

МІЖВІЗИТНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У СІЛЬСЬКИХ ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: МОЖЛИВОСТІ МОДИФІКУВАННЯ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Т. І. Німцович^{1,2}, К. О. Міхалев¹, А. М. Кравченко¹, В. Г. Гур'янов³, Т. Я. Чурсіна⁴, О. Ю. Міщенко¹, С. С. Станіславська¹

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

² КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради, м. Хмельницький, Україна

³ Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме

Мета: встановити можливості модифікування міжвізитної варіабельності артеріального тиску (МВАТ) у сільських чоловіків з артеріальною гіпертензією (АГ) шляхом застосування антигіпертензивної терапії (АГТ), з урахуванням корекції дисліпідемії та окремих аспектів стилю життя, а також змін прихильності до фармакотерапії (ПФ).

Матеріал і методи. У проспективному дослідженні включили 160 сільських чоловіків з неускладненою есенційною АГ (середній вік 50 ± 6 років). Надлишкова маса тіла була у 73 (45,6%) пацієнтів. Активно курили 85 (53,1%) осіб. Вживання алкоголю ≥ 1 разу на тиждень констатували 77 (48,1%) чоловіків. МВАТ (систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ)) оцінювали за показником стандартного відхилення (SD) і коефіцієнтом варіації (КВ). Призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну (П/А), з додаванням індапаміду (ІНД) за потреби. Для корекції дисліпідемії призначали аторвастатин (10-40 мг/добу). Оптимальна ПФ (за даними опитувальника MGLS) була у 37 (23,1%) пацієнтів.

Результати. У динаміці 1-річного спостереження (1РС) досягнення цільових показників САТ/ДАТ ($<140/90$ мм рт. ст.) відбулось в усіх пацієнтів, а «підсилених» рівнів ($<130/80$ мм рт. ст.) – у 159 (99,4%) випадках. Більше ніж 90% пацієнтів досягнули умовних «порогових» рівнів МВАТ: SD (САТ) $<4,8$ мм рт. ст.; КВ (САТ) $<3,9\%$; SD (ДАТ) $<3,7$ мм рт. ст.; КВ (ДАТ) $<5,1\%$. Для прогнозування зниження SD (САТ) $>9,7$ мм рт. ст. при 1РС побудували шестифакторну модель логістичної регресії: 1) поліпшення й утримання оптимальної ПФ за MGLS ($\beta = 1,27$; $p < 0,001$); 2) зниження індексу маси тіла $>1,3$ кг/м² ($\beta = 0,57$; $p = 0,035$); 3) модифікування статусу вживання алкоголю ($\beta = 0,72$; $p = 0,007$); 4) оптимальна прихильність до терапії аторвастатином у дозі 30-40 мг/добу ($\beta = 1,25$; $p < 0,001$); 5) модифікування статусу куріння ($\beta = 0,43$; $p = 0,097$); 6) зниження САТ $>46,7$ мм рт. ст. ($\beta = 0,47$; $p = 0,098$). Ймовірність зниження SD (САТ) $>9,7$ мм рт. ст. при 1РС зростала у міру збільшення суми β -коефіцієнтів факторних ознак.

Висновки. У сільських чоловіків з АГ, при 1РС, застосування АГТ (П/А, з додаванням ІНД за потреби) дозволило суттєво знизити МВАТ у переважній більшості випадків. Установлено адитивний вплив модифікування окремих клінічних факторів, а також досягнення й утримання оптимальної ПФ, на зниження МВАТ (САТ) при 1РС.

Ключові слова: артеріальний тиск, міжвізитна варіабельність, артеріальна гіпертензія.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) лишається однією з провідних причин смертності в усьому світі, призводячи щороку до 10,4 мільйона летальних наслідків [1, 2]. В Україні склалася несприятлива ситуація щодо АГ у контексті поінформованості населення, застосування антигіпертензивної терапії (АГТ) та контролю артеріального тиску (АТ) – як у міській, так й, особливо, сільській субпопуляціях [3], – що, в цілому, узгоджується зі світовими даними [4].

З метою зниження ризику АГ-асоційованих несприятливих серцево-судинних подій постійно уточнюються дані щодо різних аспектів менеджменту пацієнтів з АГ. Установлено, що одним із факторів, який потенційно несе додаткову клінічну цінність у пацієнтів з АГ, є варіабельність АТ (ВАТ), зокрема міжвізитна ВАТ (МВАТ) [5-7].

Запропонований цілий ряд патофізіологічних та клінічних факторів, асоційованих з умовно високою (підвищеною) МВАТ, як-от вік, підвищена жорсткість артеріальної стінки, ендотеліальна дисфункція, сезонні коливання, похибки у вимірюванні АТ, нераціональна АГТ, а також субоптимальна прихильність до приймання антигіпертензивних препаратів (АГП) [5-7]. Окрім того, особливий науковий і практичний інтерес викликає вивчення можливостей фармакологічного модифікування ВАТ [8-10].

Неефективне лікування АГ, зазвичай, пов'язують з неналежним вибором класів і дозувань АГП, застосуванням нераціональних поєднань молекул у складі комбінованої АГТ, а також некомплаєнтністю до призначеної фармакотерапії [1, 2, 11]. Застосування фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну може розглядатись як один з варіантів раціональної АГТ у пацієнтів з АГ, асоційованої з підвищеною МВАТ [12]. Поряд з цим, терапевтичний потенціал цієї комбінації може бути підсилений шляхом додавання тіазидоподібного діуретика індапаміду [13].

Доведено, що АГ досить часто асоціюється з порушеннями обміну ліпідів [14]. Разом з тим, у доступній літературі практично відсутні відомості щодо додаткового впливу статин-індукованого коригування порушень ліпідного спектру крові на ВАТ. Водночас, набагато менше відомо про можливості модифікування підвищеної ВАТ на тлі комплексної корекції широкого спектру факторів серцево-судинного ризику (ССР), зокрема з урахуванням прихильності до фармакотерапії, а також у контексті адитивних ефектів [15-17], що окреслює можливості оптимізації реальної клінічної практики ведення пацієнтів з АГ.

Мета дослідження – встановити можливості модифікування МВАТ у сільських чоловіків з АГ шляхом застосування АГТ, з урахуванням корекції дис-

ліпідемії та окремих аспектів стилю життя, а також змін прихильності до фармакотерапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Відкрите проспективне непорівняльне одноцентрове дослідження проведене на базі КНП «Хмельницький обласний серцево-судинний центр» Хмельницької обласної ради (м. Хмельницький, Україна). Упродовж періоду 2016-2019 рр. послідовно включили 160 чоловіків з есенційною АГ (середній вік (середнє \pm стандартне відхилення («standard deviation») [SD]) 50 ± 6 років (розмах 39-62 роки)), які проживали у сільській місцевості Хмельницької області (Україна). Середня тривалість анамнезу АГ становила (медіана (Me), міжквартильний інтервал [МКІ]) 7 (4-11) років.

Критерії незалучення у дослідження, а також основні клінічні та інструментальні характеристики включених пацієнтів були наведені в опублікованому раніше дослідженні [18]. У рамках теперішнього дослідження додатково оцінювали показники функціонального стану печінки, а саме рівень загального білірубіну в крові та активність трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза [АСТ]).

При визначенні глобального ССР керувались положеннями рекомендацій Європейського товариства кардіологів [2], при цьому структура включеної вибірки пацієнтів була такою: помірний ризик – 18 (11,3%); високий – 53 (33,1%); дуже високий – 89 (55,6%).

Фонова АГТ була представлена наступними класами препаратів: 99 (61,9%) пацієнтів – інгібітори ангіотензинперетворювального фермента (ІАПФ); 44 (27,5%) – блокатори рецепторів ангіотензину-II (БРА) (відповідно, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), у цілому, 143 (89,4%) пацієнти); 70 (43,7%) – β -адреноблокатори (ББ); 75 (46,9%) – блокатори кальцієвих каналів (БКК), а саме амлодипін; 51 (31,9%) – тіазидові діуретики, а саме гідрохлортиазид; 10 (6,2%) – петльові діуретики (загалом, діуретики приймав 61 (38,1%) пацієнт). Окрім того, дані про фонове застосування статинів були у 84 (52,5%) пацієнтів.

Розподіл включеної вибірки пацієнтів за кількістю препаратів у складі АГТ був таким: 1 препарат (монотерапія) – 31 (19,4%); 2 препарати – 75 (47,0%); 3 препарати – 48 (30,0%); 4 препарати – 6 (3,6%). Таким чином, комбіновану АГТ в анамнезі застосовували 129 (80,6%) пацієнтів.

Прихильність до фармакотерапії оцінювали за допомогою спеціалізованого опитувальника MGLS (Morisky Green Levine Medication Adherence Scale) [19]. За результатами початкового анкетування включені нами пацієнти розподілялись наступним чином: 1 бал –

7 (4,4%), 2 бали – 55 (34,4%), 3 бали – 61 (38,1%), 4 бали (оптимальна прихильність) – 37 (23,1%).

Проведено ретроспективний аналіз рівнів офісного систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ, відповідно), визначених під час чотирьох послідовних візитів до лікаря; індексний візит (В0) був умовно четвертим по відношенню до трьох візитів в анамнезі (ретроспективні візити Р3, Р2 і Р1 [за глибиною пошуку по відношенню до В0, яка становила (Ме [МКІ]) 25 (19-34) місяці]). Структура досліджуваної вибірки за максимальним ступенем АГ (за даними Р3-Р1 та В0) була наступною: 1-30 (18,8%) пацієнтів; 2-65 (40,6%); 3-65 (40,6%).

Визначали два показники МВАТ: стандартне відхилення (SD) і коефіцієнт варіації (КВ). Показник SD визначався на основі чотирьох значень САТ і ДАТ, отриманих під час відповідних візитів до лікаря (SD (САТ) і SD (ДАТ), відповідно). КВ (САТ) визначався за формулою: $KB(САТ) = [SD(САТ)/САТ_{48}] \times 100\%$. Відповідно, формула для визначення КВ (ДАТ) була наступною: $KB(ДАТ) = [SD(ДАТ)/ДАТ_{48}] \times 100\%$. Високу МВАТ (ВМВАТ) констатували у випадку SD (САТ) ≥ 15 мм рт. ст. і/або SD (ДАТ) ≥ 14 мм рт. ст. (альтернативні групи – з «невисокою» МВАТ [НМВАТ]) [20]. У цілому, ВМВАТ була у 82 (51,3%) пацієнтів.

Середнє значення офісної частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою на В0 у досліджуваній вибірці було (Ме [МКІ]) 72 (68-78) уд./хв.

Корекцію попередньої субоптимальної АГТ здійснювали шляхом призначення фіксованої подвійної комбінації ІАПФ периндоприлу й дигідропіридинового (ДГП) БКК амлодипіну (обидва препарати – тривалої дії). Для стартової АГТ застосовувались два дозові варіанти цієї комбінації: низькодозовий (3,5 мг периндоприлу аргініну/2,5 мг амлодипіну) чи середньодозовий (4 мг терт-бутиламіну (ербуміну) або 5 мг аргініну периндоприлу (середня доза периндоприлу [СДП])/5 мг амлодипіну). Вибір дозового варіанту здійснювали індивідуалізовано, з урахуванням рівнів АТ на В0, максимального ступеня АГ, разом з анамнестичними даними про склад та (не)ефективність попередньої АГТ. Так, варіант «3,5/2,5 мг» був призначений 42 (26,2%) пацієнтам, а «СДП/5 мг» – 118 (73,8%). Прийом ББ було рекомендовано продовжити у 52 (74,3%) з 70 осіб, в яких були дані про їхнє фонове застосування (окрім некомплаєнтних пацієнтів, що приймали ББ епізодично).

Спостереження у динаміці здійснювали на п'яти проспективних візитах: В1 (через 1 місяць після В0), В2 (через 3 місяці після В0), В3 (через 6 місяців після В0), В4 (через 9 місяців після В0) та В5 (через 1 рік після В0).

Корекцію АГТ у динаміці спостереження здійснювали в індивідуалізований спосіб, з урахуванням досягнення цільових рівнів АТ, шляхом титрування дозової дози периндоприлу до 8 (10) мг/добу (велика доза

периндоприлу [ВДП]) та/або амлодипіну до 10 мг/добу, а також, за потреби, – додаткового призначення індапаміду у дозі 2,5 мг/добу. У процесі коригування АГТ на основі периндоприлу, амлодипіну й індапаміду, зважаючи на широкий вибір зареєстрованих в Україні препаратів (за даними державного реєстру лікарських засобів: <http://www.drlz.com.ua/>), прагнули призначити фіксовані подвійні чи потрійні комбінації.

У динаміці спостереження аналізували частоту досягнення цільових рівнів офісного САТ/ДАТ <140/90 мм рт. ст. («первинні» рівні). Додатково оцінювали досягнення «підсиленних» цільових рівнів офісного САТ/ДАТ <130/80 мм рт. ст. [2, 11].

Аналізуючи динаміку МВАТ, урахували дані мета-аналізу [7], при цьому були обрані наступні умовні «цільові» («порогові») значення показників МВАТ: SD (САТ) <4,8 мм рт. ст.; КВ (САТ) <3,9%; SD (ДАТ) <3,7 мм рт. ст.; та КВ (ДАТ) <5,1%. Значення показників МВАТ на проміжних етапах спостереження визначали за даними суміжних візитів («В1-В0», «В2-В1», «В3-В2», «В4-В3» і «В5-В4»).

З метою корекції порушень ліпідного спектру крові всім пацієнтам був призначений аторвастатин [21]. Розподіл включених пацієнтів за стартовими добовими дозами аторвастатину був наступним: 10 мг – 71 (44,4%); 20 мг – 8 (5,0%), 30 мг – 55 (34,4%), і 40 мг – 26 (16,2%). У динаміці спостереження аналізували випадки інтенсифікації статинотерапії, відхилення від попередньо призначеної схеми прийому аторвастатину, а також прихильність до приймання більших добових доз препарату (30/40 мг). Для додаткової корекції гіпертригліцеридемії 97 (60,6%) пацієнтам був призначений супутній прийом $\omega 3$ -поліненасичених жирних кислот (ПНЖК).

Повторне анкетування за шкалою MGLS проводили на В1, В2 та В5. Корекцію окремих аспектів стилю життя (індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння та вживання алкоголю) оцінювали на В5. Динаміку показників лабораторних методів дослідження оцінювали на В2 (усі пацієнти) та В5 (60 (37,5%) пацієнтів). У динаміці спостереження моніторували усі потенційні побічні явища, у т.ч. ті, що могли бути пов'язані із застосовуваними препаратами.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 13.3, SPSS v. 26.0, MedCalc v. 19.2.0, MedStat v. 5.0 та EZR v. 1.50 (детальніший опис процедур – див. електронний («Е») додаток).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо фонові фармотерапії наведені в Е-додатку (табл. Е1 та рис. Е1). У більшості випадків (129 (80,6%) зі 160 пацієнтів) АГП застосовувались у вигляді комбінованої АГТ, представленої 20 різними

варіантами (у більшості випадків (95,4%) – подвійних чи потрійних). Найчастіше застосовувались такі комбінації, як «ІАПФ/амлодипін», «ББ/ІАПФ» та «ББ/ІАПФ/гідрохлортіазид». Фонова комбінована АГТ була представлена, здебільшого, вільними комбінаціями АГП. Серед фіксованих комбінацій переважали варіанти поєднання гідрохлортіазиду з блокаторами РАС. Слід відмітити, що серед включених пацієнтів не було фіксованих комбінацій на основі блокатора РАС та амлодипіну.

Група пацієнтів, яким на В0 призначили комбінацію СДП та 5 мг амлодипіну, порівняно з її низькодозовим варіантом (3,5/2,5 мг), характеризувалась тривалішим анамнезом АГ, тяжчим її ступенем, застосуванням більшої кількості препаратів у складі фонові АГТ, дещо вищими середніми рівнями САТ і ДАТ на В0, а також гіршим профілем глобального ССР (табл. Е2).

Перша корекція АГТ була проведена на В1 у 73 (45,6%) пацієнтів і полягала у збільшенні добової дози периндоприлу (перехід з «СДП/5 мг» на «ВДП/5 мг»), амлодипіну (перехід з «СДП/5 мг» на «СДП/10 мг») або обох молекул (перехід з «3,5/2,5 мг» на прийом «СДП/5 мг», чи з «СДП/5 мг» на «ВДП/10 мг») (табл. Е3-4). Наступна корекція, проведена на В2, полягала у частішому переведенні пацієнтів на прийом високодозової комбінації периндоприлу/амлодипіну, а також, у ряді випадків, – додатковому призначенні індапаміду (табл. Е3-4). З урахуванням корекції лікування, проведеного на В2, включені нами пацієнти на момент В3 застосовували 9 варіантів комбінованої АГТ, серед яких найчастіше фігурували подвійні схеми («3,5/2,5 мг», «СДП/5 мг», «ВДП/10 мг») та потрійна комбінація «ВДП/10 мг/індапамід» (табл. Е5). Чергова корекція АГТ була здійснена на В3, здебільшого, шляхом додаткового призначення індапаміду в окремих пацієнтів, що отримало відображення у дещо частішому застосуванні потрійних комбінацій на момент В4 (табл. Е5). Варто зауважити, що суттєвих відмінностей щодо частоти і схем застосування ББ у динаміці 1-річного спостереження виявлено не було.

Досягнення «первинного» цільового рівня САТ/ДАТ (<140/90 мм рт. ст.) відбулось у 62,5% пацієнтів на В1, у переважній більшості випадків (90,6%) – на В2, і практично в усіх пацієнтів (98,1%) – на В3 (табл. Е6-20). У той же час, перехід до «жорсткішого» контролю АТ (<130/80 мм рт. ст.) був тривалішим, при цьому в абсолютній більшості пацієнтів (96,9%) цей «поріг» був досягнутий при 9-місячному спостереженні (В3). Слід відмітити деяке зниження середньої офісної ЧСС при 1-річному спостереженні (табл. Е19-20).

При аналізі МВАТ було встановлено, що групі пацієнтів, яким призначили комбінацію СДП та 5 мг амлодипіну, порівняно з її низькодозовим варіантом (3,5/2,5 мг), були притаманні вищі початкові показники МВАТ (САТ і ДАТ) (табл. Е21).

Досягнення обраних «цільових» рівнів МВАТ відбулось на В2 приблизно у половині випадків за трьома показниками МВАТ (за SD (ДАТ_{4в}) <3,7 мм рт. ст. – у 43,8%), і дещо більше ніж у 70% пацієнтів – на В3 (за всіма показниками). Нарешті, у переважній більшості випадків, показники МВАТ досягли обраних умовних «цільових» рівнів при 9-місячному спостереженні (В4) (табл. Е22-34).

Ураховуючи результати відомих мета-аналізів [8, 9], ми дослідили динаміку показників МВАТ у групах пацієнтів без і з фоновим застосуванням амлодипіну (табл. Е35-36). Згідно з даними табл. Е35, була виявлена зворотна асоціація між абсолютним зниженням всіх чотирьох показників МВАТ при 1-річному спостереженні, з одного боку, та, з іншого, – фоновим застосуванням амлодипіну (рис. Е2). При порівнянні показників МВАТ (САТ) у групах без амлодипіну, – і з різними добовими дозами цього препарату, – були виявлені менші рівні SD (САТ_{4в}) і КВ (САТ_{4в}) у групах «2,5 мг» і «5 мг», порівняно з групою без фоновго застосування амлодипіну (табл. Е36, рис. Е3). Поряд з цим, група «5 мг» характеризувалась статистично значуще нижчими значеннями SD (ДАТ_{4в}) і КВ (ДАТ_{4в}) у порівнянні як з групою без амлодипіну, так і групою «2,5 мг». Проте, нами не було встановлено статистично значущих відмінностей щодо динаміки всіх чотирьох показників МВАТ у групах з фоновим застосуванням амлодипіну у добових дозах 2,5 і 5 мг.

У табл. Е37-38 наведені окремі клінічні характеристики груп пацієнтів з НМВАТ і ВМВАТ. У групі ВМВАТ, порівняно з НМВАТ, частіше виявляли випадки тяжчого ступеня АГ. Середній показник САТ на В0 був дещо вищим у групі ВМВАТ, порівняно з НМВАТ (на рівні тенденції), при цьому середній ДАТ на В0 статистично значуще не відрізнявся у порівнюваних групах. Важливо відмітити, що у суттєвого відсотка пацієнтів (від 43,6% до 66,7%) з початково НМВАТ значення показників МВАТ були вищими за обрані «порогові» значення (табл. Е37). Водночас, у пацієнтів з ВМВАТ відмічено частіше фонове застосування блокаторів РАС (за рахунок ІАПФ, зокрема у великих добових дозах), ББ, діуретиків (у першу чергу, за рахунок ГХТ), цілого ряду комбінацій АГП, а також, загалом, – більшої кількості препаратів у складі комбінованої АГТ. Разом з тим, частіше фонове застосування амлодипіну було притаманне групі пацієнтів з початково НМВАТ. Окрім АГТ, у групі ВМВАТ констатували частіше фонове застосування статинотерапії, зокрема середньої інтенсивності. У групі початково НМВАТ частіше траплялись випадки максимальної прихильності до призначеної фармакотерапії (бал «4» за шкалою MGLS).

Пацієнтам з початково ВМВАТ при включенні в дослідження частіше призначали комбінацію «СДП/5» як стартову АГТ. Водночас, таким пацієнтам призначали більші добові дози аторвастати-

ну (30/40 мг), з частішим супутнім застосуванням ω 3-ПНЖК (табл. E38).

У табл. E39-43, а також на рис. E4-7 представлені дані щодо динаміки показників АТ і МВАТ у групах НМВАТ і ВМВАТ. Група пацієнтів з початково ВМВАТ виявилась торпіднішою, ніж альтернативна група, щодо досягнення цільових рівнів САТ/ДАТ, а також обраних «цільових» рівнів МВАТ (САТ і ДАТ). Окрім того, у міру тривалішого досягнення цільових рівнів САТ/ДАТ, у групі з початково ВМВАТ спостерігали також й повільніший регрес показників МВАТ. У зв'язку з цим, в осіб з початково ВМВАТ виникала необхідність в корекції АГТ на проміжних етапах спостереження, яка полягала у частішому переведен-

ні таких пацієнтів на прийом більших доз периндоприлу, амлодипіну, а також високодозової комбінації периндоприлу/амлодипіну (табл. E44). Поряд з цим, серед пацієнтів з ВМВАТ частіше виникала потреба у додатковому призначенні індапаміду, і, відповідно, переході до лікування потрійними комбінаціями на основі трьох зазначених молекул (табл. E44-45).

Згідно з даними табл. 1, у динаміці 1-річного спостереження, в цілому, спостерігалось поліпшення прихильності до призначеної фармакотерапії, причому на В5 близько 70% пацієнтів за результатами анкетування набирали 4 бали за шкалою MGLS, а третина осіб продемонстрували субоптимальну прихильність (3 бали).

Таблиця 1

Бал за шкалою MGLS у цілій вибірці досліджуваних пацієнтів при однорічному спостереженні (N=160)

Показники		Візит «0»	Візит «1»	Візит «2»	Візит «5»	p
Середній бал за шкалою MGLS, од.		3 (2-3)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-5} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$
Бал за шкалою MGLS, од., n (%)	1	28 (17,5)	0	0	0	$p_{0-1} < 0,001$ $p_{0-2} < 0,001$ $p_{0-5} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$
	2	47 (29,4)	16 (10,0)	6 (3,8)	0	
	3	51 (31,9)	63 (39,4)	49 (30,6)	49 (30,6)	
	4	34 (21,2)	81 (50,6)	105 (65,6)	111 (69,4)	

Примітки: p_{0-1} – статистична значущість відмінності показника між візитами «0» і «1»; p_{0-2} – статистична значущість відмінності показника між візитами «0» і «2»; p_{0-5} – статистична значущість відмінності показника між візитами «0» і «5»; p_{1-2} – статистична значущість відмінності показника між візитами «1» і «2»; p_{1-5} – статистична значущість відмінності показника між візитами «1» і «5».

Динаміка окремих модифікованих факторів ССР, як-от ІМТ, куріння та споживання алкоголю, підсумована у табл. 2. У цілому, серед 85 пацієнтів, що активно курили на момент включення в дослідження, у 61 (71,8%) випадку було відмічено модифікування статусу куріння, при цьому повністю припинили курити лише 5 (5,9%) осіб. Поряд з цим, серед пацієнтів, що на початку дослідження вказали на вживання алкоголю «1 раз на місяць чи частіше» (n=131), 64 (48,9%) особи у динаміці спостереження модифікували цей аспект стилю життя. Найменш виразною була зміна середнього ІМТ, який дещо зменшився при 1-річному спостереженні (табл. 2).

Особливості застосування аторвастатину на початковому, проміжних і кінцевому етапах дослідження наведені у табл. E46-48. Інтенсифікація статинотерапії (без порушення попередньо призначеної схеми) була здійснена у 5 випадках до моменту В2, і, в цілому, у 15 випадках до моменту В5 (у 14 пацієнтів – з групи НМВАТ). Поряд з цим, відхилення від попередньо призначеної схеми прийому аторвастатину до моменту В2 констатували у 27 пацієнтів до моменту В2, і, в цілому, у 39 осіб до моменту В5 (в обох випадках – статистич-

но значуще частіше серед пацієнтів групи початково ВМВАТ) (табл. E48). Серед пацієнтів, яким аторвастатин на В0 призначили у добовій дозі 30 або 40 мг (n=81), майже у 40% випадків (n=32) констатували некомплаєнтність щодо його прийому при 1-річному спостереженні (проти 7 (8,9%) з 79 осіб, яким препарат початково призначили у дозі 10 або 20 мг на добу; $p_{\text{ТКФ}} < 0,001$).

Динаміка окремих показників лабораторних методів дослідження підсумовані у табл. E49-50. При 3-місячному спостереженні відмічали суттєвий антипротейнуричний ефект та збільшення показника розрахованої швидкості клубочкової фільтрації на тлі проведеного лікування. Також констатували деяке зниження рівня глікемії натще (табл. E49). Подібні зміни спостерігали і при 1-річному спостереженні щодо глікемії натще та розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (табл. E50). Окрім того, у динаміці 3-місячного та 1-річного спостереження, на тлі призначеної гіполіпідемічної терапії, спостерігали зниження рівнів ліпопротеїнів низької густини і тригліцеридів, зі зміною структури досліджуваних вибірок пацієнтів у бік збільшення частоти виявлення градацій з меншими значеннями цих двох показників ліпідного спектру крові (табл. E49-50).

Таблиця 2

Окремі фактори серцево-судинного ризику у цілій вибірці досліджуваних пацієнтів при однорічному спостереженні (N=160)

Показники		Візит «0»	Візит «5»	p
ІМТ, кг/м ²		27,2 (24,8-30,2)	26,6 (24,6-30,0)	<0,001
Ступінь збільшення ІМТ, кг/м ² , n (%)	Норма	46 (28,7)	49 (30,6)	0,095
	Надлишкова маса тіла	73 (45,6)	70 (43,8)	
	Опасистість I ступеня	24 (15,0)	28 (17,5)	
	Опасистість II ступеня	10 (6,3)	10 (6,2)	
	Опасистість III ступеня	7 (4,4)	3 (1,9)	
Статус куріння, n (%)	Не курить і ніколи не курив	28 (17,5)	28 (17,5)	<0,001
	Не курить, але курив раніше	47 (29,4)	43 (26,9)	
	Курить <10 цигарок на добу (несистематично)	0	51 (31,9)	
	Курить <10 цигарок на добу (щоденно)	51 (31,9)	30 (18,7)	
	Курить ≥10 цигарок на добу (щоденно)	34 (21,2)	8 (5,0)	
Уживання алкоголю, n (%)	Ніколи чи рідше 1 разу на місяць	29 (18,1)	35 (21,9)	<0,001
	1 раз на місяць	54 (33,8)	57 (35,6)	
	1 раз на тиждень (несистематично)	0	37 (23,1)	
	1 раз на тиждень (систематично)	49 (30,6)	26 (16,3)	
	Кілька разів на тиждень	27 (16,9)	5 (3,1)	
	Щоденно	1 (0,6)	0	

З метою оцінювання адитивного впливу модифікування окремих досліджуваних факторів (ІМТ, рівня АТ, дисліпідемії, статусу куріння, вживання алкоголю, а також прихильності до фармакотерапії) на регрес МВАТ, був визначений умовний клінічний «наслідок», а саме «досягнення» зниження SD (CAT)

>9,7 мм рт. ст. (Ме абсолютного зниження при 1-річному спостереженні), і побудована шестифакторна модель логістичної регресії (табл. 3). При цьому як сурогатний маркер корекції дисліпідемії застосували факт комплаєнтності до прийому більших стартових добових доз аторвастатину (30/40 мг).

Таблиця 3

Шестифакторна модель логістичної регресії прогнозування абсолютного зниження SD (CAT) >9,7 мм рт. ст. при однорічному спостереженні

Предиктори	β	СП	W	df	p_1	ВШ (95% ДІ)	ППК (95% ДІ)	p_2
Поліпшення прихильності до фармакотерапії за шкалою MGLS*	1,266	0,342	13,670	1	<0,001	3,547 (1,813-6,941)	0,903 (0,854-0,951)	<0,001
Δ ІМТ** >Q ₃	0,570	0,271	4,424	1	0,035	1,768 (1,040-3,007)		
Зміна статусу вживання алкоголю***	0,715	0,264	7,325	1	0,007	2,043 (1,218-3,429)		
Оптимальна прихильність до прийому стартових добових доз аторвастатину 30/40 мг [#]	1,248	0,312	16,003	1	<0,001	3,482 (1,890-6,416)		
Зміна статусу куріння**	0,433	0,261	2,757	1	0,097	1,541 (0,925-2,568)		
Δ CAT*** >Q ₃	0,466	0,282	2,734	1	0,098	1,594 (0,917-2,771)		

Примітки: β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – число ступенів свободи; W – статистика критерію χ^2 Вальда; ВШ – відношення шансів; ППК – площа під характеристичною кривою; ДІ – довірчий інтервал; p_1 – статистична значущість β -коефіцієнта; p_2 – статистична значущість відмінності ППК від 0,5; * – категорія «1» – об'єднаний патерн [2+3+4], категорія «0» – патерн 1 (патерн 1 – пацієнти зі стабільним показником субоптимальної прихильності при включенні в дослідження і в динаміці спостереження; пацієнти, що в динаміці спостереження продемонстрували нестійку прихильність до фармакотерапії за шкалою MGLS (включаючи осіб з початково балом «4» за шкалою MGLS); патерн 2 – пацієнти, що початково не набрали 4 балів за шкалою MGLS, і у динаміці спостереження продемонстрували поліпшення прихильності до фармакотерапії, однак не досягнули 4 балів як на проміжних, так і на кінцевому етапах спостереження; патерн 3 – пацієнти, що початково не набрали 4 балів за шкалою MGLS, і у динаміці спостереження продемонстрували досягнення максимальної прихильності до фармакотерапії; патерн 4 – пацієнти, що виявились максимально прихильними до фармакотерапії за шкалою MGLS як при включенні в дослідження, так і в динаміці 1-річного спостереження (тобто, за результатами всіх анкетувань набирали сумарно 16 балів); ** – абсолютне зниження ІМТ (Δ ІМТ) при 1-річному спостереженні становило 0,6 (–0,7...1,3) кг/м² (категорія «1»); *** – у бік менш інтенсивних градацій (категорія «1»);[#] – категорія «1» (проти всіх інших пацієнтів);[#] – у бік менш інтенсивних градацій (чи відмова) (категорія «1»);^{###} – абсолютне зниження САТ (Δ САТ) при 1-річному спостереженні становило 32,0 (25,0-46,7) мм рт. ст. (категорія «1»)

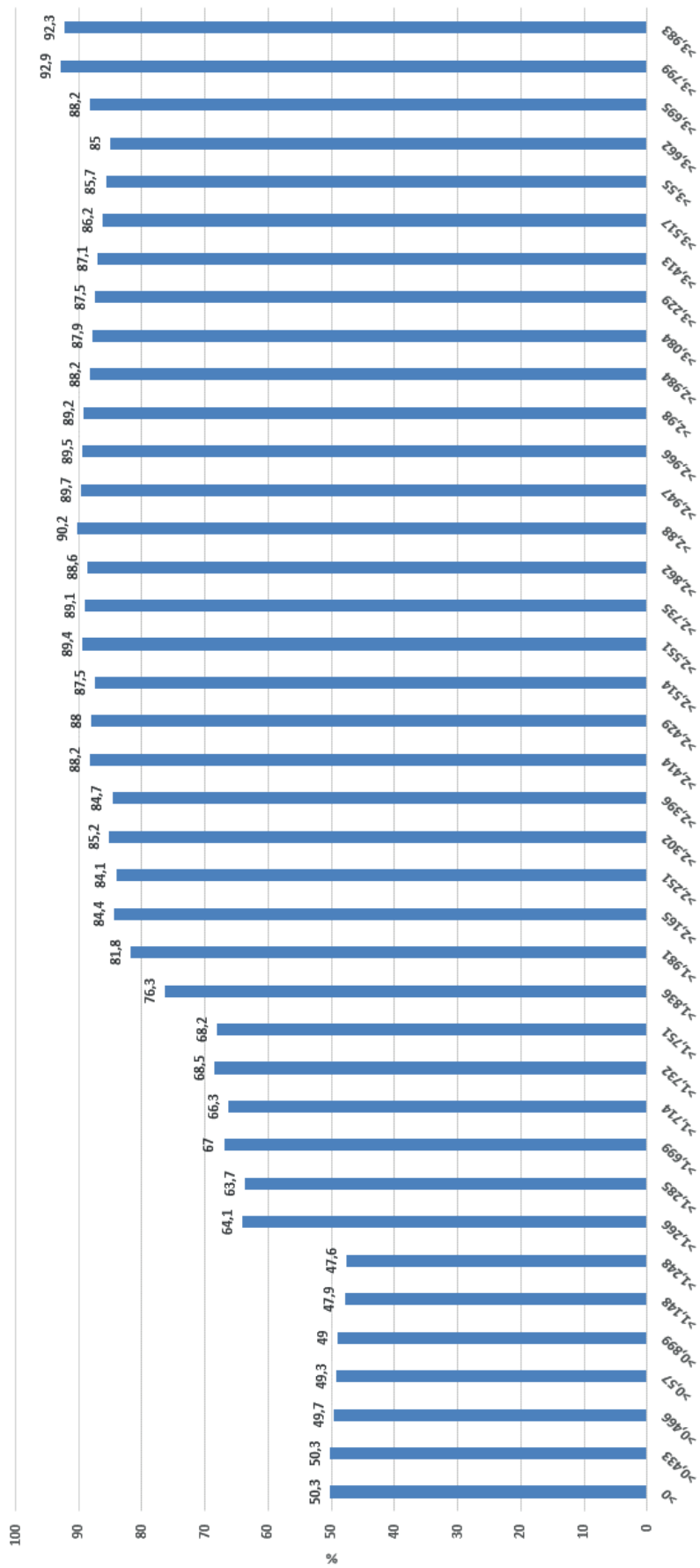


Рис. Ймовірність клінічного «наслідку» «SD (CAT) > 9,7 мм рт. ст. при 1-річному спостереженні» (ШЦ[+]) за різних значень СПІМ6

Згідно з характеристиками побудованої моделі, незалежний вплив на досягнення клінічного «наслідку» SD (САТ) $>9,7$ мм рт. ст. чинили такі фактори, як поліпшення прихильності до фармакотерапії, зміна статусу вживання алкоголю (у бік менш інтенсивних градацій), комплаєнтність щодо прийому більших стартових добових доз аторвастатину (30/40 мг) і зниження ІМТ $>1,3$ кг/м², – при стандартизації за двома показниками, а саме зниження рівня САТ $>46,7$ мм рт. ст. та зміна статусу куріння (у бік менш інтенсивних градацій). Кожен з предикторів у побудованій моделі приймав два умовних значення – «0» чи «1» (тобто, відсутність чи наявність «поліпшення»). Значення β -коефіцієнтів побудованої моделі були використані для присвоєння умовного коефіцієнта кожному з наявних предикторів – з подальшим розрахунком умовного сумарного показника модифікування шести досліджуваних факторів (СПМ6). Таким чином, значення СПМ6 у кожного конкретного пацієнта при 1-річному спостереженні могло становити від «0» до «4,698» у.о. У цілій вибірці досліджуваних пацієнтів (n=160) СПМ6 становив (Me [Q₁-Q₃]) 1,836 (1,266-2,947) у.о. У табл. Е51 і на рис. наведені значення ПЦ(+) для окремих значень СПМ6. Отримані результати свідчать про збільшення ймовірності досягнення клінічного наслідку SD (САТ) $>9,7$ мм рт. ст. при збільшенні значення СПМ6, тобто про адитивність комплексного модифікування коригованих факторів.

Побічні явища на тлі призначеної фармакотерапії були відмічені у 14 (8,8%) пацієнтів, а саме такі: сухий кашель – 4 (2,5%), набряки у гомілковостопній ділянці – 3 (1,8%), серцебиття – 1 (0,6%), диспепсія – 4 (2,5%), а також міалгія – у 2 (1,3%) випадках (у переважній більшості випадків – незначно виражені). Водночас, у динаміці спостереження нами не були виявлені зміни показників функціонального стану печінки, які би свідчили про потенційну гепатотоксичність аторвастатину (табл. Е49-50). Серйозних побічних явищ, потенційно пов'язаних з призначеною фармакотерапією, зареєстровано не було.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що, в умовах реальної клінічної практики, застосування АГТ на базі периндоприлу/амлодипіну (з додаванням індапаміду за потреби) дозволило досягнути цільових рівнів АТ в абсолютній більшості включених пацієнтів, в яких попередня АГТ була недостатньо ефективною.

Окрім власне гіпо- та антигіпертензивного ефектів, важливим з наукової і практичної точок зору є вивчення впливу АГТ на ВАТ, зокрема МВАТ [5-10, 22]. У цілому, результати проведених на сьогоднішній день досліджень свідчать про те, що режими АГТ, які містять БКК тривалої дії, є більш сприятливими щодо зниження МВАТ, порівняно з іншими класами АГП, при цьому найбільш широка доказова база стосується саме амлодипіну [23].

З урахуванням відомих обмежень ретроспективного аналізу, нами була продемонстрована зворотна асоціація між початковою МВАТ (САТ/ДАТ) і фоновим застосуванням амлодипіну (дозозалежна – для міжвізитної варіабельності ДАТ), що, в цілому, узгоджується зі світовими даними [8-10].

У нашому непорівняльному дослідженні змодельована ситуація в умовах реальної клінічної практики ведення пацієнтів з АГ, коли призначення комбінованої АГТ, що містить ДГП-БКК і блокатор РАС (обидва препарати – периндоприл й амлодипін – тривалої дії), з титруванням їхніх добових доз та додатковим підсиленням тіазидоподібним діуретиком (у частини пацієнтів), забезпечує не лише контрольованість АТ, а й сприяє суттєвому зниженню МВАТ. Беручи до уваги досягнення обраних умовних «порогових» («цільових») рівнів показників SD і KB (САТ/ДАТ) в абсолютній більшості випадків, застосовувана нами АГТ дозволила «змістити» включених пацієнтів з АГ до категорії МВАТ, «безпечнішої» з прогностичної точки зору [7].

Важливо відмітити, що у суттєвої частки (від 43,6% до 66,7%) включених нами пацієнтів з АГ та початково НМВАТ значення показників МВАТ були вищими за обрані умовні «порогові» значення (SD (САТ) $\geq 4,8$ мм рт. ст.; KB (САТ) $\geq 3,9\%$; SD (ДАТ) $\geq 3,7$ мм рт. ст.; KB (ДАТ) $\geq 5,1\%$). Таким чином, виділення груп «МВАТ» і «НМВАТ» є досить умовним, оскільки залежить від обраної «точки розподілу», при цьому у структурі, знову ж таки, умовно виділеної групи «НМВАТ» можна виокремити прогностично несприятливіші «кластери» пацієнтів за рівнем показників МВАТ.

Прихильність пацієнтів до тривалої АГТ – один з провідних проблемних аспектів контролю АГ. Толерування, ефективність та зручність обраної схеми АГТ для пацієнта – фігурують у числі основних факторів, що визначають прихильність до лікування. У зв'язку з цим в існуючих рекомендаціях з АГ велика увага приділяється режимам приймання АГП, які можуть бути оптимізовані шляхом застосування фіксованих комбінацій [2, 11].

Цілком логічно припустити, що важливим фактором, який вплинув на отримані нами результати, став широкий діапазон зареєстрованих в Україні комбінованих препаратів на основі периндоприлу, амлодипіну й індапаміду, з різноманітними дозуваннями їхніх складових. Це дозволяє максимально індивідуалізувати лікування пацієнтів з АГ, протидіяти ефекту «терапевтичної інертності», а також забезпечує можливість переходу на режими більших доз складових комбінованої АГТ без збільшення «пігулкового тагаря», що психологічно є дуже важливим для пацієнта [2, 11-13].

Результати проведених дотепер досліджень, у цілому, свідчать про те, що субоптимальна прихильність

до АГТ не є провідним визначальним фактором як високої МВАТ, так і її асоціації з кардіоваскулярним прогнозом, оскільки такі взаємодії, очевидно, є набагато складнішими, і в їхній основі можуть лежати інші патофізіологічні та поведінкові механізми. Так, жорсткість артерій та дисфункція ендотелію/гладеньком'язових клітин запропоновані як складові патофізіологічного підґрунтя несприятливої прогностичної значущості патологічної МВАТ [5, 6, 22]. Утім, у нещодавньому огляді [6] наголошується на необхідності поліпшення прихильності до АГП з метою зниження МВАТ. Водночас, поліпшення і стійке утримання оптимальної прихильності у динаміці спостереження, разом з корекцією інших модифікованих факторів, підвищувало ймовірність суттєвішого регресу МВАТ.

Модифікування стилю життя, як відомо, є важливою передумовою успішного контролю АГ, оскільки може потенціювати ефекти АГТ [2, 11]. На сьогоднішній день у доступній літературі представлено досить обмаль даних щодо впливу модифікування окремих аспектів стилю життя на ВАТ, зокрема МВАТ [15-17]. Спільним ідеологічним підґрунтям як нашого, так й інших проведених на сьогоднішній день нечисельних досліджень [15-17], є вивчення різних аспектів проблеми значущості корекції стилю життя у модифікованні МВАТ в осіб з факторами серцево-судинного ризику чи верифікованим серцево-судинним захворюванням, з акцентом на адитивний (кумулятивний) вплив, який передбачає не лише фармакологічний контроль АТ (за умови його стійкого підвищення), а й додаткові ефекти цілої низки нефармакологічних утручань.

Загальновідомо, що корекція порушень ліпідного обміну є важливою складовою модифікування ССР у пацієнтів з АГ [2, 11, 14, 21], зокрема за даним досліджень ASCOT [10] та ASCOT Legacy study [24]. Утім, глибше розуміння механізмів, які потенційно можуть лежати в основі довготривалих ефектів антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії, зокрема модифікування ВАТ, потребує проведення подальшого наукового пошуку.

Аналізуючи відомі світові дані [25, 26], варто зауважити, що застосовувана нами антигіпертензивна й ліпідознижувальна терапія характеризувались прийнятним профілем безпечності.

Серед основних обмежень нашого дослідження, що можуть затруднювати інтерпретацію отриманих результатів, слід зазначити відкритий і непорівняльний дизайн, ретроспективний характер вивчення асоціації показників МВАТ з фоновим застосуванням амлодипіну (зокрема у різних добових дозах), урахування факту прихильності до інтенсивнішої статинотерапії як сурогатного маркера корекції порушень ліпідного спектру крові, а також залучення представників лише одного регіону України.

Утім, отримані нами результати, в цілому, узгоджуються з існуючими даними щодо впливу АГТ, яка базується на ДГП-БКК тривалої дії, на МВАТ [8-10, 23]; відображають реальну клінічну практику ведення пацієнтів з АГ, переважно, високого і дуже високого ССР, з субоптимальною прихильністю до фармакотерапії, що проживають у сільській місцевості; а також дозволяють виділити категорію сільських чоловіків з АГ як цільову для комплексної корекції факторів ССР, спрямовану, зокрема, на модифікування підвищеної МВАТ.

Таким чином, у нинішньому дослідженні, проведеному в умовах реальної клінічної практики ведення сільських чоловіків з АГ, встановлено, що призначення комбінованої АГТ, яка базується на фіксованих подвійних чи потрійних комбінаціях периндоприлу, амлодипіну й індапаміду, може бути одним із шляхів оптимізації попереднього, недостатньо ефективного лікування. Призначена АГТ забезпечувала досягнення цільових рівнів АТ в абсолютній більшості пацієнтів, сприяла підвищенню прихильності до приймання АГП та її утриманню на оптимальному рівні, а також продемонструвала можливість суттєвого зниження міжвізитної варіабельності офісного АТ. Водночас, комплексна корекція порушень ліпідного спектру крові й окремих аспектів стилю життя (статусу куріння/вживання алкоголю та ІМТ), додатково до стабілізації АТ, в адитивний спосіб сприяла модифікуванню підвищеної МВАТ. Такий інтегральний підхід є доцільним для впровадження у клінічну практику з метою оптимізації тактики ведення сільських пацієнтів з АГ та досягнення рекомендованих терапевтичних цілей.

ВИСНОВКИ

1. Включена вибірка сільських чоловіків середнього віку 50 ± 6 років з АГ характеризувалась значним відсотком осіб високого і дуже високого ССР (88,8%), з 2-3 ступенями АГ (61,5%), МВАТ (51,3%) та субоптимальною прихильністю до фонові фарматерапії (76,9%).

2. Встановлена зворотна асоціація між початковою МВАТ (САТ/ДАТ) і фоновим застосуванням амлодипіну (дозозалежна – для міжвізитної варіабельності ДАТ).

3. Серед включених сільських чоловіків з АГ, при 1-річному спостереженні, застосування комбінованої АГТ (на основі периндоприлу/амлодипіну, з додаванням індапаміду за потреби) дозволило досягнути цільових рівнів САТ/ДАТ в абсолютній більшості випадків (99,4%), а також суттєво знизити показники МВАТ з досягненням їхніх умовних «порогових» рівнів більше ніж у 90% пацієнтів. Водночас, група пацієнтів з початково МВАТ виявилась торпіднішою, ніж альтернативна група, щодо досягнення цільових

рівнів САТ/ДАТ, а також обраних «порогових» рівнів міжвізитної варіабельності САТ і ДАТ.

4. У динаміці 1-річного спостереження, в цілому, спостерігалось поліпшення прихильності включених пацієнтів з АГ до призначеної фармакотерапії, з досягненням максимальної прихильності у 70% випадків (4 бали за шкалою MGLS).

5. Установлено адитивний вплив модифікування окремих досліджуваних факторів (САТ, статус куріння і вживання алкоголю, ІМТ), а також досягнення й утримання оптимальної прихильності до антигіпертензивної та ліпідознижувальної терапії, на зниження МВАТ при 1-річному спостереженні (на прикладі SD [САТ]).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективними напрямками подальшого наукового пошуку можуть бути дослідження, спрямовані на поглиблення уявлень про наступні питання: 1) вплив фармакологічного і немедикаментозного модифікування ВАТ на поліпшення кардіоваскулярного прогнозу; 2) позиціонування ВАТ як повноцінного фактора ризику, який доцільно контролювати та модулювати за допомогою АГТ, чи лише як маркера ризику, що асоціюється з підвищенням АТ; 3) визначення значущості ВАТ, а також інших молекулярних і генетичних факторів, у поліпшенні прогнозу пацієнтів з АГ на тлі антигіпертензивної та ліпідознижувальної терапії; 4) стандартизація підходів до визначення різних типів ВАТ (зокрема внутрішньовізитної, добової, МВАТ); 5) ідентифікування «порогових» значень показників ВАТ у контексті визначення оптимального відношення «маркер/фактор ризику»; 6) визначення «цілових» значень показників ВАТ на тлі АГТ; 7) корекція АГТ з урахуванням циркадіанних особливостей ВАТ; 8) проведення масштабніших рандомізо-

ваних досліджень щодо порівняння впливу різних схем АГТ на ВАТ, з відповідним аналізом серцево-судинних наслідків.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування. Робота виконана за рахунок державного фінансування в рамках комплексних науково-дослідних робіт наукового відділу внутрішньої медицини Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини державного управління справами» (ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС): «Розробка та удосконалення методів профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця із супутніми захворюваннями внутрішніх органів у державних службовців» (№ держреєстрації 0114U002119; термін виконання: 2014-2018 рр.) та «Удосконалення профілактики, лікування та реабілітації хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з коморбідною патологією в амбулаторних та стаціонарних умовах» (№ держреєстрації 0119U001045; термін виконання: 2019-2021 рр.)

Дотримання етичних норм. Дослідження виконане з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997-2005 рр.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964-2008 рр.), принципів належної клінічної практики (рекомендації ІСН-ГСР), а також чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України. Протокол дослідження був ухвалений локальною етичною комісією ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N., Poulter N. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020. Vol. 75 (6). P. 1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Свіщенко Є.П., Багрій А. Е., Єна Л. М., Коваленко В. М. Коваль С. М. та ін. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Київ: ПП ВМБ, 2008. 80 с.
4. Harrington R., Califf R., Balamurugan A., Brown N., Benjamin R. et al. Call to Action: Rural Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association and American Stroke Association. *Circulation*. 2020. Vol. 141. doi: CIR.0000000000000753.
5. Parati G., Ochoa J., Lombardi C., Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2013. Vol. 10 (3). P. 143-155. doi: 10.1038/nrcardio.2013.1.
6. Nardin C., Rattazzi M., Pauletto P. Blood pressure variability and therapeutic implications in hypertension

- and cardiovascular diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019. Vol. 26 (5). P. 353-359. doi: 10.1007/s40292-019-00339-z.
7. Diaz K., Tanner R., Falzon L., Levitan E., Reynolds K. et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2014. Vol. 64 (5). P. 965-982. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903.
 8. Webb A.J., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P.M. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2010. Vol. 375 (9718). P. 906-915. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
 9. Webb A., Rothwell P. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke.* 2011. Vol. 42 (10). P. 2860-2865. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.611566.
 10. Rothwell P., Howard S., Dolan E., O'Brien E. Effects of blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9 (5). P. 469-480. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
 11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013. Vol. 31 (7). P. 1281-1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
 12. Shirley M., McCormack P. Perindopril/amlodipine (Prestalia®): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015. Vol. 15(5). P. 363-370. doi: 10.1007/s40256-015-0144-1.
 13. Mazza A., Lenti S., Schiavon L., Sacco A., Dell'Avvocata F. et al. Fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: from clinical trials to clinical practice. *Adv Ther.* 2017. Vol. 34 (4). P. 975-985. doi: 10.1007/s12325-017-0511-1.
 14. Catapano A., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016. Vol. 37 (39). P. 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
 15. Diaz K., Muntner P., Levitan E., Brown M., Babbitt D., Shimbo D. The effects of weight loss and salt reduction on visit-to-visit blood pressure variability: results from a multicenter randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2014. Vol. 32 (4). P. 840-848. doi: 10.1097/HJH.0000000000000080.
 16. Ishida T., Miura S.-I., Fujimi K., Ueda T., Ueda Y. et al. Visit-to-visit variability and reduction in blood pressure after a 3-month cardiac rehabilitation program in patients with cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2016. Vol. 57 (5):607-614. doi: 10.1536/ihj.16-026.
 17. Maseli A., Aeschbacher S., Schoen T., Fischer A., Jung M. et al. Healthy lifestyle and blood pressure variability in young adults. *Am J Hypertens.* 2017. Vol. 30 (7). P. 690-699. doi: 10.1093/ajh/hpx034.
 18. Німцович Т.І., Кравченко А. М., Мішенюк О. Ю., Міхалев К. О., Чурсіна Т. Я. Міжвізитна варіабельність артеріального тиску у чоловіків з артеріальною гіпертензією, що проживають у сільській місцевості: зв'язок з фібриляцією передсердь неклапанного генезу. *Клінічна та профілактична медицина.* 2020. № 2 (12). С. 90-109. doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.06.
 19. Пасечко Н.В., Радецька Л. В., Ярема Н. І., Боб А. О., Смачило І. В., Хоміцька А. І. Комплаєнс до лікування хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця в амбулаторних умовах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 1. С. 112-116. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10059.
 20. Рогоза А.Н., Агальцов М. В., Сергеева М. В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. *Нижний Новгород: ДЕКОМ, 2005.* 64 с.
 21. Мітченко О. І. Нові рекомендації з діагностики та лікування дисліпідемій (ESC/EAS, 2019) та їх імплементація в Україні. К., 2019. Режим доступу: <http://www.athero.org.ua/JQuery-Slider%20UAS/indexpict.html>.
 22. Parati G., Ochoa J., Lombardi C., Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep.* 2015. Vol. 17 (4). P. 537. doi: 10.1007/s11906-015-0537-1.
 23. Kollias A., Stergiou G., Kyriakoulis K., Bilo G., Parati G. Treating visit-to-visit blood pressure variability to improve prognosis. Is amlodipine the drug of choice? *Hypertension.* 2017. Vol. 70 (5). P. 862-866. doi: 10.1161/hypertensionaha.117.10087.
 24. Gupta A., Mackay J., Whitehouse A., Godec T., Collier T. et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *The Lancet.* 2018. Vol. 392 (10153). P. 1127-1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
 25. Elliott W., Bistrika E. Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf.* 2018. Vol. 17 (2). P. 207-216. doi: 10.1080/14740338.2018.1397129.
 26. Newman C., Preiss D., Tobert J., Jacobson T., Page R. 2nd. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019. Vol. 39 (2). P. e38-e81. doi: 10.1161/ATV.0000000000000073.

REFERENCES

1. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N., Poulter, N., & Prabhakaran, D. et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>.
2. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., & Burnier, M. et al. (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>.
3. Svishchenko, I., Bagrii, A., Iena, L., Kovalenko, V., Koval, S., & Mellina, I. et al. (2008) Rekomendatsii Ukrainskoi Asotsiatsii kardiologiv z profilaktyky ta likuvannia arterialnoii hipertenzii [Guidelines of Ukrainian Society of Cardiology on prevention and treatment of arterial hypertension]. Kyiv: PP VMB, 80 [In Ukrainian].
4. Harrington, R., Califf, R., Balamurugan, A., Brown, N., Benjamin, R., & Braund, W. et al. (2020). Call to Action: Rural Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association and American Stroke Association. *Circulation*, 141(10). doi: 10.1161/cir.0000000000000753.
5. Parati, G., Ochoa, J., Lombardi, C., & Bilò, G. (2013). Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews Cardiology*, 10(3), 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>.
6. Nardin, C., Rattazzi, M., & Pauletto, P. (2019). Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 26(5), 353-359. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00339-z>.
7. Diaz, K., Tanner, R., Falzon, L., Levitan, E., Reynolds, K., Shimbo, D., & Muntner, P. (2014). Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Hypertension*, 64(5), 965-982. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03903.
8. Webb, A., Fischer, U., Mehta, Z., & Rothwell, P. (2010). Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9718), 906-915. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60235-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60235-8).
9. Webb, A., & Rothwell, P. (2011). Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability. *Stroke*, 42(10), 2860-2865. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.611566>.
10. Rothwell, P., Howard, S., Dolan, E., O'Brien, E., Dobson, J., & Dahlöf, B. et al. (2010). Effects of blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *The Lancet Neurology*, 9(5), 469-480. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70066-1).
11. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., & Böhm, M. et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>.
12. Shirley, M., & McCormack, P. (2015). Perindopril/Amlodipine (Prestalia®): A Review in Hypertension. *American Journal Of Cardiovascular Drugs*, 15(5), 363-370. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0144-1>.
13. Mazza, A., Lenti, S., Schiavon, L., Sacco, A. P., Dell'Avvocata, F., Rigatelli, G., & Ramazzina, E. (2017). Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Advances in Therapy*, 34(4), 975-985. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0511-1>.
14. Catapano, A., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M., & Drexel, H. et al. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999-3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
15. Diaz, K., Muntner, P., Levitan, E., Brown, M., Babbitt, D., & Shimbo, D. (2014). The effects of weight loss and salt reduction on visit-to-visit blood pressure variability. *Journal Of Hypertension*, 32(4), 840-848. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000080>.
16. Ishida, T., Miura, S., Fujimi, K., Ueda, T., Ueda, Y., & Matsuda, T. et al. (2016). Visit-to-Visit Variability and Reduction in Blood Pressure After a 3-Month Cardiac Rehabilitation Program in Patients With Cardiovascular Disease. *International Heart Journal*, 57(5), 607-614. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-026>.
17. Maseli, A., Aeschbacher, S., Schoen, T., Fischer, A., Jung, M., & Risch, M. et al. (2017). Healthy Lifestyle and Blood Pressure Variability in Young Adults. *American Journal Of Hypertension*, 30(7), 690-699. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx034>.
18. Nimtsovych, T., Kravchenko, A., Mishcheniuk, O., Mikhaliyev, K., & Chursina, T. (2020). Mizhvizytna variabelnist arterialnoho tysku u cholovikiv z arterialnoiu hipertenziieiu, shcho prozhyvaiut u silskii mistsevoli: zviazok z fibryliatsiieiu peredserd neklapannoho genuzu [Visit-To-Visit Blood Pressure Variability In Rural Males With Arterial Hypertension: Association With Non-Valvular Atrial Fibrillation]. *Clinical and Preventive Medicine*, 2(12), 90-109. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.2\(12\).2020.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.2(12).2020.06). [In Ukrainian].
19. Pasyechko, N., Radetska, L., Yarema, N., Bob, A., Smatchylo, I., & Homitska, A. (2019). Komplaiens do likuvannia khvorykh z arterialnoiu hipertenziieiu ta ishemichnoiu khvoroboioiu sertsia v ambulatornykh umovakh [Compliance for the treatment of patients with arterial hypertension and coronary heart disease in outpatient care]. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (1), 112-116. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10059>.

20. Rogoza, A., Agaltsov, M., Sergeeva, M. (2005). Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya: varianty vrachebnykh zaklyucheniy i kommentarii [24-Hour blood pressure monitoring: medical opinions and comments]. Nizhniy Novgorod: DEKOM, 63 [In Russian].
21. Mitchenko, O. (2019). Novi rekomendatsii z diahnozyky ta likuvannia dyslipidemii (ESC/EAS, 2019) ta yikh implementatsiia v Ukraini [New guidelines for the management of dyslipidaemias (ESC/EAS, 2019) and their implementation in Ukraine]. Retrieved 12 July 2020, from <http://www.athero.org.ua/JQuery-Slider%20UAS/indexpict.html>. [In Ukrainian].
22. Parati, G., Ochoa, J., Lombardi, C., & Bilo, G. (2015). Blood Pressure Variability: Assessment, Predictive Value, and Potential as a Therapeutic Target. *Current Hypertension Reports*, 17(4). <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0537-1>.
23. Kollias, A., Stergiou, G., Kyriakoulis, K., Bilo, G., & Parati, G. (2017). Treating Visit-to-Visit Blood Pressure Variability to Improve Prognosis. *Hypertension*, 70(5), 862-866. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10087>.
24. Gupta, A., Mackay, J., Whitehouse, A., Godec, T., Collier, T., & Pocock, S. et al. (2018). Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *The Lancet*, 392(10153), 1127-1137. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31776-8).
25. Elliott, W., & Bistrika, E. (2017). Perindopril arginine and amlodipine besylate for hypertension: a safety evaluation. *Expert Opinion On Drug Safety*, 17(2), 207-216. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1397129>.
26. Newman, C., Preiss, D., Tobert, J., Jacobson, T., Page, R., & Goldstein, L. et al. (2019). Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 39(2). <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000073>.

Резюме**МЕЖВИЗИТНА ВАРИАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ У СЕЛЬСЬКИХ МУЖЧИН С АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ: ВОЗМОЖНОСТІ МОДИФІКАЦІЇ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧЕСЬКОЇ ПРАКТИКИ****Т. І. Нимцович^{1,2}, К. А. Михалев¹, А. Н. Кравченко¹, В. Г. Гурьянов³, Т. Я. Чурсина⁴, О. Ю. Мищенко¹, С. С. Станиславська¹**

¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

² КНП «Хмельницкий областной сердечно-сосудистый центр» Хмельницкого областного совета, г. Хмельницкий, Украина

³ Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

⁴ Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель: установить возможности модификации межвизитной вариабельности артериального давления (МВАД) у сельских мужчин с артериальной гипертензией (АГ) посредством применения антигипертензивной терапии (АГТ), с учетом коррекции дислипидемии и отдельных аспектов образа жизни, а также изменений приверженности к фармакотерапии (ПФ).

Материал и методы. В проспективном исследовании включили 160 сельских мужчин с неосложненной эссенциальной АГ (средний возраст 50 ± 6 лет). Избыточная масса тела была у 73 (45,6%) пациентов. Активно курили 85 (53,1%) лиц. Употребление алкоголя ≥ 1 раза в неделю констатировали 77 (48,1%) мужчин. МВАД (систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД)) оценивали по показателям стандартного отклонения (SD) и коэффициенту вариации (КВ). Назначали фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина (П/А), с добавлением индапамида (ИНД) при необходимости. Для коррекции дислипидемии назначали аторвастатин (10-40 мг/сут). Оптимальная ПФ (по данным опросника MGLS) была у 37 (23,1%) пациентов.

Результаты. В динамике 1-летнего наблюдения (1ЛН) все пациенты достигли целевых показателей САД/ДАД ($<140/90$ мм рт. ст.). «Усиленные» уровни САД/ДАД ($<130/80$ мм рт. ст.) были достигнуты в 159 (99,4%) случаях. Более 90% пациентов достигли условных «пороговых» уровней МВАД: SD (САТ) $<4,8$ мм рт. ст.; КВ (САТ) $<3,9\%$; SD (ДАД) $<3,7$ мм рт. ст.; КВ (ДАД) $<5,1\%$. Для прогнозирования снижения SD (САД) $>9,7$ мм рт. ст. при 1ЛН построили шестифакторную модель логистической регрессии: 1) улучшение и удержание оптимальной ПФ по MGLS ($\beta = 1,27$; $p < 0,001$); 2) снижение индекса массы тела $>1,3$ кг/м² ($\beta = 0,57$; $p = 0,035$) 3) модификация статуса употребления алкоголя ($\beta = 0,72$; $p = 0,007$) 4) оптимальная приверженность к терапии аторвастатином в дозе 30-40 мг/сут ($\beta = 1,25$; $p < 0,001$); 5) модификация статуса курения ($\beta = 0,43$; $p = 0,097$) 6) снижение САД $>46,7$ мм рт. ст. ($\beta = 0,47$; $p = 0,098$). Вероятность снижения SD (САД) $>9,7$ мм рт. ст. при 1ЛН возрастала по мере увеличения суммы β -коэффициентов факторных признаков.

Выводы. У сельских мужчин с АГ, при 1ЛН, применение АГТ (П/А, с добавлением ИНД при необходимости) позволило существенно снизить МВАД в подавляющем большинстве случаев. Установлено аддитивное влияние модификации отдельных клинических факторов, а также достижения и удержания оптимальной ПФ, на снижение МВАД (САД) при 1ЛН.

Ключевые слова: артериальное давление, межвизитна вариабельність, артеріальна гіпертензія.

*Summary***VISIT-TO-VISIT BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN RURAL MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSION: THE POSSIBILITIES OF MODIFYING IN REAL CLINICAL SETTINGS**

**T. I. Nimtsovych^{1,2}, K. O. Mikhailiev¹, A. M. Kravchenko¹, V. G. Gurianov³,
T. Ya. Chursina⁴, O. Yu. Mishcheniuk¹, S. S. Stanislavska¹**

¹ State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

² Public Non-Profit Enterprise «Khmelnitskyi Regional Cardiovascular Center» Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

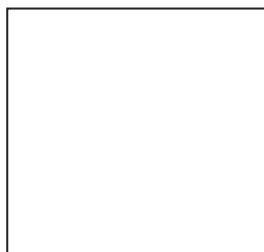
Purpose: to establish the possibilities of modifying blood pressure visit-to-visit variability (VVV) in rural males with arterial hypertension (HTN) by the use of antihypertensive therapy (AHT), considering also the correction of dyslipidemia and certain lifestyle aspects, as well as the changes in compliance with pharmacotherapy (CP).

Material and methods. The prospective study enrolled 160 rural males with uncomplicated primary HTN (mean age 50 ± 6 years). Seventy three (45,6%) patients were overweight; 85 (53,1%) patients were active smokers. An alcohol consumption ≥ 1 time per week was pointed out by 77 (48,1%) males. VVV (of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP)) was assessed by means of standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV). We prescribed a fixed perindopril/amlodipine (P/A) combination, with indapamide (IND) addition as required. With the aim dyslipidemia correction, we prescribed atorvastatin (daily doses 10-40 mg). Optimal CP was pointed out by 37 (23,1%) patients.

Results. At 1yFU, all enrolled patients achieved SBP/DBP targets ($<140/90$ mm Hg), and strict SBP/DBP targets ($<130/80$ mm Hg) were achieved in 159 (99,4%) cases. More than 90% of patients achieved the following prespecified «target» BP VVV levels: SD (SBP) $<4,8$ mm Hg; CV (SBP) $<3,9\%$; SD (DBP) $<3,7$ mm Hg; CV (DBP) $<5,1\%$. Aimed to predict SD (SBP) reduce $>9,7$ mm Hg probability at 1yFU, we built the 6-factors logistic regression model: 1) improvement and maintenance of optimal CP (by MGLS) ($\beta = 1,27$; $p < 0,001$); 2) body mass index reduce $>1,3$ kg/m² ($\beta = 0,57$; $p = 0,035$); 3) alcohol consumption modifying (0,72; $p = 0,007$); 4) optimal compliance with atorvastatin daily doses 30-40 mg (1,25; $p < 0,001$); 5) smoking status modifying (0,43; $p = 0,097$); 6) SBP reduce $>46,7$ mm Hg (0,47; $p = 0,098$). The probability of status «reduction of SD (SBP) $>9,7$ mm Hg at 1yFU» increase was associated with the higher sum of predictors' β -coefficients.

Conclusions. In rural HTN males, at 1yFU, the AHT (based on P/A, with IND addition as required) favored the significant blood pressure VVV reduction in the vast majority of cases. The SBP VVV reduction was determined to be additively affected by the modifying of certain factors, as well as by achievement and maintenance of maximum CP.

Key words: blood pressure, visit-to-visit variability, arterial hypertension



Додаток до статті

Міжвізитна варіабельність артеріального тиску у сільських чоловіків з артеріальною гіпертензією: можливості модифікування в умовах реальної клінічної практики

Т.І. Німцович, К.О. Міхалев, А.М. Кравченко, В.Г. Гур'янов, Т.Я. Чурсіна, О.Ю. Міщенко, С.С. Станіславська

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 19.07.2020