УДК 616.12-008.331.1-007.61+616.122+615.22»450.3»
DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218296

Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирикомпонентної терапії

О. О. Матова*[A,B,C,D,E], Л. А. Міщенко[A,E,F], О. Г. Купчинська[E], К. І. Сербенюк[B,D]

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

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

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, антигіпертензивні засоби.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 740-748

***E-mail:** olenamatova@ukr.net

Мета роботи – вивчити динаміку структурних показників лівого шлуночка (ЛШ) під впливом трирічної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 102 пацієнти з істиною РАГ. Тривалість спостереження – 3,2 ± 0,1 року. Пацієнти отримували потрійну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів (ПФК), до якої почергово на 3 місяці додавали спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволол; надалі пацієнти отримували ПФК із додаванням найефективнішого з названих четвертого препарату. Виконували офісне й амбулаторне вимірювання артеріального тиску (АТ), ЕхоКГ, оцінювали клінічні характеристики, особливості нейрогуморального, прозапального статусу.

Результати. Пацієнтів згрупували залежно від змін індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) протягом 3 років. Перша група – 68 хворих, у яких відбувся регрес гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), друга група – 28 пацієнтів, у яких ІММЛШ не змінився або збільшився. На тлі досягнення цільового рівня АТ у 44 % хворих та відновлення фізіологічного добового ритму АТ у 39 % пацієнтів нормалізацію ІММЛШ спостерігали у 38,2 % пацієнтів, зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного – у 61,8 % хворих. У групі без регресу ГЛШ нормалізації АТ досягли тільки 28,6 % хворих, здебільшого пацієнти з супутньою ішемічною хворобою серця (42,3 %) та хронічною хворобою нирок (64,3 %).

Висновки. Ефективна антигіпертензивна терапія, що забезпечує контроль АТ протягом доби та відновлює фізіологічний добовий ритм АТ, сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % хворих на РАГ. Незалежними предикторами регресу ГЛШ є вищі вихідні значення ІММЛШ (β = 0,655; p < 0,0001) і рівня активного реніну плазми (β = 0,442; p = 0,005), менша добова екскреція альбуміну з сечею (β = -0,475; p < 0,0001).

Key words: resistant arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, antihypertensive agents.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 740-748

Three-year dynamics of left ventricular structural parameters in patients with resistant arterial hypertension on four-component therapy

O. O. Matova, L. A. Mishchenko, O. H. Kupchynska, K. I. Serbeniuk

Aim. To study the three-year dynamics of left ventricular (LV) structural parameters with the four-component antihypertensive therapy in patients with resistant arterial hypertension (RAH).

Material and methods. A total of 102 patients with true RAH were included. The duration of the treatment was 3.2 ± 0.1 years. Patients received triple single-pill combination of antihypertensive drugs (TSPC), which was alternately added by spironolactone, eplerenone, moxonidine, torasemide, or nebivolol for three-months treatment. Than patients received the TSPC with an addition of the most effective of the four medications listed. Office and ambulatory blood pressure (BP) measurements and echocardiography were performed, clinical characteristics; specifics of neurohumoral and proinflammatory status were assessed.

Results. The patients were divided into 2 groups according to the changes in LV mass index (LVMI) within three years. The 1st group included 68 patients who demonstrated regression of LV hypertrophy (LVH). The 2nd group included 28 patients who had LVMI unchanged or increased. LVMI was normalized in 38.2 % of patients, and a degree of LVH was reduced from severe to moderate in 61.8 % of patients in achieving the target BP level in 44 % of patients and restoring the physiological 24-hour BP rhythm in 39 % of patients. In the 2nd group, 28.6 % of patients achieved BP targets; a large proportion of them were patients with concomitant coronary heart disease (42.3 %) and chronic kidney disease (64.3 %).

Conclusions. Effective antihypertensive therapy providing 24-hour BP control and restoring the physiological 24-hour BP rhythm contributes to LVH regression in 66.7 % of patients with RAH. Higher baseline LVMI (β = 0.655; P < 0.0001) and plasma active renin (β = 0.442; P = 0.005), lower 24-hour urinary albumin excretion rate (β = -0.475; P < 0.0001) are independent predictors of LVH regression in RAH patients.

Трехлетняя динамика структурных показателей левого желудочка у больных с резистентной артериальной гипертензией на фоне четырехкомпонентной терапии

Е. А. Матова, Л. А. Мищенко, Е. Г. Купчинская, Е. И. Сербенюк

Цель работы – изучить динамику структурных показателей левого желудочка (ЛЖ) под влиянием трехлетней четырехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материалы и методы. В исследование включили 102 пациентов с истинной РАГ. Длительность наблюдения – 3,2 ± 0,1 года. Пациенты принимали тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов (ТФК), к которой поочередно на 3 месяца добавляли спиронолактон, эплеренон, моксонидин, торасемид или небиволол; далее пациенты получали ТФК с добавлением наиболее эффективного из перечисленных четвертого препарата. Выполняли офисное и амбулаторное измерения артериального давления (АД), ЭхоКГ, оценивали клинические характеристики, особенности нейрогуморального, провоспалительного статуса.

Результаты. Пациентов сгруппировали в зависимости от изменений индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в течение трех лет. Первую группу составили 68 больных, у которых произошел регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), вторую группу – 28 пациентов, у которых ИММЛЖ не изменился или увеличился. На фоне достижения целевого уровня АД у 44 % больных, восстановления физиологического суточного ритма АД у 39 % пациентов нормализацию ИММЛЖ отметили у 38,2 %, снижение степени ГЛЖ от тяжелой к средней – у 61,8 % больных. В группе без регресса ГЛЖ нормализации АД достигли 28,6 % больных, в основном пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца (42,3 %) и хронической болезнью почек (64,3 %).

Выводы. Эффективная антигипертензивная терапия, обеспечивающая контроль АД в течение суток, восстановление физиологического суточного профиля АД, способствует регрессу ГЛЖ у 66,7 % больных с РАГ. Независимые предикторы регресса ГЛЖ: большие исходные значения ИММЛЖ (β = 0,655; p < 0,0001) и уровня активного ренина плазмы (β = 0,442; p = 0,005), меньшая суточная экскреция альбумина с мочой (β = -0,475; p < 0,0001).

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, антигипертензивные средства.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 740-748

Мета лікування хворого на артеріальну гіпертензію (АГ) – не тільки зниження артеріального тиску (АТ), але й суттєвий позитивний вплив на фактори серцево-судинного (СС) ризику, що істотно покращує прогноз життя пацієнта. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є головною дезадаптивною реакцією на хронічне перевантаження тиском і важливим, незалежним від рівня АТ фактором ризику розвитку СС ускладнень при АГ [13]. Наявність ГЛШ у хворого збільшує ризик серцево-судинних подій у 2–4 рази порівняно з пацієнтами з нормальною масою лівого шлуночка (ЛШ) [2]. Тому зменшення маси міокарда ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії асоціюється зі зниженням СС захворюваності (ССЗ) та смертності пацієнтів [6,15]. Регрес ГЛШ – терапевтична мета і зворотний маркер СС ризику при АГ.

Для хворих на істинну резистентну АГ (РАГ), поширеність якої серед пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, коливається від 9,0 % до 21,8 % [1], характерний високий ризик СС ускладнень. У дослідженні за участю 205 705 пацієнтів з АГ резистентність до лікування супроводжувалася збільшенням СС подій (інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту) в 1,47 раза [4]. В іншому проспективному дослідженні резистентний перебіг АГ асоціювався із 2,2-разовим зростанням ризику СС ускладнень порівняно з пацієнтами без РАГ [17]. Поширеність ГЛШ у хворих на РАГ, за результатами різних досліджень, становить від 50 % до 100 % [3,7,16]. Регрес ГЛШ під впливом багатокомпонентної терапії – надійний критерій поліпшення прогнозу хворих на РАГ. Однак вплив сучасного медикаментозного лікування на зміну маси міокарда ЛШ в умовах РАГ розглянуто в невеликій кількості досліджень [17].

Мета роботи

Вивчити динаміку структурних показників лівого шлуночка під впливом трирічної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти з істинною РАГ. Тривалість спостереження в середньому становила 3,2 ± 0,1 року. Впродовж цього періоду перші три місяці пацієнти отримували стандартизовану терапію – потрійну фіксовану комбінацію блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) / антагоніст кальцію / діуретик у максимально переносних дозах. Унаслідок недосягнення цільового рівня АТ на тлі трикомпонентної терапії за достатньої схильності до лікування пацієнтам почергово на три місяці додавали спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволол. Наприкінці цього фрагмента дослідження до трикомпонентної терапії кожному пацієнту для застосування надалі призначали найефективніший із названих четвертий антигіпертензивний препарат. Так, для 56,1 % хворих це антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, 14,6 % – небіволол, 2,5 % – моксонідин. Під час залучення в дослідження та на кожному етапі лікування пацієнтам надавали інформацію про засоби модифікації способу життя та корекції традиційних факторів СС ризику.

Пацієнти ознайомлені з умовами дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали хворих із вторинною АГ, наявністю перенесених менше як за 6 місяців інфаркту міокарда, реваскуляризації, мозкового інсульту, серцевої недостатності III–IV функціонального класу за NYHA, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого цукрового діабету (HbA1c ≥ 8 %).

Середній вік на час включення в дослідження становив 51,5 ± 1,0 року, тривалість АГ – 13,5 ± 1,0 року; кількість чоловіків (52 %) і жінок (48 %), яких залучили в дослідження, вірогідно не відрізнялась. Усім пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження – аналіз характеру скарг, анамнестичних та об'єктивних даних на початку дослідження, а також на всіх етапах спостереження.

Оцінювання офісного й амбулаторного АТ виконали на візиті залучення в дослідження на тлі попередньої терапії, потім – на тлі лікування, яке призначили. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ у присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад OMRON 705-IT [18]. Добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ)

здійснювали за допомогою апарата АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6 до 22 год) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22 до 6 год) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали <140/90 мм рт. ст.; за даними ДМАТ: для середньодобового АТ – <130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ – <135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ <120/70 мм рт. ст. [18].

Усім пацієнтам виконали ЕхоКГ в режимах М- і секторального сканування за стандартним протоколом на початку дослідження та наприкінці, через 3 роки. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розрахували за формулою [14]:

$$ММ\ ЛШ = 0,8 \times [1,04 \times (КДР + Т_{зд} + Т_{мд})^3 - КДР^3] + 0,6,$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; $Т_{зд}$ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; $Т_{мд}$ – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу.

Індекс ММЛШ визначали за відношенням до площі поверхні тіла (ІММЛШs) та, враховуючи чималу кількість пацієнтів з ожирінням, за відношенням до зросту пацієнта у ступені 2,7 ($м^{2,7}$) (ІММЛШh). Відносну товщину стінок (ВТС) обчислювали за формулою:

$$ВТС = 2Т_{зд} / КДР.$$

Гіпертрофію ЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ понад 115 г/$м^2$ і 95 г/$м^2$ (або 50 кг/$м^{2,7}$ і 47 кг/$м^{2,7}$) у чоловіків і жінок відповідно [14], концентричний характер змін ЛШ – при значеннях ВТС ≥0,43 [14]. Розраховували об'єм лівого передсердя (ЛП) та індекс кінцево-діастолічного об'єму (ІКДО), фракцію викиду (ФВ) за відомими формулами.

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти, дослідження ліпідного профілю) виконували за допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). Визначали імунотурбідиметричним методом рівень високочутливого С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену, екскрецію альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) на автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія). Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою CKD-EPI [11]. Імуноферментним методом визначали концентрацію активного реніну (IBL, ФРН) і альдостерону (bdc, Канада) у плазмі, метанефринів (IBL, ФРН) у добовій сечі, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) плазми, використовуючи набори ELISA.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова–Смирнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість і проценти. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна–Уітні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном із побудовою таблиць спряженості. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном або ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Для визначення предикторів застосовували покроковий регресійний аналіз. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

Результати

Під час первинного обстеження (до призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії) у 96 (94,1 %) хворих на РАГ встановлено концентричну гіпертрофію ЛШ (КГЛШ), у 6 (5,9 %) пацієнтів – концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ). Через 3 роки лікування регрес ГЛШ спостерігали у 66,7 % пацієнтів, а частка хворих з ознаками ГЛШ зменшилася до 68,6 % (*рис. 1*). У 6 пацієнтів із вихідним концентричним ремоделюванням ЛШ характер ремоделювання та значення ІММЛШ через 3 роки вірогідно не змінились (надалі в дослідження їх не включали). Отже, аналіз тривалої динаміки структурних показників ЛШ вивчали у 96 пацієнтів із РАГ. Пацієнтів згрупували залежно від змін ІММЛШ упродовж 3 років. У першу групу включили 68 хворих, у яких відбувся регрес ГЛШ (зменшення ІММЛШ на >10,0 г/$м^2$ та/або >5,0 г/$м^{2,7}$ від початкового значення), другу групу – 28 хворих, у яких ІММЛШ не змінився або збільшився.

Клінічна характеристика хворих обох груп на початку дослідження наведена в *таблиці 1*. Пацієнти груп дослідження не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю АГ, індексом маси тіла (ІМТ), були зіставні за сімейним анамнезом ранніх серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, дисліпідемії, паління.

Однак у пацієнтів другої групи значно частіше спостерігали супутні захворювання: ішемічну хворобу серця (ІХС) (42,9 % проти 14,7 %, $p = 0,044$), хронічну хворобу нирок (ХХН) (64,3 % проти 17,6 %, $p = 0,003$). Але цереброваскулярні ускладнення, як-от інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), у пацієнтів другої групи виявлені дещо рідше, ніж у хворих першої групи (у 7,1 % і 20,6 % відповідно, $p = 0,080$). Під час первинного обстеження у хворих без регресу ГЛШ виявили більший вміст у крові сечової кислоти ($p = 0,038$), креатиніну ($p = 0,049$), суттєво нижчу ШКФ ($p = 0,006$), значущу альбумінурію ($p = 0,017$). Це відповідає більшій кількості хворих на ХХН у цій групі ($p = 0,003$).

Активність запалення низької градації, яку оцінювали за вмістом у крові білків гострої фази запалення (СРП і фібриногену) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-α), у хворих з і без регресії ГЛШ значущо не відрізнялася.

Для визначення впливу активності РААС і симпатоадреналової системи на динаміку ремоделювання ЛШ у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, проаналізували рівень альдостерону та активного реніну у плазмі крові, добову екскрецію метанефринів із сечею. Виявили, що у хворих із регресією ГЛШ рівень активного реніну в плазмі крові у 2,9 раза ($p = 0,038$) перевищував такий у пацієнтів другої групи. За вихідним рівнем альдостерону плазми крові та добовою екскрецію метанефринів групи не відрізнялися.

Привертають увагу вираженіші ознаки ремоделювання ЛШ у пацієнтів першої групи (*табл. 2*): у них вірогідно більшими були КДР ($p = 0,022$), товщина задньої

стінки ЛШ (p = 0,021) та міжшлуночкової перетинки (p = 0,048), значення ІММЛШs (p = 0,01) та ІММЛШh (p = 0,023), хоча відносна товщина стінок у групах вірогідно не відрізнялася, і характер ремоделювання ЛШ в усіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, відповідав його концентричній гіпертрофії.

На початку дослідження рівень АТ до призначення антигіпертензивної терапії, за даними офісних вимірювань і його 24-годинного моніторування, у групах суттєво не відрізнявся (*табл. 3*). Пацієнти першої групи мали вираженіші порушення добового ритму АТ. Значення показника добового індексу (ДІ) систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у хворих першої групи були вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів другої групи (p = 0,048 і p = 0,013 відповідно для ДІ САТ і ДІ ДАТ). Під час первинного обстеження нормальний двофазний добовий ритм АТ (dipper) рідше виявляли в пацієнтів першої групи, ніж другої – у 26,5 % і 78,6 % відповідно (p = 0,001).

Частка пацієнтів із недостатнім зниженням АТ у період сну (non-dipper) у першій групі була істотно більшою (p = 0,001), ніж у другій – 50,0 % і 14,3 % відповідно. Найнесприятливіший добовий профіль АТ, що характеризується підвищенням АТ у період сну (night-peaker), виявили тільки в пацієнтів першої групи (17,6 %), у другій групі не було пацієнтів із таким добовим ритмом АТ. Частка пацієнтів із надмірним зниженням АТ уночі (over-dipper) в обох групах не відрізнялася (5,9 % – I група, 7,1 % – II група, p > 0,05). Отже, більші вихідні значення ІММЛШ у пацієнтів першої групи асоціювалися з частішим виявленням найбільш несприятливих типів добового ритму АТ – non-dipper та night-peaker – порівняно з пацієнтами другої групи.

Регрес ГЛШ, який спостерігали у хворих першої групи, призводив до зниження ІММЛШ в середньому на 25,2 % (p < 0,0001) внаслідок зменшення товщини стінок ЛШ (задньої стінки – на 11,9 %, міжшлуночкової перетинки – на 10,3 %) та його порожнини (ІКДО – на 16,6 %). Зворотний розвиток ГЛШ супроводжувався змінами геометрії ЛШ, як-от зменшенням концентричного ремоделювання ЛШ, на що вказувала позитивна динаміка середнього значення ВТС ЛШ з 0,57 ± 0,01 до 0,53 ± 0,01 (p = 0,01). Наприкінці спостереження у 38,2 % (26 хворих) першої групи ІММЛШ нормалізувався, з них у 20 пацієнтів встановили КРЛШ, у 6 осіб – нормальну геометрію ЛШ. В інших 61,8 % пацієнтів (n = 42) зберігався концентричний тип ГЛШ, але ІММЛШ через 2 роки зменшився в середньому з 159,1 ± 9,6 г/м² до 120,0 ± 6,0 г/м² (p < 0,0001), або з 76,8 ± 4,1 г/м^{2,7} до 58,6 ± 2,3 г/м^{2,7} (p < 0,0001). Це свідчить про зменшення ступеня ГЛШ від тяжкого на початку дослідження до помірного через 3 роки спостереження [12].

У хворих другої групи протягом спостереження тип ремоделювання ЛШ (концентрична ГЛШ), а також ІММЛШ, товщина його стінок і розмір порожнини не змінилися (p > 0,05).

Регрес ГЛШ у хворих першої групи встановлено на тлі вираженої позитивної динаміки АТ (*табл. 3*). За даними офісних і 24-годинних вимірювань, виявлено вірогідне (p < 0,0001) зниження САТ і ДАТ: офісних, середньодобових, середньоденних, середньонічних показників. За період спостереження офісний і середньодобовий АТ нормалізувався у 44,1 % хворих (30 осіб), у решти хворих (38 осіб, 55,9 %) АТ не досяг цільових рівнів, незважаючи на його істотне зниження. Суттєва позитивна динаміка АТ супроводжувалася відновленням добового профілю АТ: наприкінці дослідження відсоток хворих із фізіологічним добовим ритмом АТ збільшився вдвічі (з 26,5 % до 52,9 %; p < 0,01), а частка пацієнтів із добовим профілем АТ non-dipper і night-peaker зменшилася з 50,0 % до 35,3 % (p < 0,01) та з 17,6 % до 5,9 % (p < 0,05) відповідно. Кількість хворих з добовим ритмом АТ за типом over-dipper залишилася незмінною (5,9 %).

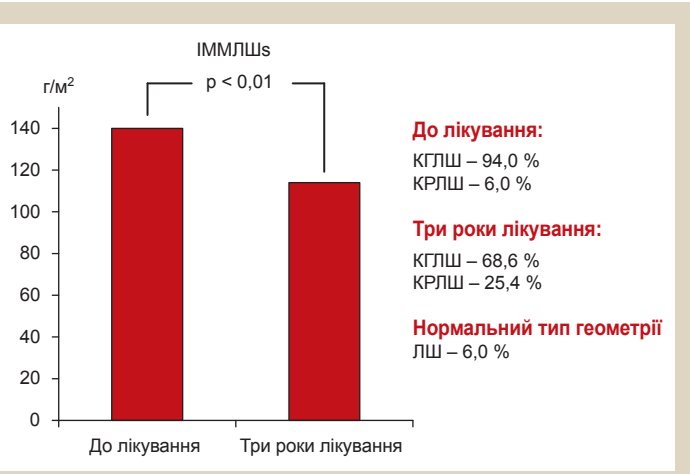

Рис. 1. Динаміка ІММЛШ, типу ремоделювання ЛШ у хворих на РАГ під впливом лікування.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на РАГ під час первинного обстеження залежно від динаміки ІММЛШ протягом 3 років, M ± m, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на РАГ		p
	I група (n = 68)	II група (n = 28)	
Вік, роки	52,1 ± 1,9	50,9 ± 2,9	>0,05
Чоловіки, %	46 (67,6 %)	10 (35,7 %)	0,066
Тривалість АГ, роки	13,7 ± 1,9	13,2 ± 2,7	>0,05
ІМТ, кг/м²	32,7 ± 0,9	32,5 ± 0,9	>0,05
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²)	52 (76,5 %)	24 (85,7 %)	>0,05
Паління, n (%)	24 (35,3 %)	6 (21,4 %)	>0,05
Сімейний анамнез ранніх ССЗ, n (%)	48 (70,5 %)	16 (57,1 %)	>0,05
Цукровий діабет, n (%)	16 (23,5 %)	6 (21,4 %)	>0,05
ІХС, n (%)	10 (14,7 %)	12 (42,9 %)	0,044
Інсульт/ТІА, n (%)	14 (20,6 %)	2 (7,1 %)	0,080
ХХН, n (%)	12 (17,6 %)	18 (64,3 %)	0,003
Дисліпідемія, n (%)	50 (73,5 %)	24 (85,7 %)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 0,3	5,8 ± 0,4	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	90,3 ± 3,9	106,4 ± 3,3	0,049
Сечова кислота, мкмоль/л	327,8 ± 15,1	378,9 ±18,2	0,038
ШКФ, мл/хв/1,73м²	80,9 ± 3,6	64,0 ± 4,3	0,006
ЕАС, мг/24 год	26,9 ± 4,6	88,9 ± 6,7	0,017
СРП, мг/л	5,0 ± 0,9	4,5 ± 0,5	>0,05
ФНП-α, пг/мл	6,8 ± 0,4	6,8 ± 0,6	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,2	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	>0,05
Альдостерон, нг/дл	24,0 ± 2,5	26,5 ± 3,1	>0,05
Ренін активний, нг/л	12,8 ± 3,7	4,4 ± 1,2	0,038
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	163,5 ± 10,2	148,6 ±12,8	>0,05

p: вірогідність відмінностей показників між групами.

Таблиця 2. Динаміка структурних показників ЛШ у хворих першої та другої груп за період спостереження (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на РАГ				p
	I група (n = 68)		II група (n = 28)		
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
ЛП, мл/м²	33,4 ± 2,3	27,8 ± 1,3††	35,2 ± 2,6	30,6 ± 2,7	>0,05
КДР, см	5,1 ± 0,08	4,8 ± 0,08†	4,7 ± 0,09	4,8 ± 0,2	0,022
ІКДО, мл/м²	57,9 ± 2,1	48,3 ± 1,3†	54,9 ± 3,2	53,0 ± 3,1	>0,05
Тзд, см	1,43 ± 0,03	1,26 ±0,03†	1,34 ± 0,03	1,36 ± 0,03*	0,021
Тмд, см	1,45 ± 0,03	1,30 ± 0,03†	1,39 ± 0,05	1,41 ± 0,03*	0,048
ВТС ЛШ, умов. од.	0,57 ± 0,01	0,53 ± 0,01††	0,57 ± 0,01	0,57 ± 0,02	>0,05
ІММЛШs, г/м²	147,8 ± 6,5	110,5 ± 4,4†	127,3 ± 4,1	133,6 ± 8,6 *	0,010
ІММЛШh, г/м$^{2.7}$	70,7 ± 2,9	53,4 ± 1,9†	60,1 ± 3,8	65,1 ± 6,1 *	0,023
ФВ, %	63,9 ± 0,8	64,5 ± 0,6	64,7 ± 1,5	66,4 ± 1,7	>0,05

p: вірогідність відмінностей показників між групами під час первинного обстеження; ***:** вірогідність відмінностей показників між групами під час повторного обстеження, p < 0,05; **††:** динаміка показника у групі вірогідна – p < 0,05; **†:** динаміка показника у групі вірогідна – p < 0,0001.

Таблиця 3. Динаміка АТ у хворих першої та другої груп за період спостереження (M ± m)

Показники	Хворі на РАГ				p
	I група (n = 68)		II група (n = 28)		
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
Оф. САТ, мм рт. ст.	173,7 ± 3,1	134,2 ± 1,8†	171,3 ± 7,7	136,6 ± 3,4#	>0,05
Оф. ДАТ, мм рт. ст.	95,2 ± 2,9	80,2 ± 1,9†	98,7 ± 3,9	81,0 ± 2,9#	>0,05
ΔОф. САТ, мм рт. ст.	-39,5 ± 3,0		-42,7 ± 3,9		
ΔОф. ДАТ, мм рт. ст.	-15,0 ± 2,1		-16,6 ± 3,6		
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	168,5 ± 2,5	137,5 ± 2,0†	167,6 ± 3,9	143,2 ± 5,9#	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	94,3 ± 2,9	78,6 ± 2,2†	93,0 ± 2,9	82,2 ± 3,1††	>0,05
Δ Середньодобового САТ, мм рт. ст.	-31,0 ± 2,6		-24,4 ± 3,3##		
Δ Середньодобового ДАТ, мм рт. ст.	-15,7 ± 1,7		-10,8 ± 3,4		
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	172,7 ± 2,5	142,8 ± 2,2†	174,0 ± 4,2	146,7 ± 5,6#	>0,05
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	98,0 ± 3,1	82,7 ± 2,4†	98,3 ± 3,5	86,1 ± 3,0#	>0,05
Δ Середньоденного САТ, мм рт. ст.	-29,8 ± 2,4		-27,3 ± 4,4		
Δ Середньоденного ДАТ, мм рт. ст.	-15,2 ± 1,7		-12,2 ± 3,1		
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	160,4 ± 3,1	127,4 ± 2,3†	155,9 ± 3,9	134,8 ± 6,6#	>0,05
Середньонічний ДАД, мм рт. ст.	86,9 ± 2,9	70,7 ± 1,9†	82,4 ± 2,1	72,0 ± 2,2††	>0,05
Δ Середньонічного САТ, мм рт. ст.	-33,0 ± 3,6		-21,1 ± 3,1##		
Δ Середньонічного ДАТ, мм рт. ст.	-16,3 ± 2,2		-10,5 ± 2,6##		
ДІ САТ, %	7,2 ± 1,4	10,6 ± 1,5	10,2 ± 1,8	8,3 ± 1,9	0,048
ДІ ДАТ, %	11,1 ± 1,6	14,0 ± 1,5	16,0 ± 1,0	15,7 ± 3,1	0,013

p: вірогідність відмінностей вихідних показників між групами; ***:** достовірність відмінностей показників між групами під час повторного обстеження – p < 0,05; **†:** вірогідність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,0001; **††:** достовірність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,05; **#:** вірогідність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,01; **##:** достовірність відмінностей показників між групами – p < 0,05.

У хворих другої групи на тлі лікування через 3 роки спостереження рівень офісного та середньодобового САТ і ДАТ вірогідно знизився (*табл. 3*). Однак нормалізацію офісного та добового АТ спостерігали тільки у 28,6 % хворих цієї групи. Частка хворих із двофазним добовим профілем АТ зменшилась у 1,8 раза – від 78,6 % до 42,9 % (p < 0,05); утричі збільшилась частка пацієнтів із добовим ритмом АТ за типом non-dipper – від 14,3 % до 42,8 % (p < 0,01), вдвічі – з добовим ритмом за типом over-dipper (від 7,1 % до 14,3 %, p< 0,05).

Наприкінці дослідження рівень середнього АТ у двох групах суттєво не відрізнявся. Хоча у хворих із регресом ГЛШ зниження САТ протягом доби було значно більшим унаслідок зменшення рівня САТ уночі порівняно з пацієнтами другої групи (p < 0,05). Ступінь зниження середньонічного ДАТ у першій групі обстежених також виявився більшим, ніж у групі з відсутністю регресії ГЛШ за період спостереження (p < 0,05). Отже, у хворих без регресії ГЛШ за період спостереження визначили вірогідно менший ступінь зниження АТ у період сну; встановили також збільшення частки осіб з недостатнім зниженням АТ уночі наприкінці дослідження.

Результати кореляційного аналізу підтвердили наявність вірогідного зв'язку між динамікою (Δ) ІММЛШ і змінами АТ. Вірогідний кореляційний зв'язок Δ ІММЛШ виявлений лише з показниками динаміки АТ, що отримані методом ДМАТ. Це свідчить, що у хворих на РАГ амбулаторний моніторинг АТ є інформативнішим щодо впливу на динаміку ІММЛШ, ніж офісне вимірювання АТ. Зменшення ІММЛШ прямо асоціювалося зі зниженням середньодобових САТ (r = 0,509; p = 0,001) і ДАТ (r = 0,434; p = 0,005), середньоденного САТ (r = 0,395; p = 0,012), середньонічних САТ (r = 0,551; p < 0,0001) і ДАТ (r = 0,437; p = 0,005).

Отже, у хворих із резистентним перебігом АГ суттєвому регресу ГЛШ протягом 3 років сприяло ефективніше антигіпертензивне лікування, особливо зниження АТ у період сну, корекція добового ритму АТ.

Для встановлення факторів, що мають прогностичне визначення для динаміки ІММЛШ, здійснили парний

кореляційний аналіз між вихідними гуморальними і гемодинамічними показниками, клінічними характеристиками хворих і динамікою ІММЛШ. Виявили взаємозв'язок між Δ ІММЛШ та вихідними значеннями АТ: найсильніший – із середньонічним САТ (r = 0,437; p = 0,005), дещо слабший – із середньодобовим САТ (r = 0,353; p = 0,026) і середньонічним ДАТ (r = 0,343; p = 0,030). Також динаміка ІММЛШ вірогідно асоціювалася з ДІ САТ (r = -0,339; p = 0,032) і ДІ ДАТ (r = 0,448; p = 0,004). Зменшення ІММЛШ позитивно пов'язане з вихідною ШКФ (r = 0,305; p = 0,046), концентрацією активного реніну у плазмі (r = 0,438; p = 0,006) і вихідним рівнем ІММЛШ (r = 0,626; p < 0,0001). Зворотний зв'язок зареєстровано між зниженням ІММЛШ, вихідними показниками добової екскреції альбуміну з сечею (r = -0,436; p = 0,005) та вмістом у крові сечової кислоти (r = -0,317; p = 0,046).

На основі асоціацій, що встановили, створено регресійну модель для визначення предикторів динаміки ІММЛШ. За результатами аналізу, незалежними чинниками зниження ІММЛШ у хворих на РАГ є вихідні значення ІММЛШ (β = 0,655; p < 0,0001) та добової екскреції альбуміну з сечею (β = -0,475; p < 0,0001). Значення коефіцієнта кореляції (r^2) на рівні 0,617 та нормалізованого r^2 = 0,596 свідчать, що ці чинники описують 60 % дисперсії показника динаміки ІММЛШ. Якщо з побудованої моделі виключити вихідне значення ІММЛШ, предикторами зниження ІММЛШ вважали вихідний рівень активного реніну плазми (β = 0,442; p = 0,005), і при цьому зберігається прогностична значущість вихідного показника добової екскреції альбуміну з сечею (β = -0,331; p = 0,031), хоча з меншим значенням коефіцієнта β. У другій моделі значення коефіцієнта кореляції (r^2) на рівні 0,316 та нормалізованого r^2 = 0,276 описує лише 28 % дисперсії всіх значень динаміки ІММЛШ.

Отже, незалежними чинниками регресу ГЛШ у хворих на РАГ у дослідженні, яке здійснили, є високий вихідний показник ІММЛШ, менш виражена добова екскреція альбуміну з сечею та підвищення концентрації активного реніну у плазмі крові під час первинного обстеження.

Протягом дослідження, незалежно від наявності зворотного розвитку ГЛШ, показники концентрації глюкози, креатиніну, сечової кислоти в крові, ШКФ, екскреції альбуміну з сечею, а також вміст СРП і фібриногену у плазмі не зазнали суттєвих змін.

Обговорення

Результати дослідження свідчать: ГЛШ концентричного характеру встановили в більшості (94 %) пацієнтів із резистентним перебігом АГ, КРЛШ виявили у 6 % хворих на РАГ. Аналіз 11 досліджень за участю 3325 пацієнтів з РАГ показав, що ГЛШ притаманна 55–91 % хворих [3]. Концентрична ГЛШ – найпоширеніший тип ремоделювання ЛШ (51,3 %) у 155 пацієнтів із РАГ у дослідженні RESIST-POL, ексцентрична ГЛШ виявлена тільки у 17 % пацієнтів. Але в цьому дослідженні не аналізували показники хворих із супутніми ССЗ, цукровим діабетом і ХХН [7]. Нижча, ніж у нашому дослідженні частота ГЛШ (56,4 % хворих) встановлена в дослідженні за участі 69 пацієнтів із РАГ, в якому так само як і в RESIST-POL, супутній цукровий діабет і ССЗ були критеріями виключення [10]. Імовірно, наявність ССЗ, ХХН і супутнього ЦД пояснює високу частоту ГЛШ у пацієнтів із РАГ.

Результати роботи показали: ефективний контроль АТ за допомогою багатокомпонентної антигіпертензивної терапії протягом 3 років у хворих із резистентним перебігом АГ сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % осіб. Нормалізації ІММЛШ досягли 38,2 % хворих, у 61,8 % осіб спостерігали зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного [12]. За даними кореляційного аналізу, вірогідний зв'язок між динамікою ІММЛШ і зниженням рівня АТ виявлений лише з показниками амбулаторного АТ. Це підтверджує, що для хворих на РАГ амбулаторний моніторинг АТ має більше значення, ніж офісне вимірювання, зокрема і для регресу ГЛШ. У дослідженні, яке виконали, суттєве зменшення ІММЛШ (на 25,2 %) асоціювалося з досягненням цільового рівня АТ у 44,1 % осіб, зокрема зі значним зниженням АТ протягом доби, особливо внаслідок його зменшення в період сну, а також відновленням фізіологічного ритму АТ у 39 % хворих із вихідними порушеннями добового профілю АТ за типом non-dipper і night-peaker.

Позитивний вплив медикаментозної терапії на зворотний розвиток ГЛШ у хворих на РАГ показано в деяких дослідженнях. De Faire et al. [5] вивчили ефективність терапії каптоприлом у великій дозі (від 75 мг до 450 мг на день), який додавали до комбінації трьох препаратів (сечогінний, β-блокатор, антагоніст кальцію або прямий вазодилататор) у невеликій групі – 10 пацієнтів із РАГ. У цьому дослідженні спостерігали зменшення товщини стінок ЛШ після 12 місяців лікування, хоча суттєві зміни маси ЛШ відсутні.

Gaddam et al. [8] оцінили вплив додаткового призначення спіронолактону (25–50 мг на добу) до базової терапії на показник ІММЛШ, використовуючи магнітно-резонансну томографію у 34 хворих на РАГ. Суттєве зниження ІММЛШ спостерігали через 6 місяців на тлі зменшення добового САТ і ДАТ на 10/3 мм рт. ст. Виявили більший ефект у групі 19 пацієнтів із РАГ і підвищеним рівнем альдостерону в крові (зниження на 21 %) порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом альдостерону в крові (на 12 %), а вихідне значення ІММЛШ зіставне [8].

В іншому дослідженні встановили суттєву динаміку ММЛШ на тлі лікування спіронолактоном протягом 6 місяців, але незалежно від концентрації альдостерону в крові хворих на РАГ у групах і з високим, і нормальним рівнем альдостерону в крові [9].

За результатами нашого дослідження регрес ГЛШ не залежав від вихідного рівня альдостерону плазми крові, але асоційований з вищим рівнем активного реніну у плазмі крові, який у 2,9 раза перевищував такий у групі порівняння без регресу ГЛШ. Для пацієнтів цієї групи характерна наявність супутніх ІХС (у 42,3 %) і ХХН (у 64,3 %), а отже вищі рівні креатиніну (p = 0,049) та добової альбумінурії (p = 0,017), більший сироватковий вміст сечової кислоти (p = 0,038) і нижчий рівень активного реніну плазми при зіставній концентрації альдостерону у плазмі порівняно з пацієнтами з регресом ГЛШ. У пацієнтів без регресу ГЛШ виявили нижчі (на 13,9 %; p = 0,01) вихідні значення ІММЛШ.

Через 3 роки у хворих без регресу ГЛШ спостерігали суттєве зниження АТ, але нормалізації офісного та добового АТ досягли тільки 28,6 % хворих цієї групи. Середні значення АТ у першій і другій групах через 3 роки спостереження вірогідно не відрізнялися. Але у групі пацієнтів без регресу ГЛШ через 3 роки лікування визначили вірогідно менше зниження середньонічного АТ, ніж у групі з регресом ГЛШ, що поєднувалося зі збільшенням частки хворих із порушенням добового ритму АТ за типом non-dipper. Через 3 роки у хворих другої групи на тлі зниження АТ структурні показники ЛШ вірогідно не змінилися, залишився незмінним і тип ремоделювання ЛШ – концентрична ГЛШ. Тобто, незважаючи на меншу відповідь на антигіпертензивну терапію, збереження концентричної ГЛШ і порушень добового ритму АТ, структурні показники ЛШ не погіршилися, що також є важливим клінічним досягненням.

В італійському дослідженні, в якому сформували реєстр із 2173 хворих на АГ, котрі отримували лікування на базі центру третинної допомоги, вивчали клінічні фенотипи АГ, що асоціювалися з меншою ймовірністю регресу ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії. Спостереження тривало 7 років. Протягом цього періоду вірогідне зниження маси міокарда ЛШ відбулося у 23 % хворих, а повний регрес ГЛШ досягнутий у 14 % пацієнтів. Оптимальний офісний рівень АТ встановили у 87 %. У цьому дослідженні визначили також предиктори персистуючої ГЛШ: старший вік, жіноча стать, ожиріння, більші вихідна маса міокарда ЛШ і товщина комплексу інтима-медії сонної артерії, а також субоптимальний контроль АТ, які були незалежні від наявності цукрового діабету, тривалості АГ, кількості та класу антигіпертензивних препаратів [11]. У нашому дослідженні у хворих на РАГ незалежними чинниками регресу ГЛШ були більший вихідний показник ІММЛШ, підвищення концентрації активного реніну плазми під час первинного обстеження, а також зниження екскреції альбуміну з сечею.

У дослідженні, яке здійснили, на тлі сучасної медикаментозної терапії протягом 3 років регрес ГЛШ відбувався у 66,7 % хворих на РАГ, а ІММЛШ зменшився з 147,8 ± 6,5 г/м² до 110,5 ± 4,4 г/м². Схожі дані отримані в дослідженні, в якому 17 пацієнтам із РАГ додатково до фармакотерапії застосовували багатоелектродну ниркову денервацію, хоча результат досягнуто значно раніше. Через 24 місяці після інвазійної процедури зворотний розвиток ГЛШ спостерігали у 70,6 % хворих, а середнє значення ІММЛШ знизилося з 141,1 ± 16,8 г/м² до 118,3 ± 23,0 г/м² [16]. Отже, на тлі ефективної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії, що знижує АТ у період сну та відновлює фізіологічний добовий профіль АТ у хворих із низькою добовою екскрецією альбуміну з сечею, підвищенням рівня активного реніну плазми крові порівняно з нижчою його концентрацією, протягом 3 років лікування можна очікувати суттєве зниження ІММЛШ у хворих на РАГ із високим ступенем ГЛШ. Оцінювання динаміки ГЛШ у пацієнтів із РАГ – важливий інструмент ухвалення терапевтичних рішень і моніторингу серцево-судинних ризиків.

Висновки

1. Ефективна антигіпертензивна терапія, що забезпечує контроль АТ протягом доби та корегує добовий ритм АТ, сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % хворих на РАГ. Зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного відбулось у 61,8 %, а нормалізація ІММЛШ – у 38,2 % пацієнтів із РАГ.

2. Відсутність регресу ГЛШ у пацієнтів із РАГ асоціюється з більшою частотою ІХС і ХХН, вищим вмістом у крові сечової кислоти, нижчим рівнем активного реніну при зіставному рівні альдостерону у плазмі, меншим вихідним значенням ІММЛШ порівняно з пацієнтами, у яких відбувся регрес ГЛШ протягом 3 років лікування.

3. Незалежними предикторами регресу ГЛШ у хворих на РАГ є вихідні значення ІММЛШ ($\beta = 0,655$; $p < 0,0001$) і добової екскреції альбуміну з сечею ($\beta = -0,475$; $p < 0,0001$), а також вихідний рівень активного реніну плазми ($\beta = 0,442$; $p = 0,005$) при виключенні з регресійної моделі вихідного значення ІММЛШ.

Перспективи подальших досліджень. Пошук ефективних терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із РАГ при тривалому спостереженні, визначення головних чинників ураження органів-мішеней при РАГ дасть можливість стратифікувати серцево-судинний ризик у таких хворих.

Фінансування
Робота виконана в рамках НДР відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» «Прогностичні маркери перебігу резистентної артеріальної гіпертензії, розроблені на основі даних тривалого спостереження» № держреєстрації 0119U001079.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2020
Після доопрацювання / Revised: 17.06.2020
Прийнято до друку / Accepted: 26.06.2020

Відомості про авторів:
Матова О. О., канд. мед. наук, науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1600-1687
Міщенко Л. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5484-854X
Купчинська О. Г., д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-5615-192X
Сербенюк К. І., молодший науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-6071-4214

Information about authors:
Matova O. O., MD, PhD, Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Mishchenko L. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kupchynska O. H., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Serbeniuk K. I., MD, Junior Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Матова Е. А., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Мищенко Л. А., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Купчинская Е. Г., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Сербенюк Е. И., младший научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

[1] Achelrod D., Wenzel U., Frey S. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. *American Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 28. Issue 3. P. 355-361. https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151
[2] Value of Echocardiographic Measurement of Left Ventricular Mass in Predicting Cardiovascular Morbid Events in Hypertensive Men / P. N. Casale et al. *Annals of Internal Medicine*. 1986. Vol. 105. Issue 2. P. 173-178. https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-2-173
[3] Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri, C. Sala. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010. Vol. 4. Issue 6. P. 319-324. https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.10.003
[4] Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients / S. L. Daugherty et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125. Issue 13. P. 1635-1642. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
[5] Regression of left ventricular hypertrophy on long-term treatment with captopril of severe hypertensives refractory to standard triple treatment / U. de Faire, K. Lindvall, G. Andersson, S. Eriksson. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1989. Vol. 37. Issue 3. P. 291-294. https://doi.org/10.1007/BF00679786
[6] Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension / R. B. Devereux et al. *JAMA*. 2004. Vol. 292. Issue 19. P. 2350-2356. https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350
[7] Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study / P. Dobrowolski et al. *Hypertension Research*. 2015. Vol. 38. Issue 8. P. 545-550. https://doi.org/10.1038/hr.2015.39
[8] Rapid Reversal of Left Ventricular Hypertrophy and Intracardiac Volume Overload in Patients With Resistant Hypertension and Hyperaldosteronism: A Prospective Clinical Study / K. Gaddam et al. 2010. *Hypertension*. Vol. 55. Issue 5. P. 1137-1142. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531
[9] Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy / A. Gupta et al. *Journal of Human Hypertension*. 2015. Vol. 29. Issue 4. P. 241-246. https://doi.org/10.1038/jhh.2014.83
[10] The value of ABPM and subclinical target organ damage parameters in diagnosis of resistant hypertension. El valor de la MAPA y de los parámetros de lesión subclínica de órgano diana en el diagnóstico de hipertensión refractaria / M. I. Poveda García et al. *Nefrología*. 2019. Vol. 39. Issue 1. P. 67-72. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.007
[11] Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network) / M. T. Lønnebakken et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 3. P. e004152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152
[12] Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)† / T. H. Marwick et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16. Issue 6. P. 577-605. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076
[13] Padwal R., Straus S. E., McAlister F. A. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ*. 2001. Vol. 322. Issue 7292. P. 977-980. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.977
[14] Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension / P. Perrone-Filardi et al. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Issue 9. P. 1727-1741. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396
[15] Pierdomenico S. D., Lapenna D., Cuccurullo F. Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy After 2 Years of Therapy Reduces Cardiovascular Risk in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 21. Issue 4. P. 464-470. https://doi.org/10.1038/ajh.2008.2
[16] Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / C. Tsioufis et al. *Journal of Human Hypertension*. 2016. Vol. 30. Issue 11. P. 714-719. https://doi.org/10.1038/jhh.2015.127
[17] Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study / C. Tsioufis et al. *Journal of Hypertension*. 2014. Vol. 32. Issue 2. P. 415-422. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000023
[18] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

References

[1] Achelrod, D., Wenzel, U., & Frey, S. (2015). Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. *American Journal of Hypertension, 28*(3), 355-361. https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151
[2] Casale, P. N., Devereux, R. B., Milner, M., Zullo, G., Harshfield, G. A., Pickering, T. G., & Laragh, J. H. (1986). Value of Echocardiographic Measurement of Left Ventricular Mass in Predicting Cardiovascular Morbid Events in Hypertensive Men. *Annals of Internal Medicine, 105*(2), 173-178. https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-2-173
[3] Cuspidi, C., Vaccarella, A., Negri, F., & Sala, C. (2010). Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *Journal of the American Society of Hypertension, 4*(6), 319-324. https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.10.003
[4] Daugherty, S. L., Powers, J. D., Magid, D. J., Tavel, H. M., Masoudi, F. A., Margolis, K. L., O'Connor, P. J., Selby, J. V., & Ho, P. M. (2012). Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation, 125*(13), 1635-1642. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
[5] de Faire, U., Lindvall, K., Andersson, G., & Eriksson, S. (1989). Regression of left ventricular hypertrophy on long-term treatment with captopril of severe hypertensives refractory to standard triple treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology, 37*(3), 291-294. https://doi.org/10.1007/BF00679786
[6] Devereux, R. B., Wachtell, K., Gerdts, E., Boman, K., Nieminen, M. S., Papademetriou, V., Rokkedal, J., Harris, K., Aurup, P., & Dahlöf, B. (2004). Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA, 292*(19), 2350-2356. https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350
[7] Dobrowolski, P., Prejbisz, A., Klisiewicz, A., Florczak, E., Rybicka, J., Januszewicz, A., & Hoffman, P. (2015). Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertension Research, 38*(8), 545-550. https://doi.org/10.1038/hr.2015.39
[8] Gaddam, K., Corros, C., Pimenta, E., Ahmed, M., Denney, T., Aban, I., Inusah, S., Gupta, H., Lloyd, S. G., Oparil, S., Husain, A., Dell'Italia, L J., & Calhoun, D. A. (2010). Rapid Reversal of Left Ventricular Hypertrophy and Intracardiac Volume Overload in Patients With Resistant Hypertension and Hyperaldosteronism: A Prospective Clinical Study. *Hypertension, 55*(5), 1137-1142. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531
[9] Gupta, A., Schiros, C. G., Gaddam, K. K., Aban, I., Denney, T. S., Lloyd, S. G., Oparil, S., Dell'Italia, L. J., Calhoun, D. A., & Gupta, H. (2015). Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Journal of Human Hypertension, 29*(4), 241-246. https://doi.org/10.1038/jhh.2014.83
[10] Poveda García, M. I., Del Pino Y Pino, M. D., Alarcón Rodriguez, R., Rodelo-Haad, C., & Parrón Carreño, T. (2019). The value of ABPM and subclinical target organ damage parameters in diagnosis of resistant hypertension. El valor de la MAPA y de los parámetros de lesión subclínica de órgano diana en el diagnóstico de hipertensión refractaria. *Nefrología, 39*(1), 67-72. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.007
[11] Lønnebakken, M. T., Izzo, R., Mancusi, C., Gerdts, E., Losi, M. A., Canciello, G., Giugliano, G., De Luca, N., Trimarco, B., & de Simone, G. (2017). Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *Journal of the American Heart Association, 6*(3), Article e004152. https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152

[12] Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R. J., & Zamorano, J. L. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging, 16*(6), 577-605. https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076

[13] Padwal, R., Straus, S. E., & McAlister, F. A. (2001). Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ, 322*(7292), 977-980. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.977

[14] Perrone-Filardi, P., Coca, A., Galderisi, M., Paolillo, S., Alpendurada, F., de Simone, G., Donal, E., Kahan, T., Mancia, G., Redon, J., Schmieder, R., Williams, B., & Agabiti-Rosei, E. (2017). Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension, 35*(9), 1727-1741. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396

[15] Pierdomenico, S. D., Lapenna, D., & Cuccurullo, F. (2008). Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy After 2 Years of Therapy Reduces Cardiovascular Risk in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension, 21*(4), 464-470. https://doi.org/10.1038/ajh.2008.2

[16] Tsioufis, C., Papademetriou, V., Dimitriadis, K., Kasiakogias, A., Kordalis, A., Andrikou, E., Milkas, A., Liatakis, I., Lau, E. O., & Tousoulis, D. (2016). Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of Human Hypertension, 30*(11), 714-719. https://doi.org/10.1038/jhh.2015.127

[17] Tsioufis, C., Kasiakogias, A., Kordalis, A., Dimitriadis, K., Thomopoulos, C., Tsiachris, D., Vasileiou, P., Doumas, M., Makris, T., Papademetriou, V., Kallikazaros, I., Bakris, G., & Stefanadis, C. (2014). Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of Hypertension, 32*(2), 415-422. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000023

[18] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., … ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal, 39*(33), 3021-3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339