

№ 2 (66)

2019

СЕРЦЕ І СУДИНИ

UMJ HEART
& VESSELS

UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL
HEART AND VESSELS

РЕЦЕНЗОВАНЕ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
СПЕЦІАЛІЗОВАНЕ
ВИДАННЯ

ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНІ ІНФАРКТИ:
ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ
І ТЕРМІНОЛОГІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ
ДІАГНОЗУ

БИОМАРКЕРИ ПЕРИФЕРІЙНОЇ
ВАСКУЛОПАТІЇ ПРИ СИСТЕМНІЙ
СКЛЕРОДЕРМІЇ

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ
ІЗ НЕРЕКОНСТРУКТАБЕЛЬНОЮ
ХРОНІЧНОЮ КРИТИЧНОЮ
ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК



Зміна показників добового моніторування артеріального тиску під впливом лікування у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, ускладненою геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду



О. В. Ткачишин

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Мета роботи — порівняти показники добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на гіпертонічну хворобу через ≥ 6 міс після геморагічного інсульту до та після лікування комбінацією амлодипіну, валсартану, гідрохлортіазиду (за потреби) і магнію оксиду моногідрату.

Матеріали і методи. До основної групи залучили 33 хворих, до групи порівняння — 13. У першій групі офісний артеріальний тиск (АТ) — 140/90 мм рт. ст. і більше, у другій — менше. Групи були порівнянні за основними показниками. Особам основної групи проведено ДМАТ двічі (до та після лікування), а пацієнтам групи порівняння — одноразово.

Результати та обговорення. В основній групі до лікування та після середній систолічний АТ (САТ) становив відповідно вдень ($110,1 \pm 16,0$) та ($102,3 \pm 12,6$) мм рт. ст., вночі — ($102,6 \pm 17,3$) і ($83,9 \pm 8,1$) мм рт. ст., за добу — ($109,7 \pm 15,7$) та ($96,3 \pm 11,9$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Максимальний САТ удень в основній групі був більшим до лікування ($169,3 \pm 18,4$) мм рт. ст., $p < 0,05$). Величина середньоквадратичного відхилення для САТ і пульсового АТ зменшилася після лікування ($p < 0,05$). Значення середньої реальної варіабельності САТ в основній групі до лікування становило ($11,27 \pm 2,73$) мм рт. ст., після — ($9,74 \pm 1,84$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Показник Diurnal index САТ в основній групі до лікування — ($4,95 \pm 9,67$) %, після лікування — ($11,44 \pm 5,43$) %.

Висновки. Лікування хворих на гіпертонічну хворобу, котрі перенесли геморагічний інсульт ≥ 6 міс тому і в яких офісний АТ становив $\geq 140/90$ мм рт. ст., комбінацією амлодипіну (5–10 мг/добу), валсартану (80–160 мг/добу), гідрохлортіазиду в дозі 12,5 мг (за потреби) на основі хронотерапевтичного підходу та магнію оксиду моногідрату в дозі 456 мг/добу впродовж 1 міс дає змогу досягти контролю АТ за даними ДМАТ у 73 % хворих та статистично значущо зменшити короткотермінову варіабельність АТ, зокрема середньоквадратичне відхилення в усіх часових інтервалах і середню реальну варіабельність для САТ.

Ключові слова: геморагічний інсульт, гіпертонічна хвороба, добове моніторування артеріального тиску, хронотерапевтичний підхід.

Для запобігання рецидиву цереброваскулярних захворювань надзвичайно важливим є належний контроль артеріального тиску (АТ). Сучасні

наукові дані свідчать про високу інформативність показників добового моніторування АТ (ДМАТ) у хворих з нещодавно перенесеним інсультом та їх користь для поліпшення контролю АТ і вибору раціонального лікування [15]. Особи, які перенесли інсульт за наявності гіпертонічної хвороби (ГХ), більш схильні до повторного гострого порушення мозкового кровообігу, ніж до інфаркту міокарда [50]. Сила прямо пропорційного зв'язку між підвищеним АТ і ризиком геморагічного інсульту (ГІ) навіть більша, ніж при ішемічному інсульті, а неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ),

Стаття надійшла до редакції 23 квітня 2019 р.

Ткачишин Олександр Володимирович, аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1
<https://orcid.org/0000-0002-8800-6428>
E-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

© О. В. Ткачишин, 2019

яка є провідним чинником ризику рецидиву інсульту та зростання смертності, часто трапляється у тих, хто пережив інсульт [27].

За нашими даними, у хворих на ГХ, котрі перенесли ГІ та мали у подальшому високий АТ, за результатами ДМАТ виявлено більшу варіабельність АТ (ВАТ) за меншого середнього систолічного АТ (САТ) порівняно з хворими на ГХ без ускладнень [8]. Як відомо, більша ВАТ незалежно від середнього АТ асоціюється зі зростанням ризику уражень органів-мішеней у хворих на ГХ [16], зокрема є предиктором розвитку інсульту [2, 16], особливо – ГІ [20]. S. Laurent та співавт. зазначають, що місцеве пульсуюче навантаження на судинну стінку відіграє більш важливу роль, ніж стійке (підвищений середній АТ), оскільки призводить до розриву опорних волокон еластину у відповідь на стомлювальний ефект стійкого та пульсуючого стискувального стресу. Відповідно до інженерних принципів стомлювальний ефект циклічного стресу залежить як від кількості циклів (тривалість · частота, тобто вік і частота серцевих скорочень), так і від амплітуди кожного циклу (тобто пульсуюче навантаження) [29]. Отже, хворим з перенесеним ГІ та неконтрольованим АТ необхідно підбирати таке лікування, яке знижувало б не лише АТ, а й ВАТ.

Мета роботи – порівняти показники добового моніторингу артеріального тиску в хворих на гіпертонічну хворобу через 6 міс та пізніше після геморагічного інсульту до та після лікування комбінацією з амлодипіну, валсартану, гідрохлортиазиду (за потреби) і магнію оксиду моногідрату.

Матеріали і методи

У дослідження було залучено 46 (23 жінки та 23 чоловіки) хворих на ГХ III стадії, які перенесли ГІ понад 6 міс тому. Відбір хворих для дослідження проводили серед осіб, котрих лікували з приводу ГІ у клініці судинної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» у 2013–2017 рр. Пацієнтів розподілили на дві групи: основну – 33 (71,7 %) пацієнти з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. на момент залучення у дослідження та порівняння – 13 (28,3 %) пацієнтів з офісним АТ $< 140/90$ мм рт. ст.

Критерії вилучення з дослідження: вроджені захворювання сполучної тканини, радіо- або хіміотерапія в анамнезі, васкуліти, ГІ травматичного генезу, емболічний (бактеріальний, мікотичний, онкогенний) ГІ, геморагічна трансформація ішемічного інсульту, ГІ ятрогенного або дисембріогенетичного походження, генетичні захворювання, з якими асоційовані аневризми судин головного мозку (синдром Марфана, фіброзно-м'язова дисплазія, дефіцит α_1 -антитрипсину), вагітність, ГІ як наслідок порушення системи гемостазу, зловжи-

вання наркотичними речовинами, субарахноїдальний крововилив (САК) через розрив артеріовенозної мальформації, ангіоми, дисекційної або фузиформної аневризми, пухлини центральної нервової системи, ГХ III стадії до ГІ.

З огляду на патологоанатомічний розподіл кровотеч на haemorrhagia per rhexin, haemorrhagia per diabrosin, haemorrhagia per diapedesin для формування однорідності груп у дослідження відбирали осіб, у яких за даними нейровізуалізації було підтверджено haemorrhagia per rhexin. Отже, у дослідження залучили хворих з внутрішньомозковим крововиливом (ВМК) та САК унаслідок розриву мішкоподібної аневризми, спровокованого переважно АГ, які були транспортабельними та відновилися до рівня 50–100 балів за шкалою Бартел.

Діагноз ГХ установлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування АГ [31].

Хворим основної групи ДМАТ проводили двічі – до лікування АГ та після нього з інтервалом (30 ± 5) діб, особам групи порівняння – одноразово, оскільки вони не потребували антигіпертензивного лікування.

Вихідне ДМАТ через $(16,8 \pm 11,7)$ та $(13,5 \pm 12,2)$ міс після ГІ в основній групі та групі порівняння проводили на клінічних базах кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з листопада 2016 р. до січня 2018 р. на апараті CardioSpy (Labtech Ltd, Угорщина), версія програмного забезпечення V4.04.RC24, версія рекордера V1.16.

Процедуру ДМАТ розпочинали зранку і проводили впродовж 24 год. Кожен пацієнт мав вести щоденник із зазначенням часу повсякденної діяльності (наприклад, їжі, сну) та незвичайних подій [24]. Відповідність даних оцінювали шляхом інтерв'ю щодо точності заповнення щоденника перш ніж проводити аналіз даних ДМАТ [24].

Вимірювання АТ проводили кожні 15 хв удень і кожні 30 хв уночі. Визначали середній арифметичний (AT_{mean}), мінімальний (AT_{min}) і максимальний (AT_{max}) АТ, його стандартне відхилення протягом періоду запису, відсоток часу перевищення норми та показник гіпербаричного навантаження (ГБН) для систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього АТ, середній, мінімальний і максимальний пульсовий АТ (ПАТ), його стандартне відхилення протягом періоду запису. Показник ГБН визначали як площу фігури, обмеженої багатокутною лінією трендового графіка ДМАТ та двома граничними лініями АГ: 135/85 мм рт. ст. (під час стану бадьорості – вдень) та 120/70 мм рт. ст. (під час сну – уночі) [42]. Виділено три періоди запису: день (06:00–22:00), ніч (22:00–06:00) та протягом 24 год. Результати ДМАТ у всіх пацієнтів були

належної технічної якості (щонайменше 80 % дійсних показань) [45].

Для оцінки добового профілю АТ використовували порогові значення ДМАТ, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів та Європейськими рекомендаціями з АГ [50].

Адекватність добового ритму АТ оцінювали за ступенем нічного зниження САТ, ДАТ, середнього АТ — за показником добового індексу (ДІ) для кожного з них:

$$\text{ДІ} = \frac{\text{АТ}_{\text{mean}} \text{вдень} - \text{АТ}_{\text{mean}} \text{вночі}}{\text{АТ}_{\text{mean}} \text{вдень}} \cdot 100\%.$$

Залежно від профілю АТ ідентифікували суб'єктів, у яких нічний САТ_{mean} мав фізіологічне зниження (від 10 до 20 %) і визначалося як «dipper». Суб'єктів, котрі не досягали рівня зниження 10 %, називали «non-dipper», осіб, які демонстрували зниження $\geq 20\%$, — «over-dipper», суб'єктів, котрі мали нічне збільшення АТ, — «night-peaker» [10].

Аналіз ВАТ передбачав оцінку середнього квадратичного відхилення (σ) САТ і ДАТ для денного та нічного періодів ДМАТ, а також визначення за даними графіків вимірювання АТ індекса середньої реальної варіабельності (СРВ) САТ і ДАТ, який вивчають останніми роками. Він дає змогу обчислити середнє значення абсолютних змін між послідовними показниками АТ протягом 24 год. Цей показник розраховують за формулою L. J. Mena та співавт. [33]:

$$\text{СРВ} = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^{n-1} |\text{АТ}_{k+1} - \text{АТ}_k|,$$

де n — кількість проведених дійсних вимірювань АТ.

Ранковий приріст АТ визначали за обома формулами К. Кагіо та співавт. [13], оскільки триває дискусія щодо того, яку з них краще використовувати. Проблема використання певної формули в основній групі до лікування ускладнювалася у зв'язку з більшою СРВ САТ, адже обидві формули ґрунтуються на розрахунках усереднених значень САТ протягом певного інтервалу часу (1–2 год). Як наслідок, при більшій СРВ САТ екстремально високі/низькі, але клінічно значущі поодинокі вимірювання АТ можуть «нівелюватися» при розрахунку усереднених значень. Отже, відповідно до формул К. Кагіо та співавт. використовували такі показники: середнє значення 3 послідовних вимірювань САТ протягом 1 год, друге з яких — мінімальне САТ вночі; середнє значення показань САТ протягом 2 год безпосередньо перед пробудженням; середнє значення показань САТ протягом 2 год після пробудження.

Ранковий приріст АТ за 1-ю формулою: «Середнє значення показань САТ протягом 2 год після моменту пробудження» — «Середнє значення 3 сусідніх вимірювань САТ протягом 1 год, центроване на найнижчому рівні САТ вночі».

Ранковий приріст АТ за 2-ю формулою: «Середнє значення показань САТ протягом 2 год після моменту пробудження» — «Середнє значення показань САТ протягом 2 год безпосередньо перед пробудженням».

За результатами вихідної ДМАТ пацієнтам основної групи впродовж 1 міс призначали амлодипін («Амлодипін Сандоз», Lek Pharmaceuticals d. d., Словенія) 5 або 10 мг зранку та валсартан («Дюван», Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія) 80, 120 або 160 мг/добу з розподілом дози останнього від 40 до 120 мг на ранковий та вечірній прийом відповідно до хронотерапевтичного індивідуального підходу, зважаючи на профіль АТ і час його підвищення при первинному проведенні ДМАТ. В разі АГ III ступеню зранку додавали 12,5 мг гідрохлортиазиду («Гіпотіазид», Хіноїн, Угорщина). Увечері перед сном кожному хворому рекомендували вживати 1 капсулу дієтичної добавки «Комфорт Магнокс» (Naveh Pharma, Ізраїль), котра містить 456 мг магнію оксиду моногідрату (еквівалент 226 мг магнію). Вибір ранкового та вечірнього прийому гіпотензивних препаратів був зумовлений тим, що в осіб з перенесеним ГІ при АГ протягом доби спостерігаються найчастіше два піки підвищення АТ — 5:00–10:00 та 19:00–21:00 [32].

Статистичну обробку даних проведено на базі Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. Для порівняння ступеня однорідності (різноманітності) параметрів сукупностей розраховували коефіцієнт варіації (C_V):

$$C_V = \frac{\text{Середнє квадратичне відхилення}}{\text{Середнє арифметичне варіаційного ряду}} \cdot 100\%.$$

Значення $C_V > 25\%$ розглядали як високий рівень варіабельності. В таких рядах не вилучали нетипові варіанти, а використовували непараметричні методи аналізу. Різницю між параметричними показниками оцінювали за t -критерієм Стьюдента, між непараметричними — за U -критерієм Манна–Уїтні. Статистично значущі відмінності результатів досліджень визначали при рівні $p < 0,05$. Результати наведено у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє арифметичне, а σ — стандартне відхилення.

Клінічне дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» (1964, оновлена у 2000 р.). Кожен пацієнт або його законний представник підписав поінформовану згоду на участь у дослідженні (експертний висновок Комісії з питань етики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця від 26.10.16, протокол № 98).

Результати

Клінічну характеристику груп пацієнтів наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Характеристика груп пацієнтів

Показник	Основна група (n = 33)	Група порівняння (n = 13)
Середній вік, роки	52,7 ± 9,8	51,1 ± 12,4
Кількість чоловіків	16 (48,5%)	7 (53,8%)
Індекс маси тіла, кг/м ²	29,21 ± 4,72	28,16 ± 3,36
Офісний САТ, мм рт. ст.	155,2 ± 7,4	115,2 ± 9,6
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	98,2 ± 4,8	77,0 ± 6,4
Цукровий діабет	5 (15,2%)	2 (15,4%)
Тривалість періоду після перенесеного інсульту, міс	16,8 ± 11,7	13,5 ± 12,2

За результатами вихідного ДМАТ хворим основної групи було призначено комбіновану антигіпертензивну терапію, адже одночасне використання декількох препаратів не лише активніше знижує АТ, а й забезпечує вплив на різні патогенетичні механізми АГ, що дає змогу ефективніше запобігти ураженню органів-мішеней, а також зменшити кількість побічних ефектів [7]. Отримані графіки

ДМАТ в основній групі до лікування відповідали літературним даним. Для оцінки зміни показників ДМАТ під впливом лікування за підбіраною схемою виконували повторне обстеження через (30 ± 5) діб після вихідного, тобто через триваліший період, ніж рекомендують Е. О'В'Рієн та співавт. (2–3 тиж) [38], що зумовлено декількома чинниками, зокрема необхідністю корекції схеми

Т а б л и ц я 2

Показники добового моніторингу артеріального тиску до та після лікування у хворих основної групи (n = 33)

Показник	День		Ніч		Доба	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
САТ _{mean} , мм рт. ст.	110,1 ± 16,0	102,3 ± 12,6*	102,6 ± 17,3	83,9 ± 8,1*	109,7 ± 15,7	96,3 ± 11,9*
САТ _{min} , мм рт. ст.	75,4 ± 19,8	65,2 ± 15,5*	79,8 ± 16,5	66,1 ± 10,5*	72,1 ± 18,5	64,7 ± 13,4
САТ _{max} , мм рт. ст.	169,3 ± 18,4	131,4 ± 18,6*	124,3 ± 21,8	107,2 ± 12,2*	170,1 ± 18,4	131,8 ± 21,4*
σ САТ, мм рт. ст.	17,9 ± 6,0	12,1 ± 3,2*	13,5 ± 4,6	10,4 ± 4,1*	17,8 ± 5,2	13,3 ± 4,3*
Час із САТ понад норму, %	10,7 ± 14,4	2,8 ± 1,9*	21,1 ± 27,3	1,4 ± 1,2*	14,4 ± 17,1	2,6 ± 1,6*
ГБН САТ, мм рт. ст. · год	412,2 ± 255,6	43,8 ± 37,7*	185,9 ± 276,3	13,5 ± 12,7*	391,3 ± 179,4	55,2 ± 43,5*
ДАТ _{mean} , мм рт. ст.	70,8 ± 10,2	66,2 ± 6,3*	64 ± 11,4	57,1 ± 4,7*	70,3 ± 9,5	63,1 ± 8,8*
ДАТ _{min} , мм рт. ст.	43,8 ± 13,1	41,6 ± 6,8	50,9 ± 13,2	49,1 ± 8,9	40,3 ± 11	40,4 ± 7,8
ДАТ _{max} , мм рт. ст.	117,3 ± 17,9	91,3 ± 8,1*	82,8 ± 14,8	75,6 ± 13,4*	118,7 ± 18*	91,8 ± 15
σ ДАТ, мм рт. ст.	13,6 ± 3,7	9,4 ± 2,4*	9,1 ± 3,0	8,1 ± 1,9	13,7 ± 3,3	10,3 ± 2,8*
Час із ДАТ понад норму, %	9,4 ± 7,7	3,4 ± 3,2*	13,7 ± 28,1	3,1 ± 2,9*	10,3 ± 9,9	3,3 ± 2,2*
ГБН ДАТ, мм рт. ст. · год	382,2 ± 296,5	31,3 ± 32,7*	133,2 ± 181,4	19,0 ± 20,6*	380,5 ± 297,8	51,6 ± 52,7*
ПАТ _{mean} , мм рт. ст.	38,5 ± 8,8	37,3 ± 4,9	39,1 ± 10,5	26,9 ± 5,2*	39,9 ± 9,1	33,2 ± 3,1*
ПАТ _{min} , мм рт. ст.	16,1 ± 6	18,1 ± 4,5	27,1 ± 10,7	19,6 ± 4,1*	14,8 ± 4,8	17,9 ± 4,6*
ПАТ _{max} , мм рт. ст.	72,8 ± 20,7	45,3 ± 5,7*	52,2 ± 12,9	36,8 ± 5,2*	75 ± 19,6	48,1 ± 6,4*
σ ПАТ, мм рт. ст.	10,7 ± 3,9	6,3 ± 1,6*	6,6 ± 3,4	4,4 ± 2,2*	10,5 ± 3,4	6,2 ± 1,1*
Середній АТ _{mean} , мм рт. ст.	84 ± 11,7	78,2 ± 9,2*	77,2 ± 13,1	67,1 ± 6,6*	83,3 ± 11,2	76,4 ± 9,7*
Середній АТ _{min} , мм рт. ст.	54,6 ± 13,2	46,2 ± 7,4*	61,4 ± 14,7	52,3 ± 9,4*	52,6 ± 11,1	45,9 ± 8,6*
Середній АТ _{max} , мм рт. ст.	133,6 ± 18,6	105,2 ± 12,5*	96,5 ± 16,1	88,3 ± 15,8*	133,7 ± 18,9	105,2 ± 16,5*
σ середнього АТ, мм рт. ст.	14,3 ± 4,5	10,5 ± 2,6*	10,3 ± 3,5	10,8 ± 4,4	14,5 ± 4,3	11,3 ± 3,1*
Час із середнім АТ понад норму, %	8,5 ± 7,4	2,1 ± 2,5*	14,9 ± 27,8	2,9 ± 3,7*	10,7 ± 10,1	1,7 ± 1,7*
ГБН середнього АТ, мм рт. ст. · год	357,4 ± 266,1	32,5 ± 38,0*	141 ± 193,4	21,7 ± 19,3*	338,1 ± 225,8	55,2 ± 58,0*

* Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування (p < 0,05).

лікування у динаміці та отриманням потенційного ефекту від одномісячного курсу прийому препарату магнію [11]. Дані щодо результатів ДМАТ до і після лікування наведено у табл. 2.

Протягом періоду між проведенням первинного і повторного ДМАТ хворі або їх родичі проводили щоденний моніторинг АТ у домашніх умовах і у разі недостатності гіпотензивного ефекту від призначеного лікування зверталися до закладу, в якому проводили дослідження, — клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з метою корекції лікування шляхом підвищення доз або додавання третього гіпотензивного препарату (гідрохлортіазиду в дозі 12,5 мг).

Після лікування SAT_{mean} , SAT_{max} , відсоток часу понад норму статистично значущо зменшилися порівняно з вихідними показниками. Крім того, величина середнього квадратичного відхилення у різні часові діапазони також статистично значущо зменшилася порівняно з вихідним рівнем, що свідчить не лише про ефективність призначеного лікування щодо зниження АТ, а і про зменшення ВАТ, що, згідно з науковими даними, сприяє зменшенню ризику подальших ускладнень ГХ.

СРВ САТ в основній групі статистично значущо зменшилась з $(11,3 \pm 2,7)$ до $(9,7 \pm 1,8)$ мм рт. ст. і наблизилася до показника групи порівняння $((9,8 \pm 1,9)$ мм рт. ст.), що свідчить про позитивний вплив отриманого лікування, адже за даними L. J. Meza та співавт., більший рівень СРВ САТ асоціюється з більшим ризиком виникнення будь-якої серцево-судинної події при АГ та смерті [34].

СРВ ДАТ в основній групі після лікування суттєво не змінилась $((8,35 \pm 1,99)$ і $(7,64 \pm 1,44)$ мм рт. ст.) і практично не відрізнялася від показника групи порівняння $((7,60 \pm 1,58)$ мм рт. ст.).

За даними K. Мако та співавт., предиктором ураження органів-мішеней при АГ є $ГБН > 60$ мм рт. ст. год [30]. Після лікування в основній групі $ГБН$ для САТ, ДАТ та середнього АТ у всіх часових інтервалах статистично значущо зменшились (див. табл. 2), що опосередковано свідчить про зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Також відзначено статистично значуще зменшення PAT_{max} . Величина PAT_{mean} в основній групі в усіх часових інтервалах становила < 53 мм рт. ст., що є незалежним чинником серцево-судинного ризику [30], але PAT_{max} значно перевищував цю величину. Після лікування денний, нічний та цілодобовий PAT_{max} зменшився не лише порівняно з вихідним значенням, а і з прогностично значущим вказаним рівнем. Зменшення PAT_{min} і PAT_{mean} вночі (табл. 3) з огляду на низький рівень частоти серцевих скорочень (ЧСС) у цей період доби [8] потенційно може збільшити ризик ішемічних ускладнень. Агресивне зниження АТ уночі саме по собі може бути чинником

ризиком серцево-судинних захворювань, таких як ішемічний інсульт або ураження нирок, і асоціюється з нічною ішемією частіше, ніж профіль «non-dipper» [46], більш поширений серед осіб з високим АТ після перенесеного ГІ [8]. Потенційним наслідком надмірного зниження АТ, спричиненого антигіпертензивною терапією, можна запобігти при обов'язковому застосуванні ДМАТ як для діагностики, так і для спостереження за процесом лікування хворих на АГ [38].

Більшість показників повторного ДМАТ у хворих основної групи наближалися до показників групи порівняння, але відсоток часу понад норму для САТ, ДАТ і середнього АТ у всі часові інтервали, окрім САТ уночі, виявився статистично значущо більшим, що можна пояснити відсутністю повного контролю АТ у 27% хворих цієї групи після лікування у зв'язку з ризиком надмірного зниження ПАТ (див. табл. 3).

Дані щодо ранкового приросту САТ у пацієнтів обох груп наведено у табл. 4.

Відомо, що ранковий приріст $САТ > 55$ мм рт. ст. збільшує ризик інсульту майже втричі порівняно з відсутністю такого приросту [30]. Попри пропозицію K. Karjo та співавт. вважати клінічно значущим рівнем цього показника 55 мм рт. ст. і більше, до цього діапазону належить лише верхній дециль популяції. До того ж його не можна універсально застосовувати, оскільки, наприклад, в осіб європейської раси ранковий приріст САТ у середньому нижчий, ніж в осіб монголоїдної раси [13]. У нашому дослідженні відносно низькі значення приросту САТ отримано при розрахунку за обома формулами, можливо, внаслідок превалювання циркадного ритму «non-dipper» в осіб з перенесеним ГІ без нормалізації АТ [8].

Досягнення статистично значущої різниці між основною групою після лікування та групою порівняння за розрахованим показником ранкового приросту АТ за 1-ю формулою є насамперед наслідком зниження середнього показника 3 сусідніх вимірювань САТ протягом 1 год, що центрований на найнижчому рівні САТ вночі. Це підтверджує тезу щодо небезпечності надмірного зниження АТ уночі через ризик ішемічних ускладнень, чого можна уникнути завдяки проведенню ДМАТ хворим після досягнення контролю за денними та нічними показниками кожні 6–12 місяців [38].

Цільовий АТ досягнутий у 24 (73%) хворих основної групи, що було оцінено як високий рівень контролю, з огляду на перенесене ускладнення у вигляді ГІ, яке саме по собі здатне призвести до небезпечного порушення авторегуляції АТ.

Оскільки хворі на АГ з профілями «non-dipper» та «night-peaker» мають гірший прогноз щодо смертності порівняно з хворими із профілем «dipper» [19], досягнення зміщення середнього значення добового індексу САТ в основній групі (табл. 5)

Т а б л и ц я 3

Показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих основної групи після лікування (n = 33) та групи порівняння (n = 13)

Показник	День		Ніч		Доба	
	Група порівняння	Основна група після лікування	Група порівняння	Основна група після лікування	Група порівняння	Основна група після лікування
SAT _{mean} , мм рт. ст.	99,8 ± 7,8	102,3 ± 12,6	88,8 ± 8,7	83,9 ± 8,1	96,8 ± 8,2	96,8 ± 8,2
SAT _{min} , мм рт. ст.	61,3 ± 13,5	65,2 ± 15,5	72,8 ± 7,4	66,1 ± 10,5*	61,3 ± 13,5	61,3 ± 13,5
SAT _{max} , мм рт. ст.	124,8 ± 9,8	131,4 ± 18,6	112,5 ± 10,8	107,2 ± 12,2	124,8 ± 9,8	124,8 ± 9,8
σ SAT, мм рт. ст.	11,0 ± 1,8	12,1 ± 3,2	11,8 ± 4,5	10,4 ± 4,1	12,3 ± 2,2	12,3 ± 2,2
Час із САТ понад норму, %	0,5 ± 0,5	2,8 ± 1,9*	2,0 ± 1,9	1,4 ± 1,2	0,8 ± 1,0	0,8 ± 1,0
ГБН САТ, мм рт. ст. · год	14,2 ± 15,3	43,8 ± 37,7*	24,1 ± 27,8	13,5 ± 12,7	38,4 ± 37,8	38,4 ± 37,8
ДАТ _{mean} , мм рт. ст.	67,3 ± 4,2	66,2 ± 6,3	58,5 ± 3,3	57,1 ± 4,7	65,0 ± 4,2	65,0 ± 4,2
ДАТ _{min} , мм рт. ст.	40,3 ± 4,7	41,6 ± 6,8	47,3 ± 3,5	49,1 ± 8,9	40,3 ± 1,7	40,3 ± 1,7
ДАТ _{max} , мм рт. ст.	88,8 ± 6,5	91,3 ± 8,1	76,8 ± 6,2	75,6 ± 13,4	88,8 ± 6,5	88,8 ± 6,5
σ ДАТ, мм рт. ст.	8,8 ± 1,5	9,4 ± 2,4	8,5 ± 2,6	8,1 ± 1,9	9,5 ± 1,7	9,5 ± 1,7
Час із ДАТ понад норму, %	0,75 ± 1,5	3,4 ± 3,2*	1,8 ± 1,9	3,1 ± 2,9*	1,5 ± 1,4	1,5 ± 1,4
ГБН ДАТ, мм рт. ст. · год	13,1 ± 26,0	31,3 ± 32,7	11,0 ± 14,7	19,0 ± 20,6	24,5 ± 20,8	24,5 ± 20,8
ПАТ _{mean} , мм рт. ст.	32,5 ± 3,7	37,3 ± 4,9*	30,0 ± 5,2	26,9 ± 5,2	31,3 ± 4,0	31,3 ± 4,0
ПАТ _{min} , мм рт. ст.	16,5 ± 3,7	18,1 ± 4,5	22,0 ± 4,4	19,6 ± 4,1*	16,5 ± 3,7	16,5 ± 3,7
ПАТ _{max} , мм рт. ст.	47,5 ± 5,3	45,3 ± 5,7	37,5 ± 4,5	36,8 ± 5,2	47,5 ± 5,3	47,5 ± 5,3
σ ПАТ, мм рт. ст.	6,8 ± 1,0	6,3 ± 1,6	4 ± 1,8	4,4 ± 2,2	6,3 ± 0,5	6,3 ± 0,5
Середній АТ _{mean} , мм рт. ст.	77,8 ± 5,4	78,2 ± 9,2	68,0 ± 5,3	67,1 ± 6,6	75,3 ± 5,6	75,3 ± 5,6
Середній АТ _{min} , мм рт. ст.	47,0 ± 5,6	46,2 ± 7,4	55,8 ± 4,6	52,3 ± 9,4	47,0 ± 5,6	47,0 ± 5,6
Середній АТ _{max} , мм рт. ст.	98,3 ± 8,8	105,2 ± 12,5*	88,0 ± 8,2	88,3 ± 15,8	98,8 ± 8,3	98,8 ± 8,3
σ середнього АТ, мм рт. ст.	9,0 ± 1,8	10,5 ± 2,6*	9,8 ± 3,4	10,8 ± 4,4	10,0 ± 2,0	10,0 ± 2,0
Час із середнім АТ понад норму, %	0,3 ± 0,5	2,1 ± 2,5*	0,8 ± 0,9	2,9 ± 3,7*	0,5 ± 0,6	0,5 ± 0,6
ГБН середнього АТ, мм рт. ст. · год	20,2 ± 29,8	32,5 ± 38,0	11,0 ± 18,4	21,7 ± 19,3	31,5 ± 37,7	31,5 ± 37,7

* Статистично значуща різниця щодо групи порівняння (p < 0,05).

Т а б л и ц я 4

Ранковий приріст систолічного артеріального тиску

Показник	Група порівняння (n = 13)	Основна група (n = 33)	
		До лікування	Після лікування
Середнє значення 3 сусідніх вимірювань САТ протягом 1 год, що центрований на найнижчому рівні САТ вночі, мм рт. ст.	78,7 ± 11,3	91,7 ± 16,8*	74,1 ± 12,8 [#]
Середнє значення показань САТ протягом 2 год безпосередньо перед пробудженням, мм рт. ст.	87,0 ± 12,6	102,8 ± 21,3*	86,3 ± 15,2 [#]
Середнє значення показань САТ протягом 2 год після пробудження, мм рт. ст.	97,7 ± 10,7	113,9 ± 20,0*	101,5 ± 14,1 [#]
Ранковий приріст АТ за 1-ю формулою, мм рт. ст.	19,0 ± 7,2	22,1 ± 16,2	27,4 ± 11,4*
Ранковий приріст АТ за 2-ю формулою, мм рт. ст.	10,7 ± 13,5	11,1 ± 13,5	15,2 ± 12,5

* Статистично значуща різниця щодо групи порівняння (p < 0,05).

[#] Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування (p < 0,05).

Т а б л и ц я 5

Зміна добового профілю артеріального тиску під впливом лікування

Добовий індекс, %	Група порівняння (n = 13)	Основна група (n = 33)	
		До лікування	Після лікування
САТ	10,54 ± 3,32	4,95 ± 9,67*	11,44 ± 5,43 [#]
ДАТ	12,53 ± 3,42	9,54 ± 9,89	12,91 ± 5,33
Середній АТ	12,02 ± 3,16	7,90 ± 9,68	12,21 ± 5,22

* Статистично значуща різниця щодо групи порівняння (p < 0,05).

[#] Статистично значуща різниця щодо значення показника до лікування (p < 0,05).

із зони «non-dipper» у зону «dipper» (зона 10–20 % зниження САТ) і зменшення величини σ від середнього арифметичного значення добового індексу САТ свідчило про тенденцію до відновлення профілю циркадного ритму АТ в результаті лікування. У зв'язку із важливою роллю САТ у розвитку ГІ, отримані результати мали потенційно сприятливий вплив саме в осіб основної групи.

Обговорення

При виборі тактики лікування основної групи хворих урахували результати попередніх досліджень щодо ефективності препаратів для зменшення не тільки АТ, ВАТ, а також їх ефективність при хронотерапевтичному підході до лікування. Хронотерапія, з огляду на циркадний профіль АТ пацієнтів, дає змогу індивідуалізувати лікування АГ, досягти оптимального контролю АТ, що зменшує ризик серцево-судинних захворювань і уражень органів [46]. Оптимальний контроль АГ потребує зниження АТ упродовж доби, особливо вранці та ввечері, коли ризик розвитку цереброваскулярних і серцево-судинних подій найбільший. Можливо, що варіювання АТ у цей час, незалежно від тяжкості АГ, є пусковим чинником розриву критично ослабленої артеріальної стінки та подальшої кровотечі або розриву атеросклеротичної бляшки і тромбозу [32]. У хворих, котрі перенесли ГІ за наявності ГХ, встановлено більш частий і виражений атеросклероз сонних артерій, ніж у хворих на ГХ без ускладнень [9].

ДМАТ дає змогу проводити комплексний хронобіологічний аналіз профілю АТ в умовах реального життя пацієнта, що сприяє оптимізації лікування відповідно до даних про щоденні коливання АТ і ВАТ [40]. За допомогою ДМАТ можна скоригувати графік прийому препаратів (власне хронотерапія) при зміні будь-якого компонента профілю АТ, який найбільше корелює з ризиком, без збільшення дозування гіпотензивних препаратів [12, 47]. Час прийому препаратів та їх комбінацій відповідно до циркадних ритмів значно поліпшує контроль АТ

і зменшує ймовірність побічних явищ [22]. За даними літератури, найбільшою мірою ВАТ знижувалася під дією блокаторів кальцієвих каналів [1], що зумовило наш вибір препарату з цієї групи. Є дані, що лікування S-амлодипіном сприяло поліпшенню циркадного ритму САТ за рахунок трансформації як типу «over-dipper» у 3 пацієнтів, так і типу «non-dipper» у 4 осіб, у тип «dipper» [4]. Подібна тенденція спостерігалась і в групі комбінованої терапії амлодипіну та валсартану, де кількість пацієнтів із надмірним зниженням АТ уночі зменшилася з 4 до 1 та зросла кількість хворих із нормальним добовим ритмом АТ із 19 до 26. Таким чином, лікування з використанням зазначеної комбінації найбільшою мірою сприяло відновленню нормального двофазного циркадного ритму АТ. Під впливом терапії в усіх трьох групах лікування (амлодипін, валсартан та амлодипін + валсартан) відбулося статистично значуще зменшення варіабельності САТ і ДАТ у денний та нічний періоди [4]. За даними Н. О. Ovchan та співавт., хронотерапія із застосуванням амлодипіну і спіраприлу, за даними ДМАТ, підвищує ефективність антигіпертензивної терапії [39].

Для ефективнішого зниження нічного АТ і запобігання його ранковому зростанню у низці досліджень переносили прийом одного або декількох антигіпертензивних препаратів з ранку на вечір, що поліпшило загальний добовий профіль АТ незалежно від супутньої патології [14]. В іншому дослідженні вранішній прийом комбінації валсартан/амлодипін показав не меншу ефективність, ніж вечірній (перед сном), щодо зміни нічного САТ у японських пацієнтів з АГ [18]. R. C. Hermida та співавт. проаналізували велику кількість робіт з хронотерапії та виявили перевагу вечірнього прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) [22]. Відомо, що вечірній прийом ІАПФ і БРА, на відміну від ранкового, збільшує добовий індекс, тобто поліпшує співвідношення денного та нічного АТ [46].

Ранковий прийом гіпотензивних препаратів у пацієнтів із АГ більшою мірою впливає на зниження САТ, а вечірній — на зниження ДАТ [25]. Оскільки у випадку із хворими, які перенесли ГІ як ускладнення ГХ, характерним є двошпикове підвищення АТ (переважно САТ), то для них доцільнішим є прийом вранці амлодипіну та ІАПФ/БРА, а ввечері для запобігання другій хвилі підвищення АТ — ІАПФ/БРА. Як зазначено вище, в разі АГ III ступеня та відсутності достатнього антигіпертензивного ефекту до терапії додавали гідрохлортiazид. Така 3-компонентна терапія відповідала адаптованій Настанові DUODECIM 00072 з медикаментозного лікування АГ [37]. Цю схему контролю АТ ми розглядали як основну з незначними відхиленнями у часі відповідно до індивідуальних результатів ДМАТ та хронотерапевтичного підходу. У попередніх дослідженнях

доведено ефективність тактики поділу добової дози ІАПФ/БРА на два прийоми [40].

Вибір валсартану був зумовлений результатами попередніх досліджень у хворих, які перенесли інсульти, зокрема ГІ [49], а також тим, що ІАПФ здатні спричинити кашель, що призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску, чого слід уникати після П. Н. Meng та співавт. рандомізували 40 пацієнтів із ГХ, в котрих не вдалося досягти контролю АТ монотерапією амлодипіном або фозиноприлом, у дві групи. Протягом 4 тиж комбінованої терапії обома препаратами особи групи А приймали 5 мг амлодипіну вранці (із 07:00 до 08:00) і 10 мг фозиноприлу перед сном, а пацієнти групи В — обидва препарати разом зранку (із 07:00 до 08:00). Нічне зниження співвідношення САТ/ДАТ у групі А майже втричі відрізнялося від показника групи В (22,4/17,4 мм рт.ст. проти 7,6/6,3 мм рт.ст., $p < 0,001$). Крім того, у хворих групи А, але не групи В, за результатами показників ДМАТ спостерігалася нормалізація циркадного профілю [36].

Препарати магнію не згадано у рекомендаціях із ведення хворих на ГХ однак є велика кількість досліджень, результати яких, на нашу думку, обґрунтовують доцільність додавання їх до антигіпертензивної терапії хворих, котрі перенесли ГІ як ускладнення ГХ. Зазначається, що зниження рівня магнію в організмі людини відіграє важливу роль у виникненні АГ. Магній впливає на рівень АТ за рахунок антагонізму з іонами кальцію, стимулює продукцію простагліцину, оксиду азоту, зменшує судинну реактивність на дію вазоконстрикторів (ендотелін-1, ангіотензин ІІ і катехоламіни), що спричиняє вазодилатацію периферичних артерій та зниження системного судинного опору [3, 11, 28, 41]. Внутрішньоклітинний дефіцит магнію може спричинити збільшення внутрішньоклітинного вмісту іонів натрію і кальцію, що призводить до артеріального вазоспазму, збільшення вивільнення катехоламіну, підвищення рівня жирних кислот і ліпідів та внутрішньосудинної гіперкоагуляції [17].

Доведено наявність обернено пропорційної залежності між рівнем споживання магнію та ризиком АГ, а також зниженням АТ [43]. Зокрема встановлено, що за наявності АГ у сімейному анамнезі має місце зниження внутрішньоклітинного вмісту магнію [5]. Хронічний дефіцит магнію спричиняє надлишкове підвищення САТ і ДАТ після навантажень [26].

Магній збалансовує впливи катехоламінів при гострому і хронічному стресі [28], що може бути зумовлене зменшенням тонуусу симпатичної нервової системи завдяки інгібуванню кальцієвих каналів N-типу [43]. Крім того, магній є фізіологічним регулятором продукції альдостерону. Дефіцит магнію призводить до підвищення секреції альдостерону [3, 28] і потенціює судинну запальну реакцію,

а експресія/активність антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази і каталази) та вміст важливих антиоксидантів (вітаміну С та Е і селену) знижується [28]. Низький рівень іонів магнію асоціюється з підвищенням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до розвитку і прогресування АГ, виникнення серцево-судинних катастроф [5].

Магній модулює тонуус мозкових артерій через ендотеліальний фактор релаксації, а дефіцит магнію спричиняє дисфункцію ендотелію, а отже, — розвиток атеросклерозу [17]. Магній регулює метаболізм колагену та еластину в судинній стінці, активність матриксної металопротеїнази, допомагає захистити еластичні волокна від осадження в них кальцію і підтримує еластичність судин [28], оскільки відсутність чи дезорганізація ключових компонентів позаклітинного матриксу (колагену, еластину) знижує механічний опір артеріальної стінки [35]. Останнє є вкрай необхідним для хворих із перенесеним ГІ, котрі мають збільшену ВАТ, що створює умови для поглинання енергії пульсової хвилі завдяки розтягненню-стисненню судинної стінки і запобігає її розриву в ослаблених місцях.

Крім того, продемонстровано супресивний ефект іонів магнію на активність locus coeruleus, що пояснюється антагонізмом із N-метил-D-аспаратом [48].

Магній бере участь в регуляції скоротливої функції серця [3, 5]. Дефіцит магнію в серцевому м'язі може спричинити електричну нестабільність міокарда, впливаючи на потік натрію і кальцію в клітини [17].

Споживання магнію з їжею неухильно зменшувалося з 450 мг/добу в ХІХ ст. до ≤ 250 мг/добу на початку ХХІ ст., що спричинило дефіцит магнію у більшості населення [48]. При цьому рівень магнію в сироватці крові часто є нормальним, незважаючи на зниження його вмісту в організмі [5], оскільки майже 99 % цих іонів локалізуються внутрішньоклітинно і лише близько 1 % — у кровообігу [41]. Отже, вимірювання сироваткового рівня магнію не завжди точно відображає його загальний вміст в організмі [17]. Концентрація в сироватці крові несуттєво змінюється після прийому препаратів магнію [11]. В цілому визначення сироваткового рівня магнію не дає правильного уявлення про його фізіологічну активність на відміну від виявлення вільного магнію методом магнітно-резонансної томографії [5]. Унікальне дослідження щодо порівняння ефекту перорального прийому оксиду магнію моногідрату та цитрату магнію продемонструвало статистично значущі сприятливі зміни чинників ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [44].

З огляду на зазначене вище ми призначали пацієнтам препарат на основі оксиду магнію моногідрату у рекомендованій інструкцією дозі — 1 капсула (226 мг магнію) на добу. Відповідно до наказу

МОЗ України від 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» добова потреба в магнії становить для чоловіків 400 мг, для жінок — 400–500 мг [6].

Відзначено, що додаткове до антигіпертензивних препаратів вживання магнію сприяє кращому зниженню АТ при офісному вимірюванні АТ і ДМАТ, особливо в осіб з більшим початковим рівнем АТ [23]. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між дієтою зі збільшеним споживанням магнію і ризиком АГ. Збільшення споживання магнію на 100 мг/добу було пов'язане з 5% зниженням ризику АГ. При цьому зв'язок між концентрацією магнію в сироватці з ризиком АГ був несуттєвим [21], що підтверджує відсутність необхідності визначення сироваткового рівня магнію.

Призначення магнію сприяє статистично значущому зниженню як САТ, так і ДАТ від 2 до 4 мм рт. ст., хоча таке зменшення є малим порівняно з таким, яке досягається іншими фармакологічними методами лікування. Крім того, наявність певної мінливості в зниженні АТ може означати, що підгрупи пацієнтів є більш (або менш) чутливими до магнію, а отже, більш схильними до корисних ефектів магнію, зокрема пацієнти з тяжкими або злякисними формами АГ [41].

R. Vink і M. Nechifor наголошують, що постійне пероральне введення високих доз магнію сприяє значному зниженню рівня кортизолу і чутливості організму до стресу [48].

За результатами метааналізу A.M.P. Romani, існує статистично значущий обернено пропорційний зв'язок між рівнем споживання магнію і ризиком інсульту, а приріст споживання магнію 100 мг/добу корелює з 8% зниженням ризику інсульту [41]. Проте ця залежність стосується лише ішемічних інсультів, що може бути зумовлене більшим спектром чинників ГІ [41]. У наших хворих, у яких ГХ була провідним чинником ГІ, можна припустити сприятливіший ефект магнію з огляду на патогенетичний вплив магнію на розвиток і прогресування саме ГХ.

Об'єднане відношення шансів 0,75 (95% довірчий інтервал 0,68–0,82) свідчило про статистично значущу обернено пропорційну кореляцію між рівнем магнію та серцево-судинною смертністю [17]. У декількох дослідженнях показано, що додаткове споживання магнію поліпшує ендотеліальну дисфункцію, САТ, показник електрокардіограми сQT, фракцію викиду лівого шлуночка [44].

Корисні ефекти, виявлені в попередніх дослідженнях, можна пояснити дією магнію на серцевий викид і загальний периферичний опір, які є основними компонентами АТ [43]. З огляду на численні

позитивні ефекти на низку механізмів, пов'язаних з АГ, споживання здорової дієти, що забезпечує рекомендовану кількість магнію, може бути стратегією, яка допомагає контролювати АТ [28]. Завдяки прийому магнію оксиду моногідрату та його синергічній дії з антигіпертензивною фармакотерапією можна зменшити дозування антигіпертензивних препаратів. Зокрема встановлено зниження АТ після одномісячного прийому магнію у хворих на ГХ. Цей ефект сумісний зі зниженням двох гемодинамічних параметрів: системного судинного опору і серцевого викиду лівого шлуночка [11], що підтверджує доцільність підходу до визначення профілю АТ при повторному ДМАТ через 1 міс.

Таким чином, комплексний вплив на різні патогенетичні ланки АГ у хворих, які перенесли ГІ, дає змогу знизити як АТ, так і ВАТ.

Висновки

Лікування хворих на гіпертонічну хворобу, які перенесли геморагічний інсульт 6 та більше місяців тому з офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., комбінацією амлодипіну (5–10 мг/добу), валсартану (80–160 мг/добу), гідрохлортіазиду 12,5 мг (за потреби) на основі хронотерапевтичного підходу та магнію оксиду моногідрату в дозі 456 мг/добу впродовж місяця дає змогу досягти контролю АТ за даними добового моніторингу АТ у 73% хворих та статистично значущо зменшити короткотермінову варіабельність АТ, зокрема середнє квадратичне відхилення, в усіх часових інтервалах і середню реальну варіабельність для систолічного АТ.

Обмеження

У дослідження залучали лише пацієнтів з перенесеним геморагічним інсультом на тлі гіпертонічної хвороби, які мали відновлення до 50–100 балів за шкалою Бартел. Особи з геморагічним інсультом, котрі відновилися менше ніж до 50 балів, не були залучені в дослідження, оскільки не були транспортабельними. До обмежень дослідження належить також відсутність контролю рівня магнію, оскільки визначення вмісту внутрішньоклітинного або вільного магнію методом магнітно-резонансної томографії в Україні не проводять, а визначення його сироваткового рівня не завжди точно відображує загальний вміст в організмі. Відповідно до Наказу МОЗ України від 03.09.2017 р. № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» пацієнти отримували 45,2% (жінки) та 56,5% (чоловіки) добової потреби магнію.

Дослідження проводилося відповідно до Договору № 07 про наукове співробітництво між ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А. П. Ромоданова НАМН України» та Національним медичним університетом імені О. О. Богомольця від 21 січня 2016 р.

Література

- Боев С. С., Доценко М. Я., Герасименко Л. В., Шехунова І. О. Актуальні аспекти варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2018. — № 2 (58). — С. 44–51.
- Доценко М. Я., Герасименко Л. В., Боев С. С., Шехунова І. О., Яценко О. В., Дедова В. О. Значення вивчення варіабельності артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію // Актуальні питання медичної науки і практики. — 2018. — Вип. 85, т. 1, кн. 1. — С. 40–48.
- Либова Л. Т. Применение препаратов магния в практике врача-кардиолога с целью антигипертензивной и антиаритмической терапии // Ліки України. Кардіоневрологія. — 2014. — № 7–8 (183–184). — С. 82–86.
- Мищенко Л. А., Боженко Г. М., Матова Е. А., Радченко В. В., Моспан М. П. Влияние моно- и комбинированной терапии на активность системного воспаления у больных гипертонической болезнью // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — № 1 (45). — С. 67–72.
- Мошківська Ю. О., Соболь В. О., Луценко А. О. Роль обміну білків, вільних жирних кислот, цитокінів, магнію у розвитку артеріальної гіпертензії та ожиріння // Південноукраїнський медичний науковий журнал. — 2018. — № 20. — С. 46–50.
- Наказ МОЗ 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії».
- Сиренко Ю. М., Рековець А. Л., Доброход А. С. Оценка влияния моно- и комбинированной антигипертензивной терапии дигидропиридиновыми и недигидропиридиновыми антагонистами кальция на показатели офисного артериального давления при суточном мониторинговании у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — № 1 (45). — С. 45–66.
- Ткачишин О. В. Особливості показників добового моніторингування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, після раннього відновного періоду // Український терапевтичний журнал. — 2019. — № 1. — С. 40–49.
- Ткачишин О. В. Ультразвукова оцінка гемодинаміки та морфології магістральних артерій шиї у хворих на гіпертонічну хворобу, асоційовану з геморагічним інсультом // Український нейрохірургічний журнал. — 2018. — № 2. — С. 69–78. DOI 10.25305/unj.129636.
- Baldi I. et al. Comorbidity-adjusted relative survival in newly hospitalized heart failure patients: a population-based study // Int. J. Cardiol. — 2017. — Vol. 243. — P. 385–388.
- Banjanin N, Belojevic G. Changes of blood pressure and hemodynamic parameters after oral Magnesium supplementation in patients with essential hypertension-an intervention study // Nutrients. — 2018. — 10 (5). pii: E581. doi: 10.3390/nu10050581.
- Bendersky M. Chronotherapy in arterial hypertension // Hipertens Riesgo Vasc. — 2015. — 32 (3). — P. 119–124. doi: 10.1016/j.hipert.2015.04.001. [Article in Spanish].
- Bilo G, Grillo A, Guida V, and Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects // Integr. Blood Press. Control. — 2018. — 11. — P. 47–56. doi:10.2147/IBPC.S130277.
- Bowles N. P., Thosar S. S., Herzig M. X., Shea S. A. Chronotherapy for Hypertension // Curr. Hypertens Rep. — 2018. — 20 (11). — P. 97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4.
- Castilla-Guerra L., Fernandez-Moreno M. del C. Chronic management of hypertension after stroke: the role of ambulatory blood pressure monitoring // J. Stroke. — 2016. — 18 (1). — P. 31–37. DOI: 10.5853/jos.2015.01102.
- Chi X. et al. Relationship between carotid artery sclerosis and blood pressure variability in essential hypertension patients // Comput. Biol. Med. — 2018. — 92. — P. 73–77. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2017.03.012.
- DiNicolantonio J. J., Liu J., O'Keefe J. H. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease // Open Heart. — 2018. — 5 (2). — P. e000775. doi: 10.1136/openhrt-2018-000775.
- Fujiwara T., Hoshida S., Yano Y., Kanegae H., Kario K. Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2017. — 19 (12). — P. 1319–1326. doi: 10.1111/jch.13128.
- Gaspar L., Bendzala M., Gasparova I., Dukát A., Komornikova A., Gavornik P. Diurnal index: an important prognostic parameter // Journal of Hypertension. — 2015. — Vol. 33. — e417. 10.1097/01.hjh.0000468687.49557.88.
- Haijiang Dai, Yao Lu, Lu Song et al. Visit-to-visit Variability of Blood Pressure and Risk of Stroke: Results of the Kailuan Cohort Study // Sci. Rep. — 2017. — 7. — P. 285.
- Han H., Fang X., Wei X. et al. Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Nutr. J. — 2017. — 16 (1). — P. 26. doi: 10.1186/s12937-017-0247-4.
- Hermida R. C., Ayala D. E., Fernández J. R. et al. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management // Heart Fail. Clin. — 2017. — 13 (4). — P. 759–773. doi: 10.1016/j.hfc.2017.05.010.
- Houston M. The role of Magnesium in hypertension and cardiovascular disease // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2011. — 13. — P. 843–847.
- Iannucci G. et al. Evaluation of tolerance to ambulatory blood pressure monitoring: Analysis of dipping profile in a large cohort of hypertensive patients // Medicine (Baltimore). — 2017. — Vol. 96 (50). — P. e9162. doi: 10.1097/MD.00000000000009162.
- Kanishcheva O. V., Yabluchansky M. I., Litvin A. S. The effectiveness of chronotherapy in hypertensive patients with an insufficient degree of sleep-time diastolic blood pressure // Journal of V.N. Karazin' KhNU. Series «Medicine». — 2018. — Iss. 35. — P. 25–31.
- Kass L. S., Poeira F. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults // J. Int. Soc. Sports Nutr. — 2015. — Vol. 12. — P. 19.
- Kim J., Bushnell C. D., Lee H. S., Han S. W. Effect of adherence to antihypertensive medication on the long-term outcome after hemorrhagic stroke in Korea // Hypertension. — 2018. — 72 (2). — P. 391–398. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11139.
- Kostov K., Halacheva L. Role of Magnesium deficiency in promoting atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffening as risk factors for hypertension // Int. J. Mol. Sci. — 2018. — 19 (6). pii: E1724. doi: 10.3390/ijms19061724.
- Laurent S., Boutouyrie P. The structural factor of hypertension large and small artery alterations // Circulation Research. — 2015. — 116. — P. 1007–1021.
- Mako K. et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring – Clinical Practice Recommendations // Acta Medica Marisensis. — 2016. — 62 (3). — P. 350–355.
- Mancia Giuseppe. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34 (7). — P. 1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Manfredini R., Boari B., Smolensky M. H. et al. Circadian Variation in Stroke Onset: Identical Temporal Pattern in Ischemic and Hemorrhagic Events // Chronobiology International. — 2005. — 22 (3). — P. 417–453.
- Mena L. J., Felix V. G., Melgarejo J. D., Maestre G. E. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Am. Heart Assoc. — 2017. — 6. — P. e006895. DOI: 10.1161/JAHA.117.006895.
- Mena L. J., Maestre G. E., Hansen T. W. et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? // American Journal of Hypertension. — 2014. — 27 (1). — P. 46–55.
- Meng H., Tutino V. M., Xiang J., Siddiqui A. High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. // Am. J. Neuroradiol. — 2014. — 35 (7). — P. 1254–1262. doi: 10.3174/ajnr.A3558. PubMed PMID: 23598838.
- Meng Y, Zhang Z, Liang X. et al. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension // Acta Cardiol. — 2010. — 65. — P. 309–314.
- Nikkilä M. Настанова 00072. Медикаментозне лікування артеріальної гіпертензії. Настанови на засадах доказової медицини, адаптовані для України групою експертів МОЗ України. Редактор оригінального тексту: Kattainen A / DUODECIM Medical Publications, Ltd. — 2018. — С. 19.

38. O'Brien E., Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring for the effective management of antihypertensive drug treatment // *Clinical Therapeutics*. – 2016. – Vol. 38, N 10. – P. 2142–2151.
39. Ovchan H. O., Khomenko V. M., Andrushko I. I., Ostapchuk O. I., Kyrychenko L. M. Experience and comparison of antihypertensive effect of ace inhibitor spirapril and calcium antagonist amlodipine in standard and chronotherapeutic prescription mode // *Wiad Lek.* – 2017. – 70 (4):721–724. [Article in Polish].
40. Petrenko O. V., Bogun L. V., Yabluchansky M. I. Clinical case of chronotherapy of arterial hypertension // *Karazin University Scientific Periodicals. Series «Medicine»*. – 2014. – Iss. 27. – P. 45–49.
41. Romani A. M. P. Beneficial Role of Mg²⁺ in Prevention and Treatment of Hypertension // *Int. J. Hypertens.* – 2018. – 2018. – P. 9013721. doi: 10.1155/2018/9013721.
42. Satoshi Iimuro et al. Hyperbaric area index calculated from ABPM elucidates the condition of CKD patients: the CKD-JAC study // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 114–124.
43. Schutten J. C., Joosten M. M., de Borst M. H., Bakker S. J. L. Magnesium and blood pressure: a physiology-based approach // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2018. – 25 (3). – P. 244–250. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.003.
44. Shechter M., Saad T., Shechter A., Koren-Morag N., Silver B. B., Matetzky S. Comparison of magnesium status using X-ray dispersion analysis following magnesium oxide and magnesium citrate treatment of healthy subjects // *Magnes Res.* – 2012. – 25 (1). – P. 28–39. doi: 10.1684/mrh.2012.0305.
45. De la Sierra A. et al. Central blood pressure variability is increased in hypertensive patients with target organ damage // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 266–272. doi:10.1111/jch.13172.
46. Szauder I., Csajági E., Major Z., Pavlik G., Ujhelyi G. Treatment of hypertension: favourable effect of the twice-daily compared to the once-daily (evening) administration of perindopril and losartan // *Kidney Blood Press Res.* – 2015. – 40. – P. 374–385.
47. Victor A., Skokova N. I., Petrenko O. V. Clinical case of chronotherapy of arterial hypertension: focus on diastolic blood pressure // *Series «Medicine»*. – 2016. – Iss. 31. – P. 61–65.
48. Vink R., Nechifor M. Magnesium in the central nervous system. – The University of Adelaide Press., 2011. – 342p.
49. Weiliang Zhang, Yongbin Song, Jiangtao Xu. Effectiveness and safety of valsartan/amlodipine in hypertensive patients with stroke. China Status II subanalysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – 96 (26): e7172.
50. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.* – 2018. – 39. – P. 3021–3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.

Изменение показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием лечения у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной геморрагическим инсультом, после раннего восстановительного периода

А. В. Ткачишин

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Цель работы — сравнить показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у больных гипертонической болезнью через ≥ 6 мес после геморрагического инсульта до и после лечения комбинацией амлодипина, валсартана, гидрохлортиазида (при необходимости) и магния оксида моногидрата.

Материалы и методы. В основную группу вошли 33 больных, в группу сравнения — 13. В первой группе офисное артериальное давление (АД) — $140/90$ мм рт. ст., во второй — меньше. Группы были сопоставимы по основным показателям. Лицам основной группы проведено СМАД дважды (до и после лечения), а пациентам группы сравнения — однократно.

Результаты и обсуждение. В основной группе до лечения и после среднее систолическое АД (САД) составляло соответственно днем ($110,1 \pm 16,0$) и ($102,3 \pm 12,6$) мм рт. ст., ночью — ($102,6 \pm 17,3$) и ($83,9 \pm 8,1$) мм рт. ст., за сутки — ($109,7 \pm 15,7$) и ($96,3 \pm 11,9$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Максимальное САД днем в основной группе было больше до лечения ($169,3 \pm 18,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Величина среднеквадратического отклонения САД и пульсового АД уменьшилась после лечения ($p < 0,05$). Значение средней реальной вариабельности САД в основной группе до лечения составляло ($11,27 \pm 2,73$) мм рт. ст., после — ($9,74 \pm 1,84$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Показатель Diurnal index САД в основной группе до лечения — ($4,95 \pm 9,67$) %, после — ($11,44 \pm 5,43$) %.

Выводы. Лечение больных гипертонической болезнью, перенесших геморрагический инсульт ≥ 6 мес назад, которые имели офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., комбинацией амлодипина ($5–10$ мг/сут), валсартана ($80–160$ мг/сут), гидрохлортиазида в дозе $12,5$ мг (при необходимости) на основе хронотерапевтического подхода и магния оксида моногидрата в дозе 456 мг/сут в течение 1 мес позволяет достичь контроля АД по данным СМАД у 73 % больных и статистически значимо уменьшить краткосрочную вариабельность АД, в частности среднеквадратическое отклонение во всех временных интервалах и среднюю реальную вариабельность САД.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, гипертоническая болезнь, суточное мониторирование артериального давления, хронотерапевтический подход.

Changes of indices of diurnal blood pressure monitoring under the influence of treatment in patients with essential hypertension complicated with hemorrhagic stroke after early recovery period

O. V. Tkachyshyn

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The aim — to compare the indices of diurnal blood pressure monitoring (DBPM) in patients with essential hypertension (EH) in ≥ 6 months after hemorrhagic stroke (HS) before and after treatment with combination of amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide (if necessary) and magnesium oxide monohydrate.

Materials and methods. The main group included 33 patients, the comparison group comprised 13 persons. In the first group the office blood pressure (BP) was $140/90$ mm Hg, in the second one it was lower. The groups were matched by main indicators. DBPM was performed twice (before and after treatment) for the main group of patients, and once for the comparison group patients.

Results and discussion. In the main group, before and after treatment the mean systolic blood pressure (SBP) was 110.1 ± 16.0 mm Hg and 102.3 ± 12.6 mm Hg, respectively, at daytime, 102.6 ± 17.3 and 83.9 ± 8.1 mm Hg at night, 109.7 ± 15.7 and 96.3 ± 11.9 mm Hg ($p < 0.05$) per day. The maximum SBP at daytime in the main group was higher before the treatment (169.3 ± 18.4 mm Hg, $p < 0.05$). The value of the standard deviation of SBP and pulse BP decreased after treatment ($p < 0.05$). The value of the mean real variability of SBP in the main group was 11.27 ± 2.73 mm Hg before treatment and 9.74 ± 1.84 mm Hg ($p < 0.05$) after it. Diurnal index of SBD in the main group was $4.95 \pm 9.67\%$ before treatment and $11.44 \pm 5.43\%$ after it.

Conclusions. The treatment of patients with EH, who had suffered HS ≥ 6 months before and had office BP $\geq 140/90$ mm Hg, with combination of amlodipine (daily dose 5–10 mg), valsartan (daily dose 80–160 mg), hydrochlorothiazide (12.5 mg if necessary) on the basis of chronotherapy approach and magnesium oxide monohydrate (456 mg daily during 1 month period) permits achieving the control of BP according to DBPM data in 73% of patients. This treatment also permits statistically significant decreasing of short-term BP variability, in particular, the standard deviation in all time intervals and the average real variability of SBD.

Key words: hemorrhagic stroke, essential hypertension, diurnal blood pressure monitoring; chronotherapy approach.