

## Артеріальна гіпертензія: сучасні аспекти контролю антигіпертензивної терапії (частина 2)

Ю.М. Сіренко, В.М. Рековець

*Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ,  
Обласний кардіологічний диспансер, м. Чернігів*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, визначення артеріального тиску, контроль антигіпертензивної дії лікарських засобів, моніторинг артеріального тиску

Впровадження методу амбулаторного добового моніторування (АДМ) артеріального тиску (АТ) визначило новий етап у діагностиці, лікуванні та профілактиці артеріальної гіпертензії (АГ) [73], переглянуте трактування самого поняття норми для АТ, розширилися уявлення про патологічні стани, за яких він підвищується [1, 3, 7, 53, 61]. Крім розв'язання проблеми, чи є визначений АТ в межах нормальних величин, лікарі та науковці отримали можливість оцінювати додаткові дані, що стали доступними під час аналізу динаміки АТ [8, 42].

При АДМ АТ втрачається сенс використання одноразового вимірювання АТ як критерію якості лікування хворого на АГ [75, 76], оскільки метою антигіпертензивного лікування є не досягнення нормального рівня АТ в певний період, а нормалізація добового профілю [54, 74, 78, 79, 81].

Відповідно до рекомендацій 4-ї Міжнародної погоджувальної конференції з проблем АДМ АТ [66], для повсякденної практики слід віддавати перевагу апаратам, які були успішно тестовані за протоколами ААМІ/ANSI (США) та BHS (Великобританія) у провідних медичних центрах світу, а результати апробації оприлюднені [82].

На якість роботи приладу впливають шум та вібрація від роботи компресора, особливо в нічний час. Значний рівень шуму зумовлює розлади сну, феномен пробудження, порушення добового профілю АТ, що не дає можливості адекватно оцінити результати дослідження [77]. Певною мірою це стосується болювих відчуттів при значному тиску повітря у манжеті. Більшість сучасних апаратів при накачуванні повітря «орієнтують» на попередній рівень АТ [10].

Важливо, щоб манжета апарата відповідала вимогам ВООЗ. Для дорослих, у яких діаметр плеча становить до 42 см, розміри пневматичної камери повинні бути такими: ширина 13–15 см, довжина 33–35 см (не менше 80 % периметра кінцівки). Якщо діаметр плеча перевищує 42 см, слід використовувати манжету більших розмірів [5, 9].

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ), загальна кількість вимірювань АТ протягом доби повинна бути не менше 50 [7, 31], інтервал між вимірюваннями 10–15 хв вдень і вдвічі більше – під час сну. У деяких хворих з високим АТ виникають скарги на дискомфорт у верхній кінцівці під час сну. За такої ситуації можна збільшити інтервал до 60 хв, що практично не вплине на середні показники АТ, проте впливає на показники його варіабельності [33].

Незважаючи на стійкість до перешкод, а також застосування режиму повторних вимірювань у сучасних апаратах, деяку частину даних вибраковують під час автоматичної або експертної обробки. Необхідним для обчислення усіх показників є наявність як мінімум двох успішних вимірювань протягом години, або до 20–30 % невдалих вимірювань протягом доби. Найбільш чутливі до збільшення кількості невдалих вимірювань індекси варіабельності АТ та хронобіологічні показники. Для визначення більшості з них потрібно щонайменше три вимірювання АТ за годину [59]. Таким чином, якщо визначення варіабельності АТ не входить до програми обстеження, як виняток, можливе застосування інтервалу 30 хв вдень та 60 хв вночі при допуску невдалих вимірювань до 40 % [5].

Обмеження методу АДМ АТ полягають у тому, що вимірювання АТ в умовах важкого фізичного навантаження технічно майже неможливе. Низька відтворюваність методу пов'язана з тим, що фізичне та психосенсорне навантаження в обстежуваних значно різняться в різні періоди доби [62, 68].

### *Аналіз даних добового моніторування артеріального тиску*

Незважаючи на те, що доцільність використання АДМ АТ для обстеження хворих на АГ і контролю ефективності та адекватності терапії загальноновизнана, існують різні, іноді суперечливі

погляди щодо застосування аналізу результатів [83].

Під час аналізу ДМАТ оцінюють чотири основні групи показників: середні значення АТ, навантаження тиском, добовий ритм АТ, варіабельність АТ.

Одним з найважливіших показників є величина середньодобового АТ. За допомогою більшості комп'ютерних програм для апаратів ДМАТ обчислюють середнє арифметичне значення АТ, середній систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ за добу, а також окремо за денний та нічний періоди [7, 20]. У найсучасніших програмах закладено корекцію на різний інтервал вимірювання АТ удень і вночі, а також на деякі високоамплітудні артефакти, що значно підвищує точність середніх величин [11]. Сучасне програмне забезпечення для апаратів ДМАТ дозволяє обчислювати і одержувати гістограми розподілу величини АТ протягом періоду моніторингування [7]. Крім того, обчислюють тривалість часу або частіше відсоток вимірювань, під час яких рівень АТ перевищував нормальні величини – індекс часу для САТ, середнього АТ та ДАТ, удень і вночі.

Для кількісної оцінки величини навантаження підвищеним АТ, що впливає на організм хворого, запропонований індекс «навантаження тиском» або «площі під кривою», який відображає площу під кривою добового графіку АТ, яка перевищує нормальні або безпечні величини АТ. Індекс обчислюють окремо для САТ і ДАТ; для всього періоду моніторингування, денного і нічного періодів.

Аналіз добового профілю АТ ґрунтується на розділенні його на сталу (середню в часі) та змінну складові. Змінна складова, у свою чергу, ділиться на відносно повільні, регулярні та стійкі коливання, або добовий (циркадний) ритм і випадкові зміни АТ [3]. Випадкові зміни АТ протягом доби визначають величину його варіабельності [68].

Найбільш важливим та надійним показником добового ритму АТ є його нічне зниження, яке передають у відсотках від середньої денної величини (добовий індекс). Деякі дослідники пропонують визначати не тільки амплітуду добового коливання АТ, а й оцінювати фазність, яка також змінюється при АГ [3, 14]. Для її оцінки застосовують так званий «косинорний метод», коли добовий ритм АТ виражають у формі косинусоїди з періодом коливань 24 год. Як правило, визначають амплітуду ритму та його акрофазу [13]. В деяких моделях апаратів програми дозволяють обчислювати більш широкий спектральний аналіз змін АТ з використанням функцій, з періодами у 12, 8, 6 год і ін. [25]. Дослідники вважають, що за умови симптоматич-

ної АГ характеристики спектрального аналізу можуть мати певну діагностичну цінність [33, 48].

Хронобіологи користуються поняттям хронодезм (нормативна хронокарта показника), що відображає коридор динамічної норми фізіологічного показника з огляду на спектр його біоритмів і загальну варіабельність, а також вікові особливості хроноструктури, що дозволяє обчислювати індекси часу та навантаження тиском більш ефективно і точно [4, 13, 25–28].

Під час встановлення нормативних хронодезмів потрібно брати до уваги не тільки вік, стать і режим дня пацієнта під час проведення моніторингування, а й клімато-географічні особливості регіону проживання, оскільки добова динаміка АТ може залежати від сонячної активності, клімату, пори року. Через це в кожному регіоні можливі свої особливості коливань добового ритму АТ [3].

Аналіз варіабельності АТ передбачає оцінку відхилення показника від кривої добового ритму, але на практиці найчастіше використовують спрощений показник – стандартне відхилення від середньої величини (STD). Недоліком цього простого індексу варіабельності є те, що він ніколи не має нульового значення, навіть за відсутності відхилення АТ від кривої добового ритму. Крім того, він включає компоненти добового ритму, які збільшують значення індексу майже на 30 %. Найбільш простим шляхом подолання недоліків стало обчислення індексу варіабельності окремо для денного та нічного періодів ДМАТ [5]. Більш складним шляхом є використання у програмах спеціальних математичних формул, за допомогою яких нівелюється вплив циркадності на варіабельність [59]. Значного поширення набула формула Н. Schachinger (1989) для визначення чистого індексу варіабельності (SODN) у вигляді середньоквадратичного відхилення різниці між послідовними значеннями АТ. Цей індекс значно менше залежить від добового ритму АТ, але залежить від зміни інтервалів між вимірюваннями [74].

### **Оцінка результатів добового моніторингування артеріального тиску**

Важливим моментом, що передусь інтерпретації даних ДМАТ, є визначення мети проведення дослідження у конкретній клінічній ситуації. За наказом МОЗ України № 247 від 10.08.98, який регламентує профілактичні, діагностичні та лікувальні заходи при АГ, використання ДМАТ доцільне для виявлення «гіпертензії білого халату» (ГБХ), резистентної АГ, АГ з епізодичним підвищенням АТ, епізодів гіпотензії, вегетативних розладів під час

застосування антигіпертензивних препаратів; оцінки коливань АТ протягом ночі [9]. До цього можна додати ще кілька пунктів застосування ДМАТ для діагностики: визначення ступеня тяжкості АГ (за рівнем АТ) [57], підвищеної варіабельності АТ, контроль якості лікування – корекція порушень добового ритму і варіабельності АТ [10, 65, 71, 73, 79].

Клінічний досвід, набутий у тривалих багаточасових дослідженнях, свідчить про достовірність лише таких даних, отриманих під час ДМАТ.

1. Смертність від серцево-судинних захворювань менша у пацієнтів, у яких під час ДМАТ не виявлене безсумнівне підвищення середніх величин АТ [35, 72].

2. Смертність від серцево-судинних захворювань збільшується за відсутності зниження нічного АТ відповідним чином [7, 20, 72].

3. Ураження органів-мішеней значно більш виражене при збільшенні добової варіабельності АТ [33, 38, 39, 48].

4. Частота виникнення серцево-судинних ускладнень зростає при збільшенні пульсового АТ [42, 72, 74].

Однозначного трактування нормальних величин АТ при його добовому моніторингу не існує. Розробка нормативів АТ інтенсивно продовжується в багатьох країнах [35, 45, 61, 63, 78]. Існують значні розбіжності між рівнем АТ, визначеним у медичному закладі, у домашніх умовах та під час роботи при ДМАТ. Найбільше популяційне дослідження з ДМАТ (PAMELA) проведене в Італії. Встановлений кореляційний зв'язок величини АТ, отриманої у різних умовах. Різниця була однаковою у чоловіків і жінок, причому з віком ці розбіжності збільшуються, досягаючи у віці 55–64 роки для систолічного АТ – 16 та 6 мм рт. ст. – у чоловіків, 19 та 14 мм рт. ст. – у жінок [35]. Рівень АТ у чоловіків у середньому дещо вищий, ніж у жінок.

Більшість дослідників використовує тимчасові норми [5, 7, 14, 24, 31]. Найбільш поширені у Європі нормативи наведені у табл. 1.

Таблиця 1  
Інтерпретація середніх величин АТ (мм рт. ст.)

Період дослідження	Нормальні величини	Можливо підвищені	Безсумнівно підвищені
День	нижче 140/90	140/90 і вище	вище 150/95
Ніч	нижче 120/70	120/70 і вище	вище 130/80
Доба	нижче 130/80	130/80 і вище	вище 135/85

У шостих рекомендаціях Американського національного комітету з питань діагностики та лікування АГ (1997) наведено нормативні показники

середнього денного АТ – 135/85 мм рт. ст. [70]. Експерти ВООЗ та Міжнародного товариства з гіпертензії рекомендували вважати нормою середньодобовий АТ 125/80 мм рт. ст. [24].

Нині не існує загальноновизнаних нормативів для пульсового АТ. Проте відомо, що чим вищий цей показник, тим гірший прогноз у хворого. Деякі автори вважають оптимальним рівень офісного пульсового АТ нижче 50 мм рт. ст., а середньодобового пульсового АТ – нижче 45 мм рт. ст. [72].

Загальноновизнаних нормативів для індексів часу та навантаження тиском не існує. Деякі дослідники вважають нормальними величинами для САТ значення індексу часу до 20 %, для ДАТ – до 15 %. Динаміка індексу навантаження тиском дозволяє оцінити адекватність лікування [5, 6, 12, 31].

У деяких сучасних апаратах введено поняття «індексу гіпотензії» – процент вимірів САТ та ДАТ, при яких їх значення менше, ніж встановлена нижня межа [7, 11]. Такою межею для денного періоду є АТ 110/70 мм рт. ст. для чоловіків та 100/60 мм рт. ст. для жінок; для нічного періоду – 90/60 мм рт. ст. для чоловіків і жінок [44]. Аналогічно індексу навантаження визначають індекс площі гіпотензії – площа, обмежена знизу графіком залежності тиску від часу, а згори – лінією межі гіпотензії. Ці показники обчислюють як для всього періоду моніторингу, так і для денного та нічного періодів. Поява епізодів гіпотензії на фоні терапії свідчить про передозування антигіпертензивних засобів [8, 44].

Як правило, більшість серцево-судинних катастроф виникають у ранковий час, що пов'язане із значним підвищенням АТ саме в цей період [4]. Для оцінки ранкового підвищення АТ використовують спеціальні показники – швидкість підвищення АТ у ранковий час та величину ранкового підвищення АТ. Перший показник визначають за формулою:  $(AT_{\text{макс.}} - AT_{\text{мін.}}) / (t_{\text{макс.}} - t_{\text{мін.}})$ , де  $t$  – час максимального (ранкового) чи мінімального (нічного) АТ [7]. Величина цього показника в нормі не повинна перевищувати 10 мм рт. ст. за годину. Величина ранкового підвищення АТ виражається в абсолютних цифрах. Цей проміжний параметр при обчисленні попереднього і є різницею між ранковим максимальним АТ та мінімальним нічним АТ. Значення цього показника не повинне перевищувати 50–55 мм рт. ст. [31, 33].

Під час оцінки добового ритму АТ нормальним вважають зменшення АТ уночі під час сну на 10–20 % порівняно з його величиною вдень [35]. За деяких обставин циркадний ритм порушується, і рівень АТ уночі лишається таким самим, як протя-

гом дня. Така нездатність зниження АТ уночі є свідченням або вторинної природи АГ (еклампсія, ураження нирок або їх судин, феохромоцитома, альдостерома тощо), або злякисного її перебігу [54, 74]. Хворих з «нормальним» циркадним ритмом називають «*dipper*» (від англійського *to dip* – заглиблюватися), без зниження АТ уночі – «*non-dipper*». Ступінь нічного зниження АТ дуже чутлива до якості сну, режиму дня та типу активності, може погано відтворюватися при повторних ДМАТ [29, 51, 61, 62, 68]. Отже, при виявленні нечітких порушень добового ритму АТ рекомендують повторювати дослідження з особливою увагою до режиму пацієнта [62].

На практиці застосовують такий розподіл хворих за добовим ритмом АТ.

1. Нормальне зниження АТ уночі (*dipper*) – від 10 до 20 %.

2. Недостатнє зниження АТ уночі (*non-dipper*) – від 0 до 10 %.

3. Підвищений ступінь нічного зниження АТ (*over-dipper*) – понад 20 %.

4. Стійке підвищення АТ уночі (*night-peaker*) – нічний АТ вище денного.

Результати досліджень свідчать, що підвищення АТ протягом ночі супроводжується більш вираженим ураженням органів-мішеней (гіпертрофія міокарда, серцева недостатність, гломерулосклероз та ниркова недостатність, ретинопатія та ін.) [20]. Більше того, у хворих з порушеним добовим ритмом АТ (*non-dipper*), особливо жінок, достовірно більша частота виникнення серцево-судинних ускладнень [80].

Варіабельність АТ є важливою детермінантою ураження органів-мішеней [50, 51]. Крім того, існують непрямі докази, що збільшення варіабельності АТ несприятливо впливає на частоту серцево-судинних ускладнень та смертність (відомості про ефект антагоністів кальцію короткої дії) [43, 84].

Гранично припустимі значення варіабельності АТ перебувають у стадії розробки [33]. Середнє значення для STD САТ становить 11,9 мм рт. ст. – для денного періоду та 9,5 мм рт. ст. – для нічного [72]. При їх підвищенні ризик виникнення серцево-судинних ускладнень зростає на 60–70 %. За даними Російського кардіологічного центру, граничними величинами для STD є: для САТ – 15/15 мм рт. ст. (день/ніч), для ДАТ – 14/12 мм рт. ст. (день/ніч) [7]. Отже, важливим елементом лікування хворого на АГ є певні терапевтичні заходи, які, крім зниження рівня АТ, забезпечують зменшення його варіабельності [41].

У деяких клінічних ситуаціях варіабельність АТ знижується на фоні стабільно високого АТ: нирко-

Таблиця 2

Вплив деяких видів діяльності на рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску (за даними Т. Pickering, 1988)

Активність	Зміни АТ, мм рт. ст.
Участь у дискусії	20/15
Помірна фізична робота	16/13
Поїздка у транспорті	14/9
Прогулянка	12/6
Спів	11/7
Телефонна розмова	10/7
Вживання алкоголю	збільшує або не змінює
Бесіда	7/7
Робота за столом	6/5
Читання	2/2
Побутові справи	2/3
Перегляд телепередач	0/1
Релаксація	0/0
Сон	-(10/8)
Інтенсивне фізичне навантаження	до 100/50
Коїтус	до 120/50
Паління	11/5
Вживання кави	14/10

ва недостатність, злякисна АГ тощо. За такої ситуації основну увагу при оцінці ефекту лікування слід сконцентрувати на зниженні індексів навантаження [83].

Природну варіабельність АТ спостерігають як протягом дня, так і протягом кількоденних або місячних досліджень. З цієї причини «випадковий» АТ, виміряний у кабінеті лікаря або під час обходу, не може бути об'єктивним показником коливання АТ у пацієнта [14, 29]. З цих причин у клінічній практиці, за рекомендаціями ВООЗ, АТ вимірюють кілька разів, відтворюючи для пацієнта однакові умови [24, 82]. Хотілося б сподіватися, що застосування ДМАТ розв'яже цю проблему. Справді, при порівнянні середніх значень АТ за 24 год отримані результати приблизно однакові. Проте, існують певні коливання, пов'язані з впливом особливостей поведінки (практично неможливо відтворити однакові обставини у різні дні), ефекту плацебо, звикання до апарату, або «білого халата» і т. ін. [2, 21, 23, 40, 56]. Вплив деяких видів діяльності на рівень АТ наведений у табл. 2. Найбільші розбіжності спостерігають протягом перших 2–4 год ДМАТ. Деякі дослідники для поліпшення повторюваності методу пропонують продовжити моніторування до 26–28 год і не брати до уваги результати перших 2–4 год [7, 62].

#### Терапевтичні аспекти застосування добового моніторування артеріального тиску

Проведення АДМ АТ з оцінкою добового профілю АТ дедалі ширше застосовують у практиці для

діагностики станів з підвищеним та зниженим АТ, вибору тактики лікування та контролю його якості [5, 8, 10, 30].

Нині не доведено, що повний 24-годинний контроль АТ краще, ніж уривчастий контроль, але існує велика кількість непрямих доказів, що це справді так [14, 16, 72, 74]. Існування достовірної кореляції між частотою виникнення серцево-судинних ускладнень та деякими компонентами добового профілю АТ свідчить, що оптимальна антигіпертензивна терапія повинна:

- ефективно контролювати АТ протягом 24 год (особливо вночі) та загальне зниження навантаження тиском [6, 9, 16, 31, 32, 42, 44, 64, 67];

- рівномірно знижувати АТ без збільшення його варіабельності або нейрогормональної активації, надмірної гіпотензії [59, 63, 64, 84];

- запобігати ранковій хвилі підвищення АТ або зменшувати її [69, 72, 79].

Застосування ДМАТ дозволяє не тільки оцінити зазначені аспекти, а й виконати одне з найскладніших завдань для практичного лікаря – забезпечити індивідуальний підбір засобів антигіпертензивної терапії протягом усього періоду лікування [36, 42, 63, 64, 83].

Загальноприйнятих критеріїв для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії за допомогою методу ДМАТ немає. Запропоновано кілька підходів: більш жорсткі – нормалізація середньодобового АТ (125/80 мм рт. ст. і нижче), нормалізація середнього денного АТ (135/85 мм рт. ст. і нижче), а також помірні критерії – зниження середньодобового САТ на 10 мм рт. ст., ДАТ – на 5 мм рт. ст. [5, 32]. Інші автори пропонують інші критерії.

### ***Труднощі інтерпретації результатів дослідження ефективності лікування***

Інтерпретація ефективності лікування потребує дотримання певних умов [42]. По-перше, пацієнтів з підвищеним АТ слід розподілити на підгрупи за відповідними критеріями.

А. Хворі на АГ за класичними критеріями ВООЗ щодо рівня АТ у спокої або за даними АДМ АТ; виявлення хворих на ГБХ та без ефекту антигіпертензивної терапії [55–57, 64, 73, 76].

Б. Хворі з наявним ефектом антигіпертензивної терапії за рівнем АТ у спокої (САТ нижче 140 мм рт. ст., ДАТ нижче 90 мм рт. ст.), або за даними АДМ АТ нижче 135/85 мм рт. ст. Зниження АТ повинне бути щонайменше на 15 та 10 мм рт. ст. – відповідно для САТ та ДАТ [64, 73, 84].

По-друге, при проведенні АДМ АТ спостерігають ефект плацебо [34]. Незважаючи на те, що він

незначний, під час дослідження бажано виділити контрольну (плацебо) групу.

По-третє, обробка отриманих даних потребує різних видів аналізу. Найпростішим є обчислення середньої різниці рівнів АТ у певний період, за 24 год, нічного АТ або погодинної різниці, а також парного аналізу.

Важливим методом оцінки антигіпертензивного ефекту є співвідношення *through:peak (T/P)* – різниця між ефектом лікарських засобів наприкінці інтервалу між дозами (*through*) та максимальним ефектом (*peak*) [18, 22, 37, 84, 85]. Визначення співвідношення *T/P* не надає інформації про зміни рівня АТ у часі, коли спостерігають ефект препаратів та з якою швидкістю знижується АТ, що є важливим фактором, від якого залежить виникнення небажаних явищ, наприклад, барорефлексу [15].

Досягнуте узгодження щодо визначення цього показника методом ДМАТ [17]. *T/P* визначають як відношення середнього АТ у період очікуваного максимального ефекту (*peak*) після введення препарату (беруть дані за 2 год) до АТ кінцевого ефекту (*through*), що визначають як середній АТ у період безпосередньо перед введенням препарату (оцінюють дані також за 2 год). За рекомендаціями FDA, співвідношення *T/P* має перевищувати 50 %, що свідчить про достатній ефект лікарських засобів [17, 84, 85].

Вивчення індивідуальних результатів лікування більш інформативне, оскільки відображає варіабельність ефекту лікування в кожного окремого хворого [36, 64]. Ефект лікування, проаналізований на індивідуальному рівні, менший за той, що отримують для загалу [22, 84]. Дослідження ефекту лікування, чи то загалом, чи то на індивідуальному рівні, може бути недостатньо інформативним, якщо його вивчали за короткий період [15, 18]. Іншим обмеженням є саме дизайн дослідження. Проведення сліпих, плацебо-контрольованих досліджень у хворих на АГ пов'язане з труднощами, оскільки плацебо не забезпечує достатній антигіпертензивний ефект [36]. Більш широко застосовують перекресні дослідження, в яких пацієнт, власне, є контролем, але при проведенні таких досліджень важко оцінити вплив конкретного препарату на досягнення кінцевих точок [12, 31, 46, 52, 80]. Вплив на кінцеві точки визначають під час проведення тривалих, рандомізованих, паралельних (порівняльних) досліджень, з достатньою кількістю хворих для достовірних висновків [19, 36, 60, 61, 69, 74, 78].

### ***Методи поліпшення аналізу даних***

Для поліпшення аналізу даних АДМ АТ науковці пропонують використовувати такі показники:

1. Індекс гладкості (*smoothness index*) – запропонований для кращого визначення збалансованості контролю АТ протягом доби [47]. Цей індекс визначають як співвідношення  $\Delta H$  (середньої зміни АТ під час лікування щодо початкового, обчислене для кожної години запису) до стандартного відхилення середнього АТ  $SD \Delta H$  [47]. Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка під впливом лікування пов'язане з індексом гладкості і не пов'язане з  $T/P$  [49]. На думку лікарів, індекс гладкості є більш точним показником під час оцінки однорідності антигіпертензивного ефекту протягом доби [37].

2. Крива пікової реакції (*peak response slope*) – співвідношення різниці між рівнями АТ за останні 3 год (22–24 год) та піковою (максимальною) реакцією виникнення цього піку. Обчислення цього показника може надати корисну інформацію на популяційному та індивідуальному рівні про швидке чи повільне зниження АТ (*slow та quik peakers*) [31, 33].

3. З огляду на дані епідеміологічних досліджень, значне збільшення частоти виникнення серцево-судинних катастроф у ранковий час, запропонований індекс «несприятливості» для цього періоду. Він визначає такі потенційно важливі компоненти, як підвищення АТ, його швидкість, частоту скорочень серця [74]. За формулою Російського кардіологічного центру (1995) цей індекс обчислюють у вигляді добутку цих величин. Пропонують обчислювати такий самий коефіцієнт і для вечірнього періоду, сподіваючись на його прогностичне значення [7].

4. Індекс «тиск–час» (*pressure-time index*) визначається як сигмоїдна функція, що описує взаємозв'язок між рівнем АТ та тривалістю кожного певного рівня АТ [83]. За даними мультіваріантного аналізу, встановлений незалежний зв'язок між масою міокарда лівого шлуночка та 14 незалежними показниками: віком, випадковим САТ, випадковим ДАТ, середніми значеннями САТ 24 і ДАТ 24, стандартним відхиленням САТ 24 і ДАТ 24, навантаженням САТ 24 та ДАТ 24, нічним зниженням АТ, інтегрованими площами ДАТ 24 та САТ 24, індексом часу для САТ 24 та ДАТ 24, систолічним та діастолічним індексом «тиск–час». Незалежний зв'язок встановлений лише між масою міокарда лівого шлуночка та інтегрованою площею САТ 24 і систолічним індексом «тиск–час». Систолічний індекс «тиск–час» корелює із ступенем гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) незалежно від віку, рівня АТ (випадково виміряного АТ, середнього АТ), навантаження тиском та площі під кривою та від класичних параметрів, що визначають варіабельність АТ (різниця між денним та нічним АТ, стандартне відхилення за 24 год) [83].

Прогностична цінність АДМ АТ щодо ГЛШ вища відносно даних, отриманих під час вимірювання випадкового АТ [58, 79, 83].

Незалежний зв'язок індексу «тиск–час» з ГЛШ може свідчити, що ГЛШ пов'язана не тільки з рівнем АТ, а й з його тривалістю. Тому цей індекс може бути краще пов'язаний з ГЛШ, з патофізіологічної точки зору, та бути використаний як допоміжний параметр у клінічних дослідженнях.

Ключовими питаннями при визначенні стратегії лікування хворих на АГ є: кого лікувати, коли лікувати, як ретельно лікувати і якими засобами лікувати. Не розглядаючи подробиць у рамках цієї публікації, а тільки ґрунтуючись на вищевикладених даних, є підстави вважати, що в багатьох клінічних ситуаціях за допомогою АДМ АТ можна знайти відповідь на ці запитання. Чіткий контроль за АТ є необхідним у сучасній стратегії лікування хворих на АГ.

## Література

1. Горбунов В.М. 24-часовое автоматическое мониторирование артериального давления // Кардиология. – 1997. – № 6. – С. 96-104.
2. Грачев А.В., Аляви А.Л., Рузметова И.А. и др. 24-часовое мониторирование артериального давления, дозированная изометрическая и динамическая физические нагрузки, внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование сердца у больных с эссенциальной артериальной гипертензией // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 6-18.
3. Губин Д.Г., Губин Г.Д., Гапон Л.И. Преимущества использования хронобиологических нормативов при анализе данных амбулаторного мониторинга артериального давления // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 84-95.
4. Заславская Р.М. Хронодиагностика и хронотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Медицина, 1993. – 397 с.
5. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Метод. рекомендації / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч та ін. – К., 2001. – 15 с.
6. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Захарова В.Л. Антигипертензивная эффективность по данным суточного мониторирования артериального давления, безопасность и влияние на морфофункциональные показатели сердца ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эднита у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 9. – С. 26-29.
7. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии: Метод. рекомендации. – М., 1998. – 99 с.
8. Рековец В.М., Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Швидченко А.І. Вплив еналаприла на добовий профіль артеріального тиску у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією за даними тримісячного спостереження // Ліки. – 2000. – № 5. – С. 31-32.
9. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практическое руководство / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Моріон, 2001. – 528 с.
10. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2001. – К.: Моріон, 2001. – 176 с.
11. Barna I., Keszei A., Dunai A. Evaluation of Meditech ABPM-04 ambulatory blood pressure measuring device according to the British Hypertension Society protocol // Blood Press. Monit. – 1998. – Vol. 3. – P. 363-368.

12. Corea L., Cardoni O., Fogari R. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 60. – P. 341-346.
13. Cugini P., Kawasaki T., Palma L.D. et al. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view // *Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20<sup>th</sup> International Congress of Neurovegetative Research.* – Tokyo, 1992. – P. 69-88.
14. Cuspidi C., Lonati L., Sampieri L. et al. Blood pressure control in a hypertension hospital clinic // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17, № 6. – P. 835-841.
15. Dutrey-Dupagne C., Vaur L., Genes N. et al. Errors in through:peak ratio determinations induced by patient behavior // *Blood Pressure Monit.* – 1996. – Vol. 1. – P. 273-277.
16. Eckert S., Gleichmann S., Gleichmann U. Blood pressure self-measurement in upper arm and in wrist for treatment control of arterial hypertension compared to ABPM // *Z. Kardiol.* – 1996. – Vol. 85 (Suppl. 3). – P. 109-111.
17. Elliot H.L., Meredith P.A. Methodological considerations in calculation of the through:peak ratio // *J. Hypertension.* – 1994. – Vol. 12 (Suppl. 8). – P. 3-7.
18. Elliot H.L., Meredith P.A. Through:peak ratio: clinically useful or practically relevant? // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13. – P. 279-283.
19. Elliot W.J. For the eprosartan study group. Double blind comparison of ergosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients // *J. Hum. Hypertension.* – 1999. – Vol. 13. – P. 413-417.
20. Fagard R.H., Staessen J.A., Thijs L. Optimal definition of daytime and nighttime blood pressure // *Blood Press. Monit.* – 1997. – Vol. 2. – P. 315-321.
21. Ferrara L.A., Guida L., Pasanis F. et al. Isolated office hypertension and end organ damage // *J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 15. – P. 979-985.
22. Gama G., Santo A., Polonia J. Measurement of through-to-peak ratios of four antihypertensive drugs on the basis of ambulatory blood pressure monitoring: different methods may give different results // *J. Hum. Hypertension.* – 1995. – Vol. 9. – P. 575-580.
23. Gosse P., Promax H., Duradent P., Clementy J. White coat hypertension: no harm to the hear // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 29. – P. 218-224.
24. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
25. Halberg F., Cornelissen G. Consensus concerning the chronome and the addition to statistical significance of scientific significance // *Biochim. Clin.* – 1991. – Vol. 15. – P. 159-162.
26. Halberg F., Cornelissen G. Resolution from a meeting of the International Society for research on Civilization Diseases and the Environment // *New SIRMCE Confederation.* – Brussels, 1995. – 12 p.
27. Halberg F., Halberg E., Halberg J. et al. Chronobiologic assessment of human blood pressure variation in health and disease // *Ambulatory Blood Pressure Monitoring.* – Steinkopff-Darmstadt, 1984. – P. 137-156.
28. Halberg F., Tamura K., Cornelissen G. et al. Chronobioengineering toward cost-effective quality health care // *Frontiers Med. Biol. Engeng.* – 1994. – Vol. 6, № 2. – P. 83-102.
29. Harshfield G.A., Pickering T.G., Kleinert H. D. et al. Situational variations of blood pressure in ambulatory hypertensive patients // *Psychosom. Med.* – 1982. – Vol. 44. – P. 237-245.
30. Lorimer A.R., Lyons D., Fowler G. et al. Differences between amlodipine and lisinopril in control of clinic and twenty-four-hour ambulatory blood pressure // *J. Hum. Hypertension.* – 1998. – Vol. 12. – P. 411-416.
31. Mallion J.M., Baguet J.P., Siche J.P. et al. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17, № 5. – P. 585-595.
32. Mancia G., Parati G. Commentary of the revised British hypertension society for evaluation of blood pressure measuring devices: critique of aspects related to 24-hour ambulatory blood pressure measurement // *J. Hypertension.* – 1993. – Vol. 11. – P. 595-597.
33. Mancia G., Ombroni S., Parati G. The importance of blood pressure variability in hypertension // *Blood Press. Monit.* – 2000. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. 9-15.
34. Mancia G., Ombroni S., Parati G. et al. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure // *Amer. J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1377-1390.
35. Mancia G., Sega R., Bravi C. et al. Ambulatory blood pressure normality: result from the PAMELA study // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13. – P. 279-283.
36. McKay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components // *Arch. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 156. – P. 278-275.
37. Meredith P.A. Through:peak ratio and smoothness index for antihypertensive agents // *Blood Press. Monit.* – 1999. – Vol. 4 (Suppl. 5). – P. 257-259.
38. Muller G.E., Stone P.H., Turi Z.G. et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1315-1322.
39. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N. et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death // *Circulation.* – 1987. – Vol. 75. – P. 131-138.
40. Myers M.G. Systolic hypertension and white coat phenomenon // *Amer. J. Hypertension.* – 1996. – Vol. 9. – P. 938-940.
41. Myers M.G. Twenty-four-hour blood pressure control: a brief review of aspects of target-organ protection // *J. Hypertension.* – 1996. – Vol. 14 (Suppl. 16). – P. 7-10.
42. Neutel J.M. The importance of 24-hour blood pressure control // *Blood Press. Monit.* – 2001. – Vol. 6. – P. 9-16.
43. Nold G., Herholz C., Sturm M. et al. Ambulatory blood pressure profiles in essential hypertensives after treatment with a new once daily nifedipine formulation // *J. Hum. Hypertension.* – 1999. – Vol. 13, № 3. – P. 173-177.
44. O'Brien E., Cox J.P., O'Malley J.H. Edditorial Review: ambulatory blood pressure measurement in the evaluation of blood pressure lowering drugs // *J. Hypertension.* – 1989. – Vol. 7. – P. 243-247.
45. O'Brien E., Petrie J., Litter W.A. et al. British Hypertension Protocol: evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with social reference to ambulatory systems // *J. Hypertension.* – 1990. – Vol. 8. – P. 607-619.
46. Oestergen J., Isaksson H., Brodin U. et al. Effect of amlodipine versus felodipine extended release on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertension // *Amer. J. Hypertension.* – 1998. – Vol. 11. – P. 690-696.
47. Parati G., Ombroni S., Rizzoni D. et al. The smoothness index: a new reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension // *J. Hypertension.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1685-1691.
48. Parati G., Pomidossi G., Almini F. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean variability to severity of target organ damage in hypertension // *J. Hypertension.* – 1993. – Vol. 11. – P. 1133-1137.
49. Parati G., Rizzoni D., Ombroni S. «Smoothness index» but not T/P ratio estimates balanced 24h blood pressure control and predicts regression of organ damage by antihypertensive treatment // *J. Hypertension.* – 1997. – Vol. 15 (Suppl. 4). – P. 7.
50. Parati G., Ulian L., Santucci C. et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment // *J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13, № 4. – P. 27-34.
51. Pessia A.C., Palatini P., Sperti G. et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure // *Clin. Exp. Hypertension.* – 1985. – Vol. 7. – P. 271-276.
52. Petricone F., Pugliese F., Ceravolo R., Mattioli P.L. Amlodipine versus ramipril in the treatment of mild to moderate hypertension // *Cardiology.* – 1994. – Vol. 85. – P. 36-46.
53. Pickering T.G. The influence of daily activity on ambulatory blood pressure // *Amer. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1141-1145.

54. Pickering T.G., James G.D. Some implications of the difference between home, clinic, and ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive patients // *J. Hypertension*. – 1989. – Vol. 7 (Suppl. 3). – P. 65-72.
55. Pickering T., Levenstein M., Wamsley P. Study Group for the Hypertension and Lipid Trial. Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender and presence of white coat hypertension. Results of the HALT study // *Amer. J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 7. – P. 848-852.
56. Pose-Reino A., Gonzales-Junatae Y.J.R., Pastor C. et al. Clinical implications of white coat hypertension // *Blood Press*. – 1996. – Vol. 68. – P. 264-273.
57. Preston R.A., Baltodano N.M., Cienki J., Materson B.J. Clinical presentation and management of patients with uncontrolled, severe hypertension: results from a public teaching hospital // *J. Hum. Hypertension*. – 1999. – Vol. 13, № 4. – P. 249-255.
58. Prisant L.M., Carr A.A. Ambulatory BP monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass // *Amer. J. Hypertension*. – 1990. – Vol. 8. – P. 81-89.
59. Purcel H.J., Gibbs S.R., Coats A.J. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and circadian variation of cardiovascular disease; clinical and research application // *Int. J. Cardiology*. – 1992. – Vol. 36. – P. 135-149.
60. Raskin P., Guthrie R., Flack J.M. et al. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide // *J. Hum. Hypertension*. – 1999. – Vol. 13. – P. 683-687.
61. Rasmussen S.L., Torp-Pedersen C., Borch-Jonsen K., Ibsen H. Normal values for ambulatory blood pressure and differences between casual blood pressure and ambulatory blood pressure: results from Danish population survey // *J. Hypertension*. – 1998. – Vol. 16. – P. 1415-1424.
62. Reeves S.A., Meijers M.G. Reproducibility of ambulatory blood pressure and assessing treatment with drawal in hypertension trial // *Amer. J. Hypertension*. – 1993. – Vol. 6. – P. 229-232.
63. Sekino M., Imai Y., Ohkubo T., Omae T. Differential effects of antihypertensive drugs with differing pharmacological properties on the basal ambulatory blood pressure. Japanese Ambulatory Pressure-Antihypertensive Effects SEarching study group (JAPANESE) // *J. Hum. Hypertension*. – 1998. – Vol. 12, № 10. – P. 719-726.
64. Siche J.P., De Gaudemaris R., Boutelant S. et al. Individual smoothing of blood pressure profiles to define responders or non-responders to drug // *Blood Press. Monit.* – 1996. – Vol. 1. – P. 263-266.
65. Soergel M.S., Kirschstein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects // *J. Pediatrics*. – 1997. – Vol. 130, № 2. – P. 178-184.
66. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Amery A.A. Consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24-hour ABPM // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 26. – P. 912-918.
67. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *J.A.M.A.* – 1999. – Vol. 11, № 282 (6). – P. 539-546.
68. Steptoe A., Roy M.P., Evans O. et al. Cardiovascular stress activity and job strain as determinants of ambulatory blood pressure at work // *J. Hypertension*. – 1995. – Vol. 13. – P. 201-210.
69. Stumpe K., Haworth D., Hoglund C. et al. Comparison of the angiotensin II receptor agonist irbesartan with atenolol for treatment of hypertension // *Blood Press*. – 1998. – Vol. 7. – P. 31-37.
70. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure. – NIH Publication, 1997. – No 98-4080.
71. Trenkwaldev P., Plachker M., Steffees-Tremer I., Lydtin H. «White coat» hypertension and altering reaction in elderly and very elderly hypertensive patients // *Blood Press*. – 1993. – Vol. 2. – P. 262-271.
72. Verdecchia P., Porcellati C., Schilliaci G. et al. Ambulatory blood pressure. Independent predictor of prognosis in essential hypertension // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 24. – P. 793-801.
73. Waeber B., Heynen G., Brunner H.R. Analysis of Ambulatory blood pressure monitoring: the problem of white coat hypertension, responders and non responders // *Blood Press. Monit.* – 1996. – Vol. 1. – P. 289-291.
74. White W.B. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – Totowa, New Jersey: Humana press, 2001. – 308 p.
75. White W.B. Methods of blood pressure determination to assess antihypertensive agents: are casual measurements enough? // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1989. – Vol. 45. – P. 581-586.
76. White W.B. Utilizing ambulatory blood pressure recording to evaluate antihypertensive drug therapy // *Amer. J. Cardiology*. – 1992. – Vol. 69. – P. 8-12.
77. White W.B. The assessment of portable, non-invasive blood pressure recorders // *J. Hypertension*. – 1990. – Vol. 8. – P. 591-593.
78. White W.B., Morganth J. Usefulness of ambulatory blood pressure in assessing antihypertensive therapy // *Amer. J. Cardiology*. – 1989. – Vol. 63. – P. 94-98.
79. White W.B., Dey H.M., Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension // *Amer. Heart J.* – 1989. – Vol. 118. – P. 782-795.
80. White W.B., Lund-Johansen P., Omvik P. Twenty-four-hour blood pressure load as a surrogate end-point in assessing antihypertensive therapy // *J. Hypertension*. – 1993. – Vol. 11 (Suppl. 4). – P. 75-80.
81. White W.B., Lund-Johansen P., Weiss S. et al. The relationships between casual and ambulatory blood pressure measurements and central hemodynamics in essential human hypertension // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 12. – P. 1075-1081.
82. World Health Organization. The struggle against hypertension. – Geneva: WHO technical report, 1996. – 186 p.
83. Zakopoulos N.A., Toumanidis S.T. A «pressure-time index» for assessing the severity of essential hypertension // *J. Hypertension*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1387-1393.
84. Zanchetti A. On behalf of Italian Nifedipine GITS Study Group. Through:peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists // *J. Hypertension*. – 1994. – Vol. 12 (Suppl. 8). – P. 97-106.
85. Zannad F., Matzingev A., Larche J. Throuth:peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists // *Amer. J. Hypertension*. – 1996. – Vol. 9. – P. 633-643.

Надійшла 26.02.2002 р.

## Modern aspects of antihypertensive therapy control (part 2)

Yu.M. Sirenko, V.M. Recovets

*In this review article we focused on the aspects of control antihypertensive drug therapy. In part 2 the attention was paid to ambulatory 24-hour blood pressure monitoring (ABPM). From the modern perspective ABPM was evaluated as a valuable method for estimation of blood pressure control and normalization of diurnal profile in hypertensive patients. In conclusion, accurate control of 24-hour blood pressure profile is necessary for all the patients.*