and home BP throughout the study were higher than in the first (all $p < 0.001$). In 506 from 1004 visits to doctor, on which office BP exceeded the target values, in 50.4% of all patients and in 45.4 and 58.4 % in the first and second groups, respectively ($p < 0.01$), doctors did not make a decision on enhancement of therapeutic interventions. Only fixed combination of perindopril and amlodipin was administered to 52.3 % of patients with inadequate BP control level at the end of the study, however, it's maximal dose and 4 antihypertensive drugs were more often used in patients of the 2nd group, than in the 1st group. The proportion of people with high compliance level significantly increased in both groups of patients. With the comparable initial compliance in both groups, the proportion of subjects with high compliance was lower in the 2nd group, and with lower compliance was greater vs the 1st group ($p < 0.01$).

Conclusions. Inadequate control of office BP despite of 6 months of algorithmic antihypertensive therapy in patients with UH in routine clinical practice was associated with male gender, higher BP and HR at rest, therapeutic inertia and worse treatment compliance.

Key words: blood pressure, home blood pressure, hypertension, therapeutic inertia, treatment compliance.