

# Вплив антигіпертензивних препаратів на якість контролю артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

В. В. Сиволап<sup>A,C-F</sup>, С. П. Жеманюк<sup>\*A-D</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

**Матеріали та методи.** У першу групу залучили 18 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) (медіана віку становила 65 (59; 69) років, 61 % чоловіки), яким призначено монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії; у другу – 14 хворих (медіана віку – 61 (56; 71) рік, 57 % чоловіки), які отримували комбіновану терапію протягом гострого періоду ішемічного інсульту. Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали на 21 (12; 30) добу захворювання шляхом «офісного» вимірювання артеріального тиску (АТ). Для визначення коваріант, що асоціювалися з імовірністю досягнення цільового рівня за «офісними» показниками АТ наприкінці госпітального періоду хворими на ГХ з ішемічним півкульним інсультом, побудовано моделі з використанням бінарного логістичного регресійного аналізу.

**Результати.** На монотерапії антигіпертензивними препаратами 61 % хворих (11/18) досягли цільового рівня АТ; 64 % осіб (9/14) – на комбінованій терапії антигіпертензивними препаратами, різниця невірогідна ( $p = 0,854$ ). Добові показники систолічного, діастолічного, пульсового, середньогемодинамічного АТ (СрАТ) за емпіричною та Wezler–Böger формулами розрахунку у групі хворих, які отримували комбіновані антигіпертензивні препарати, були дещо вищими, але розбіжність виявилася статистично невірогідною ( $p = 0,262$ ;  $p = 0,356$ ;  $p = 0,880$ ;  $p = 0,262$ ;  $p = 0,279$  відповідно). За денними показниками СрАТ обома методами обчислення виявлена статистична розбіжність у дослідних групах ( $p = 0,032$  та  $p = 0,040$  відповідно). За даними ROC-аналізу, точками розподілу когорти за денними показниками СрАТ були 102,4 мм рт. ст. та 104,9 мм рт. ст. відповідно. Під час побудови мультиваріантних моделей, що скореговані за віком, статтю та статусом цукрового діабету, отримали монокомпонентну схему приймання антигіпертензивних препаратів, яка включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (ВШ: 18,61; (ДІ: 3,36; 103,14),  $p = 0,001$ ). Вона асоціюється з імовірністю досягнення цільового рівня за даними «офісних» показників АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

**Висновки.** На тлі пероральної антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії 63 % хворих на ГХ, ускладнену ішемічним півкульним інсультом, досягли цільового рівня артеріального тиску. Призначена наприкінці гострої гіпертензивної реакції моно- або комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, була однаково ефективною в досягненні цільового рівня АТ за даними «офісного» вимірювання на 2–4 тижні захворювання. Єдиною схемою, скорегованою за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, що вірогідно підвищує в 19 разів відношення шансів досягнення цільового рівня АТ, виявилася монотерапія препаратами ІАПФ або БРА. Найбільш чутливим та інформативним показником є середньогемодинамічний АТ за денний період аналізу, що розрахований за даними ДМАТ, а його рівень понад 102,4 мм рт. ст. за емпіричною формулою або понад 104,9 мм рт. ст. за алгоритмом Wezler–Böger може бути критерієм призначення комбінованої терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

## Влияние антигипертензивных препаратов на качество контроля артериального давления у больных гипертонической болезнью, осложненной ишемическим полушарным инсультом

В. В. Сиволап, С. П. Жеманюк

**Цель работы** – определение эффективности антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

**Материалы и методы.** В первую группу включены 18 больных гипертонической болезнью (ГБ) (медіана возраста – 65 (59; 69) лет, 61 % мужчин), которым была назначена монотерапия антигипертензивными препаратами первой линии; во вторую – 14 больных (медіана возраста – 61 (56; 71) год, 57 % мужчин), которые принимали комбинированную терапию в течение острого периода ишемического инсульта. Оценку эффективности антигипертензивной терапии проводили на 21 (12; 30) сутки заболевания путем «офисного» измерения артериального давления (АД). С целью определения ковариант, которые ассоциируются с вероятностью достижения целевого уровня по «офисным» показателям АД в конце госпитального периода больными ГБ с ишемическим полушарным инсультом, были построены модели с использованием бинарного логистического регрессионного анализа.

**Результаты.** На монотерапии антигипертензивными препаратами 61 % больных (11/18) достигли целевого уровня АД; 64 % (9/14) – на комбинированной терапии, разница недостоверна ( $p = 0,854$ ). Суточные показатели систолического, диа-

### Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, інсульт, артеріальний тиск.

### Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 295–301

### DOI:

10.14739/2310-1210.2019.3.168957

### \*E-mail:

zhemanyuk.s@gmail.com

### Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, инсульт, артериальное давление.

### Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 3(114). – С. 295–301

столического, пульсового, среднегемодинамического АД (СрАД), рассчитанное эмпирической формулой и Wezler–Böger алгоритмом в группе больных, принимавших комбинированные антигипертензивные препараты, были несколько выше, однако отличие оказалось статистически недостоверным ( $p = 0,262$ ;  $p = 0,356$ ;  $p = 0,880$ ;  $p = 0,262$ ;  $p = 0,279$  соответственно). Обнаружены статистически достоверные различия в группах сравнения по дневным показателям СрАД по обоим методам вычисления ( $p = 0,032$  и  $p = 0,040$  соответственно). По данным ROC-анализа, точками отсечения коргорты по дневным показателям СрАД были 102,4 мм рт. ст. и 104,9 мм рт. ст. соответственно. При построении мультивариантных моделей, скорректированных по возрасту, полу и наличию сахарного диабета, получена монокомпонентная схема приема антигипертензивных препаратов, в состав которой вошли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА) (ОШ: 18,61, (ДИ: 3,36; 103,14),  $p = 0,001$ ). Она ассоциируется с вероятностью достижения целевого уровня АД по данным «офисных» показателей у больных ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

**Выводы.** Целевого уровня АД достигли 63 % больных ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом, на фоне пероральной антигипертензивной терапии препаратами первой линии. Моно- или комбинированная антигипертензивная терапия, назначенная в конце периода острой гипертензивной реакции, была одинаково эффективной в достижении целевого уровня АД по данным «офисного» измерения на 2–4 неделе заболевания. Единственной схемой, скоррегированной по возрасту, полу и наличию сахарного диабета, которая достоверно повышает в 19 раз отношение шансов достижения целевого уровня АД, оказалась монотерапия препаратами ИАПФ или БРА. Наиболее чувствительным и информативным показателем при выборе тактики антигипертензивной терапии является СрАД за дневной период анализа, рассчитанный по данным СМАД, а его уровень больше 102,4 мм рт. ст. (эмпирическая формула) или больше 104,9 мм рт. ст. (алгоритм Wezler–Böger) может быть критерием назначения комбинированной терапии больным ГБ, осложненной ишемическим полушарным инсультом.

**Key words:**

arterial hypertension, stroke, blood pressure, arterial pressure.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (3), 295–301

## Antihypertensive treatment strategy and blood pressure control in patients with essential hypertension complicated by ischemic hemispheric stroke

V. V. Syvolap, S. P. Zhemaniuk

**The aim** was to study the effectiveness of antihypertensive therapy in essential hypertensives in the acute phase of ischemic hemispheric stroke.

**Material and methods.** The first group included 18 patients (65 (59; 69) years, 61 % male) with arterial hypertension (AH) in the acute phase of ischemic hemispheric stroke who received antihypertensive monotherapy. The second group included 14 AH patients (aged 61 (56; 71) years, 57 % male) in the acute phase of ischemic hemispheric stroke who received combination antihypertensive treatment. The effectiveness of antihypertensive therapy was evaluated on day 21 (12, 30) of the stroke onset by “office” blood pressure (BP) measurement. In order to identify the covariates associated with the probability of target BP level achieving at the end of the hospital period, binary logistic regression models were used.

**Results.** 61 % of patients (11/18) achieved the target BP level with monotherapy strategy and 64 % (9/14) achieved the target BP level with combination antihypertensive therapy, insignificant difference ( $P = 0.854$ ). 24-hour systolic, diastolic, pulse, mean arterial pressure (MAP), calculated by empirical and Wezler–Böger formulas, were slightly higher in the group of patients receiving combined antihypertensive drugs, however, there was no significant difference ( $P = 0.262$ ;  $P = 0.356$ ;  $P = 0.880$ ;  $P = 0.262$ ;  $P = 0.279$ , respectively). Meanwhile, the groups were differed in the daytime MAP level calculated by two formulas ( $P = 0.032$  and  $P = 0.040$ , respectively). According to the ROC-analysis, the cut-offs of daytime MAP was 102.4 mm Hg and 104.9 mm Hg, respectively. In the logistic regression analysis, the multivariate model adjusted for age, sex and status of diabetes mellitus, the monocomponent scheme (angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARB)) was associated with the target BP level achievement in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke (OR: 18.61; (DI: 3.36; 103.14),  $P = 0.001$ ).

**Conclusions.** 63 % of AH patients treated with the first-line drugs in the acute phase of ischemic hemispheric stroke achieved the target BP level. Monocomponent antihypertensive therapy prescribed at the end of the acute hypertensive reaction in AH patients was as effective as combined strategy in achieving the target BP level by “office” measurements in the 2–4 weeks of the disease. The multivariate model adjusted for age, sex and status of diabetes mellitus which associated with target BP level achievement in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke included a monocomponent scheme (ACEi or ARB). The cut-offs of daytime MAP calculated by empirical and Wezler–Böger formulas were 102.4 mm Hg and 104.9 mm Hg, respectively. The daytime MAP (24-hour BP monitoring) was the only parameter that was statistically higher in the group of combined treatment and so, can be the criterion for the combination therapy prescription in AH patients in the acute phase of ischemic hemispheric stroke.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) з ускладненням перебігом, зокрема ішемічним інсультом, для лікаря терапевтичного профілю становить певні труднощі щодо тривалої антигіпертензивної терапії для вторинної профілактики. За останніми Європейськими рекомендаціями менеджменту артеріальної гіпертензії (АГ) 2018 р., остаточно не вирішене питання оптимальної схеми призначення медикаментозної корекції артеріальної гіпертензії у хворих на гострий ішемічний інсульт. Відзначається, що для стабільних пацієнтів із гіпертензивним станом після 3 днів від початку гострого ішемічного інсульту може розгля-

датися питання щодо призначення антигіпертензивних препаратів [1], але критерії не узгоджено. За іншим міжнародним протоколом, призначення пероральних антигіпертензивних препаратів припадає на проміжок 48–72 години від початку гострого ішемічного інсульту [2]. За наказом № 602 МОЗ України від 03.08.2012 р., призначення антигіпертензивних препаратів пацієнтам з АГ в анамнезі, в яких виникли симптоми інсульту, має ініціюватися після першої доби від початку захворювання за умови стабільності неврологічного дефіциту [3]. Питання ініціації антигіпертензивної терапії має вирішу-

ватися наприкінці гострої гіпертензивної реакції, тобто через 72 години від початку гострого ішемічного інсульту [2]. Отже, потребують розв'язання питання ефективної стратегії призначення тривалої антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, у стаціонарних умовах.

## Мета роботи

Визначення ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на базі КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Протокол дослідження відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів і затверджений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 34 особи, які хворі на ГХ, що ускладнилась ішемічним півкульним інсультом, медіана віку – 62 (56; 71) роки (чоловіки – 59 %). Діагноз ішемічний півкульний інсульт верифікований за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до національних стандартів діагностики та лікування АГ [4]. Протокол дослідження включав клініко-лабораторне обстеження пацієнтів, добове моніторування АТ (ДМАТ) та ЕКГ (ДМЕКГ) («Кардіотехніка-04», «Инкарт», Санкт-Петербург, РФ) та передбачав дотримання методичних вимог щодо проведення ДМАТ [5]. Усім хворим на ГХ ДМАТ виконували на 3 (2; 5) добу гострого ішемічного інсульту.

3 загальної кількості залучених у дослідження хворих ( $n = 34$ ) у 2 осіб на третю добу гострого інсульту «офісні» та добові показники АТ спонтанно знизилися без застосування антигіпертензивних препаратів. Решту хворих поділили на групи залежно від схеми антигіпертензивної терапії (моно- або комбінована) препаратами тривалої дії для перорального приймання. У першу групу увійшли 18 хворих, яким призначили монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії; у другу – 14 пацієнтів, які отримували комбіновану терапію протягом гострого періоду ішемічного інсульту. Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали на 21 (12; 30) добу захворювання шляхом «офісного» вимірювання артеріального тиску.

Для визначення коваріант, що асоціювалися з імовірністю досягнення цільового рівня за «офісними» показниками АТ наприкінці госпітального періоду спостереження хворими на ГХ з ішемічним півкульним інсультом, побудували моделі з використанням бінарного логістичного регресійного аналізу. Аналізували різні схеми призначення антигіпертензивних препаратів, що зазначені в Європейських рекомендаціях 2018 р. [1], які передбачають застосування 5 класів препаратів першої лінії.

У дослідженні аналізували показники АТ, зареєстровані за «офісними» даними під час першого огляду медичним працівником: систолічний АТ (САТо<sub>1</sub>), діастолічний (ДАТо<sub>1</sub>), пульсовий АТ (ПАТо<sub>1</sub>), середньогемодинамічний (СрАТ), розрахований за емпіричною

формулою та за алгоритмом Wezler-Böger [6] (СрАТ<sub>о\_1</sub> та СрАТ<sub>о\_1</sub> відповідно), а також на третю добу (САТо<sub>2</sub>, ДАТо<sub>2</sub>, ПАТо<sub>2</sub>, СрАТ<sub>о\_2</sub>, СрАТ<sub>о\_2</sub>) перебування у стаціонарних умовах лікування, наприкінці дослідного періоду (показники САТо<sub>3</sub>, ДАТо<sub>3</sub>, ПАТо<sub>3</sub>, СрАТ<sub>о\_3</sub>, СрАТ<sub>о\_3</sub>). Аналізували показники ДМАТ і ДЕКГ: середні показники АТ (САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ<sup>1</sup> та СрАТ<sup>2</sup>), індекси навантаження гіпертензією САТ і ДАТ за добовий, денний і нічний періоди; частота серцевих скорочень (ЧСС) за добовий, денний і нічний періоди аналізу.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали за допомогою «Stata 15» (Stats Corp LLC, TX, USA), MedCalc Statistical Software version 18.6 (Medcalc Software bvba, Ostend, Belgium). Кількісні показники наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення [M (SD)] чи медіана та міжквартильний розмах із зазначенням показників 25 та 75 перцентилів [Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)], враховуючи характер розподілу. Якісні показники наведено як абсолютні та відносні частоти [n (%)]. Для окремих показників визначили так звану оптимальну точку розподілу, що розрахована як асоційований критерій за Youden index методом непараметричного ROC аналізу (за методом DeLong et al.). Для визначення асоціації показників розраховували відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ) методом бінарного логістичного регресійного аналізу шляхом покрокового введення показників. Як кінцеву точку дослідження розглядали випадки досягнення цільового рівня АТ. Вірогідними відмінності вважали на рівні  $p < 0,05$ .

## Результати

У дослідження залучили 34 хворих на ГХ з ішемічним півкульним інсультом за даними методів візуалізації. На кінець гострої гіпертензивної реакції від початку інсульту, за класифікацією [2], у 2 (6 %) осіб «офісні» показники АТ знизилися спонтанно без додавання антигіпертензивних препаратів; на тлі антигіпертензивних препаратів у 14 (41 %) хворих показники АТ залишалися високими або підвищувались, у 11 (32 %) пацієнтів показники АТ помірно знизились (на 10–15 % від початкових значень), у 7 (21 %) хворих показники АТ суттєво знизились (понад 20 % від вихідних показників).

Отже, надалі під спостереженням перебували 32 особи з підвищеними показниками АТ, які отримували антигіпертензивні препарати для корекції тиску. Клінічна характеристика хворих наведена в *таблиці 1*.

Наприкінці госпітального періоду лікування 63 % хворих (20/32) за даними «офісних» показників АТ досягли цільового рівня АТ. Зокрема, 61 % хворих (11/18) досягли цільового рівня АТ на монотерапії антигіпертензивними препаратами, 64 % (9/14) – на комбінованій терапії антигіпертензивними препаратами, різниця невірогідна ( $p = 0,854$ ).

Відзначимо, що аналіз даних ДМАТ наприкінці гострої гіпертензивної реакції у хворих дослідних груп, які отримували моно- та комбіновану терапію, не показав вірогідної різниці показників «офісного» вимірювання АТ (*табл. 1*). Так, показники АТ, що зареєстровані під час першого огляду медичним працівником, на третю добу перебування у стаціонарних умовах лікування, а також наприкінці періоду спостереження: САТ ( $p = 0,298$ ;

**Таблиця 1.** Показники артеріального тиску та частоти серцевих скорочень групи хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом (Me (SD); Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>))

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом (n = 32)	Хворі, яким призначено монотерапію антигіпертензивними препаратами першої лінії (n = 18)	Хворі на комбінованій схемі приймання антигіпертензивних препаратів (n = 14)	p
Вік, роки	63 (10)	65 (59; 69)	61 (56; 71)	0,587
Стать, чоловіки, n (%)	19 (59)	11 (61)	8 (57)	0,821
Показники «офісного» вимірювання АТ				
САТо <sub>1</sub> , мм рт. ст.	180 (160; 210)	180 (160; 190)	185 (160; 210)	0,298
ДАТо <sub>1</sub> , мм рт. ст.	100 (90; 120)	100 (100; 120)	90 (90; 130)	0,625
ПАТо <sub>1</sub> , мм рт. ст.	80 (70; 90)	70 (60; 90)	80 (70; 90)	0,215
СрАТ <sup>1</sup> <sub>о</sub> <sub>1</sub> , мм рт. ст.	127 (113; 146)	127 (113; 143)	128 (116; 156)	0,571
СрАТ <sup>2</sup> <sub>о</sub> <sub>1</sub> , мм рт. ст.	134 (120; 155)	134 (117; 149)	136 (124; 164)	0,468
САТо <sub>2</sub> , мм рт. ст.	163 (31)	150 (150; 180)	160 (130; 180)	0,953
ДАТо <sub>2</sub> , мм рт. ст.	90 (80; 100)	90 (80; 100)	90 (80; 100)	0,518
ПАТо <sub>2</sub> , мм рт. ст.	70 (21)	70 (60; 80)	70 (50; 80)	0,984
СрАТ <sup>1</sup> <sub>о</sub> <sub>2</sub> , мм рт. ст.	116 (18)	110 (60; 80)	113 (97; 130)	0,799
СрАТ <sup>2</sup> <sub>о</sub> <sub>2</sub> , мм рт. ст.	119 (20)	115 (111; 134)	119 (101; 139)	0,830
САТо <sub>3</sub> , мм рт. ст.	140 (130; 150)	140 (130; 140)	140 (130; 150)	0,724
ДАТо <sub>3</sub> , мм рт. ст.	88 (80; 90)	80 (80; 90)	80 (80; 90)	0,579
ПАТо <sub>3</sub> , мм рт. ст.	50 (50; 60)	50 (50; 60)	50 (50; 60)	0,710
СрАТ <sup>1</sup> <sub>о</sub> <sub>3</sub> , мм рт. ст.	102 (10)	100 (97; 107)	105 (97; 110)	0,468
СрАТ <sup>2</sup> <sub>о</sub> <sub>3</sub> , мм рт. ст.	107 (10)	105 (101; 111)	110 (101; 115)	0,421
Показники ДМАТ				
САТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	157 (27)	150 (136; 167)	162 (137; 179)	0,262
САТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	159 (26)	150 (138; 169)	165 (142; 179)	0,329
ДАТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	83 (13)	76 (74; 91)	86 (75; 95)	0,356
ДАТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	84 (13)	80 (74; 91)	87 (78; 93)	0,536
ПАТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	73 (20)	70 (62; 82)	75 (58; 83)	0,880
СрАТ <sup>1</sup> <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	107 (16)	102 (90; 112)	105 (102; 121)	0,262
СрАТ <sup>2</sup> <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	113 (17)	108 (98; 121)	113 (106; 128)	0,279
СрАТ <sup>1</sup> <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	97 (21)	89 (75; 97)	105 (94; 120)	0,032*
СрАТ <sup>2</sup> <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	103 (22)	96 (80; 105)	111 (99; 127)	0,040*
Показники ДЕКТ				
ЧСС <sub>доба</sub> <sup>1</sup> уд./хв	70 (10)	69 (61; 77)	70 (60; 78)	0,619

\*: p < 0,05.

**Таблиця 2.** Показники уні- та мультиваріантної моделі впливу призначення антигіпертензивних препаратів на відношення шансів досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом

Лікування	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
Модель 1 (скоригована за віком, статтю та наявністю цукрового діабету) AUC ROC (0,7648) log likelihood = -35,32; p < 0,001; correctly classified 78,26 %						
СХЕМА	20,5	4,08–102,98	<0,001	18,61	3,36–103,14	0,001

p = 0,953; p = 0,724), ДАТ (p = 0,625; p = 0,518; p = 0,579), ПАТ (p = 0,215; p = 0,984; p = 0,710) та СрАТ<sup>1</sup> (p = 0,571; p = 0,799; p = 0,468) та СрАТ<sup>2</sup> (p = 0,468; p = 0,830; p = 0,421) – статистично не розрізнялися.

Незважаючи на те, що добові показники САТ, ДАТ, ПАТ, СрАТ<sup>1</sup> та СрАТ<sup>2</sup> у групі хворих, які отримували комбіновані антигіпертензивні препарати, були дещо вищими, розбіжність також виявилася статистично невірогідною (p = 0,262; p = 0,356; p = 0,880; p = 0,262; p = 0,279 відповідно). Тільки за денними показниками СрАТ за обома методами обчислення виявлена статистична розбіжність у дослідних групах (p = 0,032 та p = 0,040 відповідно). Тобто цей критерій можна використати як диференціальний для призначення моно- чи комбінованої антигіпертензивної терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

Для пошуку точки розподілу для денних показників СрАТ<sup>1</sup> і СрАТ<sup>2</sup> виконали ROC аналіз (рис. 1, 2). Так,

асоційований критерій (Youden index) денних показників СрАТ<sup>1</sup> у групі, яка отримувала комбіновану терапію, визначено на рівні понад 102,4 мм рт. ст. (чутливість 64,3; специфічність 83,3).

Асоційований критерій (Youden index) денних показників СрАТ<sup>2</sup> у групі, що отримувала комбіновану терапію, визначено на рівні понад 104,9 мм рт. ст. (чутливість 64,3; специфічність 77,8).

Для визначення коваріант, що асоціювалися з досягненням цільового рівня АТ у хворих на ГХ, побудували моделі, використовуючи бінарний логістичний регресійний аналіз. Кінцевою точкою вважали досягнення цільового рівня АТ за даними «офісних» показників. Комбінації антигіпертензивних препаратів за рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2018 р. щодо медикаментозної корекції: монотерапія, бікомпонентна та трикомпонентна антигіпертензивна терапія, які передбачали призначення препаратів п'яти



класів першої лінії, як-от інгібіторів ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), діуретиків, бета-адреноблокаторів (ББ), антагоністів кальцієвих каналів (АК).

Серед схем лікування у вигляді монотерапії переважали класи препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Серед комбінацій препаратів найпоширенішими були схеми призначення, до складу яких входили, крім препаратів РААС, АК і діуретики.

Під час побудови мультिवаріантних моделей, що були скореговані за віком, статтю та статусом цукрового діабету, отримали тільки одну, що асоціювалася з імовірністю досягнення цільового рівня за даними «офісних» показників АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом (табл. 2). Схема лікування являє собою монокомпонентну терапію антигіпертензивними препаратами ІАПФ або БРА (ВШ: 18,61; (ДІ: 3,36; 103,14),  $p = 0,001$ ).

## Обговорення

Результати дослідження свідчать про відсутність вірогідної різниці впливу схеми призначення (моно- або комбіноване приймання) антигіпертензивних препаратів хворим на ГХ в гострому періоді ішемічного інсульту на досягнення цільового рівня АТ наприкінці госпітального періоду. Крім того, виявили досягнення цільового рівня АТ на доволі високому рівні на 2–4 тижні спостереження.

У дослідженні CATIS [7], в якому взяли участь 4071 пацієнт, показано: раннє призначення антигіпертензивних препаратів хворим призводить до кращого контролю рівня АТ наприкінці другого тижня спостереження. Незважаючи на відносну безпеку, автори визначили відсутність зниження рівня смертності та поліпшення неврологічного стану.

В іншому дослідженні COSSACS [8] отримали подібні результати щодо хорошого контролю рівня АТ при ранній тактиці призначення антигіпертензивних препаратів хворим на АГ, що вже отримували антигіпертензивні препарати напередодні розвитку ішемічного інсульту.

Аналогічний висновок одержали і в інших дослідженнях: PROFESS [9], SCAST [10], COCHRANE [11], CHNIPS [12] тощо. Дані останнього метааналізу визначають нейтральний ефект ранньої стратегії призначення пероральних антигіпертензивних препаратів на смертність і неврологічний дефіцит у гіпертензивних хворих на гострий ішемічний інсульт [13].

За сучасними європейськими рекомендаціями щодо ведення пацієнтів з АГ, пропонується призначення комбінованої низькодозової антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії [1]. Комбінована стратегія призначення антигіпертензивних препаратів регламентується і в українських настановах. Призначаючи антигіпертензивні засоби для досягнення цільового АТ, перевагу слід надавати препаратам тривалої дії [3].

Визначення рівня АТ під час госпіталізації за даними «офісних» показників може бути оманливим у зв'язку зі неспецифічною варіабельністю показників АТ [14]. Натомість послідовне дослідження АТ у гостру фазу ішемічного інсульту, наприклад, методом ДМАТ, надійніше фіксує показники в період гострої гіпертензивної реакції.

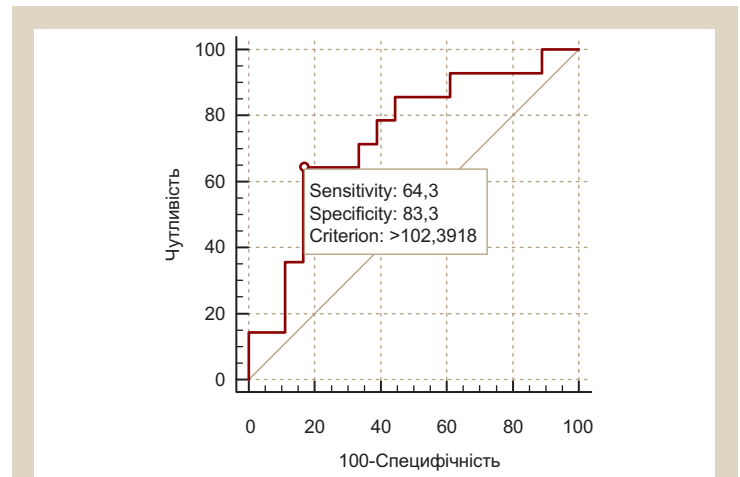


Рис. 1. Точка розподілу середньомодинамічного артеріального тиску, що розрахована за емпіричною формулою, за даними ROC-аналізу [6].

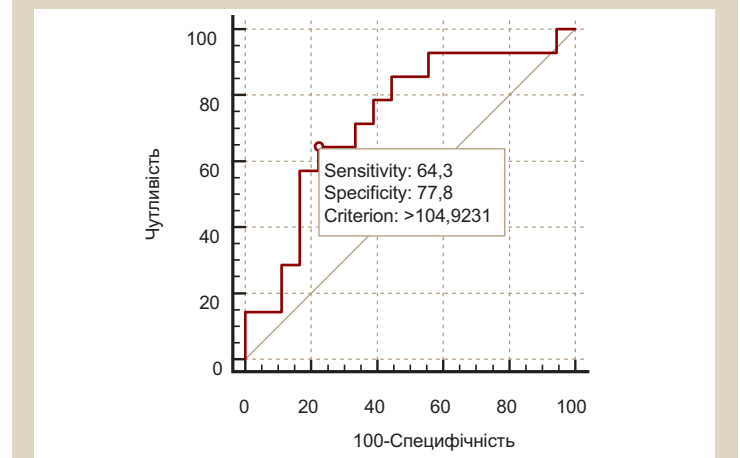


Рис. 2. Точка розподілу середньомодинамічного тиску, що розрахована за алгоритмом Wezler-Bögger, за даними ROC-аналізу [6].

Добові показники АТ за ДМАТ більше, ніж «офісні» значення корелюють із пошкодженням органів-мішеней, кардіоваскулярними подіями, зокрема з розвитком набряку мозку в гострому періоді ішемічного інсульту.

Результати останнього клінічного дослідження показали, що вищі показники АТ за даними ДМАТ, на противагу «офісним» показникам АТ під час госпіталізації, асоціюються із несприятливими подіями при інсульті [15]. Нез'ясованими залишаються зміни показників АТ за даними ДМАТ під впливом антигіпертензивної терапії, що розпочата в найближчі від початку інсульту години [14].

За останнім експертним документом, що підготований Working Group on Hypertension and the Brain щодо ведення пацієнтів з інсультом [14], у зв'язку з динамічним станом показників АТ їхня реєстрація має бути проведена методом моніторингу.

Отже, залишаються невирішеними важливі питання сучасної кардіоневрології. Чи може бути корисним раннє зниження високого АТ при гострому ішемічному інсульті для зменшення неврологічного дефіциту, запобігання смерті та профілактики повторного інсульту? Потребують перевірки великими рандомізованими контро-

льованими дослідженнями питання щодо залежності найближчих і віддалених наслідків ішемічного інсульту від антигіпертензивної терапії, принаймні в деяких підгрупах пацієнтів. Крім термінів втручання в системну гемодинаміку потрібні додаткові докази щодо вибору препаратів, їхніх доз, комбінацій і способів введення.

## Висновки

1. На тлі пероральної антигіпертензивної терапії препаратами першої лінії 63 % хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, досягли цільового рівня артеріального тиску.

2. Призначена наприкінці гострої гіпертензивної реакції моно- або комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, була однаково ефективною в досягненні цільового рівня АТ за даними «офісного» вимірювання тиску на 2–4 тижні захворювання.

3. Єдиною схемою, скорегованою за віком, статтю та наявністю цукрового діабету, що вірогідно підвищує в 19 разів відношення шансів досягнення цільового рівня АТ у хворих на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом, виявилася монотерапія препаратами, які пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи – ІАПФ або БРА.

4. Найбільш чутливим та інформативним показником є середній гемодинамічний АТ за денний період аналізу, що розрахований за даними ДМАТ, а його рівень понад 102,4 мм рт. ст. за емпіричною формулою або понад 104,9 мм рт. ст. за алгоритмом Wezler-Böger може бути критерієм призначення комбінованої терапії хворим на ГХ, що ускладнена ішемічним півкульним інсультом.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у дослідженні впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії на ризики виникнення несприятливих серцево-судинних подій, зокрема гіпотензії в наближеному та віддаленому періодах спостереження за хворими на ГХ, що ускладнена ішемічним інсультом.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2018

Прийнято до друку / Accepted: 09.01.2019

## Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Жеманюк С. П., асистент каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.  
Жеманюк С. П., ассистент каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Zhemaniuk S. P., MD, Assistant of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021–3104.
- [2] AlSibai A., Qureshi A. I. Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke. *Neurohospitalist.* 2016. Vol. 6. Issue 3. P. 122–129.
- [3] Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація) : наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 р. №602. URL.: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html).
- [4] Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / за ред. акад. В. М. Коваленко та ін. Київ: Мопіон, 2016. 192 с.
- [5] European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 7. Issue 7. P. 1359–136.
- [6] Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals / T. G. Papaioannou et al. *Hypertension Research.* 2016. Vol. 39. Issue 9. P. 640–647.
- [7] Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial / J. He et al. *JAMA.* 2014. Vol. 311. Issue 5. P. 479–489.
- [8] Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial / T. G. Robinson et al. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. Issue 8. P. 767–75.
- [9] Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PRoFESS subgroup analysis / P. M. Bath et al. *Stroke.* 2009. Vol. 40. Issue 11. P. 3541–3546.
- [10] Sandset E. C., Bath P. M., Boysen G. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* 2011. Vol. 377. Issue 9767. P. 741–750.
- [11] Bath P. M., Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD000039
- [12] Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial / J. F. Potter et al. *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. Issue 1. P. 48–56.
- [13] Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers et al. *Stroke.* 2018. Vol. 49. Issue 3. e46–e110
- [14] Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain / D. Gasecki et al. *Journal of Hypertension.* 2018. Vol. 36. Issue 6. P. 1212–1221.
- [15] Kakaletsis N., Ntaios G., Milionis H. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2015. Vol. 10. Issue 7. P. 1000–1007.

## References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti, R. E., Azizi, M., Burnier, M., et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 39(33), 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- [2] AlSibai, A., & Qureshi, A. (2016) Management of acute hypertensive response in patients with ischemic stroke. *Neurohospitalist*, 6(3), 122–129. doi: 10.1177/1941874416630029
- [3] Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy (2012) Unifikovanyi klinichnyi protokol medychnoi dopomogy: ishemichnyi insult (ekstrena, pervynna, vtrynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiia [Clinical protocol for medical ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation)]. Retrieved from [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120803\\_602.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120803_602.html) [in Ukrainian].

- [4] Kovalenko V. M., et al. (Eds) (2016) *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia. Klasifikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia [Cardiovascular diseases: Classification, practical protocols of diagnosis and treatment]*. Kyiv: Morion [in Ukrainian].
- [5] Parati, G., Stergiouc, G., O'Brien, E. Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2014) European society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*, 32(7), 1359–136. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221
- [6] Papaioannou, T., Protogerou, A., Vrachatis, D., Konstantonis, G., Aissopou, E., Argyris, A., et al. (2016) Mean arterial pressure values calculated using seven different methods and their associations with target organ deterioration in a single-center study of 1878 individuals. *Hypertension Research*, 39(9), 640–647. doi: 10.1038/hr.2016.41
- [7] He, J., Zhang, Y., Xu, T., Wang, D., Sun, Y., Chen, C. S., et al. (2014) Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*, 311(5), 479–489. doi: 10.1001/jama.2013.282543
- [8] Robinson, T., Potter, J., Ford, G., Bulpitt, C. J., Chernova, J., Jagger, C., et al. (2010) Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 9(8), 767–75. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70163-0
- [9] Bath, P. M., Martin, R. H., Palesch, Y., Cotton, D., Yusuf, S., Sacco, R., et al. (2009) Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke*, 40(11), 3541–3546. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.555623
- [10] Sandset, E. C., Bath, P. M., Boysen, G., Cotton, D., Yusuf, S., Sacco, R., et al. (2011) The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*, 377(9767), 741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9
- [11] Bath, P., & Krishnan, K. (2014) Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 10. CD000039. doi: 10.1002/14651858.CD000039.pub3
- [12] Potter, J. F., Robinson, T. G., Ford, G. A., Mistri, A., James, M., Chernova, J., & Jagger, C. (2009) Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*, 8(1), 48–56. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1
- [13] Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 49(3), e46–e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158
- [14] Gaşeckı, D., Coca, A., Cunha, P., Hering, D., Manios, E., Lovic, D., et al. (2018) Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain. *Journal of Hypertension*, 36(6), 1212–1221. doi: 10.1097/HJH.0000000000001704
- [15] Kakaletsis, N., Ntaios, G., Milionis, H., Haidich, A. B., Makaritsis, K., Savopoulos, C., et al. (2015) Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, 10(7), 1000–7. doi: 10.1111/ijss.12609