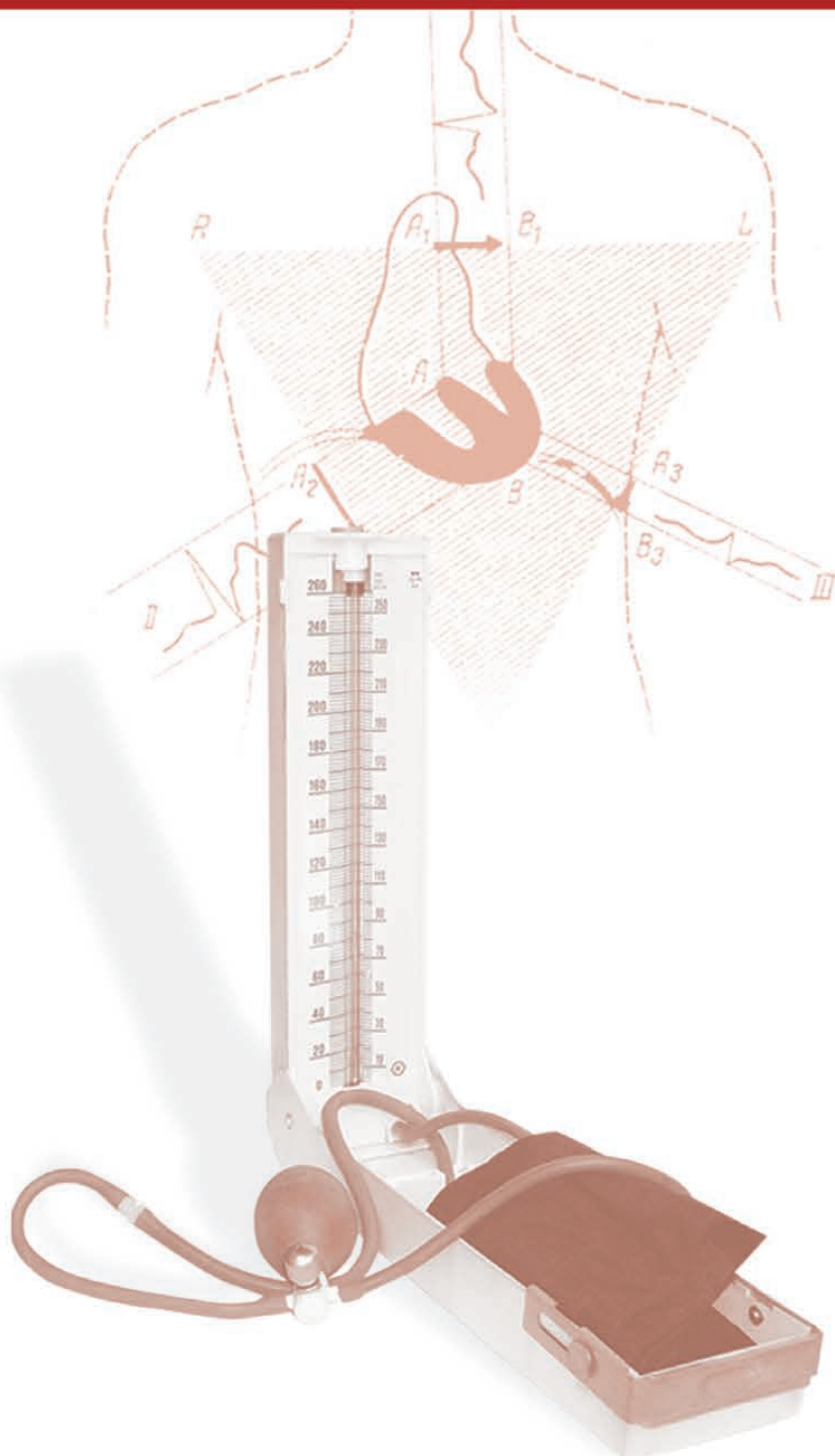


АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

Том 13, № 6, 2020

6





Небілет®

небіволол

**НОВЕ ПОКАЗАННЯ –
лікування
симптоматичної
хронічної ішемічної
хвороби серця¹**



**Кардіопротекторні ефекти небівололу можуть бути особливо
корисними для лікування ІХС та ХСН завдяки збереженню
коронарного резерву^{2, 3}**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

Склад: 1 таблетка містить небівололу (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості у хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної хронічної ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки; гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність. Лікування слід починати з повільного титрування дози з 1,25 мг до досягнення

індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу 1 раз на добу. Хронічна ішемічна хвороба серця. Лікування слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримуючої оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості з 1,25 мг до 2,5 мг, потім до 5 мг, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. **Побічні реакції:** головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, брадикардія, АВ-блокада та інші. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128.

UA_Neb_03_2020_V1_Advert. Дата затвердження 02.07.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 13.05.2020, наказ МОЗ № 1128.

2. Toblli JE, et al. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. Vasc Health Risk Manag. 2012; 8: 151–160.

3. Erdogan D, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart. 2007;93:319–324



Шановні читачі!



Минув найнезвичайніший, м'яко висловлюючись, рік у нашому житті. Сказати, що він принципово змінив спосіб нашого життя, — це не сказати нічого. Змінилася наша робота, повернувся побут, трансформувалося спілкування, змінилося оточення та наше приватне життя, по-інакшали стосунки і т.д. Світ не стане таким, як раніше, принаймні за життя людей, які особисто пережили цей рік. Трансформація післядипломної освіти лікарів, яка почалася у попередні роки, не буде такою, як планували. Принципово змінилося інформаційне поле, в першу чергу джерела інформації та їх пріоритетність. Відповідно, ми будемо намагатися змінювати наш журнал, дбаючи про зручність здобуття вами необхідної інформації. Як конкретно ми будемо змінюватися, ви побачите і, думаю, почуєте протягом наступного року.

Завершуємо поточний рік традиційним змістом журналу: в ньому ми публікуємо деякі матеріали з нашої щорічної конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії», яку, попри усі перешкоди, нам вдалося провести у листопаді 2020 року в Одесі частково наживо — із при-

сутністю як слухачів в аудиторії, так і глядачів в Інтернеті. Як завжди, в номері — наукові статті, світові новини (напередодні, в середині листопада, в Інтернеті пройшов щорічний конгрес Американської асоціації серця), інші традиційні рубрики. Цього року ми вже надрукували нові глобальні та російські рекомендації з артеріальної гіпертензії, канадські рекомендації з резистентної гіпертензії, позиційну статтю Європейського товариства щодо артеріальної гіпертензії при вагітності та багато-багато іншого. Нагадую вам, що все це ви можете побачити та прочитати на сайті журналу: <http://hypertension.zaslavsky.com.ua>

Як завжди, чекаємо від вас конструктивних відгуків, статей, оглядів і клінічних випадків.

Я не знаю, коли саме цей номер потрапить у ваші руки, але бажаю вам добрих змін у 2021 році, не таких, як у поточному, але головне — здоров'я та процвітання.

З Новим роком!

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІПЕНКО** ■

Від мрії до надії

*Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань*

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектру у дітей

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ HYPERTENSION

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований у червні 2008 року
Періодичність виходу: 6 разів на рік

Том 13, № 6, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE



АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 13, № 6, 2020

ISSN 2224-1485 (print)
ISSN 2307-1095 (online)

Передплатний індекс 99320



Засновник та видавець
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінено Н.В.

Адреси для звертань

Із питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42
+38 (067) 325-10-26

**Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 13036-1920Р. Видано Держав-
ною реєстраційною службою України 03.08.2007 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,37
Тираж 20 000 прим. Зам. 2020-аг-74.

Адреса редакції: 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38(044) 223-27-42.

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Артеріальна гіпертензія»)
www.mif-ua.com

http://hypertension.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Сіренко
Юрій Миколайович

Редакційна рада

Березняков І.Г. (Харків)
Більченко О.В. (Харків)
Богмат Л.Ф. (Харків)
Візир В.А. (Запоріжжя)
Долженко М.М. (Київ)
Єна Л.М. (Київ)
Жарінов О.Й. (Київ)
Іванов Д.Д. (Київ)
Коваль С.М. (Харків)
Ковальова О.М. (Харків)
Котовська Ю.В. (Москва, Росія)
Маньковський Б.М. (Київ)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)
Смирнова І.П. (Київ)
Топчій І.І. (Харків)
Целуйко В.Й. (Харків)
Чазова І.Є. (Москва, Росія)
Nilsson P. (Нільсон П.)
(Мальме, Швеція)
Toub Sh. (Туб Ш.)
(Онтаріо, Канада)
Viigimaa M. (Віігіма М.)
(Таллінн, Естонія)

Відповідальний секретар

Радченко Ганна Дмитрівна
e-mail: ahjournal@bigmir.net

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2020

ЗМІСТ

CONTENTS

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

EDITOR'S PAGE

Звернення головного редактора 1

Appeal of editor-in-chief 1

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL RESEARCHES

*Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М.
від імені дослідників ОЗІРКА*

*Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir,
on behalf of OZIRKA researchers*

Ефективність терапії статинами на етапі
первинної медичної допомоги — дослідження
ОЗІРКА: популяційне дослідження ефективності
препарату ОЗалекс (розувастатин)
при лікуванні пацієнтів з порушеннями ліпідного
обміну і гіперхолестеринемією
в різних категоріях пацієнтів 9

Efficacy of statin therapy in primary
care — OZIRKA trial: population study on the
effectiveness of Ozalex (rosuvastatin)
in the treatment of patients with lipid
metabolism disorders
and hypercholesterolemia in different
categories of patients 9

Хурса Р.В., Месникова І.І., Павлович Т.П.

R.V. Khursa, I.I. Mesnikova, T.P. Pavlovich

Ефективність амбулаторного лікування
артеріальної гіпертензії
через призму якості життя
і гемодинамічний фенотип пацієнтів 21

The efficacy of outpatient treatment
of arterial hypertension through the prism
of quality of life and the hemodynamic
phenotype of patients 21

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

TO HELP CLINICIANS

Чистик Т.В.

T.V. Chistyuk

Сучасна стратегія антигіпертензивної терапії:
курс на фіксовані комбінації 35

Modern strategy of antihypertensive therapy:
a focus on fixed combinations 35

ОГЛЯД

REVIEW

*Коваль С.М., Снігурська І.О.,
Божко В.В., Милославський Д.К.*

*S.M. Koval, I.O. Snigurska,
V.V. Bozhko, D.K. Miloslavsky*

Проблема регресування гіпертонічної
хвороби серця у хворих на артеріальну
гіпертензію 38

The problem of hypertensive heart disease
regression in patients with arterial
hypertension 38

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

Чистик Т.В.

T.V. Chistyuk

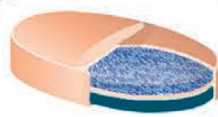
Симпатичний овердрайв як глобальна
проблема серцево-судинних захворювань 47

Sympathetic overdrive as a global problem
of cardiovascular diseases 47

Науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (3–5 листопада 2020 року, м. Одеса)	52	Research-to-practice conference “Medical and social problems of arterial hypertension in Ukraine” (November 3–5, 2020, Odessa)	52
<i>Купріненко Н.В.</i> Артеріальна гіпертензія в пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням: ризики й можливості терапії	57	<i>N. V. Kuprinenko</i> Hypertension in overweight or obese patients: risks and treatment options	57
НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ		ADVANCES IN CARDIOLOGY	
Кількість симптомів, пов’язаних з прийомом статинів, порівняно з плацебо: дослідження SAMSON	62	The number of statin-associated symptoms compared to placebo: the SAMSON trial	62
Первинна профілактика за допомогою поліпілу: результати міжнародного дослідження Polycap 3	63	Primary prevention with polypill: the results of the international Polycap Study 3	63
Прихильність до статинів та її наслідки	64	Adherence to statins and its consequences	64
Як омега-3 у капсулах, так і вітамін D не впоралися з первинною профілактикою фібриляції передсердь: дослідження VITAL Rhythm	64	Both omega-3 capsules and vitamin D did not cope with primary prevention of atrial fibrillation: the VITAL Rhythm trial	64
Даплагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок: дослідження DAPA-CKD	66	Dapagliflozin and prevention of adverse effects in chronic kidney disease: DAPA-CKD trial	66
Оцінка ефективності та запобігання серцево-судинним подіям ертугліфлозину: дослідження VERTIS CV	67	Evaluation of the efficacy and prevention of cardiovascular events of ertugliflozin: VERTIS CV trial	67
Взаємозв’язок потрібної комбінованої низькодозової антигіпертензивної терапії з терапевтичною інерцією та схемами призначення пацієнтам з артеріальною гіпертензією	68	Association of low-dose triple combination therapy with therapeutic inertia and prescribing patterns in patients with hypertension	68
Висока доза карбонових омега-3 жирних кислот не впливає на результати MACE	69	A high dose of omega-3 carboxylic fatty acids does not influence the outcomes of MACE	69
Вимоги до оформлення статей	71	Guidelines for submitting articles	71

ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ІХС ТА АГ¹ ПРЕСТИЛОЛ[®]

БІСОПРОЛОЛ



подвійна таблетка*

ПЕРИНДОПРИЛ



ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ БІСОПРОЛОЛУ І ПЕРИНДОПРИЛУ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЗНИЖЕННЯ АТ ТА ЧСС¹



* Схематичне зображення.

Для отримання повної інформації щодо показань, протипоказань, способу застосування та доз, особливостей застосування, побічної дії та іншої інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу (Р/п № UA/15827/01/01, № UA/15829/01/01, № UA/15828/01/01 від 02.03.2017 р.) за QR-кодом.

При відсутності можливості зчитати QR-код зверніться, будь ласка, до представника компанії «Серв'є».

1. Висновок зроблений за даними публікації Лутай М.І., Голікова І.П. Ефективність лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією: результати багатоцентрового дослідження ПРЕСТОЛ. УЖ № 1, 2019.

Матеріал призначений для фахівців галузі охорони здоров'я.
Copyright © 2019 ТОВ «Серв'є Україна».
Всі права захищені.

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»:
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40.
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua



ОЗАЛЕКС®

Розувастатин

ВЕЛИКИЙ ТА МОГУТНІЙ



ТОВ «Кусум Фарм»
Україна, м. Суми
тел.: (044) 495 82 88
www.kusum.ua

Склад. Діюча речовина: розувастатин (rosuvastatin). **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Механізм дії. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин печінки, посилюючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, що, у свою чергу, призводить до пригнічення синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість ЛПНЩ та ЛПДНЩ. **Терапевтичний ефект** досягається протягом 1 тижня після початку терапії, а через 2 тижні лікування ефект досягає 90 % від максимально можливого. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні і після цього постійно зберігається. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Спосіб застосування та дози.** Перед початком лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринемічну дієту, якої він повинен дотримуватися і протягом лікування. Розувастатин можна приймати у будь-який час дня незалежно від прийому їжі. Лікування гіперхолестеринемії. Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально 1 раз на добу. У разі необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. **Психічні розлади:** депресія. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, поліневропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: кашель, задишка. З боку травного тракту: запор, нудота, абдомінальний біль, панкреатит, діарея. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ. З боку шкіри та підшкірної клітковини: свербіж, висип, кропив'янка. З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: міалгія, міопатія, рабдоміоліз, артралгія, ураження сухожиль.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М. від імені дослідників ОЗІРКА*
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Ефективність терапії статинами на етапі первинної медичної допомоги — дослідження ОЗІРКА: популяційне дослідження ефективності препарату Озалекс (розувастатин) при лікуванні пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну І гіперхолестеринемією в Різних Категоріях пацієнтів

Резюме. Актуальність. В Україні кількість призначень статинів протягом останніх років залишається відносно низькою. Широкомасштабне дослідження ОЗІРКА в Україні дозволило б спростувати частину міфів і продемонструвати, що тривала терапія одним з найбільш ефективних статинів — розувастатином — у середніх і високих дозах безпечна й ефективна у великій когорті пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги. **Метою дослідження** було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією. **Матеріали та методи.** Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Усі пацієнти повинні були отримувати розувастатин (Озалекс, «Кусум Фарм», Україна) в дозі 10 або 20 мг. **Результати.** Загалом у дослідження планували включити 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Протягом двох місяців спостереження в пацієнтів у середньому відзначалося достовірне зниження рівнів загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$). Збільшення дози розувастатину з 10 до 20 мг після першого візиту привело до додаткового зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності приблизно на 40 %. Рівень глюкози крові натще в пацієнтів у дослідженні достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$). **Висновки.** Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це вискоєфективний генеричний препарат розувастатину, що має нейтральний вплив на метаболізм глюкози й дозволяє досягти доброго контролю показників ліпідного спектра крові на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

Ключові слова: гіперліпідемія; гіперхолестеринемія; статини; розувастатин

Вступ

Статини вже протягом багатьох років посідають провідне місце в первинній і вторинній профілактиці основних серцево-судинних ускладнень у всьому світі. Сучасні генерації статинів, на відміну від своїх більш ранніх попередників, стали ще більш ефективними в плані контролю ліпідів крові, при цьому є

безпечнішими для тривалого прийому. На сьогодні ми можемо сміливо стверджувати, що статини можна рекомендувати широкому колу пацієнтів як один з найбільш нейтральних за переносимістю класів препаратів з найбільшим протекторним впливом. Ефект статинів обумовлений не лише їх здатністю ефективно контролювати показники ліпідного

© «Артеріальна гіпертензія» / «Артериальная гипертензия» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2020

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoyu@gmail.com

For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com

спектра пацієнтів, вони, крім того, мають додаткові плейотропні ефекти, які в результаті посилюють їх вплив на зниження ризику атеросклеротичних захворювань. Саме тому в усіх сучасних настановах статинам приділяють особливу увагу, зокрема, при лікуванні пацієнтів високого серцево-судинного ризику.

Однак, на жаль, в Україні кількість призначень статинів протягом останніх років залишається доволі низькою. На практиці лікарі, маючи на меті серцево-судинну протекцію, часто надають перевагу іншим препаратам, зокрема антиагрегантній та антикоагулянтній терапії, призначення якої без відповідних показань може призвести до серйозних ускладнень. Досить часто лікарі остерігаються широко призначати статини через ті побічні ефекти, що були притаманні більш раннім препаратам групи статинів, побоюються низької прихильності пацієнтів та інколи не вірять у можливість тривалої статинотерапії. Крім того, скептики говорять, що всі позитивні дослідження зі статинами були проведені не в Україні, і якби перенести їх на українську популяцію пацієнтів, то їх результати могли б бути іншими.

Саме тому ми вирішили провести широкомасштабне дослідження ОЗІРКА в Україні, яке б дозволило спростувати частину таких міфів і продемонструвати, що тривала терапія одним з найбільш ефективних статинів — розувастатином — у середніх і високих дозах безпечна й ефективна у великій когорті пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги.

Метою дослідження було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Дизайн і методи дослідження

Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року.

Етапи дослідження:

1. Відбір пацієнтів, що включав збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, оцінку даних ін-

струментальних і лабораторних методів дослідження щодо відповідності критеріям включення/невключення в дослідження.

2. Лікування. Після включення пацієнта в дослідження й проведення необхідних інструментальних і лабораторних методів дослідження він отримував препарат розувастатин (Озалекс виробництва «Кусум Фарм», Україна) в рекомендованих дозах. Протягом дослідження в разі необхідності проводили корекцію доз або схеми терапії. Також пацієнтам обирали препарати супутньої терапії за необхідністю: антигіпертензивна терапія, антиангінальна, протидіабетична тощо. При виборі супутньої терапії лікар міг використовувати препарати виробництва «Кусум Фарм» (Україна): Хіпотел (телмісартан), Семлопін (S-амлодипін), Клоскарт (лозартан), Лоспирин (ацетилсаліцилова кислота), Платогріл (клопидогрель), Метамін (метформін) та інші препарати на його розсуд.

3. Контроль лікування. Протягом наступних візитів пацієнтам виконували повторні загальноклінічні дослідження, застосовували лабораторні й інструментальні методи обстеження через 1 і 2 місяці після початку терапії. Титрація дози розувастатину відбувалася після першого місяця лікування (проміжний візит), лікар міг змінити схему лікування й після другого місяця терапії (під час заключного візиту).

Критерії включення пацієнтів у дослідження: чоловіки й жінки віком 18 років і старші з підтвердженими лабораторно порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Критерії виключення: діти й підлітки віком до 18 років; нормальний або низький рівень ліпідів крові при первинній профілактиці; гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активні захворювання печінки, у тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології і будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці, що втричі перевищувало верхню межу норми; тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності й годування

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Процедури	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Антропометрія (вимірювання зросту, маси тіла, ІМТ)	+	—	—
Вимірювання маси тіла, ІМТ	—	+	+
Оцінка супутніх захворювань	+	—	—
Оцінка супутньої терапії	+	+	+
Вимірювання офісного артеріального тиску й частоти серцевих скорочень	+	+	+
Лабораторне дослідження глюкози крові натще	+	+	+
Лабораторне дослідження ліпідного профілю	+	+	+
Призначення препарату Озалекс	+	—	—
Титрація дози препарату Озалекс	—	+	+

груддю, а також жінки репродуктивного віку, які не застосовували належні засоби контрацепції; клінічно значимий гіпотиреоз; наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату в плазмі крові; належність до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів.

Методи обстеження: вимірювання офісного рівня систолічного й діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), визначення зросту й маси тіла та обчислення індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні обстеження: глюкоза крові натще, тригліцериди (ТГ), загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), креатинін.

Результати

Загалом у дослідження планували включити 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Прийняття рішення про включення пацієнтів у дослідження, спостереження, вибір терапії та її корекцію приймали лікуючі лікарі.

Дані про пацієнтів надали близько 200 лікарів з різних регіонів України.

Початкова характеристика пацієнтів подана в табл. 2.

Як видно із табл. 2, пацієнти, включені в дослідження, були віком приблизно 62 роки, з надмірною масою тіла, але переважно без ожиріння, з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня, тенденцією до збільшення вмісту глюкози в крові, підвищеним рівнем холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів. Такі пацієнти досить часто звертаються до лікаря в амбулаторному порядку, при чому очевидно, що вони перебувають у групі ризику щодо виникнення ускладнень артеріальної гіпертензії, виникнення цукрового діабету, атеросклеротичного ураження судин і, як наслідок, розвитку й прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцево-судинних ускладнень. Саме для таких пацієнтів лікування має бути від самого початку досить потужним, з урахуванням усіх супутніх факторів ризику, а статинотерапію слід починати одразу, обираючи високоефективні препарати, швидко титруючи їх до оптимальних доз.

У табл. 2 наведено структуру захворювань пацієнтів. Майже всі пацієнти, включені у дослідження, хворіли на артеріальну гіпертензію на момент скринінгу, про що також свідчив високий рівень офісного АТ. Понад половину пацієнтів мали супутню ІХС, майже в п'ятій частини вибірки додат-

Таблиця 2. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Середнє значення (М ± m)	95% довірчий інтервал
Чоловіки/жінки, %	46,4/53,6	
Вік, роки	61,86 ± 0,08	61,70–62,02
Маса тіла, кг	83,13 ± 0,10	82,93–83,34
Артеріальна гіпертензія, n (%)	17464 (99,6)	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	10240 (58,4)	
Цукровий діабет, n (%)	2934 (16,7)	
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, n (%)	504 (2,9)	
Перенесений в минулому ГКС/ІМ, n (%)	940 (5,4)	
Надмірна вага тіла, n (%)	12572 (72)	
— Ожиріння, n (%)	6015 (34)	
ІМТ, кг/м ²	29,10 ± 0,07	28,96–29,23
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	155,37 ± 0,14	155,09–155,65
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,15 ± 0,09	91,98–92,33
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,01	5,68–5,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,68 ± 0,01	6,65–6,70
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18

Примітки: ТІА/ГПМК — транзиторна ішемічна атака/гостре порушення мозкового кровообігу; ГКС/ІМ — гострий коронарний синдром/інфаркт міокарда.

ково був супутній цукровий діабет (ЦД). Близько 3 % усіх пацієнтів повідомили про перенесені раніше мозкові події, а понад 5 % популяції перенесли в минулому гострий коронарний синдром (ГКС) або інфаркт міокарда (ІМ). Застосування статинів у таких пацієнтів розглядається як компонент вторинної профілактики, такі пацієнти належать до групи високого ризику, а отже, їм необхідно призначати високоефективні статини в оптимальних дозах, а також важливо ретельно контролювати показники ліпідного спектра крові, і розувастатин у такому випадку, напевне, є найбільш оптимальним вибором. У нашому дослідженні усім пацієнтам на початку дослідження було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг на вибір лікаря. Структура призначення супутньої терапії подана в табл. 3.

Згідно з дизайном дослідження всі пацієнти повинні були отримувати розувастатин в дозі 10 або 20 мг, дозу обирав лікар на власний розсуд, враховуючи клінічну оцінку пацієнтів. Усім пацієнтам на візиті включення призначалася або коригувалася антигіпертензивна терапія, а також супутня терапія на розсуд лікаря. Препарати лікар призначав на власний розсуд, також оцінювали терапію супутньої патології пацієнта. Як видно з табл. 3, досить часто лікарі робили вибір на користь препаратів з портфеля «Кусум Фарм», що становило більшу частину призначень.

Отже, вибірка пацієнтів, включених у дослідження, цілком репрезентативна стосовно популяції пацієнтів в Україні й відображає реальну клінічну практику — це пацієнти високого ризику із супутньою патологією, гіперглікемією і гіперхолестеринемією, для контролю АТ у яких необхідне призначення комбінованої антигіпертензивної терапії. Таким пацієнтам показана статинотерапія ефективними препаратами, а тому вибір досліджуваного препарату розувастатин (Озалекс) у цьому випадку був цілком виправданим.

Як вже йшлося раніше, усім пацієнтам, включеним у дослідження, було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг, дози обирав лікар на початку дослідження на власний розсуд. Ліпідний профіль крові оцінювали на першому, другому й третьому (фінальному) візиті дослідження, лікар мав право титрувати дози розувастатину (Озалексу) на власний розсуд. Титрація препарату відбувалася на проміжному, а також на завершальному візиті, оскільки після завершення двомісячного періоду спостереження пацієнт продовжував терапію призначеними препаратами й надалі. Як бачимо з рис. 1, під час дослідження в середньому частота призначення дози розувастатину 20 мг знижувалася. Однак, як не дивно, у кінці дослідження багато лікарів повернулися до більш низьких доз, які було призначено для подальшого тривалого прийому. На практиці досить часто лікарі остерігаються призначення високих доз статинів на більш тривалий термін через ризик можливих ускладнень або несприятливих подій. І хоча в

Таблиця 3. Структура призначення супутньої терапії

Препарати	n (%)
Озалекс 10 мг	7154 (40,5)
Озалекс 20 мг	10354 (58,8)
Інгібітори АПФ	2973 (16,9)
<i>Блокатори рецепторів ангіотензину II</i>	8081 (72,5)
Хіпотел (телмісартан) 40 мг	2071 (11,8)
Хіпотел (телмісартан) 80 мг	4622 (26,4)
Клосарт (лозартан) 25 мг	332 (1,9)
Клосарт (лозартан) 50 мг	1690 (9,6)
Клосарт (лозартан) 100 мг	2932 (16,7)
<i>Бета-адреноблокатори</i>	6322 (36)
Небіволлол	582 (3,3)
Бісопролол	1164 (6,6)
Карведилол	984 (5,6)
<i>Діуретики</i>	5724 (36,9)
Торасемід	399 (2,3)
Гідрохлортіазид	5045 (33)
Індапамід	280 (1,6)
<i>Блокатори рецепторів альдостерону</i>	2011 (11,4)
Спіронолактон	1042 (5,9)
Еплеренон	969 (5,5)
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	9282 (53)
Семлопін (S-амлодипін) 2,5 мг	2176 (12,4)
Семлопін (S-амлодипін) 5 мг	5498 (31,4)
Лерканідипін	100 (0,6)
Моксонідин	88 (0,5)
<i>Антиагрегантна терапія</i>	13356 (76,3)
Лоспирин (ацетилсаліцилова кислота) 75 мг	7482 (42,7)
Ацетилсаліцилова кислота інших виробників	268 (1,6)
Платогріл (клопідогрель) 75 мг	5592 (31,9)
Клопідогрель інших виробників	14 (0,1)
<i>Антикоагулянтна терапія</i>	384 (2,2)
Варфарин	76 (0,4)
Нові оральні антагоністи вітаміну К	308 (1,8)
<i>Терапія цукрового діабету</i>	6187 (35,2)
Метформін	3930 (22,4)
— Метамін (метформін) 1000 мг	3188 (18,2)
— Метамін (метформін) 850 мг	742 (4,2)
Гліметілід	79 (0,4)
Препарати сульфонілсечовини	66 (0,4)
Інсулін	2178 (12,4)
Інгібітори протонної помпи	540 (3,1)

Примітка: жирним шрифтом виділено препарати виробництва підприємства «Кусум Фарм», Україна, у дужках наведено їх міжнародну назву.

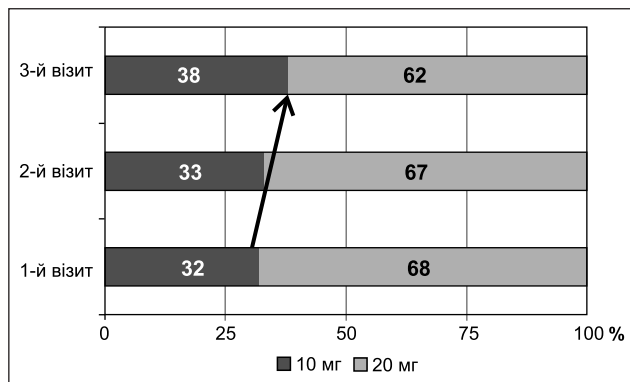


Рисунок 1. Призначення й титрація дози препарату Озалекс протягом дослідження

нашому дослідженні переносимість та ефективність препарату були високими, а про тяжкі побічні ефекти терапії не повідомлялося, все ж спостерігалось бажання лікарів первинної ланки зменшити дози розувастатину для тривалого прийому.

Протягом двох місяців спостереження в пацієнтів у середньому відзначалося достовірне зниження рівнів загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ЛПНЩ — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$) (рис. 2). Зниження рівнів холестерину було значимим і зберігалось після першого місяця спостереження. Рівень холестерину ЛПНЩ у кінці дослідження становив $2,93 \pm 0,01$ ммоль/л і був нижчим за цільовий рівень 3,4 ммоль/л для пацієнтів середнього ризику, він не досяг рівня нижче від цільового для пацієнтів високого ризику 2,6 ммоль/л [1], але знизився високо достовірно порівняно з початковим рівнем $4,57 \pm 0,02$ ммоль/л. Більше того, протягом дослідження відбулося хоча й невелике, але достовірно значиме підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, хоча це могло бути зумовлене не тільки прямим ефектом статинів. Це може бути пов'язане з тим, що під час першого візиту всі пацієнти в дослідженні отримували рекомендації від лікаря-кардіолога стосовно

модифікації способу життя як одного з необхідних компонентів лікування.

Далі ми додатково оцінили динаміку показників ліпідограми окремо в підгрупах з різним початковим дозуванням розувастатину (табл. 4). Початково в групі, у якій було призначено розувастатин 20 мг, рівень загального холестерину знизився на 1,96 ммоль/л (28 %, $p < 0,001$); холестерину ЛПНЩ — на 1,56 ммоль/л (на 34 %, $p < 0,001$), тригліцеридів — на 0,61 ммоль/л (26 %, $p < 0,001$). У групі Озалекс 10 мг рівень загального холестерину знизився на 1,75 ммоль/л (27 %, $p < 0,001$); холестерину ЛПНЩ — на 1,4 ммоль/л (на 33 %, $p < 0,001$), тригліцеридів — на 0,46 ммоль/л (23 %, $p < 0,001$). Як можна побачити, в обох підгрупах відбулося достовірно значиме зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів, що зберігалось протягом усього періоду спостереження. І хоча групи достовірно відрізнялися за вихідними показниками ліпідного профілю (достовірність на рівні $p < 0,001$), ця різниця між показниками не була значною. Більше того, у групі Озалекс 10 мг рівень загального холестерину на початку дослідження приблизно становив 6,39 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ — 4,27 ммоль/л, у групі Озалекс 20 мг на початку дослідження середній рівень загального холестерину становив 6,95 ммоль/л, холестерину ЛПНЩ — 4,57 ммоль/л, що є майже порівняним, а отже, при виборі дози статину для старту терапії лікарі, на жаль, не завжди звертали увагу на показники ліпідограми, нерідко обираючи неоптимальні дози розувастатину.

У нашому дослідженні дозволялося збільшувати або зменшувати дозу розувастатину з 10 до 20 мг на будь-якому етапі лікування. Частині хворих (19 %), яким початково було призначено розувастатин у дозі 10 мг, його дозу на другому візиті було збільшено до 20 мг. Ми виконали додатковий аналіз у групі Озалекс 10 мг, поділивши її на підгрупи з титрацією дози на другому візиті до 20 мг (рис. 3). Майже в

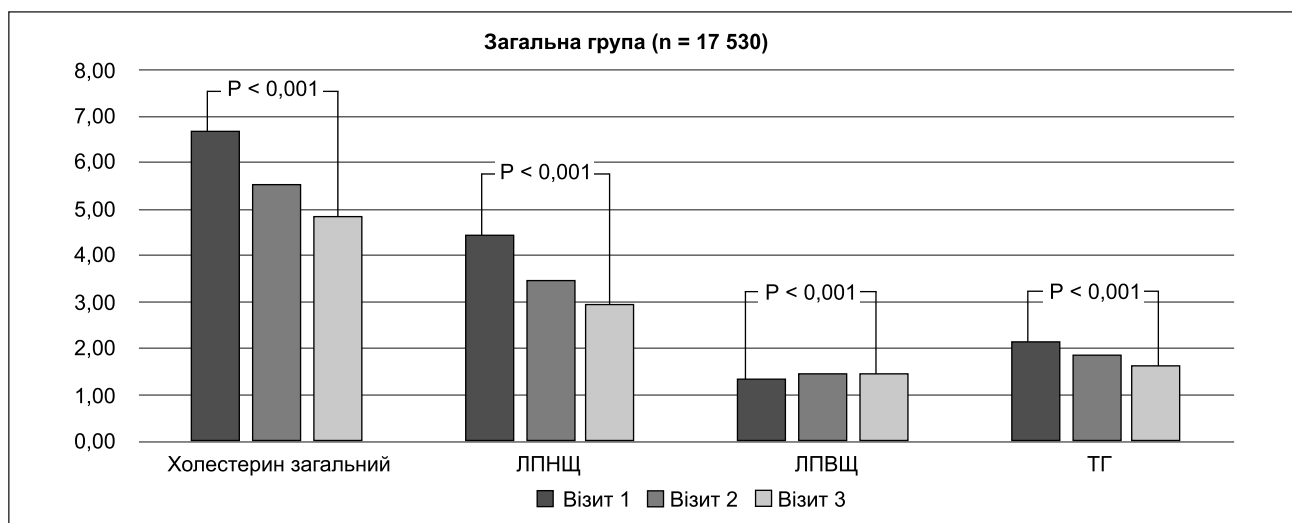


Рисунок 2. Динаміка показників ліпідограми в загальній групі протягом дослідження

Таблиця 4. Динаміка показників ліпідного спектра крові в групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг

Показник	Візит 1		Візит 2			Візит 3		
	М	± m	М	± m	Р	М	± m	р
Озалекс 10 мг (n = 8286)								
Холестерин загальний	6,39	0,02	5,27	0,01	< 0,001	4,64	0,01	< 0,001
ЛПНЩ	4,27	0,02	3,35	0,01	< 0,001	2,87	0,01	< 0,001
ЛПВЩ	1,33	0,01	1,54	0,07	< 0,001	1,45	0,01	< 0,001
ТГ	2,03	0,01	1,75	0,01	< 0,001	1,57	0,01	< 0,001
Озалекс 20 мг (n = 9247)								
Холестерин загальний	6,95	0,02	5,73	0,01	< 0,001	4,99	0,01	< 0,001
ЛПНЩ	4,57	0,02	3,54	0,02	< 0,001	3,01	0,01	< 0,001
ЛПВЩ	1,34	0,01	1,41	0,01	< 0,001	1,50	0,01	< 0,001
ТГ	2,31	0,01	1,93	0,01	< 0,001	1,70	0,01	< 0,001

Таблиця 5. Динаміка показників ліпідного спектра крові у групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг

Показник	Титрація, n = 1575 (М ± m)	Без титрації, n = 6714 (М ± m)	Достовірність (p)
Чоловіки/жінки, %	50/50	54/46	> 0,01
Вік, роки	62,35 ± 0,28	61,56 ± 0,13	> 0,01
Маса тіла, кг	82,44 ± 0,36	81,40 ± 0,16	> 0,01
Артеріальна гіпертензія, %	100	99	> 0,01
Ішемічна хвороба серця, %	68	52	> 0,01
Цукровий діабет, %	20	12	> 0,01
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, %	3	2	> 0,05
Перенесений у минулому ГКС/ІМ, %	5	3	> 0,05
Надмірна вага тіла, %	67	68	НД
— Передожиріння, %	41	39	> 0,05
— Ожиріння, %	26	29	> 0,05
ІМТ, кг/м²	28,74 ± 0,25	28,89 ± 0,12	> 0,01
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	156,15 ± 0,38	151,72 ± 0,23	> 0,01
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,84 ± 0,24	90,33 ± 0,15	> 0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,76 ± 0,04	5,41 ± 0,02	> 0,01

Таблиця 6. Динаміка показників ліпідного спектра крові в групах Озалекс 10 мг з титрацією і без титрації препарату на другому візиті

Показник	Візит 1		Візит 2			Візит 3		
	М	± m	М	± m	Р	М	± m	Р
Озалекс 10 мг, підгрупа титрації до 20 мг після першого візиту (n = 1575)								
Холестерин загальний	6,82	0,03	5,62	0,03	< 0,01	4,76	0,03	< 0,01
ЛПНЩ	4,82	0,05	3,69	0,04	< 0,01	3,00	0,03	< 0,01
ЛПВЩ	1,25	0,02	1,34	0,01	< 0,01	1,42	0,02	< 0,01
ТГ	2,18	0,02	1,89	0,02	< 0,01	1,68	0,02	< 0,01
Озалекс 10 мг, підгрупа без титрації (n = 6714)								
Холестерин загальний	6,28	0,02	5,19	0,01	< 0,01	4,61	0,01	< 0,01
ЛПНЩ	4,14	0,02	3,26	0,01	< 0,01	2,83	0,01	< 0,01
ЛПВЩ	1,35	0,01	1,60	0,08	< 0,01	1,46	0,01	< 0,01
ТГ	1,99	0,01	1,71	0,01	< 0,01	1,54	0,01	< 0,01

п'ятої частини групи Озалекс 10 мг відбулася титрація дози розувастатину на другому візиті після того, як, імовірно, лікарі оцінили результати другої ліпідограми як незадовільні. Вихідна характеристика підгруп наведена в табл. 5.

Як видно з табл. 5, найчастіше дозу розувастатину з 10 до 20 мг збільшували пацієнтам старшим, з більшою масою тіла, вищим рівнем офісного АТ, вищим рівнем глюкози крові натще. Серед таких пацієнтів також більше було осіб з ІХС, ЦД, із перенесеними в минулому ГКС/ІМ і транзитною ішемічною атакою/гострим порушенням мозкового кровообігу. Отже, більшу дозу розувастатину лікарі призначали пацієнтам більш високого ризику. Ми також оцінили динаміку показників ліпідного профілю в підгрупах титрації розувастатину (табл. 6).

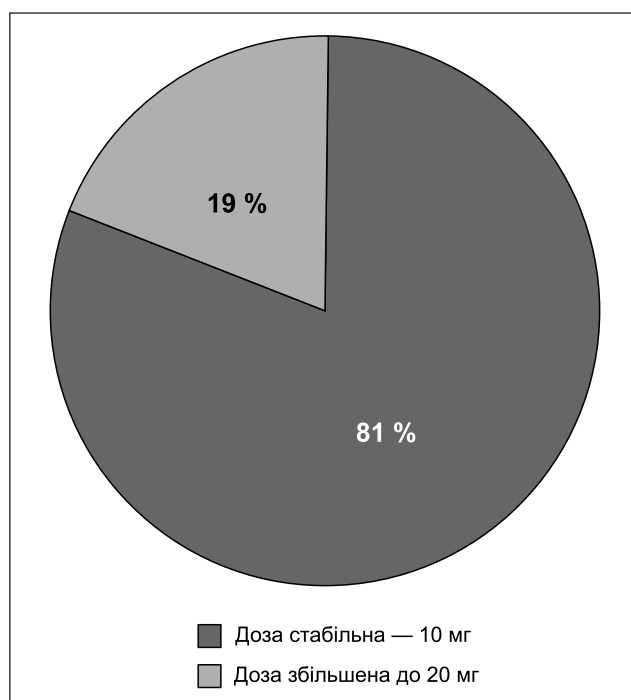


Рисунок 3. Частка пацієнтів у групі Озалекс 10 мг, яким збільшили дозу до 20 мг під час дослідження

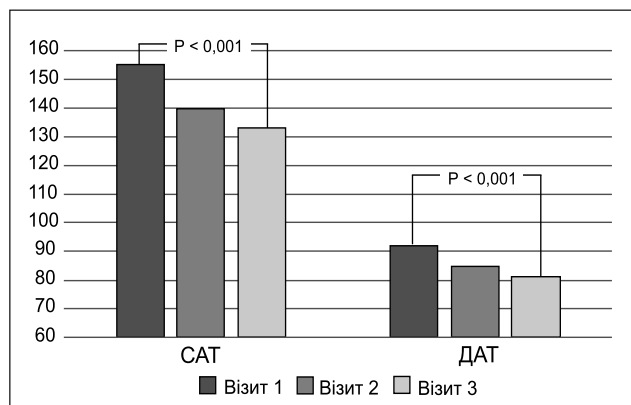


Рисунок 4. Динаміка офісного артеріального тиску й частоти серцевих скорочень протягом дослідження в загальній групі

Як видно з табл. 6, збільшення дози розувастатину вдвічі призвело до додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ приблизно на 40 %, що цілком узгоджується з результатами рандомізованих досліджень [2]. Те, що кінцевий рівень холестерину ЛПНЩ у підгрупі пацієнтів без титрації виявився дещо нижчим порівняно із підгрупою, в якій дозу розувастатину збільшили до 20 мг, можна пояснити тим, що вихідні показники ліпідного спектра крові в цій підгрупі були відносно нижчими ще на початку дослідження. Однак в цілому можна сказати, що в групі з титрацією дози статину відзначалося достовірно значиме зниження вмісту холестерину ЛПНЩ. Більше того, у підгрупі Озалекс 10 мг з титрацією дози до 20 мг на другому візиті рівень загального холестерину крові на початку дослідження становив приблизно 5,62 ммоль/л, ЛПНЩ — 3,69 ммоль/л, а в групі без титрації вихідний рівень загального холестерину становив приблизно 5,19 ммоль/л, ЛПНЩ — 3,26 ммоль/л, що є майже порівняним. А тому знову можна сказати, що при вирішенні питання титрації дози статину під час терапії лікарі не завжди орієнтувалися на показники ліпідограми, іноді не збільшуючи дози статинів пацієнтам, яким це було дійсно показано.

Додаткові знахідки

Окрім доброї динаміки показників ліпідного спектра крові, протягом дослідження вдалося достовірно покращити й інші фактори ризику, зокрема офісний рівень артеріального тиску. Як видно з рис. 4, у загальній популяції відбулося значиме достовірне зниження офісних САТ і ДАТ. Більш того, середні рівні офісних САТ/ДАТ наприкінці дослідження становили $133,11 \pm 0,09/81,36 \pm 0,06$ мм рт.ст., а отже, лікарям вдалося досягти доброго контролю офісного АТ. Тут варто нагадати, що в нашому дослідженні лікарі, обираючи антигіпертензивну терапію пацієнту, частіше віддавали перевагу сартанам перед АПФ, комбінуючи їх частіше з блокаторами кальцієвих каналів і діуретиками, рідше — з бета-адреноблокаторами. Таке лікуван-

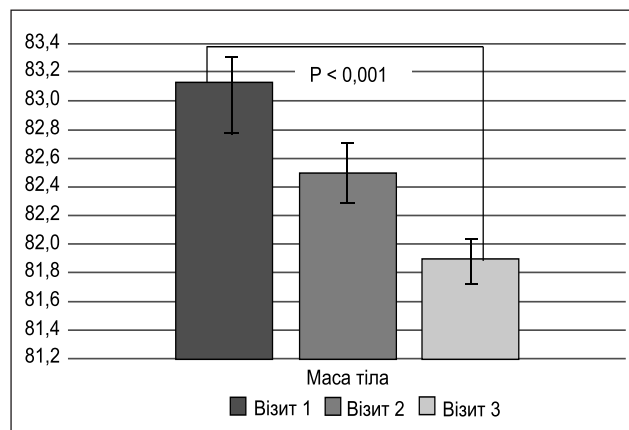


Рисунок 5. Динаміка маси тіла протягом дослідження

ня є сучасним і рекомендованим в останніх оновлених настановах Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2018 року [3]. І тут також важливо окремо сказати, що в рамках проведення цього дослідження лікарі частіше призначали антигіпертензивні препарати з кардіологічного портфеля компанії «Кусум Фарм» (Україна), а тому можна з упевненістю сказати, що комбінована терапія генеричними препаратами вітчизняного виробництва дозволила досягти оптимального контролю офісного АТ, характеризувалася високою ефективністю й доброю переносимістю.

Окремо хочеться сказати про динаміку рівня глюкози крові натще в загальній групі протягом дослідження. Певний час деякі експерти пов'язували призначення розувастатину з ризиком збільшення вмісту глюкози крові й розвитком цукрового діабету 2-го типу, що досить часто на практиці змушує лікарів відмовитися від вибору розувастатину для пацієнтів групи високого ризику. Такі погляди були обумовлені результатами кількох невеликих мета-аналізів, ці знахідки було згодом цілком спростовано результатами великих досліджень, і на сьогодні доведено, що призначення розувастатину ефективно й безпечно для пацієнтів з гіперглікемією або цукровим діабетом 2-го типу. Щоб додати доказову базу на підтвердження безпеки розувастатину, у нашому дослідженні ми виконали додатковий аналіз динаміки рівня глюкози натще в загальній групі. У середньому рівень глюкози крові натще в пацієнтів у дослідженні не збільшився, а навіть достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$), що говорить про відсутність негативного впливу розувастатину на рівень глікемії. А отже, розувастатин буде найбільш оптимальним вибором для ефективного контролю ліпідів крові без ризику підвищення рівня глюкози крові натще.

Оскільки згідно з національними настановами всім пацієнтам з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією необхідно надавати рекомендації з модифікації способу життя [4], у нашому дослідженні цей вид немедикаментозного лікування також широко використовувався лікарями, з чим, ймовірно, і пов'язане зниження маси тіла пацієнтів у дослідженні (рис. 5). Як видно з рис. 5, в середньому протягом дослідження спостерігалось послідовне зниження маси тіла включених пацієнтів, а середня маса тіла наприкінці знизилася приблизно на 1,23 кг ($p < 0,001$).

Результати та обговорення

Отже, на фоні терапії генеричним препаратом розувастатину (Озалекс) виробництва «Кусум Фарм» (Україна) відбулося достовірне й значиме покращання показників ліпідного спектра крові, а збільшення дози з 10 до 20 мг привело до додаткового подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ і доброго контролю його рівня в досліджуваній популяції. Препарат Озалекс забезпечував значиме зниження рівня загального холестерину й

холестерину ЛПНЩ протягом усього періоду спостереження, а додаткова титрація дози Озалекс із 10 до 20 мг забезпечила додатковий позитивний ефект щодо зниження показників ліпідного спектра крові до 40 % порівняно з початковим рівнем, що відповідає даним літератури про ефективність розувастатину [1, 2].

У нашому дослідженні ми не виявили жодного важкого ускладнення від прийому розувастатину в дозі 10 або 20 мг. Препарат відзначився доброю переносимістю й високою прихильністю пацієнтів. За нашими підрахунками, близько 93 % пацієнтів в кінці дослідження продовжували прийом статинів, що, без сумнівів, є дуже високим показником. Оцінюючи загальну популяцію пацієнтів, яких було включено в дослідження ОЗІРКА, можна розподілити учасників на групи від помірного до високого кардіоваскулярного ризику. Призначення таким пацієнтам високоефективних статинів в оптимальних дозах, що характеризуються добрим профілем переносимості й доступні за ціною, допоможе додатково знизити рівень ризику основних небажаних серцево-судинних ускладнень і знизити частоту тяжких ускладнень артеріальної гіпертензії в українській популяції.

Окремо хочеться відзначити той факт, що серед усіх антигіпертензивних препаратів лікарі в даному дослідженні досить часто віддавали перевагу препаратам з кардіологічного портфеля компанії «Кусум Фарм» (Україна). При цьому ми спостерігали достовірне зниження рівня АТ протягом дослідження і добрий контроль офісного АТ наприкінці дослідження. А тому можна сказати, що сучасні генеричні препарати українського виробника можуть бути прекрасною альтернативою більш дорогим аналогам, адже, обираючи їх, ми можемо очікувати на високу прихильність пацієнта і добрий антигіпертензивний ефект.

Загалом можна підсумувати, що дослідження ОЗІРКА продемонструвало можливість забезпечити пацієнту добрий контроль основних факторів серцево-судинного ризику на етапі первинної медичної допомоги згідно з вимогами сучасних міжнародних стандартів уже на первинному етапі надання медичної допомоги без необхідності в подальшому направленні пацієнта до спеціалізованого стаціонару.

Висновки

1. Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це високоефективний генеричний препарат розувастатину, який має нейтральний вплив на метаболізм глюкози й дозволяє досягти доброго контролю показників ліпідного спектра крові. На фоні терапії розувастатином вітчизняного виробництва (Озалекс) відбулося достовірне зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів у крові вже після першого місяця лікування, і їх рівень продовжував знижуватися ще більш виражено

до кінця періоду спостереження: у загальній групі протягом дослідження рівень загального холестерину знизився на 28 %, холестерину ЛПНЩ — на 34 %, тригліцеридів крові — на 25 % ($p < 0,001$ для всіх).

2. Титрація дози розувастатину з 10 до 20 мг дала додаткове зниження рівня ЛПНЩ (37 % проти 31 % протягом дослідження в підгрупах з титрацією і без титрації розувастатину відповідно, $p < 0,01$).

3. Призначення препарату Озалекс характеризувалося доброю переносимістю й прихильністю пацієнта, у кінці дослідження майже 93 % пацієнтів продовжували прийом статинів.

4. Використання генеричних препаратів високої якості вітчизняного виробництва уже на етапі первинної медичної допомоги дозволяє контролювати основні відомі фактори ризику, а також характеризується доброю прихильністю пацієнтів.

Список літератури

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov. 290. 140-205.

2. Ur E., Langer A., Rabkin S.W., Calciu C.D., Leiter L.A.; CanACTFAST Study Investigators. Achieving cholesterol targets by individualizing starting doses of statin according to baseline low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease risk category: the CANadians Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (CanACTFAST) study. *Can. J. Cardiol.* 2010 Feb. 26(2). 80-6.

3. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018 Sep 1. 39(33). 3021-3104.

4. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 травня 2012 року № 384.

Отримано/Received 14.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 24.12.2020 ■

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, on behalf of OZIRKA researchers*

State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Efficacy of statin therapy in primary care — OZIRKA trial: population study on the effectiveness of Ozalex (rosuvastatin) in the treatment of patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia in different categories of patients

Abstract. Background. In Ukraine, the number of statin prescriptions in recent years remains relatively low. A large-scale Ukrainian study OZIRKA would disprove some of the myths and demonstrate that long-term therapy with one of the most effective statins — rosuvastatin — in moderate and high doses is safe and effective in a large cohort of patients during primary care. The purpose of the study was to demonstrate the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia. **Materials and methods.** The study was planned as a prospective, open-label, population one. Recruitment of patients was done from March to December 2019. The analysis of the study data was conducted from June to November 2020. All patients had to receive rosuvastatin (Ozalex, Kusum Pharm, Ukraine) at a dose of 10 or 20 mg. **Results.** A total of 20,000 patients from all over Ukraine were planned to be included in the study. The full follow-up period was completed by 18,100 patients, of whom 17,530 had all the

necessary data, so they were included in the final analysis. The mean follow-up period was 2.2 months. During the two months of follow-up, patients on average showed a significant reduction in total cholesterol levels — by 28 % ($p < 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol — by 34 % ($p < 0.001$), triglycerides — by 25 % ($p < 0.001$). Increasing the dose of rosuvastatin from 10 to 20 mg after the first visit resulted in an additional reduction in low-density lipoprotein cholesterol by approximately 40 %. The fasting blood glucose level in the patients in this study reduced significantly, from 5.70 ± 0.01 mmol/l to 5.23 ± 0.01 mmol/l (significance of the dynamics of $p < 0.001$). **Conclusions.** Ozalex, manufactured by Kusum Pharm (Ukraine), is a highly effective generic drug of rosuvastatin, which has a neutral effect on glucose metabolism and allows achieving good control of blood lipids at the stage of primary care.

Keywords: hyperlipidemia; hypercholesterolemia; statins; rosuvastatin

Сиренко Ю.Н., Торбас Е.А., Кушнір С.Н. от имени исследователей ОЗИРКА*

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев, Украина

Эффективность терапии статинами на этапе первичной медицинской помощи — исследование ОЗИРКА: популяционное исследование эффективности препарата Озалекс (розувастатин) для лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и гиперхолестеринемией в Различных Категориях пациентов

Резюме. Актуальность. В Украине количество назначений статинов в течение последних лет остается относительно небольшим. Широкомасштабное исследование ОЗИРКА в Украине позволило бы опровергнуть часть

мифов и продемонстрировать, что длительная терапия одним из наиболее эффективных статинов — розувастатином — в средних и высоких дозах является безопасной и эффективной в большой когорте пациентов в первичном

звене оказания медичинської допомоги. **Целью** дослідження було вивчення впливу препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину у пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну і гіперхолестеринемією. **Матеріали і методи.** Дослідження було заплановано як проспективне відкрите популяційне. Набор пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Всі пацієнти повинні були отримувати розувастатин (Озалекс, «Кусум Фарм», Україна) в дозі 10 або 20 мг. **Результати.** Всього в дослідження планували включити 20 000 пацієнтів со всієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які і ввійшли в остаточний аналіз. Середній період спостереження склав 2,2 місяця. Впродовж двох місяців спостереження у пацієнтів в середньому відмічалось достовірне зниже-

ння рівня загального холестерину — на 28 % ($p < 0,001$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності — на 34 % ($p < 0,001$), тригліцеридів — на 25 % ($p < 0,001$). Збільшення дози розувастатину з 10 до 20 мг після першого візиту привело до додаткового зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності приблизно на 40 %. Рівень глюкози крові натощак у пацієнтів в дослідженні достовірно знизився з $5,70 \pm 0,01$ ммоль/л до $5,23 \pm 0,01$ ммоль/л (достовірність динаміки, $p < 0,001$). **Висновки.** Озалекс виробництва «Кусум Фарм» (Україна) — це високоєфективний генерический препарат розувастатину, який надає нейтральний вплив на метаболізм глюкози і дозволяє досягти хорошого контролю показників ліпідного спектра крові на етапі первинного звена надання медичинської допомоги.

Ключові слова: гіперліпідемія; гіперхолестеринемія; статини; розувастатин

*Лікарі-дослідники ОЗІРКА:

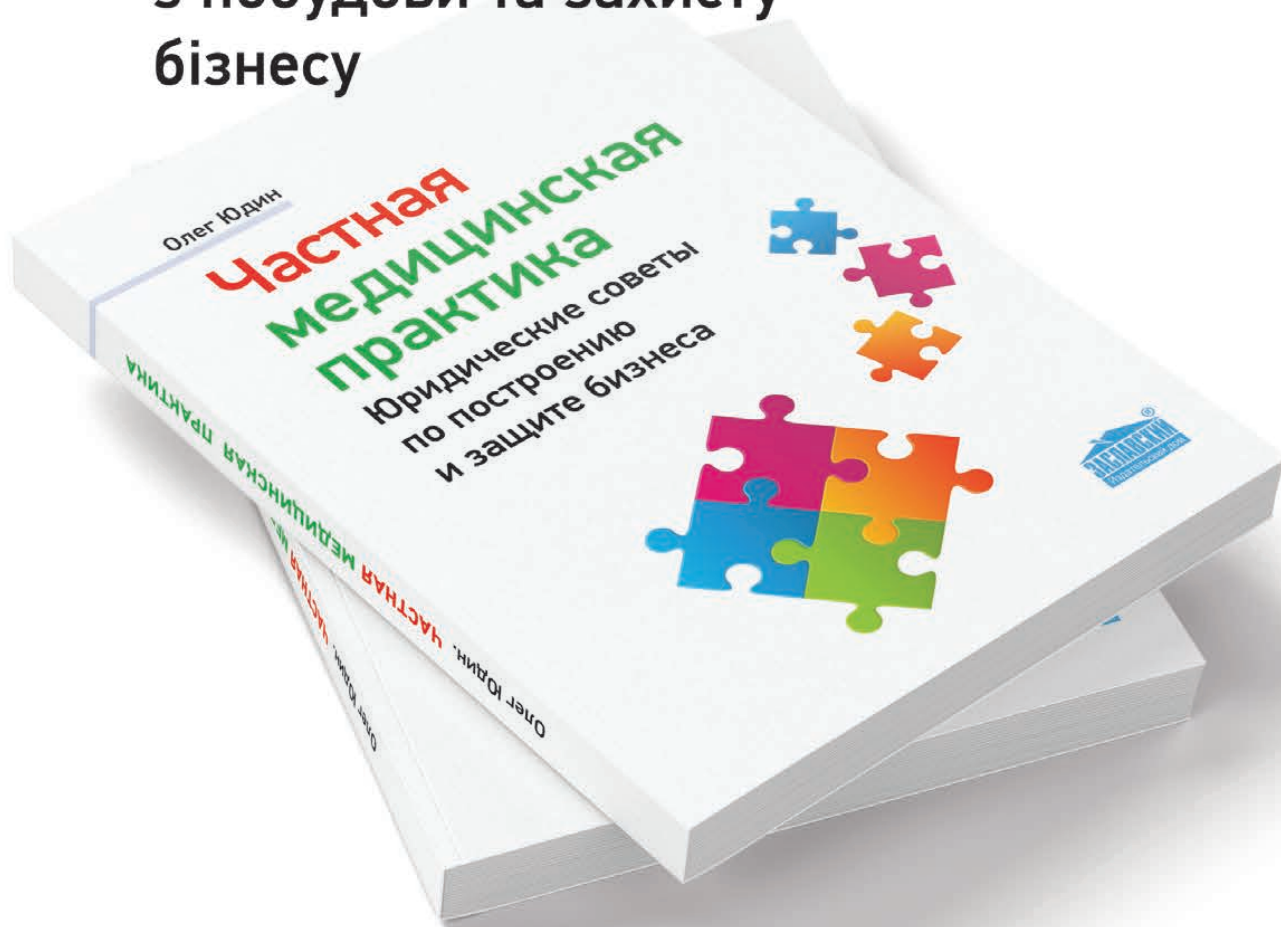
Атаманова Валентина,
Березняк Олена, Боднар Юрій,
Боднар Яна, Бондаренко Руслана,
Бондарь Наталія, Брік Андрій,
Бурба Віктор, Васильєва Наталія,
Владимирова Алла, Волошин Ольга,
Воробець Наталія, Галат Інна,
Глушко Ірина, Голубовська Ольга,
Григоренко Юлія, Гуменюк Тимофій,
Гуцул Мирослав,
Дністрянський Володимир,
Драч Мирослав,
Єленик Валентина,
Журавльов Микита,
Журавльова Оксана,
Заставська Олена, Зелінська Наталія,
Зубович Наталія, Іванова Зоя,
Кабак Олена, Каверина Марина,
Карпенко Людмила, Коротий Ольга,
Костиря Павло, Коцаба Наталія,
Кравець Анатолій,
Козяр Ольга, Комінко Оксана,
Крива Людмила, Кривенко Катерина,
Кузьмук Юлія, Лаппо Ірина,
Ларічева Леся, Левицька Олена,
Лисенко Катерина,
Макаров Сергій,
Малиш Юрій, Матіаш Наталія,
Мельник Зоряна, Мірза Інна,
Михайляк Наталія, Мотикіна Наталія,
Нагорнюк Олена, Назарішина Ірина,
Небайкіна Лариса, Нікітюк Наталія,

Ніколаєва Ніна, Ніконенко Людмила,
Никитина Юлія, Олашин Марія,
Осипова Олена, Осланова Галина,
Ополонська Наталія,
Палій Олександра,
Петренко Владислав,
Первушин Борис,
Піроженко Тетяна, Пластун Олена,
Подолець Дмитро, Попатенко Павло,
Райко Олександра, Ратушняк Наталія,
Рибак Галина, Рибченко Інна,
Рудь Валентина, Румак Інга,
Савельєва Лариса,
Савчак Ліна, Самура Світлана,
Сараєва Зоя, Саюк Марія,
Семенова Вікторія,
Сергієнко Олена,
Старун Світлана, Стець Тетяна,
Стефанишин Оксана,
Стремьонівська Лариса,
Тетенко Наталія,
Усенко Олександр,
Фисун Дмитро, Фурман Наталія,
Фушич Вікторія, Харченко Ганна,
Хорошковатий Андрій,
Чепурна Ірина, Чичин Оксана,
Чорнобай Надія,
Чугуєв Юрій,
Чураєва Валентина,
Шевченко Юрій, Штепа Юрій,
Шматко Валентин, Юсип Любов,
Яворська Галина,
Яремчук Марина. ■

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
- загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
- на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
- якими документами можна убезпечити себе від власного персоналу;
- для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
- як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

Хурса Р.В., Месникова И.Л., Павлович Т.П.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Эффективность амбулаторного лечения артериальной гипертензии через призму качества жизни и гемодинамический фенотип пациентов

Резюме. Актуальность. Эффективность амбулаторного лечения артериальной гипертензии (АГ) как совокупный результат — достижение целевого уровня артериального давления (АД_{цел}) и приемлемый уровень качества жизни (КЖ) пациентов, а также влияние на него гемодинамического фенотипа, определяемого оригинальным методом количественного анализа связей параметров артериального давления (КАСПАД), не исследованы, что явилось целью данной работы. **Материалы и методы.** Обследованы 175 амбулаторных пациентов с АГ, средний возраст 60,0 (52,0–70,0) года, получавших длительную (3–12 лет) стандартную терапию антигипертензивными препаратами из основных групп лекарственных средств (ЛС). Оценивалось КЖ по русскоязычной версии опросника RAND-36; для определения гемодинамического фенотипа по КАСПАД использованы индивидуальные ряды величин АД (не менее 25), полученные при ежедневных домашних измерениях за 2–4 недели; проведен статистический анализ клинических и демографических признаков, их связей с КЖ и фенотипами. **Результаты.** Значимое ухудшение КЖ (физический компонент и общий уровень) отмечено с увеличением возраста, степени и кардиоваскулярного риска АГ, особенно при наличии хронических форм ишемической болезни сердца. КЖ у пациентов, не достигших АД_{цел}, значимо ниже по большинству параметров, чем у достигших его лиц. Увеличение количества принимаемых ЛС сопряжено со снижением КЖ у лиц, достигших АД_{цел}. Пациенты с гемодинамическим фенотипом D, независимо от фармакологической группы принимаемых ЛС и их количества, значимо реже достигают АД_{цел} по сравнению с лицами с фенотипом H, а также имеют более низкое КЖ, еще более снижающееся при интенсификации медикаментозной терапии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) были эффективны для достижения АД_{цел}, в основном у пациентов с фенотипом H, но негативно влияли на КЖ: ИАПФ — при фенотипе H, БКК — при D. Бета-адреноблокаторы и диуретики существенно не влияли на КЖ. Предложена статистическая модель прогноза низкого общего уровня КЖ у пациентов с достигнутым АД_{цел} на основе 5 клинико-демографических факторов. **Выводы.** Эффективность лечения АГ целесообразно оценивать по совокупности достижения АД_{цел} и общего уровня КЖ не менее 60 баллов (по RAND-36). При назначении лечения следует учитывать гемодинамический фенотип: медикаментозную терапию всех пациентов с фенотипом D, а также лиц с фенотипом H при низком КЖ и недостигнутом АД_{цел} необходимо дополнять комплексной реабилитацией с использованием немедикаментозных методов. **Ключевые слова:** артериальное давление; линейная регрессия; гемодинамический фенотип; качество жизни

Введение

Стратегической целью лечения артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время признана органопротекция и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, а также обозначено основное направление ее достижения: снижение артериального давления (АД) до определенного целевого уровня (АДцел) путем модификации образа жизни и адекватной медикаментозной терапии [1, 2]. Любое хроническое заболевание, сам процесс медикаментозного лечения и его эффективность оказывают влияние не только на физическое здоровье пациента, но и на его психоэмоциональное состояние, тип реагирования на болезнь, социальные контакты и активность больных, что значительно сказывается на качестве их жизни (КЖ), порой ограничивая более важные для индивидуума стороны нормального существования, чем симптомы болезни. Поэтому в современной медицине одним из ключевых понятий стало КЖ — показатель, позволяющий получить многоплановую характеристику физиологических, психологических, эмоциональных и социальных проблем человека, связанных со здоровьем/болезнью [3, 4]. КЖ, как количественный показатель степени комфортности для пациента, может успешно использоваться для сравнения эффективности и оценки результатов различных методов лечения, а также индивидуальной динамики заболевания в процессе наблюдения [5]. Особая роль этого показателя для пациентов с АГ определяется тем, что в большинстве случаев болезнь не сопровождается высокой летальностью и стойкой инвалидностью, однако она значительно ухудшает общее физическое и психическое состояние больных, снижает трудоспособность [1, 2, 6]. Поэтому КЖ пациента с АГ также должно являться одной из мишеней терапевтического воздействия, при котором кроме лекарственных средств (ЛС) с разными точками приложения их эффекта особое значение приобретают немедикаментозные методы (психотерапия, физические методы лечения, лечебная физкультура и др.), способные влиять на физическую, эмоциональную и социальную составляющие КЖ. При этом КЖ и эффективность терапии в плане снижения АД взаимосвязаны, в том числе и через приверженность к лечению. Литературные сведения о направленности этих взаимных влияний часто противоречивы [7–9], так же как и о влиянии самого факта медикаментозного лечения на КЖ пациента: улучшение его при лечении [10–14], ухудшение [8, 15, 16], нейтральность или влияние на отдельные компоненты КЖ [7].

Несмотря на наличие хороших гипотензивных ЛС, частота достижения АДцел и контроль АГ во всех странах мира остаются крайне низкими [1, 2, 17], а КЖ изучается лишь отдельными исследователями, и в реальной практике этот

показатель почти не используется. Одной из возможных объективных причин недостаточной эффективности лечения АГ, как в достижении АДцел, так и в улучшении КЖ пациентов, может быть шаблонный подход к назначению терапии («по протоколам»), без учета индивидуальных особенностей пациента, в том числе гемодинамических.

В качестве метода выявления индивидуальных особенностей кровообращения как сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе продвижения крови нами предложен метод определения гемодинамического фенотипа по ряду величин АД пациента, полученных обычными способами измерения в желаемом интервале времени, путем количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД). КАСПАД предполагает построение линейной регрессии систолического (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) по пульсовому (разница между САД и ДАД) и определение гемодинамического фенотипа по значениям углового коэффициента регрессии (a) в рамках границ, установленных согласно его биофизическому смыслу. Фенотип гармонический (Н) определяется при $0 < a < 1$; два дисфункциональных — диастолический (D, с гипертрофированной ролью сердца в процессе продвижения крови) — при $a > 1$, и систолический (S, с повышенным влиянием периферии) — при $a < 0$. Формирование таких фенотипов является результатом адаптации организма к условиям существования и не связано с величиной измеряемого АД [18, 19].

Ранее на примере группы из 267 амбулаторных пациентов с АГ нами установлено, что пациенты с дисфункциональным фенотипом D имели достоверно более высокую степень АГ и статистически значимо реже достигали АДцел при медикаментозной терапии независимо от количества использованных ЛС и их фармакологической группы — 31,2–45,2 % в зависимости от использованных ЛС (при гармоническом фенотипе — 47,7–68,2 %, $p < 0,05$). Так, при использовании в монотерапии и в комбинациях ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента доля лиц, достигших АДцел, составила 39,5 и 52,3 % для фенотипов D и H соответственно ($p < 0,05$), бета-адреноблокаторов — 42,5 и 68,2 % ($p < 0,05$), тиазидоподобных диуретиков — 32,6 и 55,1 % ($p < 0,05$), блокаторов медленных кальциевых каналов — 31,2 и 47,7 % соответственно. Частота достижения АДцел была связана с более молодым возрастом, с меньшей степенью и сердечно-сосудистым риском АГ, а также с отсутствием хронических форм ишемической болезни сердца (ХИБС). Наличие ХИБС статистически значимо снижало частоту достижения АДцел при любом фенотипе: достижение АДцел при D имели 22,7–30,4 % пациентов (в зависимости от используемых ЛС); при фенотипе H — 39,4–57,5 % [20].

Совокупный результат длительного амбулаторного лечения АГ — достижение АДцел и приемлемого уровня КЖ (как не менее важного показателя эффективности терапии) и его связь с гемодинамическим фенотипом пациентов не исследованы, что явилось поводом для данной работы.

Цель: исследовать эффективность длительного амбулаторного медикаментозного лечения АГ как совокупный результат — достижение АДцел и приемлемого уровня качества жизни пациентов, в том числе в зависимости от гемодинамического фенотипа, определяемого по КАСПАД.

Материал и методы

Проведено одномоментное обследование 175 амбулаторных пациентов с верифицированным диагнозом первичной АГ, обращавшихся в несколько поликлиник г. Минска для планового осмотра или выписки рецептов с целью продолжения ранее подобранного лечения в период 2013–2016 гг. Пациенты к моменту исследования имели давность заболевания от 3 до 12 лет и получали стандартную медикаментозную терапию препаратами из основных рекомендуемых групп антигипертензивных ЛС: ИАПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину (несколько пациентов, включенных в группу ИАПФ), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (Диур), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) в виде монотерапии или в комбинациях.

Для исследования КЖ использована русскоязычная версия общего опросника RAND-36 (обзор здоровья, содержащий 36 вопросов), которая валидирована и адаптирована к условиям Республики Беларусь [21]. Результатом обработки опросника является количественная характеристика КЖ в виде 8 концепций здоровья (шкал) в баллах от 0 до 100 (более высокий балл соответствует лучшему КЖ), отражающих физическую, эмоциональную и социальную составляющие этого комплексного показателя, а также оценка пациентом своего самочувствия по сравнению с предыдущим годом (НС как дополнительная характеристика):

1) PF — физическое функционирование (показывает степень ограничения выполнения различных физических нагрузок);

2) RP — ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (влияние физического состояния на выполнение работы или повседневной деятельности);

3) BP — телесная боль (интенсивность боли и ее влияние на занятия повседневной деятельностью и работой);

4) RE — ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами (влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневной деятельности);

5) EF — энергичность/усталость (ощущение прилива жизненных сил и энергии или усталости и бессилия);

6) EW — эмоциональное самочувствие (наличие изменений в психоэмоциональной сфере);

7) SF — социальное функционирование (степень ограничения социальной активности);

8) GH — общее восприятие здоровья (оценка пациентом своего общего состояния здоровья и перспектив на будущее);

9) HC — сравнение самочувствия с предыдущим годом.

Использованы также интегральные точки — средние баллы по сгруппированным составляющим КЖ у каждого пациента: физическому (шкалы 1–3), психическому (шкалы 4–6) и социальному (шкалы 7–8) компонентам, а также общий уровень КЖ.

Величины АД для определения гемодинамического фенотипа по КАСПАД получены при ежедневных самостоятельных измерениях в домашних условиях 1–3 раза в день (не менее 25 величин у каждого за период 2–4 недели) с соблюдением пациентом правил измерения (проводился инструктаж) [18, 19]. Анализировались демографические и клинические данные пациентов, проводимое медикаментозное лечение. Оценка нормальности распределения признаков проводилась по критерию Шапиро — Уилка, для характеристики групп использованы медиана и квартили — Me (Q25–Q75) или среднее и стандартная ошибка ($M \pm m$) в соответствии с характером распределения; для сравнения значений признаков — критерии Стьюдента и Манна — Уитни; для сравнения качественных признаков и относительных величин — χ^2 Пирсона и F-критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе наблюдения преобладали женщины, большинство пациентов имели АГ 2-й и 3-й степени; высокий (3) и очень высокий (4) кардиоваскулярный риск (табл. 1). Медиана возраста пациентов данной группы составила 60,0 (52,0–70,0) года. Статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по рассматриваемым клинико-демографическим признакам не имелось.

Формы ХИБС были представлены стенокардией (в основном 2-го функционального класса (ФК)), нарушениями ритма (главным образом экстрасистолой) и начальными стадиями сердечной недостаточности (в основном 1-го, реже — 2-го ФК). Из сопутствующих патологий чаще всего отмечены первичный остеоартроз и остеохондроз позвоночника без выраженных симптомов в момент исследования (14,8 %), заболевания пищеварительной системы в фазе ремиссии — хронический гастрит, холецистит, стеатоз печени и др. (9,1 %).

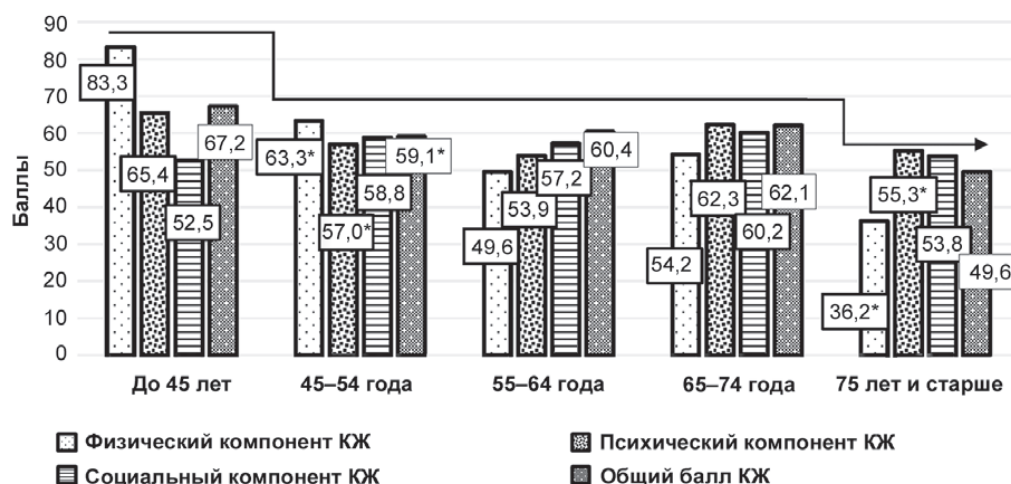


Рисунок 1. Интегральные компоненты качества жизни у пациентов разных возрастных периодов, баллы, Ме

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению с предыдущим возрастным периодом.

Различий КЖ у мужчин и женщин по всем шкалам опросника, включая интегральные показатели, не выявлено, что согласуется со многими литературными данными и может свидетельствовать о большей степени дезадаптации мужчин в повседневной жизни в связи с заболеванием, так как уровень КЖ у практически здоровых мужчин значительно выше, чем у здоровых женщин [8, 22, 23].

Проведено исследование возраста и основных клинических характеристик пациентов, представленных в табл. 1, как возможных факторов влияния на интегральные параметры КЖ. Факторный анализ показал влияние возраста на физический и психический компоненты КЖ: доля влияния — 4,1 % ($F = 5,9$; $p < 0,001$) и 6,8 % ($F = 3,4$; $p = 0,010$)

соответственно. Исследование КЖ пациентов в 10-летних возрастных интервалах выявило его снижение в интервале 45–54 лет, причем у мужчин — с 45 лет (физический компонент и общий балл КЖ), у женщин — с 54–55 лет (физический и психический компоненты, общий уровень КЖ), после чего КЖ оставалось достаточно стабильным до 75-летнего возраста с последующим значимым снижением интегральных физического и психического компонентов, а также общего уровня КЖ (рис. 1). Это означает, что пациенты с АГ, получающие антигипертензивную терапию (АГТ), особенно мужчины, в возрасте 45 лет и старше нуждаются в дополнительном использовании методов улучшения физической и психоэмоциональной составляющих

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики группы наблюдения

Признак	Доля лиц, %	Кол-во, абс.	Признак	Доля лиц, %	Кол-во, абс.
Женщины	73,7	129	Возрастные категории пациентов: до 45 лет	11,4	20
АГ, степень 1	17,7	31	45–54 года	24,0	42
АГ, степень 2	58,3	102	55–64 года	28,6	50
АГ, степень 3	24,0	42	65–74 года	23,4	41
АГ, риск 1	1,1	2	75 лет и старше	12,6	22
АГ, риск 2	20,6	36	Нарушения ритма и проводимости	4,0	7
АГ, риск 3	37,7	66	Избыточная масса тела/ожирение	50,8	89
АГ, риск 4	40,6	71	Инфаркт миокарда в анамнезе	7,4	13
Хронические формы ИБС	41,7	73	Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	2,8	5
в т.ч. стенокардия	20,6	36	Сахарный диабет 2-го типа	5,1	9

здоровья: повышении физической активности, использовании лечебной физкультуры и др., а также различных психотерапевтических способов. Социальный компонент КЖ существенно не страдал у всех возрастных категорий пациентов группы наблюдения, сохраняясь с течением возраста практически на одном уровне.

При увеличении степени АГ (доля влияния фактора на физический компонент — 13,7 %, $F = 6,7$; $p < 0,001$) отмечено снижение КЖ по отдельным шкалам и главным образом относительно АГ 1-й ст.: пациенты с АГ 2-й и 3-й ст. имели значимо более низкие баллы по шкалам физического функционирования (PF), телесной боли (BP) и по интегральному физическому компоненту КЖ, а также шкале общего восприятия здоровья (GH), $p < 0,05$. КЖ пациентов со 2-й и 3-й ст. АГ различалось только по шкале GH. Таким образом, возрастание АД выше 1-й степени сопряжено с ограничениями в выполнении физических нагрузок и низкой самооценкой своего состояния пациентами, что указывает на целесообразность соответствующей коррекции, в частности, с помощью дополнения медикаментозной АГТ немедикаментозными методами воздействия.

Кардиоваскулярный риск в еще большей степени влиял на интегральные составляющие КЖ: физическую (4,8 %; $F = 6,7$; $p < 0,001$), социальную (10,5 %; $F = 2,8$; $p = 0,040$), а также на общий уровень КЖ (7,8 %; $F = 4,4$; $p = 0,005$). Показатели КЖ пациентов с умеренным и высоким кардиоваскулярным риском (риски 2 и 3) не различались между собой статистически значимо, но очень высокий риск (риск 4) резко снижал КЖ пациентов даже по сравнению с риском 3 по всем шкалам физического компонента КЖ (PF, RP, BP), а также общего восприятия здоровья, интегральным физическим, психическим и социальной составляющим и по общему уровню КЖ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наличие ХИБС обнаружило существенное влияние на все интегральные параметры КЖ: общий уровень КЖ — 15,4 % ($F = 8,8$; $p < 0,001$); физиче-

ский компонент — 2,7 % ($F = 11,9$; $p < 0,001$); психический — 6,4 % ($F = 4,9$; $p = 0,003$), социальный — 5,2 % ($F = 2,8$; $p < 0,001$). Сахарный диабет 2-го типа (СД2) существенно влиял только на интегральный физический компонент здоровья — 18,2 % ($F = 4,5$; $p < 0,035$): 39,2 (31,7–52,5) балла у пациентов с СД2 и 59,2 (38,3–80,0) балла у лиц без СД2, $U = 477,0$; $p = 0,043$.

Наиболее важным фактором влияния на все интегральные компоненты КЖ оказалось достижение АДцел, особенно на психическую и социальную составляющую: 14,7 % ($F = 5,8$; $p = 0,017$) и 14,3 % ($F = 6,0$; $p = 0,016$) соответственно. Целевого уровня АД (учитывая преобладающую долю пожилых пациентов в группе наблюдения, за АДцел принято АД менее 140/90 мм рт.ст.) достигли 44,0 % (77 пациентов группы), не достигли 32,6 % (57 чел.), остальные достигли АДцел частично — только по ДАД или по САД.

Интенсивность лечения (количество используемых ЛС) соответствовала тяжести болезни, однако частота достижения АДцел существенно не зависела от нее ($p > 0,05$): 47,3 % пациентов достигли АДцел при монотерапии, 44,8 % — при использовании 2 ЛС, 37,9 % — 3 ЛС, и один из 5 пациентов, получавших 4 ЛС. При этом увеличение количества ЛС до 2 сопровождалось статистически значимым снижением КЖ по сравнению с КЖ пациентов, принимающих одно ЛС, по большинству параметров: PF ($U = 1972,0$; $p = 0,037$), BP ($U = 10,4,0$; $p = 0,001$), GH ($t = 2,4$; $p = 0,015$), по интегральным компонентам — физическому ($U = 1908,5$; $p = 0,019$) и социальному ($U = 1895,0$; $p = 0,016$), а также по общему уровню КЖ ($U = 1923,5$; $p = 0,022$). Однако данный факт может быть обусловлен тем, что монотерапию получали пациенты с более легкой формой заболевания. Дальнейшее увеличение количества ЛС показывало некоторое снижение КЖ, но без статистической значимости ($p > 0,05$). Среди пациентов, не достигших АДцел, значимых различий в КЖ по мере увеличения количества используемых ЛС не было, тогда как у пациентов с достигнутым АДцел при использовании 2 ЛС КЖ было значимо

Таблица 2. Кардиоваскулярный риск и интегральные параметры качества жизни пациентов, баллы; Me (Q25-Q75)

Параметры КЖ	Кардиоваскулярный риск, количество пациентов (n)			Критерий и значимость различий между рисками 3 и 4
	Риск 2 (умеренный), n = 36	Риск 3 (высокий), n = 66	Риск 4 (очень высокий), n = 71	
Физический компонент	68,8 (47,5–86,2)	65,8 (45,0–85,0)	48,3 (28,3–80,0)*	$U = 1587,5$; $p = 0,001$
Психический компонент	63,9 (44,2–73,2)	65,6 (42,9–77,0)	55,9 (35,3–73,0)*	$U = 1862,5$; $p = 0,039$
Социальный компонент	53,8 (46,2–73,1)	59,4 (45,0–71,2)	51,2 (36,2–63,8)*	$U = 1819,0$; $p = 0,024$
Общий уровень КЖ	61,6 (49,0–73,5)	62,6 (46,6–74,8)	48,5 (34,9–68,3)*	$U = 1683,5$; $p = 0,005$

Примечание: * — статистически значимые различия между пациентами высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска ($p < 0,05$). Пациентов с АГ низкого риска (риск 1) в группе наблюдения было только двое.

ниже, чем при монотерапии, по тем же параметрам КЖ, что и в группе в целом, и по социальному параметру SF ($U = 360,5$; $p = 0,031$).

Гемодинамические фенотипы пациентов группы наблюдения распределились следующим образом: Н (гармонический) — 53,1 % (93 чел.), D (дисфункциональный диастолический) — 46,3 % (81 чел.), S (дисфункциональный систолический) — только 1 чел. (0,6 %), поэтому он исключен из дальнейшего анализа.

Лица с фенотипом D имели более высокую степень АГ, чем с фенотипом Н — 2,0 (1,0–2,0) и 2,0 (2,0–3,0) соответственно ($U = 2732$; $p = 0,002$) — и более старший возраст — 62,5 (52,0–72,5) лет и 56,0 (47,0–68,0) года соответственно ($U = 2598$; $p = 0,019$). Средний уровень САД при D составил 141,5 (136,7–154,8) мм рт.ст., при Н — 136,9 (128,1–149,1) мм рт.ст. ($U = 2594$; $p = 0,001$); ДАД — $89,0 \pm 1,0$ мм рт.ст. и $86,30 \pm 0,84$ мм рт.ст. соответственно ($t = 2,18$; $p = 0,029$). Количество пациентов, не достигших АДцел на фоне лечения, среди лиц с фенотипом D было значимо больше, чем среди пациентов с фенотипом Н: 40,7 % (33 чел.) и 25,8 % (24 чел.) соответственно, $\chi^2 = 4,4$; $p = 0,036$. Кроме

того, КЖ пациентов с фенотипом D было более низкого уровня по многим параметрам, чем с фенотипом Н, хотя статистически значимо отличалось только по физической шкале PF — 55,0 (30,0–70,0) и 60,0 (45,0–85,0) балла соответственно ($U = 3101$; $p = 0,047$).

Недостижение АДцел независимо от фенотипа сопровождалось ухудшением КЖ пациентов по подавляющему большинству параметров, включая интегральные, по сравнению с пациентами, достигшими данной цели. При этом у лиц с фенотипом D при недостижении АДцел по сравнению с лицами с данным фенотипом, достигшими цели, КЖ было хуже сразу по большинству шкал (PF, RP, EW, GH, HC), а также по суммарному физическому компоненту и общему уровню КЖ, тогда как у лиц с Н-фенотипом — только по физическим составляющим — PF, RP и по суммарному физическому компоненту (табл. 3). То есть для пациентов с фенотипом D достижение АДцел является особенно важным еще и в плане улучшения КЖ.

Лечение одним и двумя ЛС у пациентов фенотипа Н достоверно чаще сопровождалось достижением АДцел, чем его недостижением ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,014$).

Таблица 3. Качество жизни и достижение целевого АД при лечении пациентов гемодинамических фенотипов Н и D; баллы, Ме (Q25–Q75) или $M \pm t$

КЖ, шкалы	Целевое АД достигнуто			Целевое АД не достигнуто		
	Вся группа	Тип Н	Тип D	Вся группа	Тип Н	Тип D
PF	70,0 (50,0–90,0)	75,0 (45,0–90,0)	67,5 (50,0–85,0)	45,0 (25,0–60,0)**	50,0 (32,5–72,5)*	45,0 (20,0–55,0)*
RP	66,6 (25,0–100,0)	60,0 (25,0–100,0)	70,8 (25,0–100,0)	25,0 (0,0–100,0)**	45,0 (0,0–87,5)	25,0 (0,0–100,0)*
BP	67,5 (55,0–90,0)	67,5 (55,0–87,5)	67,5 (55,0–90,0)	65,0 (45,0–77,5)**	57,5 (45,0–67,5)*	67,5 (45,0–80,0)
RE	66,6 (33,0–100,0)	66,0 (33,3–100,0)	66,0 (33,3–100,0)	66,6 (0,0–100,0)	66,0 (33,0–100,0)	33,3 (0,0–100,0)
EF	$55,00 \pm 2,23$	$54,90 \pm 3,00$	$55,20 \pm 3,36$	$47,60 \pm 2,81^{**}$	$50,80 \pm 3,99$	$45,30 \pm 3,89$
EW	64,0 (52,0–72,0)	64,0 (52,0–72,0)	64,0 (52,0–75,0)	56,0 (44,0–65,0)**	56,0 (48,0–64,5)	52,0 (44,0–68,0)*
SF	62,5 (50,0–87,5)	75,0 (50,0–87,5)	62,5 (62,5–87,5)	62,5 (50,0–87,5)	62,5 (50,0–81,3)	62,5 (50,0–87,5)
GH	$47,10 \pm 2,12$	$46,30 \pm 3,00$	$48,50 \pm 2,88$	$36,50 \pm 2,68$	$39,40 \pm 4,00$	$34,40 \pm 3,61^{*}$
HC	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (50,0–50,0)	50,0 (0,0–50,0)**	50,0 (25,0–50,0)	50,0 (0,0–50,0)*
Физич. комп.	66,7 (46,7–86,7)	66,7 (45,8–88,3)	65,8 (46,7–85,0)	45,8 (30,8–70,8)**	46,3 (31,7–75,8)*	45,8 (28,3–68,3)*
Психич. комп.	62,9 (48,3–75,0)	62,9 (48,4–77,7)	63,6 (49,1–71,3)	54,7 (35,7–68,0)**	59,1 (41,5–70,3)	44,1 (32,3–68,0)
Соц. комп.	58,8 (47,5–72,5)	61,3 (47,5–73,8)	57,6 (47,5–72,5)	50,0 (36,3–63,8)**	51,3 (43,8–64,4)	50,0 (32,5–63,8)
Общий уровень КЖ	62,8 (48,5–76,4)	62,8 (48,5–76,5)	61,3 (48,3–74,9)	48,3 (37,4–65,8)**	51,4 (42,7–70,4)	46,3 (35,9–64,8)*

Примечания: * — различия КЖ пациентов между достигшими и не достигшими АДцел в одноименном фенотипе, $p < 0,05$; ** — различия между достигшими и не достигшими АДцел в группе в целом, $p < 0,05$.

и $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,047$ соответственно), тогда как при D-фенотипе частота достижения и недостижения АДцел была практически одинаково низкой независимо от количества ЛС. При этом у пациентов с фенотипом D увеличение количества принимаемых ЛС до 2 сопровождалось статистически значимым снижением КЖ по большинству параметров: ВР ($U = 258,5$; $p = 0,001$), по интегральному физическому компоненту ($U = 313,5$; $p = 0,013$) и по общему уровню КЖ ($U = 336,0$; $p = 0,029$). У пациентов с фенотипом Н статистически значимых различий при использовании одного и двух ЛС не было вовсе. Использование 3–4 ЛС не сопровождалось дальнейшим снижением КЖ как в группе в целом, так и отдельно в фенотипах D и Н.

Таким образом, добавление 2-й «пилюли» пациенту с фенотипом D негативно сказывается на его КЖ. Это показывает целесообразность применения у данной категории лиц комбинированных ЛС, что приветствуется современными рекомендациями по АГ и оправдано не только с патогенетических позиций [1, 2], но и с позиций уменьшения негативного влияния лечения на КЖ.

Среди факторов, значимо влияющих на интегральные показатели КЖ, кроме рассмотренных выше, оказалось использование в АГ препаратов из группы ИАПФ (монотерапия или комбинации — 42 пациента), особенно на таких компонентах КЖ, как психический (доля влияния — 16,3 %; $F = 5,1$; $p = 0,025$) и социальный (14,2 %; $F = 6,1$; $p = 0,015$). Причем эта связь с КЖ оказалась отрицательной (табл. 4). Данное обстоятельство, возможно, обусловлено не столько непосредственным негативным влиянием ЛС, сколько клиническими особенностями получавших их пациентов, т.е. более тяжелыми формами заболевания, но статистически этот факт не вызывает сомнения.

Пациенты, получавшие БКК (монотерапия или комбинации), тоже имели более низкие показатели КЖ по сравнению с лицами, не получавшими ЛС данной группы, но только по интегральному физическому компоненту — 40,8 (30,8–69,2) и 64,2 (41,7–81,7) балла соответственно, $U = 1995,5$; $p = 0,019$. Использование ББ и Диур не показало их значимого влияния на КЖ.

Ранее нами показано (267 пациентов с АГ), что в плане достижения АДцел у лиц с фенотипом D использование любой группы препаратов статистически значимо реже приводит к достижению АДцел, чем у пациентов с фенотипом Н (для ИАПФ, ББ, Диур $p < 0,05$), особенно при наличии ХИБС. При D несколько лучше выглядели ББ (45,2 % достижения АДцел среди всех пациентов с этим типом), особенно у лиц с АГ без ХИБС (57,9 % достижения АДцел), но без статистически значимой разницы с другими группами средств, $p > 0,05$. Наличие ХИБС у пациентов гемодинамического типа D значительно снижает частоту достижения АДцел, которая коле-

блется при использовании разных групп препаратов лишь от 22,7 (БКК) до 30,2–30,4 % (ИАПФ и ББ). При фенотипе Н у пациентов с наличием ХИБС эффективность достижения АДцел при использовании любых препаратов также была меньше, чем при отсутствии ХИБС. Однако ББ и диуретики выглядели предпочтительнее: 57,5 и 53,2 % достигших АДцел соответственно. Среди пациентов с фенотипом Н с АГ без ХИБС наилучшую частоту достижения АДцел продемонстрировали ББ — 75,7 % (28 чел.) и БКК — 72,7 % (8 чел.). То есть для достижения АДцел у пациентов с фенотипом Н (независимо от наличия ХИБС) предпочтительнее выглядели средства из групп ИАПФ и ББ, а также БКК при АГ без ХИБС [20].

Таким образом, ИАПФ и БКК, показавшие эффективность в плане достижения АДцел, причем преимущественно у пациентов с фенотипом Н, оказались не самыми лучшими в плане влияния на КЖ (табл. 4). Это означает, что применение в АГ препаратов ИАПФ и БКК, признанных наиболее эффективными современными средствами контроля АГ, нуждается в учете гемодинамического фенотипа и оценке КЖ пациентов, а также в коррекции последнего при необходимости, прежде всего немедикаментозными методами.

Для оценки эффективности лечения по совокупности достижения двух целей — АДцел и приемлемого уровня КЖ — были определены границы приемлемого и низкого уровней КЖ с помощью ROC-анализа. Получены точки разделения интегральных параметров КЖ, где за основу разделения взят критерий достижения АДцел при лечении. Статистические характеристики разделения оказались лучшими для показателя «общий уровень КЖ»: чувствительность — 63,6 %, специфичность — 63,2 %; $AUC \pm SE = 0,650 \pm 0,047$, $p = 0,016$; точка разделения — 58,2 балла [23]. Поэтому в дальнейшем исследовании за приемлемый общий уровень КЖ было принято 60 баллов и более (округление точки разделения).

Из общей группы наблюдения были выделены пациенты с желаемым эффектом лечения — достигнутым АДцел (по САД/ДАД менее 140/90 мм рт.ст.) при общем уровне КЖ 60 и более баллов (подгруппа А, 42 чел.) и пациенты с неэффективным лечением — с недостигнутым АДцел и низким общим уровнем КЖ — менее 60 баллов (подгруппа Б, 30 чел.). Из этих 72 пациентов 35 имели фенотип D и 37 — фенотип Н. Среди пациентов с фенотипом Н было статистически значимо больше лиц, имевших хороший комплексный эффект лечения (А), чем при фенотипе D: 70,3 (95% ДИ 55,6–85,0 %) и 45,7 % (95% ДИ 29,2–62,2 %) соответственно, $\chi^2 = 4,5$; $p = 0,035$.

Пациенты подгрупп А и Б с высокой статистической значимостью различались по возрасту, величине АД и по всем интегральным характеристикам КЖ: лица с хорошим эффектом лечения

Таблица 4. Интегральные компоненты КЖ пациентов в зависимости от использования ИАПФ (монотерапия и в комбинациях) или неиспользования этой группы ЛС, Ме (Q25-Q75)

Компонент КЖ	Получавшие ИАПФ, баллы	Не получавшие ИАПФ, баллы	U	p
Физический	54,2 (31,7–75,8)	75,8 (50,8–87,5)	1596,0	0,004
Психический	59,7 (36,7–73,0)	67,0 (53,5–79,3)	1763,0	0,027
Социальный	53,8 (38,8–66,3)	65,0 (48,8–73,8)	1680,5	0,011
Общий уровень КЖ	55,0 (39,7–71,5)	70,3 (53,2–78,3)	1577,0	0,004

Таблица 5. Основные различающиеся характеристики пациентов с разным эффектом лечения (подгруппы А и Б) и с фенотипами Н и D, Ме (Q25-Q75)

Признак	Подгруппа		Различия А и Б	Фенотип		Различия фенотипов
	А, n = 42	Б, n = 30		Н, n = 37	Д, n = 35	
Возраст, лет	54 (46–66)	62 (54–76)	U = 394,0; p = 0,007	55 (47–65)	62 (52–71)	p > 0,05
САД, мм рт.ст.	130 (126–135)	153 (146–163)	U = 0,0; p < 0,001	133 (128–142)	141 (134–160)	U = 412,0; p = 0,008
ДАД, мм рт.ст.	82 (79–84)	95 (93–99)	U = 0,0; p < 0,001	83 (81–92)	92 (81–96)	U = 507,0; p = 0,032
Физический компонент, балл	85 (75–92)	31 (18–39)	U = 7,0; p < 0,001	76 (39–89)	48 (28–83)	U = 466,0; p = 0,041
Психический компонент, балл	73 (65–82)	36 (26–44)	U = 67,0; p < 0,001	66 (49–75)	52 (32–69)	U = 457,0; p = 0,032
Социальный компонент, балл	72 (63–78)	38 (25–49)	U = 61,5; p < 0,001	65 (49–75)	54(35–73)	p > 0,05
Общий уровень КЖ, балл	75 (68–81)	38 (26–46)	U = 0,0; p < 0,001	70 (49–77)	48 (35–74)	U = 441,0; p = 0,020

Таблица 6. Распределение пациентов по эффективности лечения (подгруппы А и Б) в зависимости от использования (+) или неиспользования (–) основных групп лекарственных средств (монотерапия и в комбинациях) при фенотипах Н и D, доля лиц, % (абс.)

Группа ЛС, (+), (–)	Фенотип Н			Фенотип D		
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Различия между (+) и (–)	Подгруппа А	Подгруппа Б	Различия между (+) и (–)
ИАПФ (+)	58,3 (14)	41,7 (10)	F = 0,1; p = 0,032	43,8 (14)	56,2 (18)	p > 0,05
ИАПФ (–)	92,3 (12)	(1)		(2)	(1)	
ББ (+)	78,6 (11)	21,4 (3)	p > 0,05	50,0 (5)	50,0 (5)	p > 0,05
ББ (–)	65,2 (15)	34,8 (8)		44,0 (11)	56,0 (14)	
БКК (+)	(5)	(4)	p > 0,05	(1)	(8)	F = 0,2; p = 0,018
БКК (–)	(2)	(7)		57,7 (15)	42,3 (4)	
Диур (+)	64,3 (9)	35,7 (5)	p > 0,05	(3)	70,0 (7)	p > 0,05
Диур (–)	73,9 (17)	26,18 (6)		52,0 (13)	48,0 (12)	

(А) були моложе, мали нормальне АД і більше високе КЖ. При цьому пацієнти з фенотипом Н мали значимо кращі показники АД і КЖ по порівнянню з фенотипом D, крім соціального компонента, і ці розбіжності не обумовлені віком (розбіжності в віці були незначимими) (табл. 5).

Суттєвний вплив на досягнення бажаного ефекту лікування (А) показало наявність ХИБС у пацієнтів (від'ємний), а також фенотип. Так, частота пацієнтів з ХИБС серед осіб з фенотипами Н і D була порівнянна: 70,3 (26 осіб.) і 62,8 % (22 осіб.) відповідно, $p > 0,05$, але серед пацієнтів з фенотипом Н без ХИБС в підгрупу А увійшло значно більше осіб, ніж з фенотипом D — 84,6 (22 осіб.) і 59,1 % (13 осіб.) відповідно, $\chi^2 = 3,9$; $p = 0,047$. При наявності ХИБС такий ефект досягнутий суттєво рідше і без значимих розбіжностей між фенотипами — 36,4 % (4 осіб.) при Н, 23,1 % (3 осіб.) при D, $p > 0,05$. Тобто приєднання ХИБС до АГ у пацієнтів з фенотипом Н викликає більш сильне від'ємне вплив на їх КЖ, ніж у пацієнтів з фенотипом D.

Дослідження частоти досягнення бажаного ефекту лікування у пацієнтів з фенотипами Н і D в залежності від таких клінічних характеристик, як інфаркт міокарда і ОНМК в анамнезі, наявність порушень ритму і СД2, не виявило статистично значимих розбіжностей ($p > 0,05$).

Серед пацієнтів підгрупи А більшість отримували одне ЛС (64,3 % — 27 осіб.), тоді як в підгрупі Б — два (33,3 % — 10 осіб.). Незалежно від кількості використовуваних ЛС розбіжності в КЖ і величині АД були тільки між підгрупами А і Б, тобто визначалися саме комплексним ефектом лікування.

Проведений аналіз сукупної ефективності терапії (попаданість в підгрупу А або Б) в залежності від включення і виключення в медикаментозне лікування ЛС різних основних груп показав наступне. Серед пацієнтів, не отримували ІАПФ (незалежно від гемодинамічного фенотипа), більшість були в підгрупі А (ефективне лікування) — 87,5 % (95% ДІ 50,9–94,5 %), тоді як серед отримували ці препарати ЛС — 50,0 % (95% ДІ 36,9–63,1 %), $p = 0,006$. Аналогічно виглядала група БКК: використання даної групи ЛС дало більше кількість пацієнтів з хорошим ефектом лікування, ніж їх використання — 66,7 % (95% ДІ 54,1–79,3 %) і 33,3 % (95% ДІ 11,5–55,1 %) відповідно, $p = 0,013$. Для інших груп ЛС (ББ і Діур) значимих розбіжностей в досягненні бажаної ефективності лікування в залежності від їх застосування не отримано.

Порівняння частоти досягнення бажаного комплексного ефекту лікування при використанні різних груп ЛС в залежності від фенотипа не виявило значимої різниці. Однак у пацієн-

тов з фенотипом Н призначення ІАПФ значно рідше приводило до бажаного терапевтичного ефекту, ніж використання цієї групи ЛС, тоді як при фенотипі D розбіжності при використанні і використанні ІАПФ не були значимими. Але серед пацієнтів з фенотипом D використання БКК дало меншу частку осіб з бажаним ефектом лікування, ніж їх використання (табл. 6).

Ці дані дозволяють передбачити, що при фенотипі Н для досягнення бажаного комплексного ефекту лікування препарати ІАПФ менш корисні (ввиду їх негативного впливу на КЖ), ніж використання інших груп ЛС. Тому їх застосування робить бажаним доповнення проводимої терапії різними методами, що дозволяють покращити КЖ. Але БКК виявилися найбільш ефективними для досягнення АДцел у пацієнтів з фенотипом Н без ХИБС, як відзначалося нами раніше [20].

В відношенні фенотипа D найменш корисними для досягнення бажаного ефекту лікування показали себе БКК. Отримані результати узгоджуються з його фізіологічною сутністю як фенотипа, сопряженого з підвищеною судинною жорсткістю, централізацією управління ритмом серця і надмірним впливом симпатического відділу вегетативної нервової системи. Тому БКК, розширюючи артеріальні судини, підвищують їх жорсткість, і сприяють активації симпатических впливів, виглядають менш бажаними для цієї категорії осіб, і їх застосування також повинно коректуватися комплексною реабілітацією пацієнтів і використанням комбінованих ЛС.

ББ і Діур були найбільш нейтральними в плані можливого негативного впливу на комплексний ефект лікування при обох фенотипах.

Отримані результати ввиду нечисленності порівнюваних категорій пацієнтів (груп, підгруп, фенотипів і др.) поки слід оцінювати як пілотні, що потребують подальших досліджень на значно більших вибірках. Тем не менше вони показують, що визначення гемодинамічного фенотипа може бути перспективним для диференційованого підходу до вибору медикаментозної терапії. А оскільки при D-фенотипі АДцел досягається достовірно рідше, незалежно від використаних ЛС і їх кількості, і КЖ таких пацієнтів гірше, їм потрібні додаткові методи впливу на фізичну і психічну складові здоров'я, а також на судинну жорсткість.

У частині пацієнтів, незалежно від фенотипа, на фоні АГТ може спостерігатися низький загальний рівень КЖ, незважаючи на досягнення АДцел, що може бути скоректовано шляхом застосування комплексної реабілітаційної програми, включаючи немедикаментозні (психотерапевти-

ческие, физические и др.). Это тем более важно, что связь между достижением АДцел и КЖ является двухсторонней. Поэтому для прогнозирования низкого уровня КЖ у пациентов с достигнутым АДцел был проведен статистический анализ основных клинично-демографических факторов и общего уровня КЖ, построены 9 моделей, из которых одна (на основе 5 факторов — возраст, количество принимаемых ЛС, наличие ХИБС, аритмии и ОНМК в анамнезе) наиболее полно предсказала низкий уровень КЖ с высокой статистической значимостью: $\chi^2 = 22,3$, $p < 0,001$. Для оценки вероятности низкого уровня КЖ у пациента с достигнутым АДцел необходимо рассчитать критерий z по полученной формуле:

$$z = -2,005 + 0,016 \cdot \text{возраст} + 0,377 \cdot \text{количество принимаемых ЛС} + 0,470 \cdot \text{ХИБС} + 0,698 \cdot \text{аритмия} - 1,19 \cdot \text{ОНМК в анамнезе}$$

и подставить значение z в уравнение логистической регрессии:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z},$$

где p — значение вероятности, e — натуральный логарифм, z — рассчитанное значение критерия.

Полученная модель правильно предсказывала вероятность низкого общего уровня КЖ в 75,6 % случаев, что позволяет использовать ее в клинической практике.

Таким образом, анализ клинических и демографических факторов в отношении их влияния на КЖ и достижение АДцел, в том числе в зависимости от гемодинамического типа по КАСПАД, позволяет сделать следующее **заключение**.

У пациентов с АГ на фоне длительной амбулаторной терапии прослеживается значимое ухудшение КЖ по мере увеличения возраста — после 45 лет у мужчин и после 54 лет у женщин (сначала в физической, а затем и в психоэмоциональной сфере), что приводит к снижению общего уровня КЖ и указывает на целесообразность коррекции лечения с целью улучшения физической и психоэмоциональной составляющих здоровья, начиная с этих возрастных периодов.

КЖ пациентов с АГ снижается при увеличении степени АГ (выше 1-й) и кардиоваскулярного риска, особенно при сочетании АГ с ХИБС. При этом в первую очередь страдает физическая составляющая КЖ и его общий уровень, что указывает на необходимость физической реабилитации таких пациентов.

Одним из самых важных факторов, положительно влияющих на КЖ пациентов, является снижение АД: КЖ пациентов, не достигших целевого уровня АД, статистически значимо ниже по подавляющему большинству шкал и интегральных показателей КЖ, чем у достигших его лиц. При этом увеличение интенсивности медикаментозной терапии (коли-

чества ЛС) у лиц, достигших АДцел, сопряжено со снижением КЖ.

Эти же факторы — возраст, степень и риск АГ, наличие ХИБС — определяют эффективность лечения относительно достижения АДцел.

Пациенты с АГ, имеющие дисфункциональный гемодинамический фенотип D, статистически значимо реже достигают АДцел при лечении, чем пациенты с фенотипом H, причем независимо от количества используемых ЛС и их фармакологической группы, а также имеют более низкое КЖ, еще более существенно снижающееся при интенсификации медикаментозной терапии (увеличении количества «пилюль») по большинству шкал опросника (PF, RP, EW, GH, HC), а также по суммарному физическому компоненту и по общему уровню КЖ. У пациентов с фенотипом H интенсификация лечения, начиная с 2 ЛС, отрицательно сказывалась только на физической составляющей КЖ. Такое влияние на КЖ количества принимаемых лекарств является дополнительным аргументом в пользу применения в АГТ комбинированных ЛС.

Препараты из групп ИАПФ и БКК, показавшие себя эффективными средствами достижения АДцел (главным образом у пациентов с фенотипом H), имеют негативное влияние на КЖ в зависимости от гемодинамического фенотипа: ИАПФ — при H, БКК — при D. Это указывает на необходимость дифференцированной коррекции лечения при назначении этих ЛС путем использования комплекса реабилитационных мер влияния на компоненты КЖ (физический, психоэмоциональный) у таких пациентов, в том числе для улучшения субъективного восприятия своего здоровья. Показанная в данной работе потенциальная возможность персонализированного подхода к лечению пациентов с АГ в зависимости от гемодинамического фенотипа, в том числе подбора групп ЛС для получения желаемого комплексного эффекта лечения, нуждается в дальнейших исследованиях с использованием больших массивов наблюдения.

Предложенная статистическая модель прогноза низкого общего уровня КЖ у пациентов с достигнутым АДцел может применяться в амбулаторной практике для отбора пациентов, нуждающихся в комплексной реабилитации с использованием в первую очередь психотерапевтических и других немедикаментозных методов.

Выводы

1. В амбулаторной практике при длительной медикаментозной терапии пациентов с АГ целесообразно оценивать эффективность лечения комплексно — как достижение АДцел при приемлемом общем уровне КЖ, который соответствует 60 и более баллов (по RAND-36).

2. При назначении лечения необходимо учитывать гемодинамический фенотип, определяемый методом КАСПАД по индивидуальным величинам

АД пациента в интервале времени, позволяющий в определенной степени предвидеть эффективность медикаментозного лечения и необходимость его коррекции. Так, пациенты с АГ, имеющие дисфункциональный гемодинамический фенотип D, реже достигают АДцел при лечении, чем пациенты с фенотипом H ($p < 0,05$), независимо от количества используемых ЛС и их фармакологической группы, а также имеют более низкое КЖ, еще более существенно снижающееся при интенсификации медикаментозной терапии.

3. Пациенты с фенотипом D, независимо от возраста и клинических характеристик, изначально нуждаются не только в медикаментозной АГТ, но и в комплексной реабилитации, включающей немедикаментозные методы лечения (физиотерапия, лечебная физкультура, психотерапия и др.), а также адьювантные ЛС (влияющие на сосудистую жесткость, психоэмоциональное состояние, антиоксидантные и др.).

4. При фенотипе H комплексная реабилитация нужна при низком КЖ пациента (или прогнозируемом низком КЖ) и недостигнутом АДцел, несмотря на назначение адекватного медикаментозного лечения и соблюдение пациентом врачебных рекомендаций.

5. Разработана статистическая модель определения вероятности низкого общего уровня КЖ у пациентов с достигнутым АДцел на основе пяти клинико-демографических факторов, позволяющая выявлять лиц, нуждающихся в комплексной реабилитации, для улучшения субъективного восприятия своего здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Информация о вкладе каждого автора: Хурса Р.В. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материалов, написание текста, анализ полученных данных, формулировка выводов; Месникова И.Л. — сбор и обработка материалов, участие в анализе полученных данных и в формулировке выводов; Павлович Т.П. — статистическая обработка материалов, участие в анализе полученных данных и в формулировке выводов.

Список литературы

1. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 June. Vol. 71. Issue 6. P. e13-e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. 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 and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018. № 36(10). P. 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

3. The WHOQOL Group The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.* 1995. Vol. 41. P. 1403-1409.

4. The WHOQOL Group. What Quality of Life. *World Health Forum*. 1996. Vol. 17. № 4. P. 354-356.

5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиагруп, 2007. 320 с.

6. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия. Кардиология (Национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 382-398.

7. Нечаева Г.И., Терещенко Ю.В., Логинов Л.Е., Шупина М.И. Опыт применения амлодипина у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией. *Лечащий врач*. 2010. № 2. С. 18-23.

8. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова и др. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России — есть ли связь со статусом лечения? (По данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2016. Т. 21. № 9. С. 7-13.

9. Козловский В.И., Симанович А.В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени. Обзор литературы и собственные данные. *Вестник ВГМУ*. 2014. Т. 13. № 2. С. 6-16.

10. Радченко Г.Д., Марцовенко И.М., Сиренко Ю.М. Качество жизни пациентов с артериальной гипертензией на амбулаторно-поликлиническом этапе (результаты 6-месячного исследования). *Артериальная гипертензия*. 2012. № 2(22). С. 59-72.

11. Глезер М.Г., Выгодин В.А., Авакян А.А., Прокофьева Е.Б. Результаты российской программы ЭКСПЕРТ (постмаркетинговое наблюдение за эффективностью и влиянием препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике). *Кардиология*. 2014. Т. 54. № 3. С. 15-22.

12. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Молчанова О.В., Деев А.Д. Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией. *CardioComa-тика*. 2017. № 2. С. 5-10.

13. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013. № 6. С. 25-34.

14. Elperin D.T., Pelter M.A., Deamer R.L. et al. A Large Cohort study evaluating Risk factors Associated With Uncontrolled Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2014. № 16. P. 149-54.

15. Мусеев В.С. Лекарство и качество жизни. *Клин. фарм. тер.* 1993. № 1. С. 33-35.

16. Leonetti G., Gomerio G., Ciispidi C. et al. Evaluating quality of life in hypertensive patient. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994. 23(suppl. 5). P. 113-117.

17. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции. Рациональная фармакология и терапия в кардиологии, 2019. № 15(1). С. 105–114. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114.

18. Метод определения гемодинамического фенотипа: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018, регистр № 171-1218. Авт.: Р.В. Хурса, И.Л. Месникова, Н.М. Еремина, М.В. Войтикова; учреждения-разработчики: УО «БГМУ», институт физики им. Б.И. Степанова НАН Беларуси. Минск, 2018. 13 с. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/page/8/4184/>; Минск: БГМУ, 2019. 13 с.

19. Хурса Р.В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике. Медицинские новости. 2013. № 4. С. 13–19; Артериальная гипертензия. 2014. № 5(37). С. 21–28.

20. Хурса Р.В., Месникова И.Л. Артериальная гипертензия: гемодинамический фенотип и эффективность амбула-

торного медикаментозного лечения. Медицинские новости. 2020. № 2. С. 51–57.

21. Месникова И.Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации. Минск: Бел. гос. мед. ун-т, 2005. 20 с.

22. Алифер О.А. Изменения показателей качества жизни в зависимости от степени артериальной гипертензии в гендерном аспекте. Украинский терапевтический журнал. 2017. № 4(55). С. 46–52.

23. Хурса Р.В., Месникова И.Л., Павлович Т.П. Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией: клинко-демографические параллели. Кардиология в Беларуси. 2018. Т 10. № 4. С. 477–491.

Получено/Received 18.10.2020

Рецензировано/Revised 29.10.2020

Принято в печать/Accepted 06.11.2020 ■

Хурса Р.В., Месникова И.Л., Павлович Т.П.

ЗО «Білоруський державний медичний університет», м. Мінськ, Білорусь

Ефективність амбулаторного лікування артеріальної гіпертензії через призму якості життя та гемодинамічний фенотип пацієнтів

Резюме. Актуальність. Ефективність амбулаторного лікування артеріальної гіпертензії (АГ) як сукупний результат — досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТціл) і прийнятний рівень якості життя (ЯЖ) пацієнтів, а також вплив на нього гемодинамічного фенотипу, що визначається оригінальним методом кількісного аналізу зв'язків параметрів артеріального тиску (КАЗПАТ), не досліджені, що стало метою даної роботи. **Матеріали та методи.** Обстежено 175 амбулаторних пацієнтів з АГ, середній вік 60,0 (52,0–70,0) року, які отримували тривалу (3–12 років) стандартну терапію антигіпертензивними препаратами з основних груп лікарських засобів (ЛЗ). Оцінювалася ЯЖ за російськомовною версією опитувальника RAND-36; для визначення гемодинамічного фенотипу за КАЗПАТ використані індивідуальні низки величин АТ (не менше ніж 25), отримані при щоденних домашніх вимірах за 2–4 тижні; проведений статистичний аналіз клінічних і демографічних ознак, їх зв'язків з ЯЖ і фенотипами. **Результати.** Значуще погіршення ЯЖ (фізичний компонент і загальний рівень) відзначено зі збільшенням віку, ступеня і кардіоваскулярного ризику АГ, особливо за наявності хронічних форм ішемічної хвороби серця. ЯЖ у пацієнтів, які не досягли АТціл, значуще нижча за більшістю параметрів, ніж у тих, які його досягли. Збільшення кількості прийнятих ЛЗ

пов'язане зі зниженням ЯЖ у осіб, які досягли АТціл. Пацієнти з гемодинамічним фенотипом D, незалежно від фармакологічної групи прийнятих ЛЗ та їх кількості, значуще рідше досягають АТціл порівняно з особами з фенотипом H, а також мають більш низьку ЯЖ, яка ще більше знижується при інтенсифікації медикаментозної терапії. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокатори кальцієвих каналів (БКК) були ефективні для досягнення АТціл, в основному в пацієнтів з фенотипом H, але негативно впливали на ЯЖ: ІАПФ — при фенотипі H, БКК — при D. Бета-адреноблокатори та діуретики істотно не впливали на ЯЖ. Запропонована статистична модель прогнозу низького загального рівня ЯЖ у пацієнтів з досягнутим АТціл на основі 5 клініко-демографічних чинників. **Висновки.** Ефективність лікування АГ доцільно оцінювати за сукупністю досягнення АТціл і загального рівня ЯЖ не менше ніж 60 балів (за RAND-36). При призначенні лікування слід враховувати гемодинамічний фенотип: медикаментозну терапію всіх пацієнтів з фенотипом D, а також осіб з фенотипом H при низькій ЯЖ і недосягнутому АТціл необхідно доповнювати комплексною реабілітацією з використанням немедикаментозних методів.

Ключові слова: артеріальний тиск; лінійна регресія; гемодинамічний фенотип; якість життя

R.V. Khursa, I.L. Mesnikova, T.P. Pavlovich

El "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

The efficacy of outpatient treatment of arterial hypertension through the prism of quality of life and the hemodynamic phenotype of patients

Abstract. Background. To investigate the efficacy of the outpatient treatment of hypertension as a cumulative result — the achievement of target blood pressure (BPT) level with an acceptable quality of life (QoL), as well as the impact on it of the hemodynamic phenotype of the patients, determined by the original method of quantitative analysis of relationships

of blood pressure parameters (QARBPP), was the objective of this study. **Materials and methods.** A total of 175 hypertensive outpatients aged 60.0 (52.0–70.0) years receiving long-term (3–12 years) standard therapy with antihypertensives from the main recommended groups of drugs were examined. QoL was assessed on the Russian version of the RAND-36 question-

naire, validated and adapted to the Belarus; the hemodynamic phenotype by QARBPP was determined using individual series of BP values (25 and more) obtained with daily home measurements during 2–4 weeks; a statistical analysis of clinical and demographic features and their relationship with QoL and phenotypes was carried out. **Results.** A significant deterioration in QoL (the physical component and the overall level) was observed with an increase in age, degree and cardiovascular risk of hypertension, especially in the chronic forms of coronary heart disease. The QoL of patients who did not achieve BPt was significantly lower by most parameters than in those who achieved it. An increase in the number of drugs taken is associated with a decrease in QoL of people who have reached BPt. Patients with hemodynamic phenotype D significantly less often achieved BPt, regardless of the pharmacological group of drugs taken and their quantity, compared to those with phenotype H, and they had a lower QoL, which decreases yet more with intensification of drug therapy. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and calcium channel

blockers (CCB) were effective for achieving BPt (mainly in patients with phenotype H), but they had negative affect on the QoL: ACEI — with phenotype H, CCB — with D one. Beta-blockers and diuretics did not significantly affect QoL. A statistical model based on 5 clinical and demographic factors has been proposed for predicting a low overall level of QoL in patients with achieved BPt, which helped identify individuals who need to improve the subjective perception of their health through comprehensive rehabilitation. **Conclusions.** The efficacy of antihypertensive therapy should be assessed based on the achievement of BPt and the overall QoL level of at least 60 points (according to RAND-36). When prescribing treatment, the hemodynamic phenotype should be taken into account: drug therapy for all patients with phenotype D, as well as for those with phenotype H with low QoL and unreachd BPt must be supplemented with comprehensive rehabilitation using non-drug methods.

Keywords: blood pressure; linear regression; hemodynamic phenotype; quality of life

Уже в Україні

НОВІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

Севікар НСТ та Олметек Плюс

Оригінальні комбінації з потужним блокатором РАС
олмесартаном, які підкорюють гіпертензію!



✓ 9 з 10 пацієнтів з помірною та важкою гіпертензією, які отримують
Севікар НСТ, досягають цільового АТ!¹

✓ Олметек Плюс перевершує за ефективністю інші комбінації БРА з ГХТЗ²

1. Weir et al. J Clin Hypertens 2011;13:404-12. 2. Ram S, Venketa C., J Clin Hypertens 2004; 6: 569-577

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СЕВІКАР НСТ. **Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл; амлодіпину бесилат; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксоміл 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг; або олмесартану медоксоміл 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Олмесартану медоксоміл, амлодіпін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09DX03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. Підвищена чутливість до активних речовин, до похідних дигідропіридину або до сульфаніламідних речовин (оскільки гідрохлоротіазид є сульфаніламідним препаратом) або до будь-якої з допоміжних речовин. Тяжкі порушення функції нирок. Стьжка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчних проток. II та III триместр вагітності. Сумісне застосування препарату Севікар НСТ і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Через вміст у препараті амлодіпину як діючої речовини Севікар НСТ протипоказаний пацієнтам з: шоком (у тому числі кардіогенним шоком); тяжкою гіпотензією; порушенням відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Таблетки препарату Севікар НСТ приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Таблетку слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад, стаканом води). Таблетку не слід розжовувати. Препарат потрібно приймати кожного дня в один і той самий час. **Побічні реакції.** Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дайчі Санкіо Юроуп ГмБХ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Лутпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ОЛМЕТЕК ПЛЮС. **Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксоміл 20 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксоміл 40 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A08. **Показання.** Есенціальна гіпертензія. Комбінований препарат Олметек Плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стьжка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Олметек Плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). **Спосіб застосування та дози.** Таблетки препарату Олметек Плюс приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %). **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дайчі Санкіо Юроуп ГмБХ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Лутпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.

Інформація призначена для медичних установ та лікарів, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я

Сучасна стратегія антигіпертензивної терапії: курс на фіксовані комбінації

3–5 листопада 2020 року в м. Одесі відбулася щорічна науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні», у рамках якої був проведений сателітний симпозіум із сучасної стратегії антигіпертензивної терапії з фокусом на фіксовані комбінації.

Доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко, завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ, Україна), розпочинаючи свою доповідь, підкреслив, що метою терапії при артеріальній гіпертензії (АГ) є зменшення серцево-судинного ризику за рахунок зниження артеріального тиску в пацієнта. Незважаючи на успіхи в антигіпертензивному лікуванні, у реальній практиці контроль артеріального тиску (АТ) залишається далеко не досконалим. Результати великих досліджень і метааналізів показують, що саме зниження АТ призводить до зниження серцево-судинної захворюваності й смертності. Важливим є зниження АТ, а не клас препарату, що використовується для його зниження.

Рекомендації сформуливали різні стратегії для початку й посилення антигіпертензивної терапії з метою покращання контролю АТ. У попередні роки основна увага приділялася початковому застосуванню різних типів монотерапії, збільшенню її дози або заміні на іншу монотерапію. Проте збільшення дози монотерапії призводить до незначного додаткового зниження АТ і може збільшити ризик побічних ефектів, а заміна однієї монотерапії на іншу негативно впливає на прихильність хворих до лікування, потребує багато часу й часто буває неефективною. Отже, у більшості пацієнтів монотерапія є недостатньою. Рівень АТ — мультирегульована змінна, що залежить від багатьох компенсаторних шляхів. Отже, у більшості хворих на АГ для зниження АТ необхідні комбінації ліків, що працюють за допомогою різних механізмів.

На підставі результатів рандомізованих контрольованих досліджень і недавніх метааналізів, а також даних щодо антигіпертензивної ефективності всі п'ять основних класів лікарських засобів у принципі можуть комбінуватися один з одним, крім інгібіторів АПФ і БРА, при одночасному застосуванні яких не було додаткової користі, але збільшувалася частота побічних ефектів, отже, воно не заохочуєть-

ся. З наведених вище міркувань можна стверджувати, що найбільш ефективною доказовою стратегією терапії для покращання контролю АТ є така: 1) заохочується застосування комбінованого лікування в більшості пацієнтів, особливо в контексті більш низьких цільових рівнів АТ; 2) щоб покращити прихильність до лікування, дозволяється застосовувати терапію фіксованою комбінацією в одній таблетці для більшості пацієнтів; і 3) рекомендується застосовувати як початкову терапію для всіх пацієнтів такий алгоритм лікування, який є простим і прагматичним: прийом фіксованої комбінації в одній таблетці, крім тих пацієнтів, у кого рівень АТ знаходиться у високому нормальному діапазоні, і хворих похилого віку зі старечою астеною.

Європейська настанова з АГ рекомендує, щоб стартове лікування АГ засновувалося на комбінації інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора ангіотензинових рецепторів (БРА) з антагоністом кальцію (АК) і/або тіазидом/тіазидоподібним діуретиком (ТД) (рис. 1). У даний час такі комбінації широко доступні в одній таблетці в цілій низці доз, що полегшує підтримання спрощеного режиму лікування, гнучке призначення й посилення терапії з нижчих і більших доз. Комбінована терапія, що включає ІАПФ або БРА як з АК, так і з тіазидом/тіазидоподібним діуретиком, є комплементарною, оскільки як АК, так і діуретики активують ренін-ангіотензинову систему (РАС), чому буде протидіяти їх поєднання з ІАПФ або БРА. Ці комбінації також будуть обмежувати потенційно несприятливі ефекти, пов'язані з монотерапією діуретиками або блокаторів кальцієвих каналів (БКК), зменшуючи ризик гіпокаліємії внаслідок прийому діуретиків і зменшуючи частоту периферичних набряків, зумовлених прийомом БКК. Ці комбінації також гарантують, що блокада РАС залишається частиною стратегії лікування, що є важливим моментом для багатьох пацієнтів (наприклад, з діабетом, гіпертрофією лівого шлуночка, протеїнурією).

Слід підкреслити такі переваги фіксованої низької дози комбінованої терапії порівняно з монотерапією: 1) підвищена ефективність (адитивні, або синергічні, ефекти між компонентами ліків); 2) підвищена толерантність (низькі дози й взаємна компенсація ефектів окремих компонентів); 3) покращена прихильність (простіший режим до-

зування — 1 таблетка на день, більша тривалість дії);
4) кращий захист органів-мішеней.

Отже, у більшості хворих на АГ необхідно починати лікування двома препаратами, а не одним. Рекомендовано використовувати спрощений алгоритм медикаментозного лікування, що базується на стратегії «одна таблетка 1 раз на добу».

Доктор медичних наук, професор Ганна Дмитрівна Радченко, провідний науковий співробітник відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ, Україна), відзначила, що історія застосування тіазидних/тіазидоподібних діуретиків почалася в кінці 50-х років XX сторіччя. Спочатку вони використовувалися для лікування серцевої недостатності, і лише потім їх почали призначати для зниження артеріального тиску. Механізм антигіпертензивної дії діуретиків до цього часу залишається повністю невідомим. Вони зменшують об'єм циркулюючої крові і, отже, зменшують АТ, але через 8 тижнів постійного прийому об'єм циркулюючої крові відновлюється, а рівень АТ залишається зниженим. Іншим відомим механізмом є зменшення периферичного опору: вважається, що діуретики можуть зменшувати чутливість судинної стінки до пресорних агентів.

Факторами, що обмежують використання діуретиків як антигіпертензивної терапії, часто є їх негативні побічні явища, особливо метаболічні порушення. Серед найбільш частих — гіпокаліємія (унаслідок виведення калію із сечею), гіперурикемія (унаслідок перешкоджання нирковому кліренсу сечової кислоти), гіперглікемія (можливо, пов'язана з гіпокаліємією), гіперкальціємія (унаслідок зниженого ниркового кліренсу кальцію). Цих побічних явищ можна уникнути, якщо використовувати низькі дози ТД і комбінувати їх з блокаторами ренін-ангіотензинової системи.

Окрім негативних, ТД мають і позитивні побічні ефекти: зменшення остеопорозу й запобігання утво-

ренню нових кальцієвих конкрементів у нирках. Дані останніх метааналізів і ретроспективних досліджень демонструють, що ТД не гірші, а можливо, навіть кращі за інші класи антигіпертензивних препаратів у запобіганні серцево-судинним ускладненням. Згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2018 рік), більшість пацієнтів з АГ потребують комбінованого лікування. До складу комбінації мають входити блокатори РАС та антагоністи кальцію або ТД. У 2020 році Міжнародне товариство артеріальної гіпертензії опублікувало свої рекомендації, у яких перевагу надали комбінації блокаторів РАС та антагоністів кальцію, а ТД рекомендують призначати після інсульту, у дуже старих хворих (> 80 років), із серцевою недостатністю або при непереносимості антагоністів кальцію. Окрім того, ТД можна застосовувати при будь-яких ознаках затримки рідини, у тому числі при хронічній хворобі нирок, при недіабетичному ураженні нирок, при сільзалежній АГ.

Багато лікарів вважають, що тіазидоподібні діуретики мають значні переваги над тіазидами. Це твердження підтримується рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 року, у яких вказується, що «хлорталідон та індапамід показали переваги в запобіганні серцево-судинним захворюванням у рандомізованих клінічних дослідженнях, і ці препарати більш сильні, ніж ГХТ, у зниженні АТ, з більшою тривалістю дії та відсутністю значних побічних ефектів. Низькі дози тіазидоподібних діуретиків продемонстрували зниження серцево-судинних подій і смертності більшою мірою, ніж низькі дози тіазидів». Проте дані останнього ретроспективного дослідження, у яке було включено 730 225 пацієнтів з АГ, вказують на протилежне: гідрохлортіазид (ГХТ) був такий же ефективний у запобіганні серцево-судинним ускладненням, як і хлорталідон, а такі побічні явища, як нові випадки цукрового діабету, гіпокаліємія,

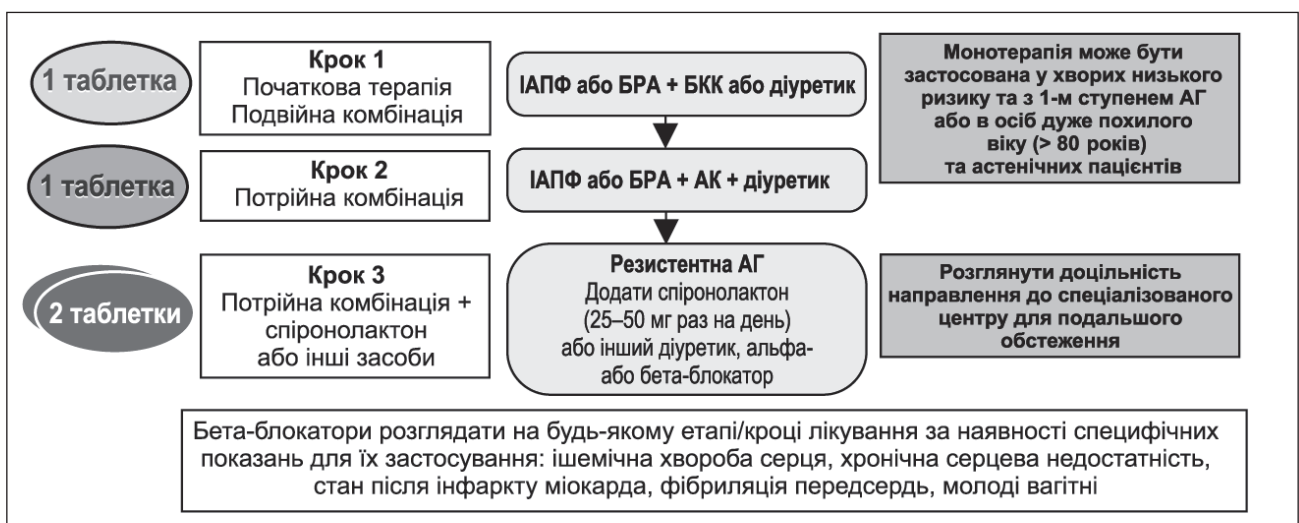


Рисунок 1. Основна стратегія медикаментозного лікування неускладненої гіпертензії, рекомендована європейськими настановами 2018 року. Основна стратегія медикаментозного лікування неускладненої гіпертензії також доречна в більшості хворих з ураженням органів-мішеней, при цереброваскулярній патології, цукровому діабеті й захворюваннях периферичних артерій

подагра й хронічна хвороба нирок, зустрічалися достовірно рідше в групі, яка отримувала ГХТ (JAMA Intern. Med. 2020. 180(4). 542-551).

Переважає більшість сучасних фіксованих комбінацій у своєму складі мають саме ГХТ. Однією з потужних фіксованих комбінацій на ринку України є Олметек плюс (Daiichi Sankyo), до складу якої входять олмесартан і ГХТ у дозах 20/12,5 мг і 40/12,5 мг. Олмесартан відомий як блокатор рецепторів ангіотензину II, що має високий ступінь зв'язку. За даними дослідження M.J. Fabia et al., олмесартан забезпечував достовірно більше зниження середньодобового систолічного й діастолічного АТ порівняно з іншими сартанами (лосартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан) (Fabia M.J. et al. Journal of Hypertension 2007. 25. 1327-1336). За даними дослідження S. Ram і C. Venketa, комбінація олмесартану/ГХТ 40/25 мг продемонструвала більше зниження АТ, ніж комбінації ірбесартану/ГХТ 300/25 мг, валсартану/ГХТ 160/25 мг і телмісартану/ГХТ 80/12,5 мг (Ram S., Venketa C. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. J. Clin. Hypertens. 2004. 6. 569-577). У дослідженні TRINITY комбінація олмесартану/ГХТ забезпечувала досягнення цільового АТ тією ж мірою, що й комбінація олмесартану/амлодипіну (Opamil et al. Clin. Ther. 2010. 32. 1252-1269).

При недостатній ефективності подвійної фіксованої комбінації і для пацієнтів з АТ $\geq 180/110$ мм рт.ст. більшість керівництв рекомендують застосовувати фіксовану потрійну комбінацію. Таких комбінацій в Україні дуже мало, тому дуже вчасною стала поява у 2020 році в Україні нової потрійної комбінації під назвою Севікар НСТ (Daiichi Sankyo) — олмесартан/амлодипін/ГХТ у дозах 20/5/2,5 мг і 40/10/12,5 мг. Відомо, що ця оригінальна комбінація забезпечує контроль АТ у 80–90 % пацієнтів з АГ (J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011 Jun. 13(6). 404-12).

Огляд досліджень, присвячених комбінації олмесартану/амлодипіну, був поданий у доповіді **професора Dan-Dominic Ionescu (Румунія)**. У великому метааналізі, що включає 208 клінічних досліджень і 94 305 пацієнтів (Paz et al. Medicine, 2016), було показано, що найкращим препаратом для зниження систолічного артеріального тиску є олмесартан, який значно перевершує інші сартани. Про високу ефективність амлодипіну для зниження систолічного артеріального тиску, зменшення показника варіабельності систолічного артеріального тиску, а також ускладнень, пов'язаних з артеріальною гіпертензією (інфаркт міокарда, інсульт та інші кардіоваскулярні події), свідчать численні дослідження — PREVENT, CAMELOT, ASCOT-BPLA/CAFÉ, ALLHAT.

Комбінація олмесартану/амлодипіну (Севікар®) має безумовні переваги порівняно з монотерапією даними препаратами, що було продемонстровано в дослідженні COACH за участю 1940 пацієнтів з

артеріальною гіпертензією. Севікар® перевершував монотерапію щодо зниження систолічного й діастолічного АТ, причому чим вищі були цифри вихідного тиску, тим кращі результати терапії фіксувалися в процесі лікування. Також було встановлено, що Севікар® не чинить негативного впливу на циркадні біоритми АГ. Він має добрий метаболічний ефект, зменшуючи ризик розвитку діабету на 13,3 %, має протизапальну дію, знижуючи рівень прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін (IL) 1 β , IL-6, IL-8 тощо). У порівняльному дослідженні комбінації олмесартану/амлодипіну (40/10, n = 244) і комбінації периндоприлу/амлодипіну (8/10, n = 242) щодо зниження центрального систолічного артеріального тиску було показано перевагу першої комбінації: $-14,51 \pm 0,83$ мм рт.ст. і $-10,35 \pm 0,84$ мм рт.ст. відповідно. Крім того, Севікар® показав перевагу в зниженні АТ у ранкові години, вночі й протягом 24 годин. У підгрупі пацієнтів, які страждають від цукрового діабету, також відзначалася найкраща ефективність комбінації олмесартану/амлодипіну (n = 91) порівняно з комбінацією периндоприлу/амлодипіну (n = 96) у зниженні центрального систолічного артеріального тиску: $-13,72 \pm 1,14$ мм рт.ст. і $-10,21 \pm 1,11$ мм рт.ст. відповідно. Через 24 тижні лікування показники центрального систолічного тиску в першій групі знизилися на 17 мм рт.ст., у другій — на 8 мм рт.ст., що також свідчило на користь комбінації олмесартану/амлодипіну. У великому метааналізі, що включає 208 досліджень і 94 305 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (Paz et al. Medicine, 2016), кращий ефект щодо зниження систолічного тиску також був досягнутий при застосуванні комбінації олмесартану/амлодипіну, перевершуючи такі комбінації, як олмесартан/гідрохлортіазид, фелодипін/метопролол, валсартан/гідрохлортіазид та інші. Фіксовану комбінацію олмесартану/амлодипіну бажано приймати перед сном, що зменшує варіабельність АТ, запобігає ранковому й нічному підвищенню артеріального тиску, знижує ризик кардіоваскулярних подій. Крім того, дана комбінація на 54 % зменшує побічний ефект амлодипіну, що проявляється набряком нижніх кінцівок.

Таким чином, Севікар® — комбінований препарат, до складу якого входить ефективний блокатор ангіотензинових рецепторів олмесартан і «чемпіон» серед блокаторів кальцієвих каналів амлодипін. Препарат Севікар® за антигіпертензивним ефектом значно перевершує інші комбінації препаратів, зберігає нормальний циркадний ритм артеріального тиску та може застосовуватися на початку антигіпертензивної терапії у будь-яких пацієнтів з АГ. Севікар® добре переноситься, має сприятливий метаболічний та протизапальний ефект, що дозволяє застосовувати його при ЦД, метаболічному синдромі та хронічних захворювань нирок.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Коваль С.М., Снігурська І.О., Божко В.В., Милославський Д.К.
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Проблема регресування гіпертонічної хвороби серця у хворих на артеріальну гіпертензію

Резюме. В огляді наведені дані вітчизняної і зарубіжної літератури про поширеність, патогенез, сучасні методи верифікації гіпертонічної хвороби серця (гіпертрофія лівого шлуночка) у хворих з артеріальною гіпертензією та при асоційованих із нею станах: ішемічній хворобі серця, фібриляції передсердь, метаболічному синдромі, цукровому діабеті. Розглядаються способи немедикаментозної та медикаментозної корекції гіпертонічної хвороби серця, а також фактори, що перешкоджають регресуванню гіпертрофованого міокарда.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; кардіоваскулярні захворювання; гіпертонічна хвороба серця; методи діагностики; способи корекції; огляд

Робота виконана в рамках НДР відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити способи профілактики прогресування гіпертензивного серця у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням на основі вивчення молекулярно-генетичних, гуморальних і структурно-функціональних факторів» (строки виконання 2017–2019 рр.).

Гіпертонічна хвороба серця (ГХС), або гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), — це збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у відповідь на його тривале перевантаження. Компенсаторна і потенційно оборотна на початкових стадіях свого розвитку ГХС у подальшому за відсутності належної терапії трансформується в патологічний стан і призводить до порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), а також істотно підвищує ризик серцево-судинних ускладнень і негативно впливає на прогноз для пацієнта.

Необхідно звернути увагу на те, що ГХС зберігається навіть при нормалізації ступеня навантаження на ЛШ і досягненні цільового рівня артеріального тиску (АТ).

Поширеність ГХС у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), за даними літератури, варіює в широких межах — від 10 до 90 % і пов'язана з

різними генетичними, демографічними, клінічними і біохімічними факторами. Демографічні фактори і спосіб життя, асоційовані з розвитком ГХС, включають вік, стать, фізичну активність, расу, ожиріння, чутливість до солі, кількість споживаного алкоголю. Також тяжкість ГХС залежить від ступеня підвищення АТ, наявності вад серця, серцевої недостатності, порушень ритму, цукрового діабету, ниркових захворювань та ін. [1–4].

Відомо, що ГХС значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, загальної смертності та раптової серцево-судинної смерті. На кожне збільшення ММЛШ, що дорівнює 50 г/м та індексоване на зріст, частота серцево-судинних ускладнень і смерті збільшується в 1,5 раза [30, 32].

Ризик розвитку інсульту і транзиторної ішемічної атаки (ТІА) достовірно збільшується за наявності ЕКГ- та ЕхоКГ-критеріїв ГХС незалежно від віку, статі, рівня АТ, коморбідних патологій. На кожне збільшення індексу ММЛШ (ІММЛШ), що дорівнює 27 г/м², ризик розвитку цереброваскулярних подій збільшувався на 31 % [7].

ГХС відіграє першочергову роль у розвитку електричної нестабільності міокарда, що клінічно може проявлятися надшлуночковими і шлуноч-

ковими аритміями, фібриляцією передсердь. Наявність ГХС у хворих на АГ пов'язана з розвитком нових випадків фібриляції і тріпотіння передсердь, що сприяє збільшенню ризику інсультів, хронічної серцевої недостатності (ХСН) та інфаркту міокарда (ІМ) [7, 24].

За наявності у хворого на АГ такої коморбідної патології, як ішемічна хвороба серця (ІХС), дегенеративне ураження клапанів або цукровий діабет 2-го типу, ризик розвитку ХСН зростає до 5,1 і 9,5 % на рік відповідно за відсутності або наявності ГХС. У міру збільшення ММЛШ (від 50-го до 95-го перцентилля) ризик ХСН збільшується у 8,6 раза [10].

ГХС має дуже велике негативне значення не тільки при АГ, що перебігає без ускладнень або супутніх серцево-судинних захворювань. Показано, що при ІМ наявність концентричного ремоделювання ЛШ збільшує ризик смерті або комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, повторний ІМ, ХСН, інсульт) у 3 рази, ексцентричної ГЛШ — у 3,1 раза, концентричної ГЛШ — у 5,4 раза. Причому на кожне збільшення ІММЛШ, що дорівнює 10 г/м², ризик смерті і нефатальних серцево-судинних ускладнень збільшувався на 22 % [40].

У популяційному дослідженні було виявлено, що ГХС у хворих на АГ пов'язана з такою коморбідною патологією, як ревматоїдний артрит, що слід розглядати як фактор, що сприяє уповільненню регресування ГХС [29].

Рівень систолічного АТ у нічний час може негативно впливати на розвиток ГХС. Було показано, що зі збільшенням систолічного АТ у нічний час на кожні 10 мм рт.ст. ризик ГХС збільшується на 15 % [15].

Було виявлено, що несприятливий прогноз хворих на АГ залежить від ступеня вираженості ГЛШ, що класифікується згідно з рекомендаціями ASE/EAE [8, 41]. При проведенні багатофакторного аналізу було визначено, що ризик смерті і кардіальних подій зростав у 1,3 раза на кожному ступені збільшення ІММЛШ: при початковій ГХС — відносний ризик загальної смертності становив 2,17, при помірній — 3,04, при значній — 3,81 [8].

Патофізіологічне ГХС — це реактивне збільшення ММЛШ у відповідь на підвищене робоче навантаження, що супроводжується гіпертрофією міоцитів, а також підвищенням вмісту колагену і фіброзом. В основі розвитку ГХС лежать насамперед патологічні ефекти ангіотензину II (АП), які обумовлені стимуляцією АТ1-рецепторів. Рівні концентрації АП корелюють із вираженістю ГХС, оскільки чим вище його концентрація, тим більш активно проходять такі процеси, як вазоконстрикція, оксидативний стрес, посилене вивільнення факторів росту, а в подальшому — фіброз, ремоделювання міокарда, апоптоз його клітин. Найбільш істотну роль

у розвитку гіпертрофії і ремоделювання ЛШ відіграє власна кардіальна ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Відомо, що РААС в організмі представлена як у плазмі крові, так і в тканинах. При цьому плазмова частина РААС становить всього 10 % і викликає негайні ефекти (серцеві, ниркові), тоді як більша частина (90 %) РААС розподілена в різних тканинах і відповідальна за тривалі ефекти, у тому числі за формування необоротних змін в органах і тканинах. РААС відіграє виняткову роль у розвитку ГХС при усіх її етіопатогенетичних факторах (вік, стать, генетичні особливості, раса, споживання солі, нейрогуморальні порушення, ожиріння, АГ та ін.)

Зараз розглядаються механізми ремоделювання серця в курців [28]. Було відмічено, що перебудова серця в пацієнтів, які палять, характеризується змінами як на молекулярному, так і на клітинному рівні зі значною зміною міжклітинного матриксу міокарда. Потенційними механізмами негативного впливу куріння на регресування ГХС автори вважають разом із гемодинамічними і нейрогуморальними змінами оксидативний стрес, запалення, трансформацію оксиду азоту, зниження рівня матриксних металопротеїназ та активацію мітогенактивованої білкової кінази.

У клінічній практиці для діагностики ГХС використовуються 3 основні неінвазивні методи: електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця. Через низьку чутливість ЕКГ-критеріїв у визначенні ГХС, з одного боку, і складності проведення МРТ — з іншого, ЕхоКГ є найкращим методом діагностики ГХС у хворих на АГ [14]. Одна з проблем полягає в тому, що на сторінках багатьох наукових видань із питання визначення рейтингу точності і прогностичної значимості ЕхоКГ-критеріїв для оцінки ГХС ведеться дискусія і є спірні моменти [19]. Існують критерії ГЛШ, засновані як на товщині стінок (збільшенням вважається товщина стінок > 1,0 см для жінок і > 1,1 см для чоловіків), так і на оцінці ММЛШ. Слід зазначити, що ММЛШ є більш точним показником його гіпертрофії. Але разом із тим відомо, що якщо наповнення ЛШ у діастолу суттєво знижене, то товщина міокарда ЛШ у діастолу може збільшитися при його нормальній масі. І навпаки, при дилатації ЛШ його стінки можуть бути тонкими навіть при істотно збільшеній масі міокарда [22].

Також обговорюється питання про найкращий спосіб стандартизації оцінки ММЛШ. Для вибору розрахунку ММЛШ найбільш часто пропонуються такі три методи: формула Penn Convention [18]; формула, рекомендована Американським товариством ехокардіографії [38], і формула, запропонована L. Teicholz [35]. У всіх наведених вище

формулах використані тільки три змінні — товщина міжшлуночкової перегородки, товщина задньої стінки ЛШ і кінцевий діастолічний розмір ЛШ. При цьому відмінності між формулами полягають лише в наборі математичних операцій і коефіцієнтів. Проте, якщо брати до уваги лінійну залежність між величиною ММЛШ і ризиком серцево-судинної смертності, відмінності результатів при розрахунках за різними формулами можуть відобразитися на результатах клінічних досліджень [30]. Експерти Американської спілки ЕхоКГ вважають, що ГХС у чоловіків класифікується як початкова при коливанні ІММЛШ, обчисленого під час піднесення до третього ступеня М-модальних вимірювань, у межах 116–131 г/м², помірна — у діапазоні 132–148 г/м² і значна — 149 г/м² і більше. На підставі результатів двомірної ЕхоКГ висновок про початкову, помірну або значну ГХС робиться при таких показниках: 103–116, 117–130 та 131 г/м² і більше відповідно. ГХС у жінок при М-модальному дослідженні класифікується як початкова при коливанні ІММЛШ у межах 96–108 г/м², помірна — у діапазоні 109–121 г/м² і значна — 122 г/м² і більше. За результатами В-модальної ЕхоКГ висновок про початкову, помірну або значну гіпертрофію робиться при таких показниках: 89–100, 101–112 та 113 г/м² і більше відповідно [22]. Тип ГЛШ визначають з огляду на значення відносної товщини стінок. Якщо відношення подвоєного значення товщини задньої стінки ЛШ до кінцевого діастолічного розміру ЛШ > 0,43, то ГЛШ розцінюють як концентричну, а при значенні 0,43 — як ексцентричну. Серед пацієнтів із нормальною величиною ІММЛШ виділяють таких із концентричним ремо-

делюванням ЛШ, коли відносна товщина стінок — > 0,43. У групі хворих з ексцентричним типом ГЛШ відповідно до рекомендацій О. Savage зі співавт. додатково виділяють підгрупи осіб із дилатацією ЛШ (індекс кінцевого діастолічного розміру ЛШ > 3,1 см/м²) і без дилатації ЛШ [34]. Експерти з Dallas Heart Study наполягають на 4-рівневій класифікації ГЛШ, що враховує, крім відносної товщини стінок, об'єм порожнини ЛШ. Виділяють товсту, дилатаційну, комбіновану, а також невизначену гіпертрофію. Однак практична доцільність цієї класифікації далеко не очевидна [20]. Відомо, що в клінічних дослідженнях для визначення ММЛШ найбільш часто використовується площа поверхні тіла. Однак даний підхід призводить до недооцінки поширеності ГХС у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. Частота виявлення ГХС як при ожирінні, так і при серцево-судинних захворюваннях збільшується при індексації маси міокарда ЛШ до зросту. Відношення ММЛШ (г) до зросту (м) у ступені 2–3 є найбільш часто використовуваним методом індексації в дітей і підлітків. Як правило, використовується піднесення до ступеня 2,7 (у хворих із надлишковою масою тіла) [20].

Магнітно-резонансну томографію рекомендують використовувати для оцінки маси і розмірів лівого шлуночка тільки в тому разі, коли технічне виконання ЕхоКГ неможливе або візуалізація серця може дати додаткову необхідну терапевтичну інформацію [13]. Проте дослідження в цьому напрямку тривають. У рамках проведення епідеміологічного дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) при виконанні МРТ серця був виявлений новий маркер (індекс глобальної функції

Таблиця 1. Діагностичні критерії визначення ГЛШ

Метод	Діагностичні критерії
ЕКГ	Критерії Соколова — Лайона: $S_{V1} + R_{V5} > 35$ мм; $R_{aVL} > 11$ мм. Критерії Корнелла: $R_{aVL} + S_{V3} > 28$ мм — у чоловіків і > 20 мм — у жінок. Вольтаж-тривалість: $(R_{aVL} + S_{V3}) \times \text{тривалість QRS} > 2440$ мм • мс
ЕхоКГ	Маса міокарда лівого шлуночка за формулою: $\text{ММЛШ} = 1,05 \times [(\text{КДРЛШ} + \text{МШП} + \text{ЗСЛШ})^3 - \text{КДЛШ}^3]$, де КДРЛШ — кінцево-діастолічний розмір ЛШ; МПШ і ЗСЛШ — товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ відповідно. Індексована до зросту ММЛШ (г/зріст у метрах ^{2,7}): > 50 — у чоловіків; > 47 — у жінок (індексація до площі поверхні тіла проводиться в осіб із нормальною масою тіла: > 115 г/м ² — у чоловіків; > 95 г/м ² — у жінок)
МРТ	Фактична маса міокарда за формулою: $\text{фММЛШ} = \text{площа міокарда (різниця між контурами ендокарда й епікарда)} \times \text{товщина зрізу} + \text{пробіл зображення в кінцево-діастолічній фазі} \times 1,05$, де 1,05 — питома вага міокарда в г/л. Прогнозована маса міокарда (пММЛШ) за формулою: — для чоловіків: $\text{пММЛШ} = 8,17 \times \text{зріст (м)}^{0,561} \times \text{маса тіла (кг)}^{0,608}$; — для жінок: $\text{пММЛШ} = 6,82 \times \text{зріст (м)}^{0,561} \times \text{маса тіла (кг)}^{0,608}$. Відношення фММЛШ/пММЛШ $> 1,31$ свідчить про ГЛШ

Примітки: ЕКГ та ЕхоКГ — за рекомендаціями ESH/ESC, 2018 [41]; МРТ-критерій — з дослідження MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [10].

лівого шлуночка), що відображає співвідношення структурно-функціональних характеристик лівого шлуночка і визначає прогноз хворих щодо тяжких серцево-судинних подій і ХСН [11, 27].

На сьогодні європейськими експертами [41] пропонуються такі критерії визначення ГЛШ (табл. 1).

З урахуванням описаного важливого значення ГХС для прогнозу захворювання актуальною проблемою є проблема регресування даного стану та профілактики її розвитку і прогресування.

Регресування ГХС у хворих на АГ, за даними клінічних досліджень, забезпечує зниження ризику серцево-судинних подій більше ніж на 50 %. Зменшення ЕКГ-показників, які відображають вираженість ГХС на тлі антигіпертензивної терапії протягом у середньому 4,8 року, привело до зниження ризику комбінованої кінцевої точки на 14 % на кожне зменшення корнелльського добутку на 1050 мм • мс і на 17 % на кожне зниження вольтажу індексу Соколова — Лайона, що дорівнює 10,5 мм [33].

Профілактика розвитку ГХС та її регресування забезпечують профілактику інсульту. Частота цереброваскулярних подій (за 3,5 року спостереження) становила 0,25 на 100 хворих на рік серед осіб із нормальним ІММЛШ і регресуванням ГХС і 1,16 на 100 хворих на рік серед осіб із новими випадками ГХС та за відсутності її регресування. Відповідно, ризик інсульту і ТІА був у 2,8 раза вищим за наявності розвитку ГХС і відсутності позитивної динаміки при вихідному збільшенні ІММЛШ [36].

Зниження збільшеної ММЛШ у хворих на АГ забезпечує не тільки зниження ризику кардіальних подій загалом, але і знижує частоту розвитку нових випадків фібриляції передсердь, як було виявлено в багатоцентровому клінічному дослідженні LIFE [39]. У даному дослідженні також було продемонстровано, що регресування ЕКГ-показників, які відображають ГХС, на тлі тривалої антигіпертензивної терапії було пов'язане також зі зниженням ризику нових випадків розвитку ХСН і госпіталізацій [39]. У субаналізах цього дослідження було виявлено, що й у хворих з ізольованою АГ регресування ЕКГ-критеріїв ГХС забезпечило зниження ризику не тільки серцево-судинних подій, а й нових випадків ХСН [31].

Відомо, що добитися регресування ГХС вдається не у всіх хворих на АГ, тому що цьому процесу перешкоджає ціла низка факторів. Найбільш відомими є такі: високі концентрації в плазмі і тканинах реніну, ангіотензину II, альдостерону; порушення процесів колагенлізу в міокарді зі зсувом у бік підвищеного утворення колагену за рахунок зниження активності матриксних металопротеїназ або/та підвищення дії їх інгібіторів, порушення процесів апоптозу в міжклітинному матриксі [21].

Наявність ожиріння також може перешкоджати зворотному ремоделюванню міокарда ЛШ у хворих на ГХС на тлі прийому антигіпертензивних засобів [17].

Останнім часом виявляються нові предиктори гальмування регресування ГХС. Зокрема, велика увага приділяється оксидативному стресу і гуморальним факторам, які беруть участь у формуванні ГХС — це білки теплового шоку та деякі ферменти — кінази, кальциневрин та ін. [12]. Також було відзначено, що у хворих на АГ, у яких не досягалося адекватне зниження мікроальбумінурії незалежно від ступеня зниження АТ регресування ГХС було значно меншим [4, 17].

Важливо вказати на те, що в темпах прогресування й регресування ГХС відіграють роль генетично детерміновані особливості. Як вважається, саме цим фактом пояснюється неоднакове збільшення ММЛШ у різних пацієнтів за наявності подібного гіпертензивного анамнезу і ступеня підвищення АТ. Деякі хромосомні аномалії, наприклад 9p, пов'язані з розвитком і прогресуванням ГХС у хворих на АГ [26]. Протягом більше 10 років генетичний поліморфізм розглядається як одна з вагомих причин, які негативно впливають на регресування ГХС у хворих на АГ на тлі лікування антигіпертензивними препаратами. Потенційними генами-кандидатами, асоційованими з розвитком ГХС, вважаються ті, які кодують білки, що визначають структурні характеристики серцевого м'яза, так чи інакше регулюють рівень гемодинамічного навантаження, кальцієвий гомеостаз, гормональний статус, субстратний й енергетичний метаболізм, контролюють роботу чинників зростання і сигнальні шляхи міжклітинної взаємодії [9]. Серйозна увага приділяється поліморфізму ферментів і гормонів, що беруть участь у роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зокрема, при ГХС, що розвивається на тлі підвищених фізичних навантажень, спостерігається інсерційно-делеційний поліморфізм ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), поліформізм гена A1166C (ген рецепторів 1-го типу до ангіотензину II), поліморфізм гена ангіотензиногену M235T [23]. Крім цього, було показано, що поліморфізм гена рецепторів 2-го типу до ангіотензину II (+1675 G/A) пов'язаний із порушенням геометрії ЛШ у молодих чоловіків із помірною АГ, мононуклеотидний поліморфізм у гені 344 C/T альдостеронсинтази CYP11B2 асоціюється з ексцентричною ГХС у хворих на АГ. Був виявлений вплив поліморфізму гена β_1 -рецепторів (заміна гліцину на аргінін у 389-й позиції) на збільшення ММЛШ у пацієнтів із нирковою недостатністю. Установлено, що з підвищенням ММЛШ корелює поліморфізм гена β_3 -субодиниці G-білка (C825T) [9]. Також виявили, що мононуклеотидний поліморфізм в інтроні гена α -рецепторів, які активуються пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor alpha — PPAR α), сприяє зростанню маси кардіоміоцитів ЛШ у хворих на АГ. За даними Фремінгемського дослідження, експресія гена рецепторів 2-го типу до ангіотензину II (AGTR2) корелює з масою міокарда і розмірами ЛШ, ген β_2 -AP (ADRB2) — з масою міо-

Таблиця 2. Динаміка індексу маси міокарда лівого шлуночка на тлі лікування основними класами антигіпертензивних препаратів

Клас препарату	Кількість досліджень	Кількість хворих	Регресування ІММЛШ (г/м ²) залежно від засобу
Діуретики	24	1339	–7,6
β-блокатори	31	2680	–8,8
Антагоністи кальцію	44	2100	–12,8
ІАПФ	49	2525	–11,4
АРА	20	2384	–12,6

карда і товщиною стінок ЛШ, а ген кардіоспецифічного тропоніну Т (TNNT2) — із діаметром ЛШ [5]. У дослідженні HyperGEN (The Hypertension Genetic Epidemiology Network) у хворих на АГ вивчали генетичні детермінанти розвитку ГХС і тип ремоделювання ЛШ. Такими генами-кандидатами відповідно до цієї роботи є NPY1R, NPY2R, NPY5R, CPE, IL15 і SFRP2 [6].

Корекція способу життя залишається одним із базових способів регресування ГХС. Вона включає:

- зменшення маси тіла в осіб із надмірною вагою й ожирінням за допомогою правильно підібраної дієти, в якій враховано зменшення калорій, та програми, що передбачає збільшену фізичну активність (аеробні фізичні навантаження);
- обмеження споживання солі до 5 г (85 ммоль) хлориду натрію на добу;
- обмеження споживання алкоголю: максимальна добова доза (у перерахунку на етанол) не повинна перевищувати 20 г на добу в чоловіків і 10 г на добу в жінок [3, 41].

Відомо, що основним способом корекції ГХС є медикаментозна терапія. Дані дослідження CAPPP (CAPtopril Prevention Project) свідчили про статистично більш виражений вплив прийому каптоприлу порівняно з метопрололом на вираженість ГЛШ. На тлі однакового зниження рівнів АТ тиску прийом каптоприлу 1 рік приводив до більш статистично значущого зменшення ІММЛШ (на 13 і 6 % відповідно; $p < 0,01$) [25]. У дослідженні PISCHEL було доведено, що комбінація периндоприлу й індапаміду забезпечує регресування ГЛШ достовірно ($p < 0,0001$) більше, ніж монотерапія еналаприлом [16]. Сучасна позиція з питання впливу антигіпертензивних препаратів на регресування ГХС така: більшість із них забезпечують разом із гіпотензивним ефектом зменшення ММЛШ [7]. В одному з метааналізів (75 публікацій, 6001 хворий на АГ) було виявлено, що β-адреноблокатори справили порівняно з іншими антигіпертензивними засобами достовірно менший кардіопротективний ефект. При цьому антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) порівняно з іншими гіпотензивними препаратами забезпечили достовірне більш виражене зниження ІММЛШ.

Максимальне регресування ГХС, за даними метааналізу, зареєстроване при використанні антагоністів кальцію (АК), переважно при призначенні амлодипіну. Отже, при комбінації препаратів найбільше регресування ГХС можна було очікувати при використанні інгібіторів АПФ (ІАПФ) або АРА та АК дигідропіридинового ряду — амлодипін (табл. 2) [1, 4, 5, 37].

Ця позиція зараз регламентована в останніх рекомендаціях EHS/ESC (2018), де сказано, що для базисної терапії хворих на ГХ та ГХС слід обирати препарат із групи ІАПФ, або АРА, або АК, які продемонстрували здатність до найбільш суттєвого регресування ГЛШ за результатами клінічних досліджень [1, 33, 37].

Вважається, що за наявності ГХС першим кроком лікування є комбінація (в одній таблетці) двох препаратів: ІАПФ/АРА + АК/тіазидний чи тіазидоподібний діуретик, другим кроком — комбінація трьох вищезазначених препаратів. Це забезпечує ефективне зниження АТ та оптимальний вплив на ГЛШ (І клас доказів). Цільові рівні АТ у пацієнтів із ГХС повинні становити 120–130 мм рт.ст. (ІІа клас доказів) [41].

Таким чином, доведено, що ГХС є несприятливим прогностичним фактором ураження органів-мішеней, серцево-судинних і ренальних подій. Поширеність і ризик розвитку ГХС у хворих на АГ залежать від багатьох факторів: клінічних, гемодинамічних, нейрогуморальних, генетичних, а також вибору критеріїв її оцінки. Регресування ГХС покращує прогноз хворих на АГ. Для забезпечення максимального регресування ГХС рекомендована терапія блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи й антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду, якщо можливо, у фіксованій комбінації. АРА, порівняно з ІАПФ, у складі комбінованої терапії з АК можуть бути кращими препаратами, тому що викликають менше побічних ефектів, ніж останні. Перспективним вважається подальше вивчення клінічних, гуморальних, генетичних та інших чинників, що перешкоджають регресуванню ГХС у хворих на АГ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Коваль С.М. Проблеми класифікації і діагностики артеріальної гіпертензії та стратифікації ризику розвитку її ускладнень в світлі Європейських рекомендацій 2018 року (коментар до рекомендацій). *Артеріальна гіпертензія*. 2019. 1(63). 3-41.
2. Коваль С.М. Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії: від рекомендацій до клінічної практики. *Здоров'я України*. 2019. 10(455). 6.
3. Милославський Д.К., Коваль С.М., Снігурська І.О., Старченко Т.Г., Божко В.В., Юшко К.А., Щенявська О.М. Модифікація способу життя та дієтичне харчування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом: рекомендації європейських консенсусів та реалії життя (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. № 2. С. 99-110.
4. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Доброход А.С. Оцінка впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиноними та недигідропіридиноними антагоністами кальцію на показники офісного артеріального тиску та артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 1. С. 45-66.
5. Сіренко Ю.Н., Рековець О.Л., Кушнір С.Н., Торбас Е. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 2. 101-111.
6. Arnett D.K., Devereux R.B., Rao D.C. et al. Novel genetic variants contributing to left ventricular hypertrophy: the HyperGEN study. *J. Hypertens.* 2009. 27(8). 1585-1593.
7. Bang C.N., Soliman E.Z., Simpson L.M. et al. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study. ALLHAT Collaborative Research Group. *Am. J. Hypertens.* 2017, Sept 1. 30(9). 914-922.
8. Barbieri A., Bursi F., Mantovani F. et al. Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the Recommendation of the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012. 13(1). 109-117.
9. Berezin A. Circulating biomarkers in heart failure: diagnostic and prognostic importance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. 1067. 89-108. doi: 10.1007/5584.
10. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. 52(25). 2148-2155.
11. Burns J., Ball S.G., Worthy G. et al. Hypertensive left ventricular hypertrophy: a mechanistic approach to optimizing regression assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Hypertens.* 2012. 30(10). 2039-2046.
12. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2011. 5(6). 449-455.
13. Codella N.C., Lee H.Y., Fieno D.S. et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2012. 5. 137-146.
14. Cuspidi C., Facchetti R., Sala C. et al. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study. *J. Hypertens.* 2012. 30(5). 997-1003.
15. Cuspidi C., Facchetti R., Bombelli M. et al. Night-time blood pressure and new-onset left ventricular hypertrophy: findings from the Pamela population. *Hypertension*. 2013. 62(1). 78-84.
16. Dahlöf B., Gosses J.P., Gueret P., Dubourg O.J. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: The PICXEL study. *J. of Hypertension*. 2005. 23(11). 2063-2070. DOI: 10.1097/01.hjh.0000187253.35245.dc.
17. de Simone G., Devereux R.B., Izzo R. et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. 2(3). e000144.
18. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiology*. 1986. 57. 450-458.
19. Gerds E., Okin P.M., Boman K. et al. Association of heart failure hospitalizations with combined electrocardiography and echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy. *Am. J. Hypertens.* 2012. 25(6). 678-683.
20. Khouri M.G., Peshock R.M., Ayers C.R., de Lemos J.A., Drazner M.H. A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry. *The Dallas Heart Study. Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010. 3. 164-171.
21. Koval S.M., Snihurska I.O., Vysotska O., Strashnenko H.M., Wójcik W., Dassibekov K. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. *Information Technology in Medical Diagnostics II — Wójcik, Pavlov & Kalimoldayev (Eds). Taylor & Francis Group, London*. 2019. DOI: 10.1201/9780429057618-32.
22. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2015. 16. 233-271.
23. Lynch A.I., Tang W., Shi G. et al. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: The HyperGiant Study. *Journal of human hypertension*. 2012. 26(2). 133-140.
24. Macfarlane P.W., Murray H., Sattar N. et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011. 13(5). 634-639.
25. Malmqvist K., Kahan T., Isaksson H., Ostergren J. Regression of left ventricular mass with captopril and metoprolol, and the effects on glucose and lipid metabolism. *Blood Press*. 2001. 10. 101-110.
26. Menni C., Boffi L., Cesana F. et al. Variant on chromosome 9p is associated with left ventricular mass: results from two cohorts of essential hypertensive individuals. *J. Hypertens.* 2012. 30(11). 2144-2150.
27. Newton N., Opdahl A., Choi E.Y. et al. Left ventricular global function index by magnetic resonance imaging—a novel marker for assessment of cardiac performance for the prediction

of cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2013. 61(4). 770-778.

28. Minicucci M.F., Azevedo P.S., Polegato B.F. et al. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm. Allergy Drug. Targets*. 2012. 11(6). 442-447.

29. Myasoedova E., Davis J.M. 3rd, Crowson C.S. et al. Brief report: rheumatoid arthritis is associated with left ventricular concentric remodeling: results of a population-based cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2013. 65(7). 1713-1718.

30. Okin P.M., Bang C.N., Wachtell K. et al. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2013. 6(2). 243-251.

31. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006. 296(10). 1242-1248.

32. Panikkath R., Reinier K., Uy-Evanado A. et al. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death in patients with left ventricular hypertrophy. *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 2013. 18(3). 225-229.

33. Radchenko G. Left ventricular hypertrophy: determination factors, methods of evaluation, possibility of regression. *Український кардіологічний журнал*. 2010. 6. 99-109.

34. Savage D.D., Garrison M.S., Kannel W.B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation*. 1987. 75 (1, Pt 2). 126-133.

35. Schiller N.B., Shah P., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *American Society of Echocardiography*

committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 1989. 2. 358-367.

36. Soliman E.Z., Byington R.P., Bigger J.T. et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2015 Dec. 66(6). 1123-1129.

37. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens*. 2016 Apr. 34(4). 613-622.

38. Troy B., Pombo J., Rackley C.E. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972. 45. 602-611.

39. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy and prevention of stroke in hypertensive subjects. *J. Hypertens*. 2006. 19(5). 493-439.

40. Verma A., Meris A., Skali H. et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008. 1(5). 582-591.

41. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti E. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. Vol. 39. Is. 33. 1 Sept 2018. 3021-3104.

Отримано/Received 02.11.2020

Рецензовано/Revised 16.11.2020

Прийнято до друку/Accepted 22.11.2020 ■

Коваль С.Н., Снегурская И.А., Божко В.В., Милославский Д.К.
ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Проблема регрессирования гипертонической болезни сердца у больных артериальной гипертензией

Резюме. В обзоре представлены данные отечественной и зарубежной литературы о распространенности, патогенезе, современных методах верификации гипертонической болезни сердца (гипертрофия левого желудочка) у больных с артериальной гипертензией и при ассоциированных с ней состояниях: ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, метаболическом синдроме, сахарном диабете.

Рассматриваются способы немедикаментозной и медикаментозной коррекции гипертонической болезни сердца, а также факторы, препятствующие регрессированию гипертрофированного миокарда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; сердечно-сосудистые заболевания; гипертоническая болезнь сердца; методы диагностики; способы коррекции; обзор

S.M. Koval, I.O. Snigurska, V.V. Bozhko, D.K. Miloslavsky
State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The problem of hypertensive heart disease regression in patients with arterial hypertension

Abstract. The review presents data from the domestic and foreign literature on the prevalence, pathogenesis, modern methods of verification of hypertensive heart disease (left ventricular hypertrophy) in patients with arterial hypertension and conditions associated with it: coronary heart disease, atrial fibrillation, metabolic syndrome, diabetes mellitus. Methods of non-drug and

drug correction of hypertensive heart disease, as well as factors that prevent the reverse regression of hypertrophied myocardium are considered.

Keywords: arterial hypertension; cardiovascular diseases; hypertensive heart disease; diagnostic methods; correction methods; review



СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проект — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України.

Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та гериатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

Для замовлення книг цієї серії звертайтеся у фірмовий магазин медичної книги

БУКВАМЕД
медична література

Київ, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П. Л. Шупика, тел.: +38 (044) 353-72-45, +38 (099) 095-24-94, +38 (098) 761-70-10

Також можна замовити книги в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефонами: +38 (044) 223-27-42, +38 (067) 325-10-26, або написати нам на e-mail: info@mif-ua.com.

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний В1-адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріально-

го тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк KGaA, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно»

(Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9–13.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

 **acino**
Швейцарські стандарти якості

Симпатичний овердрайв як глобальна проблема серцево-судинних захворювань

22 вересня 2020 року відбувся сателітний симпозиум «Симпатичний овердрайв як глобальна проблема серцево-судинних захворювань» за підтримки компанії «Асіно Україна». В цьому заході взяли участь провідні спеціалісти-кардіологи — проф. Юрій Миколайович Сіренко (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»), проф. Лариса Миколаївна Яковлева (Харківська медична академія післядипломної освіти) та проф. Олег Сергійович Сичов (ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»).

У своїй доповіді професор Ю.М. Сіренко відзначив, що симпатичні нервові фактори беруть участь в енергетичному балансі, а також у контролі артеріального тиску. Це створює передумови для гіпотези, що симпатичний овердрайв може бути причетним до розвитку та/або прогресування метаболічних порушень. Результати досліджень останнього десятиліття підтвердили цю гіпотезу, показавши появу адренергічної активації як на серцевому, так і на периферичному судинному рівні. Цілком ймовірно, що ця симпатична дисфункція спричинена рефлекторними механізмами (порушення тону барорецепторів), метаболічними факторами (резистентність до інсуліну) та гуморальними агентами (ангіотензин ІІ, лептин). Хронічна активація симпатичної нервової системи з елементами її виснаження (симпатичний овердрайв) призводить до низки несприятливих наслідків для серцево-судинної системи, викликаючи гіпертрофію серця, гіпертрофію судин, ремоделювання артерій і дисфункцію ендотелію і тим самим посилюючи вже підвищений профіль серцево-судинного ризику пацієнта. Це має очевидні клінічні та терапевтичні наслідки, включаючи припущення, що гальмування симпатичної гіперактивності повинно бути включено до цілей як фармакологічних, так і нефармакологічних втручань, що застосовуються при лікуванні серцево-судинної патології.

Крім того, симпатична активація, що проявляється більш високою частотою серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою, викликає турбулентний кровоток у місцях біфуркацій, індукує розвиток атеросклеротичних бляшок і збільшує жорсткість великих судин. Впливаючи не лише на підвищення

ЧСС у стані спокою, симпатичний овердрайв також пов'язаний зі структурною та функціональною модифікацією міокарда, такою як гіпертрофія лівого шлуночка або діастолічна дисфункція лівого шлуночка, що призводить до підвищеної захворюваності та смертності, якщо її не корегувати. Відомо, що симпатична гіперактивність є незалежним прогностичним фактором серцево-судинних захворювань або смертельних випадків у пацієнтів з серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, основними серцевими аритміями, обструктивною хворобою легень, цирозом печінки або після гострого інсульту (рис. 1).

ЧСС у стані спокою зі звичайного клінічного показника перетворилася на значущий серцево-судинний (СС) маркер ризику. Вплив збільшення ЧСС у стані спокою на прогноз підтверджується у загальній популяції, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця (ІХС) або серцевою недостатністю (СН) та існує незалежно від віку, СС факторів ризику або коморбідних станів. Континуум серцево-судинних захворювань включає фактори ризику, що ініціюють процес, який призводить до ушкодження тканин, і подальший ланцюг подій, що призводять до кінцевої стадії серцево-судинних захворювань (ССЗ) (рис. 2). ЧСС принципово впливає на всі стадії континууму ССЗ, від судинних факторів ризику до розвитку СС-подій та СН, і, отже, перетворюється на значущий маркер ризику і мету терапії при запобіганні ССЗ.

Серцево-судинний континуум є важливою причиною передчасної смерті та інвалідності, проте його прогресування не є неминучим. На сьогодні розроблені цільові заходи майже для кожної стадії континууму, при цьому бета-блокатори є ефективним і добре переносимим варіантом лікування у багатьох точках континууму. В рамках цього симпозиуму ми докладно розглядаємо використання бета-блокаторів пацієнтами з ССЗ, асоційованими з симпатичною гіперактивацією.

На сьогодні варіанти фармакотерапії при підвищеній ЧСС включають прийом недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, що знижують швидкість проведення по нервах і подовжують реполяризацію; бета-блокаторів без внутрішньої сим-

патоміметичної активності (BCA), що спричиняють зниження ЧСС за рахунок гальмування активації симпатичної системи, і блокатора I_f -каналу івабрадину, що знижує ЧСС, інгібуючи I_f -осередок автоматизму серця, що контролює спонтанну діастолічну деполяризацію в синоатріальному вузлі (рис. 3).

На сьогодні результатами клінічних досліджень доведено, що серед запропонованих вище стратегій тільки бета-адреноблокатори (БАБ) без ВСА, що знижують ЧСС, безпосередньо діючи на симпатичну гіперактивацію, здатні вплинути на прогноз на будь-якому етапі серцево-судинного континууму.

Тему продовжила професор Л.М. Яковлева. Вона акцентувала увагу на тому, що численні епідеміологічні дослідження показали, що прискорене серцебиття у стані спокою є незалежним фактором ризику смертності у пацієнтів з ІХС та серцево-судинними факторами ризику.

У рекомендаціях ESC/ESH (2018) частота серцевих скорочень більша за 80 уд/хв віднесена до факторів, що впливають на серцево-судинні ризики у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. І хоча контроль ЧСС не є первинною метою лікування, при наявності специфічних показань, а саме ІХС, серцевої недостатності, фібриляції передсердь, вагітності, бета-адреноблокатори повинні бути розглянуті на будь-якому етапі антигіпертензивної терапії.

У дослідженні ADLIB вивчали ефективність монотерапії препаратами різних груп у молодих чоловіків і жінок з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня. При виборі амлодипіну як медіани відповіді на лікування бісопролол продемонстрував статистично кращі результати ($p = 0,004$) щодо зниження САТ, ДАТ і ЧСС. Це дослідження підтвердило, що бісопролол може бути препаратом вибору для початкової терапії у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що супроводжується симпатичною гіперактивацією (рис. 4).

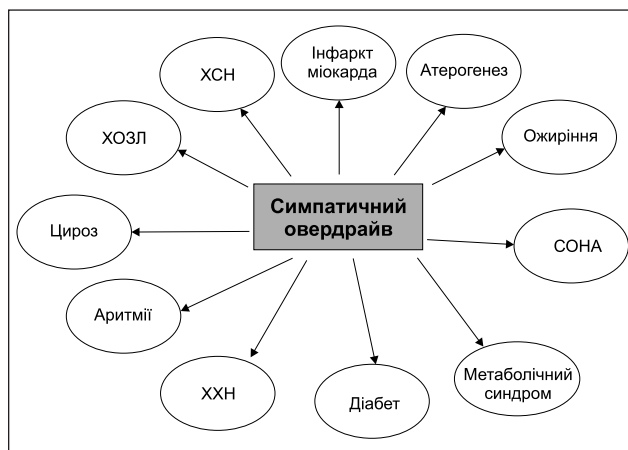


Рисунок 1. Зв'язок симпатичного овердрайву з розвитком хронічних захворювань

Призначення БАБ пацієнтам з ІХС, які перенесли інфаркт міокарда, забезпечує зниження загальної та серцево-судинної смертності. Так, при їх використанні зниження ЧСС на 10 ударів/хв зменшує відносний ризик смерті від серцево-судинних захворювань на 30 %. А при стабільній ІХС, за результатами дослідження CORONOR, при використанні БАБ відносний ризик фатальних серцево-судинних подій є на 57 % нижчим.

У дослідженні TIBBS на тлі призначення Конкору (бісопрололу) знижувався ранковий пік епізодів ішемії, у кожного другого пацієнта повністю були усунуті епізоди ішемії та продемонстровано покращення довгострокового прогнозу (рис. 5).

При серцевій недостатності активація через барорецептори симпатичної нервової системи є раннім компенсаторним механізмом, що забезпечує інотропну підтримку та збереження серцевого викиду. Проте хронічна симпатична активація призводить до згубних наслідків, спричиняючи подальше



*Custodis F, Reil J.C., Laufs U., Böhm M. Heart rate: A global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. J. Cardiol. 2013; 62, 183-87.

Рисунок 2. Вплив симпатичного овердрайву та частоти серцевих скорочень на патофізіологію континууму серцево-судинних захворювань



Рисунок 3. Варіанти медикаментозної терапії при підвищеній частоті серцевих скорочень

погіршення функції серця і збільшення смертності через прогресування серцевої недостатності. У трьох ключових дослідженнях — CIBIS II, COPENICUS і MERIT-HF — призначення бисопрололу, карведилолу і метопрололу продемонструвало дуже схожий вплив на загальну смертність у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Дуже важливо, що на ранній стадії становлення синдрому ХСН основною причиною смерті хворих є раптова смерть внаслідок гіперактивації симпатoadреналової системи. У дослідженні CIBIS III було доведено, що призначення Конкору (бісопрололу), що передувало призначенню інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), забезпечувало зниження раптової смерті на 46 % (рис. 6).

Професор О.Г. Сичов у своїй доповіді звернув увагу на те, що симпатична гіперактивація запускає низку патогенетичних процесів, які спричиняють розвиток серцево-судинних ускладнень — серцевої

недостатності та раптової смерті. Так, тривала симпатикотонія викликає підвищення частоти серцевих скорочень, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зменшує резервні можливості міокарда, знижує скоротливість кардіоміоцитів і коронарний кровоток, спричиняє електrolітні порушення, активацію цитокінів та прогресуюче ремоделювання міокарда. Вазоконстрикція, що з'являється при цьому, знижує адаптивні можливості до фізичних навантажень, збільшує ризик дисфункції міокарда та серцевої недостатності, ішемії й аритмій, зокрема раптової аритмічної смерті.

Про зв'язок зростання ЧСС із несприятливими серцево-судинними наслідками відомо досить давно. Так, у 1996 р. Е. Копі зі співавт. довели, що середнє значення інтервалу RR менше за 700 мс (ЧСС > 85 уд/хв) є незалежним предиктором розвитку раптової серцевої смерті; при цьому діагностична цінність цього показника перевищувала такий кри-

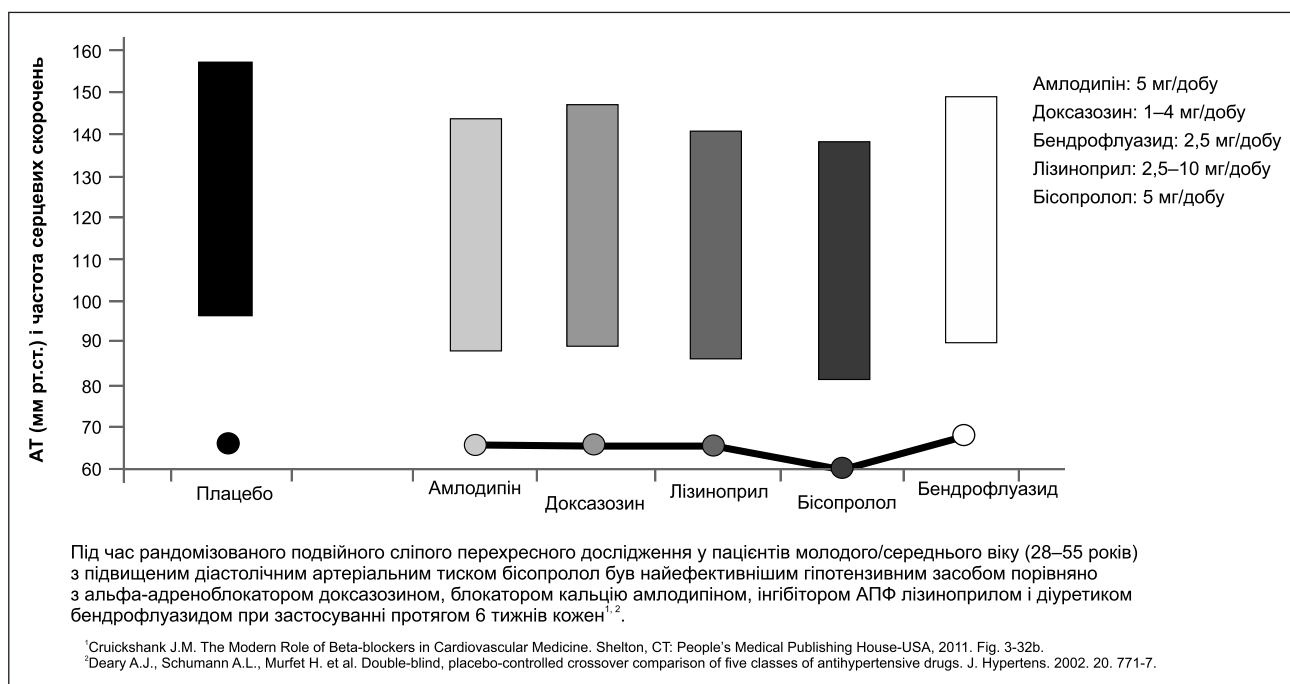


Рисунок 4. Бісопролол за ефективністю переважає інші гіпотензивні препарати у чоловіків середнього віку з артеріальною гіпертензією (дослідження ADLIB)

терій, як середнє значення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

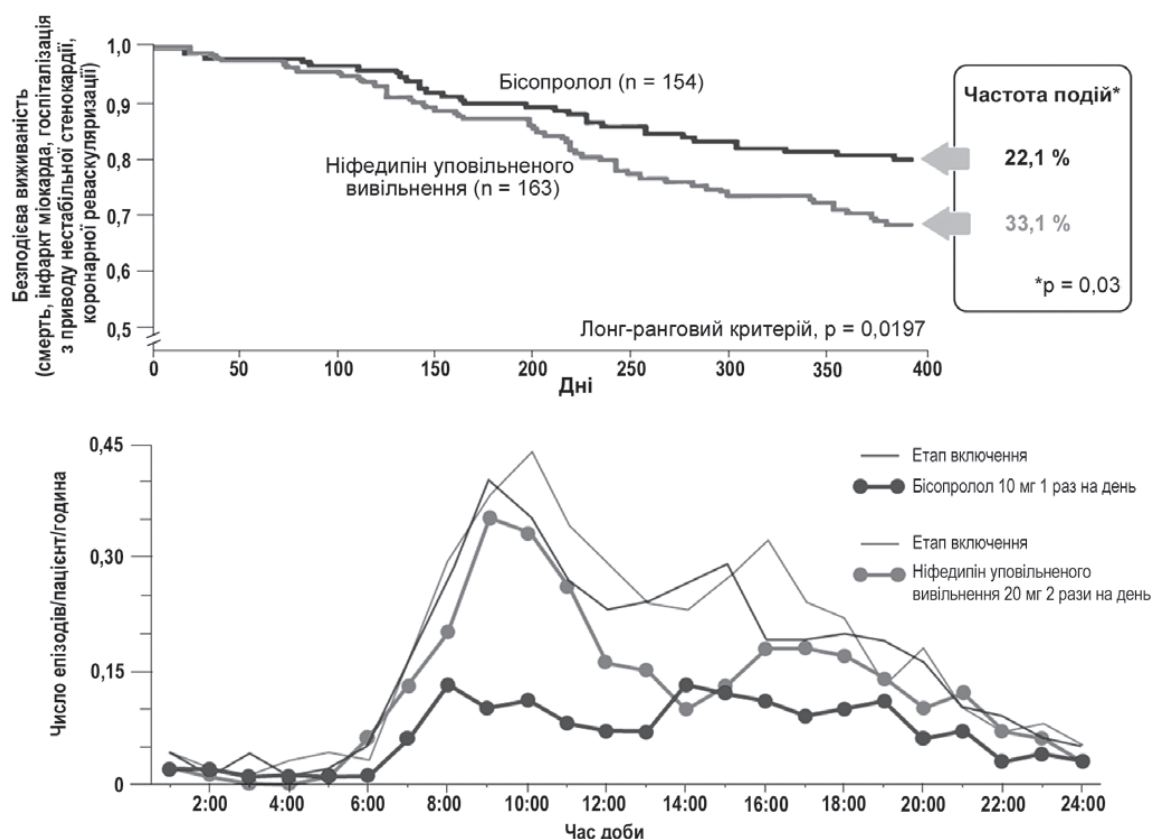
Проспективне дослідження (Jouven X. et al., 2001) за участю 7079 чоловіків віком 42–53 роки, за якими спостерігали в середньому протягом 23 років, продемонструвало зростання ризику раптової смерті при зростанні середніх показників ЧСС у стані спокою. Так, у групі пацієнтів із ЧСС > 75 уд/хв ризик раптової смерті виявився у 3,8 раза вищим порівняно з квінтилем найменшої ЧСС. У групі осіб із ЧСС > 75 уд/хв спостерігалось також зростання показників загальної смертності, частоти інфаркту міокарда (ІМ) з летальними наслідками та смерті від серцево-судинних захворювань, однак це підвищення не було настільки вираженим (приблизно удвічі вище відповідних показників у групі осіб із ЧСС до 60 уд/хв).

Підвищення симпатичного тону призводить до ремоделювання лівого шлуночка. Надмірна симпатична активація призводить до змін у біології міоцитів, таких як гіпертрофія, експресія генів (фетальних) важких ланцюгів міозину, міоцитоліз, зміни

білків цитоскелета, бета-адренергічна десенситизація, електромеханічне сполучення. Відбувається втрата міоцитів (некроз, апоптоз, автофагія), а також зміни у клітинному матриксі (деградація матриксу, фіброз міокарда). При активації РААС виникають зміни геометрії камери лівого шлуночка — зменшення розміру, збільшення сферичності, витончення стінки та недостатність міокарда.

Серцево-судинний континуум є важливою причиною передчасної смерті та інвалідності, проте його прогресування не є неминучим. Бета-адреноблокатори можуть чинити дію на чимало точок серцево-судинного континууму, тому вони є основними препаратами для лікування ІХС, зменшення гіпертрофії лівого шлуночка, запобігання ІМ, аритміям, дилатації та ремоделюванню лівого шлуночка, розвитку ХСН, серцево-судинної смертності, в тому числі раптової смерті.

Так, у рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму бета-адреноблокатори є препаратами першої лінії у лікуванні безсимптомних аритмій.



Під впливом бісопрололу (Конкор) знижувався ранковий пік епізодів ішемії
(на 68 % в період з 8:00 до 8:59)

На тлі терапії Конкором у 52,5 % пацієнтів повністю були усунуті епізоди ішемії

TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231-8

Рисунок 5. Дослідження TIBBS: Конкор (бісопролол) ефективно зменшує кількість нападів стенокардії, транзиторних ішемічних епізодів і покращує довгостроковий прогноз

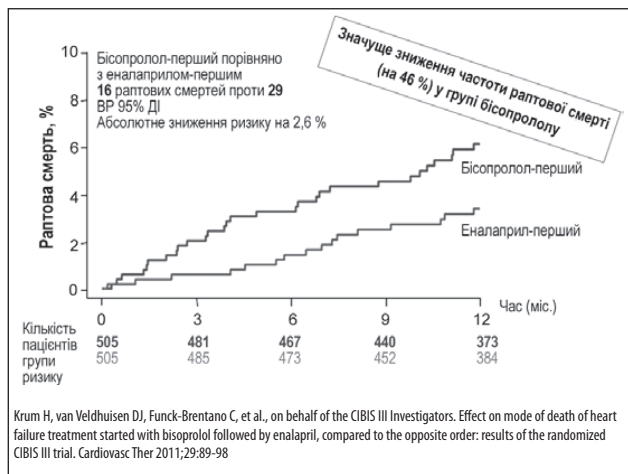


Рисунок 6. CIBIS III: раптова смерть

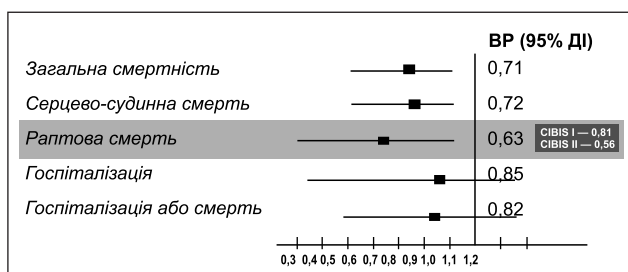


Рисунок 7. Результати метааналізу досліджень CIBIS I та CIBIS II (Am. Heart J. 2002. Vol. 143. P. 301-307)

Згідно з оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), бета-адреноблокатори мають більш вагоме значення в лікуванні суправентрикулярних аритмій. Зокрема, вони показані як невідкладна терапія тахікардій з вузькими комплексами QRS (рівень доказовості — IIa). Також бета-адреноблокатори є препаратами першого вибору в пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями, які відмовляються від проведення радіочастотної абляції (або в разі неефективності цієї процедури).

В європейських рекомендаціях із фібриляції передсердь 2020 року зазначено, що бета-адреноблокатори є препаратами першої лінії для всіх пацієнтів із фібриляцією передсердь незалежно від ФВ, при цьому селективні бета-адреноблокатори вперше показані як препарати першої лінії для контролю ритму у вагітних (клас рекомендацій — IA).

Наразі немає альтернативи селективним бета-адреноблокаторам у пацієнтів з подовженим інтервалом QT; вони є золотим стандартом терапії для попередження раптової смерті в цієї категорії хворих.

На сьогодні бісопролол — єдиний селективний бета-адреноблокатор, з використанням якого був проведений окремий метааналіз. До нього увійшли два масштабні випробування — CIBIS I та CIBIS II з сумарною кількістю 3288 пацієнтів.

Для дослідження CIBIS I відібрали 641 пацієнта з ХСН з III–IV функціональним класом (ФК) за

NYHA, яким протягом 4 років призначали бісопролол у малих і середніх дозах (1,25–5 мг) додатково до стандартної терапії комбінацією «діуретик + іАПФ». Випробування продемонструвало хорошу переносимість бісопрололу, вірогідне зниження смертності та госпіталізації з приводу ХСН порівняно з групою стандартної терапії.

До дослідження CIBIS II залучили 2647 пацієнтів із III–IV ФК і стабільною ХСН із ФВ ЛШ $\leq 35\%$, які отримували діуретики й іАПФ. Бісопролол титрували до максимально переносимої дози. Цільова доза, якої досягли 43 % хворих, становила 10 мг/добу. Випробування було заплановано на 2 роки, але припинено раніше (через 1,3 року після другого проміжного аналізу), оскільки смертність від усіх причин у групі бісопрололу була значно нижчою, ніж у групі плацебо. Дослідження також довело хорошу переносимість бісопрололу.

Загалом у випробуванні CIBIS II в пацієнтів, які отримували бісопролол, виявлені статистично значущі:

- зниження смертності від усіх причин на 34 % (незалежно від етіології) ($p < 0,0001$);
- зниження раптової смерті на 44 % ($p = 0,0011$);
- зниження госпіталізації з усіх причин на 20 % ($p = 0,0006$);
- зниження госпіталізації у зв'язку з прогресуванням серцевої недостатності на 36 % ($p < 0,0001$).

За даними метааналізу двох досліджень, бісопролол статистично значуще знижував загальну смертність (відносний ризик (ВР) 0,71), смертність від ССЗ (ВР 0,72); показники раптової смерті (ВР 0,63), госпіталізації (ВР 0,85) (рис. 7).

Сьогодні в настановах ESC (2015) щодо лікування пацієнтів зі шлуночковими аритміями та попередження раптової серцевої смертності бета-адреноблокатори віднесені до препаратів першої лінії. Також бета-адреноблокатори рекомендовані пацієнтам із СН при систолічній дисфункції (ФВ ЛШ $< 35\text{--}40\%$) для зниження загальної смертності та частоти раптової серцевої смерті.

Для вторинної профілактики раптової серцевої смерті та шлуночкової тахікардії ESC рекомендує імплантацію кардіовертера-дефібрилятора (ІКД). Вона рекомендована пацієнтам з задокументованою ФШ або гемодінамічно непереносимою шлуночковою тахікардією при відсутності зворотної причини, які отримують постійну оптимальну медикаментозну терапію та мають очікувану тривалість життя з хорошим функціональним статусом більше ніж 1 рік (IA).

Бета-адреноблокатори також рекомендовані як засоби вторинної профілактики раптової смерті. Їх призначення пацієнтам с ІХС, які мають систолічну дисфункцію лівого шлуночка і епізоди нестабільної шлуночкової тахікардії, вірогідно збільшує тривалість їх життя без залежності від ІКД.

Підготувала Тетяна Чистик

Науково-практична конференція «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (3–5 листопада 2020 року, м. Одеса)

Науково-практична ювілейна конференція, присвячена 20-літтю Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації, була організована Національною АМН України, Міністерством здоров'я України, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ», Асоціацією кардіологів України, Всеукраїнською антигіпертензивною асоціацією, Всеукраїнською асоціацією превентивної кардіології та реабілітації, Асоціацією дослідників України за підтримки Міжнародного товариства судинного здоров'я.

Науково-практична конференція була присвячена сучасним методам діагностики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ), вона охоплювала такі питання: проблеми контролю артеріального тиску (АТ), артеріальна гіпертензія і серцево-судинний ризик, сучасні аспекти вимірювання артеріального тиску в домашніх умовах, лікування артеріальної гіпертензії, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет, запобігання розвитку когнітивних порушень на фоні артеріальної гіпертензії, лікування артеріальної гіпертензії із супутньою патологією, такою як фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, сучасні технології лікування артеріальної гіпертензії, безпечність медикаментозного лікування, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і їх комбінації, блокатори ангіотензинових рецепторів і їх комбінації. Особливу увагу було приділено коморбідності: ураження нирок, синдром обструктивного нічного апное сну, стрес та артеріальна гіпертензія.

У роботі конференції взяли участь близько 1000 лікарів і науковців з усіх областей України та зарубіжжя. Конференція проходила як у формі онлайн-трансляції, так і в умовах карантинних обмежень відповідно до всіх правил безпеки в залі з дотриманням необхідної соціальної дистанції. У рамках конференції було проведено спільну сесію Міжнародного товариства судинного здоров'я і Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації, також проведено лекції, сателітні симпозиуми, круглі столи, дискусії з актуальних питань діагностики й лікування артеріальної гіпертензії. Загалом було заслухано близько 65 доповідей, зокрема, оприлюднено результати власних

досліджень. Проведено засідання з розглядом практичних аспектів лікування артеріальної гіпертензії, на якому наводилися клінічні випадки.

Провідними вченими України й зарубіжжя було зроблено доповіді й прочитано лекції з актуальних питань патогенезу, діагностики, лікування та профілактики артеріальної гіпертензії та її ускладнень, супутніх станів, розглядалися особливості терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією, фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю. Було обговорено питання профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії, лікування резистентної і рефрактерної гіпертензії, гіпертензивних кризів, лікування дисліпідемій і гіперурикемії при артеріальній гіпертензії, розглянуто основні аспекти лікування пацієнтів із цукровим діабетом (гіполіпідемічна, гіпоглікемічна, антигіпертензивна й антитромбоцитарна терапія), ефективність дієтичного харчування при АГ, лікування гіпертензії у хворих похилого віку, синдром обструктивного апное сну при артеріальній гіпертензії і методи боротьби з ними. Були проведені майстер-класи на такі теми: базова підтримка життя, діагностичні ключі й знахідки при ультразвуковому дослідженні судин у пацієнтів з АГ, позаофісне моніторування АТ.

Резолюція

На конференції під час обговорення виступів і дискусій були визначені **перспективні напрямки наукових досліджень і заходів у практичній кардіології**:

1. Постійне формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики й лікування артеріальної гіпертензії. Створення інформаційного простору для здорового способу життя й профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні.

2. Забезпечення керівниками управлінь охорони здоров'я розповсюдження санітарно-просвітницьких матеріалів для населення, що пропагують здоровий спосіб життя. Активне залучення медичних сестер, фельдшерів і працівників аптек до пропаганди медико-санітарних знань і профілактики артеріальної гіпертензії серед населення.



Dan Dominic Ionescu



Harry Struijker Boudier



Iveta Mintale



Nebojsa Tasic



Piotr Jankowski



Roland Asmar



William Lamprey



Інго Фітце



Сіренко Ю.М.



Жарінов О.Й.



Коваль С.М.



Несукай О.Г.



Колесник Т.В.



Радченко Г.Д.



Кулик Л.В.



Міщенко Л.А.



Давидова І.В.



Носенко Н.М.



Коверзнев І.Є.



Осовська Н.Ю.



Орос М.М.



Песоцька О.В.



Погорецький Ю.Н.



Себов Д.М.



Сичов О.С.



Соколова Л.К.



Торбас О.О.



Черська М.С.



Яковлева Л.М.



Шалімова Г.С.

3. Поєднання зусиль кардіологів, неврологів, терапевтів, ендокринологів і сімейних лікарів у розв'язанні проблем артеріальної гіпертензії і профілактики її ускладнень.

4. Широке впровадження в практику положень клінічної настанови й уніфікованого клінічного протоколу з діагностики й лікування хворих з артеріальною гіпертензією.

5. Більш широке впровадження в практику сучасних методів вимірювання артеріального тиску й телемоніторингу.

У рамках громадського обговорення нової редакції уніфікованого клінічного протоколу з діагностики, лікування та профілактики артеріальної гіпертензії в Україні запропоновано такі принципи положення:

1. Рекомендувати впровадження в практику лікарів сертифікованих приладів для автоматичного вимірювання артеріального тиску.

2. Рекомендувати поширення методу домашнього моніторування артеріального тиску з метою більш ефективного контролю АТ на фоні терапії і підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

3. Рекомендувати поширення застосування сучасних технологій (гаджетів) для впровадження санітарно-просвітницьких матеріалів і програм серед пацієнтів.

4. Зважаючи на низький відсоток пацієнтів з ефективним контролем АТ в українській популяції хворих на АГ, вирішено тимчасово рекомендувати цільові рівні АТ при офісному вимірюванні менше за 140/90 мм рт.ст. із наголосом на жорсткої необхідності його досягнення. Якщо на фоні антигіпертензивної терапії досягнуто більш низький рівень АТ (< 140/90 мм рт.ст.), а терапія добре переноситься, немає жодних побічних ефектів з боку самопочуття хворого або якості життя, схему лікування не варто корегувати.

5. Адаптувати рутинну практику надання медичної допомоги до роботи в умовах пандемії COVID-19, а саме: використовувати методики, що дозволяють зменшити кількість візитів до лікаря, але при цьому будуть сприяти покращенню контролю гіпертензії в популяції

(залучати пацієнта до свого лікування й самостійного контролю свого стану за допомогою домашнього моніторування АТ, засобів телемедицини й дистанційної комунікації з лікарем, використовувати більш потужну комбіновану антигіпертензивну терапію на початку лікування, надати пацієнтам рекомендації з модифікації способу життя й оцінювати дистанційно прихильність до зміни способу життя).

Конференція ухвалила:

— Звернутися до МОЗ України з проханням розширити перелік ліків, які входять до складу програми «Доступні ліки», за рахунок як нових молекул, так і комбінованих препаратів фіксованої дози.

— Продовжити активне виявлення осіб з артеріальною гіпертензією, упровадження її первинної і вторинної профілактики та стратифікації ризику.

— Сприяти формуванню прихильності пацієнтів і медичних працівників до підвищення ефективності профілактики й лікування артеріальної гіпертензії.

— Продовжити роботу щодо забезпечення хворих на артеріальну гіпертензію сучасними лікувальними технологіями.

— Забезпечити додаткове охоплення диспансерного нагляду хворих на АГ з високим ризиком.

— Активно впроваджувати комбіновану антигіпертензивну терапію на основі фіксованих комбінацій, корекцію ризик-факторів і статинотерапію у хворих на резистентну й рефрактерну АГ.

— Удосконалити роботу зі своєчасного виявлення й патогенетичного лікування симптоматичних гіпертензій.

— Забезпечити плідну співпрацю з неврологами, ендокринологами й нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень.

— Провести наступну науково-практичну конференцію з артеріальної гіпертензії в Україні 27–29 травня 2021 року в м. Львові.

Матеріал наданий організаторами конференції ■

Артеріальна гіпертензія в пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням: ризика й можливості терапії

У рамках щорічної науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні», що відбулася 3–5 листопада 2020 року в м. Одесі, за сприяння компанії Servier Ukraine LLC було проведено сателітний симпозиум з артеріальної гіпертензії в пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням, у якому брали участь завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко (м. Київ) і професор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» доктор медичних наук Олена Акіньєвська Коваль (м. Дніпро).

Розпочинаючи свою доповідь, професор Ю.М. Сіренко відзначив, що надмірна маса тіла залишається однією з найбільш нехтуваних проблем охорони здоров'я в усьому світі. Серцево-судинні захворювання, що є основною причиною смертності в усьому світі, особливо артеріальна гіпертензія (АГ) і діабет, є основними хворобами, пов'язаними з ожирінням. Ожиріння є чинником розвитку АГ, цукрового діабету, ураження нирок, оскільки збільшує каналцеву реабсорбцію, підсилюючи натрійурез й спричиняючи збільшення об'єму циркулюючої крові через активацію симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензинової системи. Вісцеральне ожиріння й ектопічне відкладення жирової тканини можуть бути важливими щодо активації цих систем і пошкодження органів-мішеней, які виникають. Кілька досліджень показали чіткий зв'язок підвищення артеріального тиску (АТ) зі збільшенням маси тіла. Було показано, що в людей з ожирінням у 3,5 рази збільшується ймовірність розвитку АГ. Ожиріння асоціюється з високим рівнем інсуліну в плазмі й зниженою чутливістю до інсуліну. Постпрандіальна гіперінсулінемія не здатна пригнічувати ліполіз, і це спричиняє більший викид вільних жирних кислот, що сприяє порушенням метаболізму, окислювальному стресу й судинній дисфункції. Чітко показано, що ожиріння й асоційована з ожирінням АГ призводять до прогресуючого ураження органів-мішеней. При поєднанні ожиріння з АГ відбувається надмірне збільшення жорсткості артерій і зниження їх еластичності й можливості роз-

тягування. Ожиріння незалежно від наявності інших факторів ризику асоціюється з розвитком гіпертрофії лівого шлуночка й ураженням нирок. Доведено, що ризик серцево-судинної смертності зростає при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ) і за наявності АГ (рис. 1).

Першим кроком у лікуванні таких пацієнтів є зміна способу життя. Другий крок характеризується втручанням у режим харчування й застосуванням препаратів для схуднення. Втрата ваги є критично важливою для ефективного лікування АГ при ожирінні й супутніх ураженнях органів-мішеней, хоча рівень рецидивів високий. Третій крок — медикаментозне лікування АГ. У сучасних рекомендаціях указано, що призначення комбінації двох антигіпертензивних препаратів на основі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II з діуретиками або блокаторами кальцієвих каналів буде ефективним для контролю АТ, зниження інсулінорезистентності, захисту нирок, зменшення гіперсимпатикотонії і відновлення барорефлекторної функції без негативного впливу на масу тіла й метаболізм. ІАПФ завдяки широкому спектру корисних ефектів у даний час вважаються найбільш показаними для лікування пацієнтів з АГ і ожирінням. Блокатори рецепторів ангіотензину можуть застосовуватися в пацієнтів, які не переносять ІАПФ. Діуретичні засоби можна застосовувати для контролю гіперволемії і затримки Na^+ , які спостерігаються при ожирінні. Перевагу слід віддати тіазидоподібним діуретикам (індапамід) з огляду на їх більшу ефективність і метаболічну нейтральність (рис. 2). Комбінована терапія ІАПФ і тіазидоподібними діуретиками розглядається як терапія 1-ї лінії для пацієнтів з АГ та ожирінням. У дослідженні PROGRESS було показано, що ефективність такої комбінації (периндоприл + індапамід) у зниженні ризику інсульту і серцево-судинних подій була більшою у хворих зі збільшеною масою тіла (рис. 3). Також можуть застосовуватися інші класи антигіпертензивних препаратів, але слід ретельно оцінювати можливі побічні ефекти від їх прийому. Четвертий крок — бariatрична хірургія.

Доповідь професора О.А. Коваль (ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») була присвячена можливостям і ефективності патогенетичної терапії АГ у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням за даними дослідження SATISFACTION (Коваль О.А. УКЖ. 2020. № 5. С. 34-50).

АГ на тлі надмірної ваги/ожиріння (НВ/Ож) в Україні зустрічається в 75 % осіб, тобто є популяційною проблемою, згідно з даними епідеміологічних досліджень (Мітченко О.І., 2015). Контроль АГ за таких умов є дуже часто неефективним, можливо, унаслідок недооцінки патогенетичних особливостей формування й прогресування АГ, що обумовлює і низьку прихильність до лікування. Ми поставили за мету визначити профіль пацієнтів з АГ та НВ/ожирінням, які не досягають контролю АТ при

лікуванні в умовах реальної повсякденної клінічної практики, відбираючи 10 послідовних пацієнтів, що відповідають критеріям залучення та не підпадають під критерій вилучення. Критерії залучення: вік > 18 років, наявність АГ з офісним АТ > 140/90 мм рт.ст. на тлі антигіпертензивного лікування та НВ (ІМТ 25–29,9 кг/м²) або ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²), рішення лікаря про зміну антигіпертензивної терапії прийнято до залучення в дослідження, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Базуючись на патогенетичних особливостях АГ з НВ/Ож, лікарі за власним розсудом мали право змінити антигіпертензивну терапію. Вибір подальшого лікування лікарем-дослідником базувався на власному клінічному досвіді, чинних рекомендаціях із ведення хворих з АГ із урахуванням стану кожного

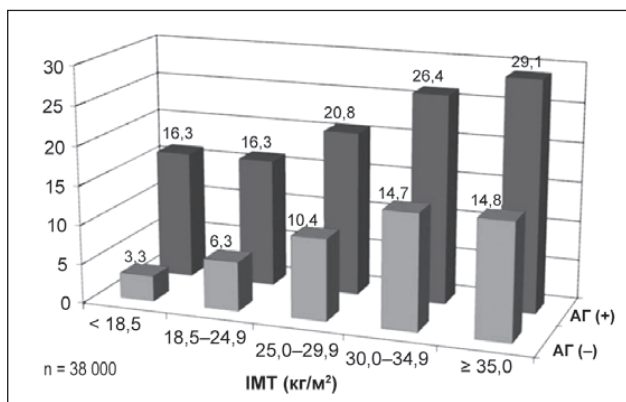


Рисунок 1. Зростання ризику серцево-судинної смерті (%) при збільшенні ІМТ і за наявності АГ (адаптовано з Landsberg L. et al. Obesity. 2013. 21. 8-24. doi: 10.1002/oby.20181)

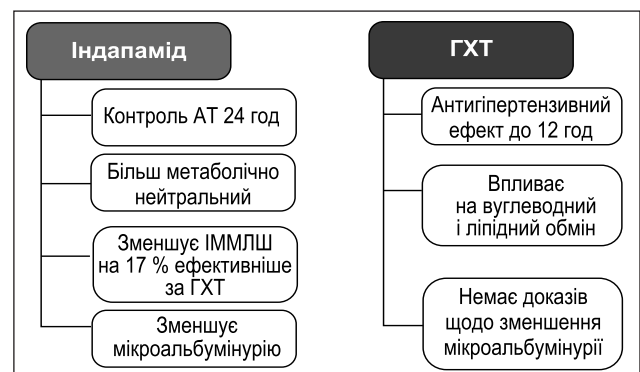


Рисунок 2. Чому більш доцільне застосування комбінації з індапамідом, а не з гідрохлортиазидом (адаптовано з Roush G.C. Hypertension. 2015. 65. 1041-1046. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.05021)

Примітки: ГХТ — гідрохлортиазид; ІММЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка.

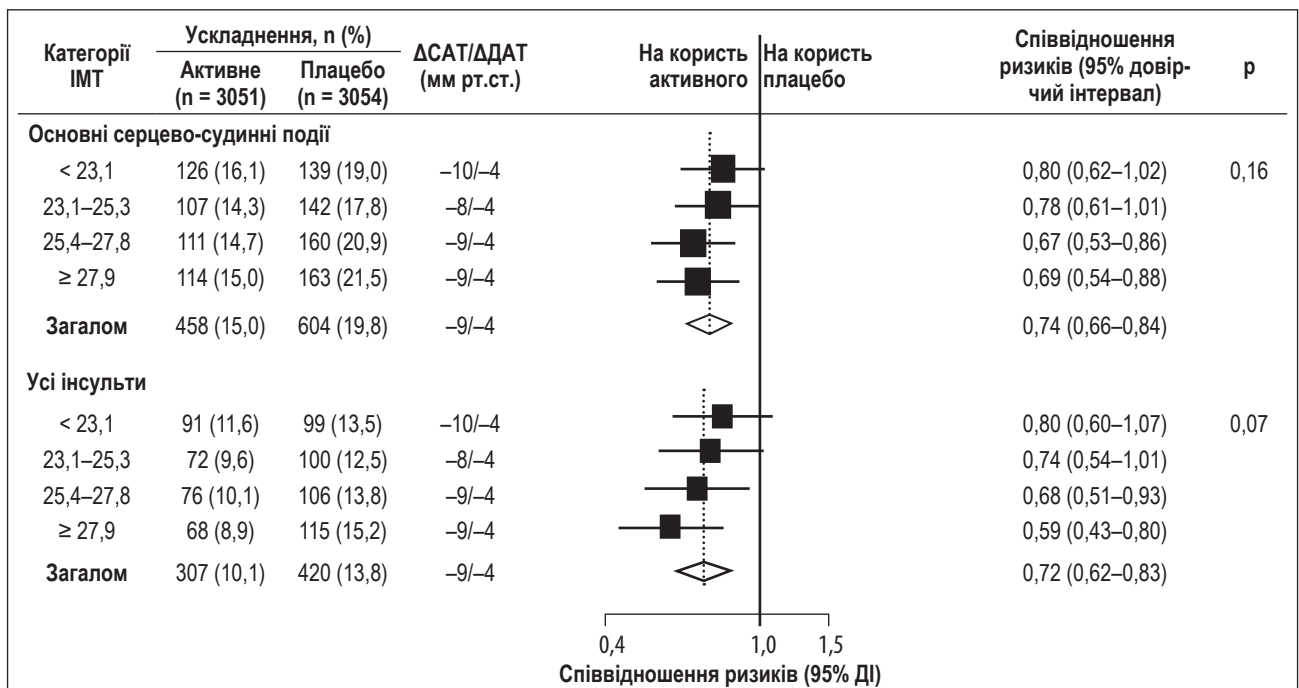


Рисунок 3. Зниження ризику інсульту й серцево-судинних подій у пацієнтів з різним ІМТ, за даними дослідження PROGRESS (адаптовано з Czernichow S. et al. Hypertension. 2010. 55. 1193-1198)

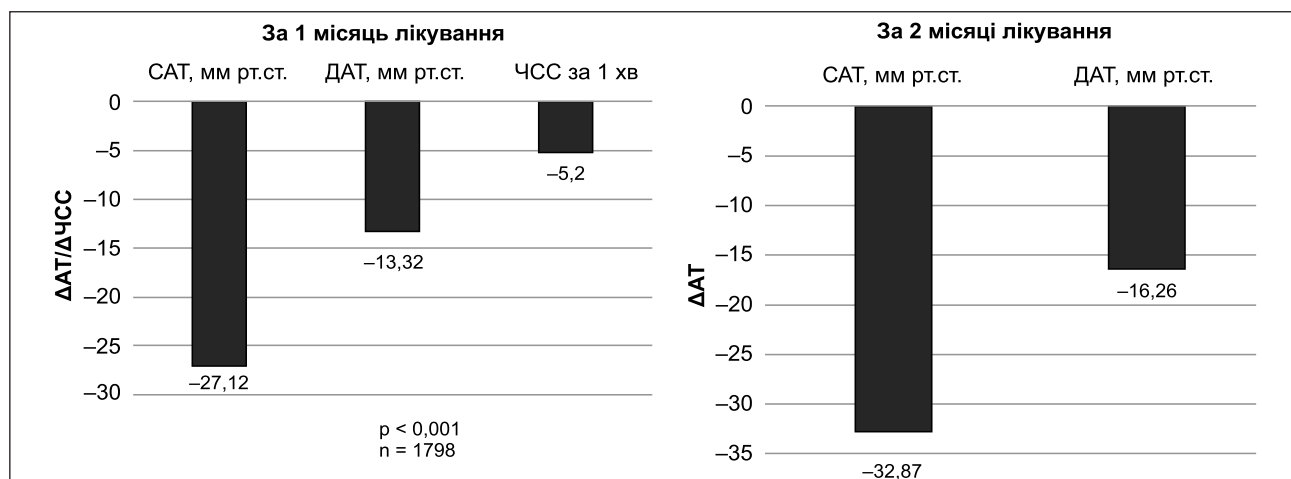


Рисунок 4. Зниження рівня АТ протягом 1 і 2 місяців терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих з АГ, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням

Примітки: ЧСС — частота серцевих скорочень; 84,43 % пацієнтів було рекомендовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду в дозуванні 10/2,5 мг; 14,07 % пацієнтів — у дозуванні 5/1,25 мг; 0,95 % пацієнтів — у дозуванні 2,5/0,625 мг; 0,56 % пацієнтів призначено іншу антигіпертензивну терапію.

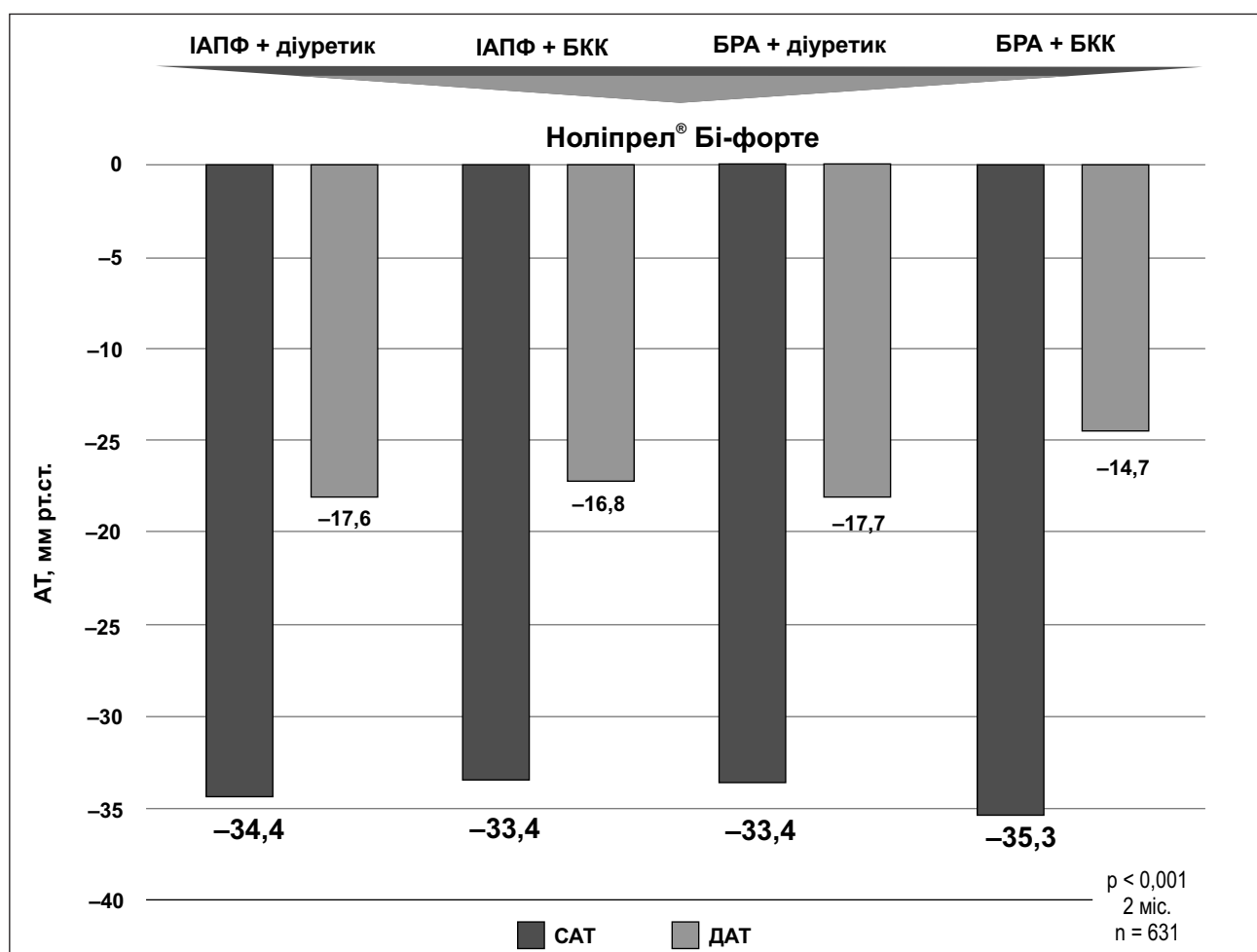


Рисунок 5. Зниження АТ після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду залежно від терапії на момент залучення в дослідження

Примітки: БКК — блокатори кальцієвих каналів; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II. Ноліпрел Бі-форте, р/п № UA/10248/01/01 (затверджено Наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019 р., зміни від 30.10.2020 р., Наказ МОЗ України № 2467).

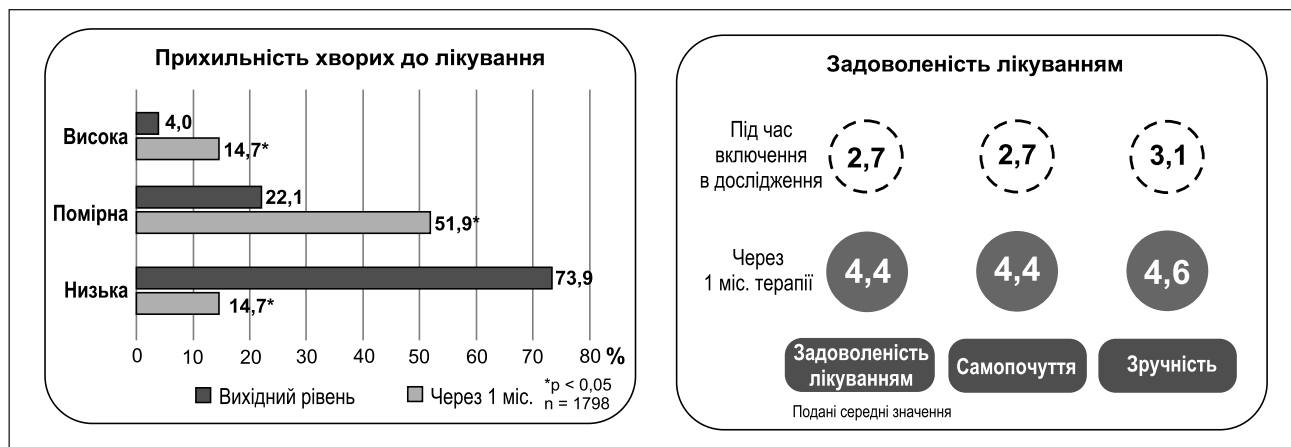


Рисунок 6. Прихильність до терапії і задоволеність лікуванням у дослідженні SATISFACTION

обстежуваного пацієнта. Дані включених у дослідження хворих змальовали такий портрет: це переважно жінка (67 %), середній вік якої — 59 років, вага — 92 кг, з абдомінальним ожирінням (середній ІМТ — 32,4 кг/м²), що часто має серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі (61 %), переважно не курить (усього курили 15,7 %, кинули — 19,7 % усіх хворих), з практично неконтрольованою АГ (середній АТ становив 163/96 мм рт.ст.), незважаючи начебто на домінування комбінованої терапії (середня кількість препаратів — 1,76/хв). У цих хворих не спостерігалось частого поєднання з ішемічною хворобою серця (10,62 %), але інші коморбідності (захворювання шлунково-кишкового тракту — 11,2 %; остеохондроз і хвороби суглобів — 12,3 %) можна пояснити наявністю НВ/Ож як букета коморбідностей і дуже потужного й ускладнюючого лікування АГ фактора. Після аналізу даних хворих лікарями було прийнято рішення змінити терапію на Ноліпрел Бі-форте у 84,43 % хворих, у тому числі 15 хворих, які попередньо отримували аналогічну генеричну комбінацію препаратів. Ще 14 % хворих отримали Ноліпрел аргінін форте і 1 % — Ноліпрел аргінін. Протягом місяця контролю офісного АТ вдалося досягти в 74,9 % хворих, а за 2 місяці — навіть у 93 % за рахунок поступового значного зниження АТ (рис. 4). Рациональність переходу на комбінацію у вигляді Ноліпрелу Бі-форте практично довело подальше зниження АТ і його контроль у хворих,

які до включення в дослідження отримували рекомендовані комбінації препаратів, але як діуретик — гідрохлортіазид, і доволі часто — комбінацію інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з антагоністами кальцію без діуретиків, що вважається саме для хворих з НВ/Ож менш ефективним і патогенетично виправданим (рис. 5). Ефективність контролю АТ протягом першого місяця дослідження і його утримання протягом 2-го місяця логічно привели до покращення задоволеності лікуванням, прихильності до нього (рис. 6). Так, прихильність до терапії покращилась у 71 % пацієнтів уже за 1 місяць лікування Ноліпрелом, а задоволеність терапією — у 94 % за 1 місяць лікування, вона зберігалась і на 2-й місяць лікування незалежно від віку й характеру попередньої терапії.

Отже, на основі проведеного дослідження профілю хворих з АГ і НВ/Ож і досягнення ефективного контролю АТ можна зробити висновок, що терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах (84,4 %) довела свою найбільшу патогенетичну та соціальну обґрунтованість у хворих з переважно тяжкою артеріальною гіпертензією (78 %) на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння і може вважатися терапією першої лінії в таких хворих.

Підготувала **Наталія Купрінченко**

100% (100%)

Кількість симптомів, пов'язаних з прийомом статинів, порівняно з плацебо: дослідження SAMSON

Reference: Wood F.A., Howard J.P., Finegold J.A. et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. The SAMSON Trial. *New Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2031173

На сьогодні головні клініцисти світу не здатні визначити, пов'язана поява симптомів у кожного окремого учасника з фармакологічною дією статину або асоціюється з іншими явищами. У цьому дослідженні учасники, які раніше припинили прийом статинів внаслідок побічних ефектів, були рандомізовані у групи спостереження, що склалися з 12 груп одномісячних періодів. Ці періоди включали чотири періоди без прийому препаратів, чотири періоди прийому плацебо та чотири періоди прийому статину. Таблетка плацебо та таблетка статину за зовнішнім виглядом були однакові. Учасники щодня реєстрували побічні ефекти. Наприкінці дослідження одномісячні періоди сортувалися у відповідному порядку. Після цього учасник міг безпосередньо оцінити, наскільки в нього збільшилась кількість симптомів на фоні прийому статинів, а також чи спостерігалися симптоми на фоні прийому плацебо.

Гіпотеза 1: > 30 % учасників, які були включені у дослідження, завершить його. **Гіпотеза 2:** загалом > 50 % усіх симптомів — ефекти ноцебо, а не фармакологічної дії препарату. Дослідники планували визначити частоту побічних ефектів ноцебо. **Гіпотеза 3:** через 6 місяців після завершення дослідження більшість учасників продовжать прийом статинів або будуть відмінити його внаслідок причин, що не відносяться до побічних ефектів.

Методи. Включали пацієнтів, які відмовились від прийому статинів через побічні ефекти. Учасники отримали 12 упаковок препаратів, розрахованих на прийом впродовж одного місяця: 4 упаковки по 20 мг аторвастатину, 4 упаковки плацебо та 4 порожні упаковки у випадковій послідовності. Учасники щодня повідомляли про інтенсивність своїх симптомів за допомогою програми для смартфонів за шкалою від 0 («симптоми відсутні») до 100 («найгірше, що можна собі уявити»). Якщо симптоми ставали нестерпними, їм був дозволений прийом препарату впродовж відповідного місяця. Первинною кінцевою точкою було співвідношення ноцебо: інтенсивності симптомів, спричинених прийомом таблеток статину, та симптомів, що були також спричинені прийомом таблеток плацебо.

Оцінка первинного результату. Індивідуальна частка ноцебо (часові рамки — 12 місяців). Індивідуальна частка ноцебо розраховувалася в кінці 12 місяців спостереження для кожного учасника окремо. Були розраховані середні показники симптомів протягом чотирьох місяців для кожної групи: плацебо, аторвастатину 20 мг і відсутності терапії.

Оцінка вторинного результату. Чи продовжують учасники прийом статинів (часові рамки — 6 місяців після закінчення випробування). Чи продовжував учасник дослідження прийом статинів після його завершення.

Співвідношення побічних ефектів (часові рамки — 6 місяців після закінчення випробування). Чи продовжували після закінчення випробування окремі учасники дослідження вважати, що більшість побічних ефектів, які раніше вони пов'язували з прийомом статинів, справді були фармакологічним ефектом статину.

Результати. Протягом періоду з червня 2016 року по березень 2019 року були включені 60 учасників. 49 учасників завершили повний 12-місячний протокол дослідження.

Коефіцієнт ноцебо становив 0,90. Середня інтенсивність симптомів становила 8,0 протягом місяців без прийому таблеток (95% довірчий інтервал (ДІ) 4,7–11,3), 15,4 протягом місяців прийому плацебо (12,1–18,7; $p < 0,0005$ порівняно з місяцями без прийому препарату) і 16,3 протягом місяців із прийомом статину (13,0–19,6; $p < 0,0005$ порівняно з місяцями без таблеток; $p = 0,388$ проти місяців терапії плацебо). Через 6 місяців після закінчення дослідження 30 із 60 учасників (50 %) знову успішно розпочали прийом статинів, 4 планували це зробити, а в 1 пацієнта подальший прийом статинів виявився неможливим. Решта пацієнтів (25) не приймали статини і не планували розпочати їх прийом, повідомивши про такі причини: побічні ефекти у 18 пацієнтів, спонтанне покращення ліпідного профіля у 4 осіб, згадка про те, що рівень холестерину не знизився на фоні терапії статинами, в 1 пацієнта, новий діагноз прогресуючого нейродегенеративного розладу в 1 пацієнта, а один учасник повідомив, що почувається «занадто старим» для прийому статинів. Пацієнти можуть помітити побічні ефекти на фоні прийому статину, але 90 % усіх побічних реакцій спостерігаються також на фоні прийому таблеток плацебо. Побічні ефекти на фоні прийому статину виникають в основному внаслідок прийому подібних таблеток, а не від того, що в них міститься.

Висновок. Включення періодів без прийому препарату у випробування N-of-1 дозволяє оцінити не тільки ефект активного інгредієнта, але й ефект ноцебо. В учасників, які відмовились від прийому

статинів через побічні ефекти, ці побічні ефекти є реальними, але переважно пов'язані власне з фактом прийому таблетки, а не того, що в ній міститься. Такий дизайн дослідження дозволив половині пацієнтів, яким це показано, успішно відновити прийом статинів.

«У пацієнтів, які припинили терапію статинами через побічні ефекти, 90 % усіх симптомів, що були пов'язані з прийомом статинів, також спостерігалися на фоні прийому плацебо», — заявили дослідники, які представляли висновки дослідження SAMSON 15 листопада під час конференції «АНА — 2020». Дослідження продемонструвало, що половина його учасників змогли відновити прийом статинів. «Пацієнти насправді можуть спостерігати побічні ефекти на фоні прийому таблеток статинів», — сказав Джеймс Говард, доктор філософії, співробітник Імперського коледжу в Лондоні, який повідомляв про результати. Проте він зазначив, що ці побічні ефекти, очевидно, в основному викликані актом прийому таблетки, а не тим, що в ній міститься. Він підкреслив важливість серйозного діалогу з пацієнтом та оцінки разом з ним побічних ефектів.

Первинна профілактика за допомогою поліпілу: результати міжнародного дослідження Polycap 3

Reference: Yusuf S., Joseph P., Dans A. et al. for the International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *New Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028220

Передумови. Для зниження ризику серцево-судинних захворювань запропоновані поліпіл, що містить статин, декілька антигіпертензивних препаратів та аспірин.

Методи. Автори використали факторний дизайн 2 : 2 : 2, рандомізували учасників без серцево-судинних захворювань, у яких був середній серцево-судинний ризик за шкалою INTERHEART, у групі терапії поліпілом (що містив 40 мг симвастатину, 100 мг атенололу, 25 мг гідрохлортіазиду та 10 мг раміприлу) або плацебо щодня, аспірин (75 мг) або плацебо щодня, а також вітамін D або плацебо щомісяця. В даному огляді дослідники повідомили лише про результати терапії поліпілом порівняно з відповідним плацебо, лише терапії аспірином порівняно з відповідним плацебо та терапії комбінацією «поліпіл плюс аспірин» порівняно з подвійним плацебо. Для порівняння аналізу ефективності поліпілу та комбінації «поліпіл плюс аспірин» як основний результат (первинна кінцева точка) використали частоту смерті від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда, інсульту, реанімації внаслідок зупинки серця, серцевої недостатності або ревазуляризації. Для оцінки ефективності аспірину як основний результат використали частоту смерті від

серцево-судинних причин, інфаркту міокарда або інсульту. Також оцінювали безпеку терапії.

Результати. Загалом було рандомізовано 5713 учасників, а середній період спостереження становив 4,6 року. Рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності був нижчим приблизно на 19 мг на децилітр, а систолічного артеріального тиску — приблизно на 5,8 мм рт.ст. у групах поліпілу та комбінованої терапії, ніж у групі плацебо. Первинна кінцева точка аналізу ефективності поліпілу відзначалася у 126 учасників (4,4 %) у групі поліпілу та у 157 (5,5 %) у групі плацебо (коефіцієнт ризику 0,79; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,63–1,00). Первинна кінцева точка аналізу ефективності аспірину відзначалася у 116 учасників (4,1 %) у групі аспірину та у 134 (4,7 %) у групі плацебо (коефіцієнт ризику 0,86; 95% ДІ 0,67–1,10). Первинна кінцева точка оцінки ефективності комбінації «поліпіл плюс аспірин» відзначалася у 59 учасників (4,1 %) у групі комбінованої терапії та у 83 (5,8 %) у групі подвійного плацебо (коефіцієнт ризику 0,69; 95% ДІ 0,50–0,97). Частота гіпотензії або запаморочення була вищою у групах пацієнтів, які приймали поліпіл, ніж у відповідних групах плацебо.

Поліпіл порівняно з плацебо: первинний результат — частота смертності від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, серцевої недостатності (СН), зупинки серця, ревазуляризації становила 4,4 проти 5,5 % (коефіцієнт ризику 0,79, 95% ДІ 0,63–1,0). Смерть від серцево-судинних причин — 2,9 проти 3,5 %. ІМ — 0,6 проти 0,9 %. Інсульт — 0,9 проти 1,3 %. Ревазуляризація — 0,4 проти 0,9 % ($p < 0,05$). Вторинна кінцева точка для поліпілу проти плацебо: середня різниця систолічного АТ — 5,8 (5,1–6,4) мм рт.ст. Середня різниця рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) — 19 (17,3–20,8) мг/дл. ССЗ/ІМ/інсульт — 3,9 проти 4,9 % ($p > 0,05$). Смертність від усіх причин — 5,2 проти 5,7 %. Запаморочення або гіпотензія — 2,7 проти 1,1 %.

Аспірин проти плацебо: первинна кінцева точка смертності від серцево-судинних причин, ІМ, інсульту, СН, зупинки серця, ревазуляризації становила 4,1 проти 4,7 % (коефіцієнт ризику 0,86; 95% ДІ 0,67–1,10). Смерть від серцево-судинної хвороби — 3,0 проти 3,5 %. ІМ — 0,8 проти 0,7 %. Інсульт — 0,8 проти 1,4 % ($p < 0,05$). Вторинні результати щодо аспірину порівняно з плацебо: смертність від усіх причин — 5,1 проти 5,9 %. Тяжка кровотеча за шкалою Міжнародного товариства з тромбозів та гемостазу (ISTH) — 0,7 проти 0,7 %. Шлунково-кишкові кровотечі — 0,4 проти 0,4 %.

Комбінація «поліпіл + аспірин» проти подвійного плацебо: первинний результат становив 4,1 проти 5,8 % (коефіцієнт ризику 0,69; 95% ДІ 0,50–0,97). Смерть від серцево-судинних причин/ІМ/інсульт — 3,6 проти 5,3 % ($p < 0,05$). Смертність від усіх причин — 5,2 проти 6,5 % ($p > 0,05$). Інсульт: 0,7 проти 1,6 % ($p < 0,05$)

Висновки. Комбіноване лікування поліпілом та аспірином призвело до більшого зниження частоти серцево-судинних подій, ніж у групі плацебо, у пацієнтів без серцево-судинних захворювань із середнім серцево-судинним ризиком.

Інтерпретація. Результати цього дослідження продемонстрували, що поліпіл, призначений один раз на добу (комбінація симвастатину, атенололу, раміприлу, гідрохлортиазиду у фіксованій дозі), виявився більш ефективним, ніж плацебо, у зниженні систолічного АТ, рівня ЛПНЩ і нефатальних серцево-судинних захворювань приблизно через 5 років у пацієнтів із середнім ризиком, переважно в Південно-Східній Азії. Прийом низьких доз аспірину призвело до зниження ризику інсульту. Додавання низьких доз аспірину до поліпілу продемонструвало більш значне зменшення випадків нефатальних серцево-судинних захворювань порівняно з подвійним плацебо. Ця комбінація призвела до більшого ризику розвитку побічних ефектів, включаючи гіпотензію та запаморочення. З точки зору покращення стану здоров'я населення стратегія призначення препаратів у вигляді поліпілу видається привабливою, оскільки дозволяє мінімізувати неприхильність, адже поліпіл містить основні класи препаратів для лікування серцево-судинних захворювань в одній таблетці. Цей підхід також може бути економічно вигідним, особливо для лікування категорії населення, в якій прийом препаратів залишається низьким. Недоліками поліпілу є фіксоване дозування та використання симвастатину і раміприлу, а не більш потужних засобів. Крім того, терапія поліпілом може бути непридатною до призначення, якщо пацієнт має алергію на будь-який із компонентів у комбінованій таблетці. Автори підраховали, що широке використання поліпілу може запобігти > 3–5 мільйонам випадків серцево-судинних захворювань у всьому світі.

Прихильність до статинів та її наслідки

Reference: Vitturi B.K., Gagliardi R.J. The influence of statin withdrawal and adherence on stroke outcomes. Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33037514>

Досить часто у пацієнтів з інсультом рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) контролюється недостатньо, незважаючи на доведені переваги щодо кардіопротекції контролю ЛПНЩ. У дане проспективне спостереження включили 479 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (протягом 2014–2018 рр.), період спостереження становив два роки. У дослідженні порівнювали результати прихильних до статинів пацієнтів з результатами неприхильних осіб. Основними кінцевими точками були рецидив

інсульту, основні серцево-судинні події, смертність від усіх причин та функціональні показники. У вторинному аналізі результати порівнювали з показниками пацієнтів, які ніколи не приймали статини. 96 (21,8 %) пацієнтів не приймали статини. Погана прихильність до статинів була зафіксована у 150 (34,9 %) учасників, прихильність середнього ступеня — у 40 (9,1 %), та у 154 (34 %) пацієнтів була встановлена хороша прихильність. Пацієнтів, які припинили прийом статинів або яким довелося припинити його, було 54 (15,7 %). Погана прихильність спостерігалась частіше у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, перенесеним інсультом та атеросклерозом великих артерій ($p < 0,05$). Було зафіксовано 14 (4,1 %) випадків серйозних серцево-судинних подій, 59 (17,1 %) випадків рецидиву інсульту та 7 (2,0 %) випадків смерті. Після двох років спостереження у 177 (51,4 %) пацієнтів були відмінні функціональні показники. Хороша функціональність спостерігалась у 85 % пацієнтів з хорошою прихильністю, у 53,2 % з поганою прихильністю та у 44 % осіб, які припинили лікування ($p < 0,05$). Автори дійшли висновку, що у пацієнтів після перенесеного інсульту функціональні результати та рецидив інсульту були пов'язані з поганою прихильністю до статинів.

Як омега-3 у капсулах, так і вітамін D не впоралися з первинною профілактикою фібриляції передсердь: дослідження VITAL Rhythm

Reference: American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2020. LBS.01. Presented November 13, 2021.

Клінічні дослідження омега-3 жирних кислот або біологічних добавок вітаміну D пройшли довгий і звивистий шлях пошуку ефекту для профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) із вражаюче неоднозначними результатами. Але ця «подорож» може виявитися марною після надання результатів нового дослідження первинної профілактики фібриляції передсердь (ФП) VITAL Rhythm, про що свідчать попередні результати проміжного аналізу, оприлюднені 13 листопада під час віртуальної зустрічі Американської асоціації серця (АНА) Scientific Sessions 2020.

Ані капсули риб'ячого жиру, ані харчові добавки вітаміну D₃ не впливали на ризик виникнення ФП, як пароксизмальної, так і постійної форми, протягом більше ніж 5 років дослідження, в яке було включено понад 25 000 дорослих осіб. Вони також не заподіяли жодної шкоди.

«Наскільки відомо, це перше великомасштабне довгострокове рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, у якому оцінювали вплив будь-якої терапії на ризик виникнення ФП», — повідомила Крістін М. Альберт, доктор медичних наук, медичний працівник медичного центру Се-

дарс-Синай у Лос-Анджелесі, штат Каліфорнія, під час брифінгу для ЗМІ про дослідження VITAL Rhythm перед офіційною презентацією результатів дослідження на конференції. Ці висновки, за її словами, не підтримали доцільність прийому капсул риб'ячого жиру або вітаміну D₃ для первинної профілактики ФП. «На щастя, вони також не були пов'язані з підвищенням ризику ФП у пацієнтів, які приймали ці біологічні добавки в зв'язку з іншими причинами», — додала вона.

Обидва препарати широко застосовуються без контролю лікарів через їх ймовірну користь. Зокрема, капсули риб'ячого жиру можуть призначатися з метою зниження підвищеного рівня тригліцеридів та, що продемонстрували результати REDUCE-IT, зниження серцево-судинного ризику.

«Цілком зрозуміло, що для жодної з цих біологічних добавок не існує доказової бази щодо їх ефекту для запобігання ФП. Це також видно і з результатів, наведених цими дослідниками», — сказав Джонатан П. Піччіні, доктор медичних наук, Університет Дьюка, Дарем, Північна Кароліна, який не брав участі у дослідженні. «Це також трохи розчарує, оскільки ФП становить значну проблему, а неспроможність визначити оптимальну стратегію профілактики й досі обговорюється», — додав він.

VITAL Rhythm — це додаткове дослідження в рамках дослідження VITAL, що не продемонструвало жодного ефекту призначення будь-якої з цих біологічних добавок щодо зниження ризику раку або серцево-судинних захворювань, про що було повідомлено на конференції АНА 2 роки тому. Насправді їх вплив виявився стабільно негативним протягом усього дослідження; в іншому додатковому дослідженні VITAL-DKD жодна з добавок не сприяла збереженню функції нирок протягом 5 років у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

У дослідженні VITAL увійшли учасники без ФП в анамнезі, серцево-судинних захворювань або раку; вони були подвійно рандомізовані у групи прийому приблизно 1 г омега-3 жирних кислот, 2000 ОД вітаміну D₃ щодня або плацебо. У дослідженні VITAL та супутніх аналізах вивчали гіпотезу, що омега-3 жирні кислоти та вітамін D можуть впливати на ризик ФП, тобто ідею, яку продемонстрували в результаті епідеміологічних досліджень та вивчення режимів харчування. Можливо, вони мали «прямий антиаритмічний ефект на міоцити шляхом впливу на іонні канали, електричне ремоделювання, електричну стабілізацію та проникність клітинних мембран», як зауважила на брифінгу Рената Б. Шнабель, доктор медичних наук, магістр, Університетський центр серця, Гамбург, Німеччина. «Або такі ефекти могли бути пов'язані з сприятливим впливом на атеросклероз, запалення або ішемічну хворобу серця», — зазначила вона.

«Жодна ідея більше не здається вірогідною після отримання результатів VITAL і VITAL Rhythm, — сказала Р.Б. Шнабель, яка виступила запрошеним

дискутантом після офіційної презентації К.М. Альберт на «АНА — 2020». — Те, що біологічні добавки на основі омега-3 жирних кислот не можуть покращити частоту ФП або ризику, також було очевидним за результатами багатьох клінічних досліджень та спостережень. Деякі з них, включаючи REDUCE-IT, продемонстрували докази збільшення ризику розвитку ФП при вживанні риб'ячого жиру. Можливо, це трапилося і в VITAL-Rhythm».

«І хоча не було жодних доказів того, що три омега-3 жирні кислоти запобігають ФП, у групі омега-3 жирних кислот був сигнал про те, що збільшується ризик нової ФП», — сказав Дж.П. Піччіні, який керує програмою клінічних випробувань електрофізіології свого центру.

Аналіз чутливості обмежений включенням учасників, які дотримувались призначених їм схем терапії, на відміну від аналізу основного наміру до лікування (НДЛ), що показав незначне (на 13 %) збільшення коефіцієнта небезпеки для виникнення ФП у групі прийому риб'ячого жиру. Він досяг значення $P = 0,09$, що можна інтерпретувати як тенденцію.

«Існує декілька досліджень, що вже продемонстрували тенденцію або збільшення частоти аритмії у пацієнтів, які приймали омега-3 жирні кислоти, — зазначив Дж.П. Піччіні. — Я не вважаю, що це остаточний результат, але нам варто слідкувати за цією ситуацією».

«У дослідженні VITAL Rhythm проводили реєстрацію електрокардіографії, ці дані ще не встигли оцінити, але вони можуть дати більше уявлень про будь-які подібні ефекти риб'ячого жиру або добавок вітаміну D під час дослідження», — сказала К.М. Альберт на брифінгу.

У це додаткове дослідження були включені 25 119 пацієнтів (середній вік — 67 років; 51 % — жінки), які були рандомізовані 2 : 2 у групи терапії вітаміном D₃ по 2000 ОД на добу, біологічними добавками на основі риб'ячого жиру, що містять омега-3 жирні кислоти 840 мг на добу — 460 мг ейкозапентаєнової кислоти (EPA) плюс 380 мг докозагексаєнової кислоти (DHA) (Omacor, Pronova BioPharma) або їх плацебо. Усі нові випадки ФП були ідентифіковані за допомогою щорічних анкет, в яких учасники самостійно повідомляли, чи був їм встановлений медичний діагноз аритмії; ці дані доповнювалися даними медичних центрів та медичних служб (CMS), оцінювали кількість заявок на візити до лікарні з приводу ФП. Були проаналізовані дані стаціонарних та амбулаторних записів, згідно з якими комісія з кінцевих точок визначала діагноз ФП. Згідно з вимогами протоколу, електрокардіограма (72,9 %) або висновок лікаря (27,1 %) мали підтвердити діагноз ФП. Згідно з цими процедурами протягом середнього періоду спостереження 5,3 року було виявлено 900 випадків нової ФП, що становило 3,6 %. «Пароксизмальна ФП була у 58,4 % пацієнтів, постійна — у 38,4 % та невизначена — у 3,1 % учасни-

ків», — повідомила К.М. Альберт. Із 12 542 пацієнтів, яким був обраний НДЛ капсулами риб'ячого жиру, у 469 (3,74 %) в аналізі НДЛ вперше виникла ФП порівняно з 431 із 12 577 (3,43 %) осіб, які приймали плацебо, скоригований коефіцієнт ризику (СКР) становив 1,09 (95% ДІ 0,96–1,24; $P = 0,19$). Результати були подібними у двох аналізах чутливості, в один із яких не включали пацієнтів з ФП, які могли страждати на пароксизми ФП до рандомізації, а в інший виключали тих, у кого поява ФП була визначена лише в записах SMS. Але в третьому аналізі чутливості «на лікуванні» показник СКР для подій становив 1,13 (95% ДІ 0,98–1,30; $P = 0,09$). Результати у групі терапії вітаміном D були майже подібними, СКР становив 1,09 (95% ДІ 0,96–1,25; $P = 0,19$) за аналізом НДЛ; результати були однакови-ми в усіх трьох аналізах чутливості.

«Це не є надто загрозливим сигналом», — заявив Дж.П. Піччіні, коментуючи результати для препаратів на основі риб'ячого жиру після внесення поправок. Але це, поруч з подібними результатами інших досліджень, ставить таку терапію на паузу. «Якби до мене прийшов пацієнт і сказав: «Лікарю, я хочу приймати препарати омега-3 на основі риб'ячого жиру, тому що хочу знизити ризик розвитку подій», — сказав він, — як фахівець у галузі аритмології, я б відповів: «У нас немає переконливих доказів, що це допоможе запобігти ФП». І насправді, є певні докази, що це може незначно збільшити ризик її розвитку». Для лікарів, які призначають препарати риб'ячого жиру на основі доказової бази щодо інших показань, він додав: «Гадаю, що практичною порадою буде те, що якщо пацієнт безумовно повідомляє про відчуття серцебиття або інші ознаки або симптоми, які можуть бути наслідком ФП, ми повинні провести детальну діагностику щодо ФП і одразу встановити цей діагноз». Якщо симптоми ФП проходять після припинення лікування, «можливо, розумно буде утриматися від призначення таких добавок для цього пацієнта».

Дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків при хронічній хворобі нирок: дослідження DAPA-CKD

References: McMurray J.J., Wheeler D.C., Stefánsson B.V. et al., on behalf of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. Circulation. 2020 Nov 13. [Epub ahead of print].

Практичне значення результатів. Дослідження DAPA-CKD показало, що дапагліфлозин має сприятливий вплив на функцію нирок і знижує смертність серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) незалежно від наявності цукрового діабету (ЦД).

Описання. Метою дослідження було оцінити безпеку та ефективність дапагліфлозину у зниженні ниркових явищ у пацієнтів з ХХН та ЦД або без нього.

Дизайн дослідження. Пацієнти були рандомізовані 1 : 1 у групи терапії або 10 мг дапагліфлозину щодня ($n = 2152$), або плацебо ($n = 2152$). Загальна кількість зареєстрованих учасників — 4304. Тривалість спостереження — 2,4 року. Середній вік пацієнта — 61,8 року. Відсоток жінок — 33,1. Критерії включення: ≥ 18 років, відношення альбуміну до креатиніну сечі ≥ 200 мг/г, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — від 25 до 75 мл/хв/1,73 м², терапія інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторами рецепторів ангіотензину у стабільній і максимально переносимій дозі протягом ≥ 4 тижнів за відсутності протипоказань.

Критерії невключення. ЦД 1-го типу, автосомно-домінантна або автосомно-рецесивна полікістозна хвороба нирок, вовчаковий нефрит або васкуліт, асоційований з ANCA, отримання цитотоксичної терапії, імуносупресивної терапії або іншої імунотерапії первинного або вторинного захворювання нирок протягом 6 місяців до включення, IV функціональний клас застійної серцевої недостатності (СН) згідно з рекомендаціями Нью-Йоркської серцевої асоціації, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, інсульт або транзиторна ішемічна атака протягом 8 тижнів до включення; коронарна реваскуляризація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування) або відновлення/заміна клапана протягом 8 тижнів до включення.

Інші характерні особливості/характеристики. Середній артеріальний тиск — 138/78 мм рт.ст., середня ШКФ — 43 мл/хв/1,73 м², ШКФ < 30 — 14 %, від 30 до < 45 — 44 %, від 45 до < 60 — 31 %, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі > 1000 — 48 %.

Основні висновки. Дослідження припинили до-строково через очевидну перевагу. Первинна кінцева точка — зниження показника ШКФ ≥ 50 %, термінальна стадія хвороби нирок, смерть від ниркових причин або серцево-судинна (СС) смерть у групі дапагліфлозину порівняно з плацебо становила 9,2 проти 14,5 %, коефіцієнт ризику (КР) — 0,61 (95% довірчий інтервал 0,51–0,72; $p = 0,000000028$). Користь дапагліфлозину для зниження частоти первинної кінцевої точки була незмінною в пацієнтів як із ЦД 2-го типу, так і без нього. Зниження показника ШКФ ≥ 50 % — 5,2 проти 9,3 %. Кінцева стадія хвороби нирок — 5,1 проти 7,5 %. Смерть від СС3 — 3,0 проти 3,7 %. Вторинні результати у групі дапагліфлозину проти плацебо: смерть від СС3/госпіталізація внаслідок СН — 4,6 проти 6,4 % ($p = 0,0009$); смертність від усіх причин — 4,7 проти 6,8 % ($p = 0,004$); ампутація кінцівки — 1,6 проти 1,8 % ($p = 0,73$); значна гіпоглікемія — 0,7 проти 1,3 % ($p = 0,04$).

Наявність серцево-судинної хвороби. Результати щодо первинної кінцевої точки, серцево-судинної

хвороби/СН, смертності від усіх причин та інших результатів серцево-судинних захворювань у групі дапагліфлозину порівняно з плацебо зберігались серед пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями або без таких, відомих на момент включення (p для взаємодії $> 0,05$ для всіх). Частота подій була вищою в пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями.

Інтерпретація. Результати цього дослідження вказують на те, що дапагліфлозин має сприятливий вплив на функцію нирок у пацієнтів з ХХН із ЦД або без нього, які вже приймають максимально переносимі дози інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатора рецепторів ангіотензину. Також були продемонстровані сприятливі ефекти для серцево-судинних захворювань і смерті від усіх причин. Результати зберігались як у пацієнтів з відомими серцево-судинними захворюваннями на момент включення, так і без них. Незважаючи на те, що інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) були зареєстровані як препарати для лікування ЦД 2-го типу, результати DAPA-CKD та подібних до нього досліджень продемонстрували очевидну користь для лікування ХХН. У це дослідження включали пацієнтів з ХХН, і тому, безперечно, воно продемонструвало користь для всієї групи пацієнтів незалежно від наявності ЦД. Ці препарати, швидше за все, змінять підходи до лікування та будуть відігравати важливу роль у створенні майбутніх рекомендацій із лікування ХХН. Дослідження CREDENCE показало подібну користь у пацієнтів з ХХН із ЦД 2-го типу; нове дослідження розширює переваги для пацієнтів без ЦД та зі зниженою ШКФ. Подібні результати були отримані у дослідженні зі зменшення серцевої недостатності в пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду на фоні терапії препаратами цієї групи незалежно від наявності ЦД.

Оцінка ефективності та запобігання серцево-судинним подіям ертугліфлозину: дослідження VERTIS CV

References: Cherney D.Z., McGuire D.K., Charbonnel B. et al., on behalf of the VERTIS CV Investigators. Gradient of Risk and Associations With Cardiovascular Efficacy of Ertugliflozin by Measures of Kidney Function: Observations From VERTIS CV. Circulation. 2020 Nov 13. [Epub ahead of print].

Практичне значення. Дослідження VERTIS CV продемонструвало, що ертугліфлозин не менш ефективний у запобіганні серцево-судинним захворюванням (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та встановленим ССЗ. Ефективність, особливо при серцевій недостатності (СН), узгоджувалась із перевагами, що спостерігались при прийомі інгібіторів класу НЗКТГ-2.

Описання. Метою дослідження було оцінити запобігання серцево-судинним подіям на фоні терапії ертугліфлозином у пацієнтів із ЦД2 та встановленими атеросклеротичними серцево-судинними ураженнями (АССУ).

Дизайн дослідження. Пацієнтів рандомізували у співвідношенні 1 : 1 : 1 у групи терапії ертугліфлозином у дозі 5 мг ($n = 2752$), 15 мг ($n = 2747$) або плацебо ($n = 2747$). Загальна кількість учасників — 8246. Тривалість спостереження — 3,5 року. Середній вік пацієнтів — 64,4 року. Відсоток жінок — 30.

Критерії включення. Вік ≥ 40 років, діагноз ЦД2 згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (АДА): рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) 7,0–10,5 % (53–91 ммоль/моль), встановлені АССУ з ураженням коронарних, мозкових та/або периферичних артеріальних систем, стабільна терапія рекомендованими антигіпертензивними препаратами (АГП) або відсутність прийому супутніх АГП протягом ≥ 8 тижнів до моменту включення у дослідження.

Критерії невключення. ЦД 1-го типу в анамнезі або кетоацидоз, перенесена серцево-судинна подія (наприклад, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт) або проходження процедури коронарної реваскуляризації чи реваскуляризації периферичних артерій у період між скринінговим візитом і рандомізацією, проведення будь-якої операції на серцево-судинній системі (наприклад, втручання на клапанах) протягом 3 місяців після скринінгу, запланованої процедури реваскуляризації або втручання на периферичних артеріях або інші хірургічні операції, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м² під час скринінгового візиту, ІV клас застійної серцевої недостатності за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації на скринінговому візиті (клас III–IV до внесення поправок до протоколу).

Інші важливі фактори/характеристики. Представники білої раси — 88 %; пацієнти з країн Європи — 56 %. Тривалість ЦД2 — 13 років. Вихідний рівень ліпопротеїдів низької щільності — 89 мг/дл. Наявність ішемічної хвороби серця — 76 %, попередній ІМ — 48 %, встановлені ССЗ — 23 %. Метформін — 76 %, інсулін — 48 %, глюкагоноподібний пептид 1 (С-пептид-1) — 3,5 %, статини — 82 %, антитромбоцитарні препарати — 85 %.

Основні результати. Первинна кінцева точка — смерть від серцево-судинної хвороби, нефатальний ІМ або інсульт для ертугліфлозину порівняно з плацебо — 11,9 проти 11,9 % (коефіцієнт ризику (КР) 0,97, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,85–1,11, $p < 0,001$ для не гіршого ефекту). Смерть від серцево-судинних причин — 1,8 проти 1,9 % ($p = 0,39$), ІМ — 1,7 проти 1,6 % ($p = 0,66$), інсульт — 0,8 проти 0,8 % ($p = 0,99$).

Вторинні результати. Госпіталізації з приводу СН (ГСН) — 2,5 проти 3,6 % ($p = 0,006$), HbA1c через 18 тижнів для 5 мг ертугліфлозину порівняно з плаце-

бо — $-0,5\%$ ($p < 0,0001$), HbA1c через 18 тижнів для 15 мг ертугліфлозину порівняно з плацебо — $-0,5\%$ ($p < 0,0001$), середнє зниження маси тіла для ертугліфлозину 5 мг порівняно з плацебо — 2,4 кг, для ертугліфлозину 15 мг проти плацебо — 2,8 кг, симптомна гіпоглікемічна подія — 27,2 проти 28,8 %; інфекція сечовивідних шляхів — 12,1 проти 10,2 % ($p < 0,05$), ампутація кінцівки — 2,0 проти 1,6 % ($p > 0,05$).

Ниркові результати. Частота комбінованої ниркової події (ниркова смерть, діаліз/трансплантація, збільшення вдвічі рівня креатиніну в сироватці крові) — 3,2 проти 3,9 % ($p = 0,08$), збільшення вдвічі сироваткового креатиніну — 3,1 проти 3,8 %.

Результати СН. Час до першої госпіталізації внаслідок СН для ертугліфлозину порівняно з плацебо становив 0,73 проти 1,05 події/100 людино-років (КР 0,70, 95% ДІ 0,54–0,90, $p = 0,006$). Перевага була однаковою для обох груп ертугліфлозину. СН в анамнезі із ФВ $\leq 45\%$ / $> 45\%$. Частота усіх подій, а також повторних подій, пов'язаних з СН, також була нижчою у групі ертугліфлозину. При аналізі підгруп виявилось, що ефективність була більш вираженою у пацієнтів із ШКФ < 60 ($p = 0,04$), наявністю макро- або мікроальбумінурії ($p = 0,04$) та в пацієнтів, які вже приймали діуретик ($p = 0,02$).

Вплив вихідної функції нирок. Частка пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 1, 2 та 3-ї стадії на початку дослідження становила 25, 53 та 22 % відповідно; у 60 та 40 % пацієнтів альбумінурія були нормальною або підвищеною відповідно, тоді як 49, 32 та 19 % пацієнтів були віднесені до категорій низького, середнього та високого/дуже високого ризику за KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

Частота подій була вищою для всіх встановлених у дослідженні серцево-судинних захворювань із більш тяжкою хворобою нирок. Щодо кінцевої точки ГСН/смертності від серцево-судинних захворювань, то її ризик знизився в пацієнтів з альбумінурією на фоні терапії ертугліфлозином порівняно з плацебо (33,5 проти 45,8 %, p для взаємодії = 0,01) та для помірного ризику за шкалою KDIGO (23,1 проти 30,3 %) та високого/дуже високого ризику (47,0 проти 61,1 %) на фоні лікування ертугліфлозином проти плацебо відповідно (p для взаємодії = 0,03). Подібні результати спостерігалися і щодо кінцевої точки ГСН.

Інтерпретація. Результати цього дослідження вказують на те, що ертугліфлозин не поступається в ефективності плацебо у зменшенні серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ЦД2 та встановленими ССЗ. Відзначалася тенденція щодо сприятливого впливу на ниркові результати, хоча він і не був статистично вірогідним. Аналіз підгруп показав перевагу у зниженні частоти ГСН та ГСН/смертності від серцево-судинних захворювань на фоні терапії ертугліфлозином порівняно з плацебо у пацієнтів з

більш високим рівнем ризику (наявність альбумінурії, вищий клас за KDIGO).

Це четвертий препарат інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2), для якого був виявлений позитивний вплив на серцево-судинні результати (після емплагліфлозину, канагліфлозину та дапагліфлозину). Здавалося б, існує стійкий ефект класу щодо зменшення частоти госпіталізацій внаслідок СН, але основне зниження серцево-судинних подій було статистично значущим лише для канагліфлозину та емплагліфлозину. На відміну від канагліфлозину, ніякого запобігання ризику ампутацій кінцівки не виявлено. Протекторний ефект ертугліфлозину, ймовірно, є дещо меншим порівняно з канагліфлозином та емплагліфлозином; незрозуміло, чи існувала різниця за характеристиками популяції пацієнтів між дослідженнями або це справжня біологічна різниця в ефективності лікарських засобів (або інші причини). Загалом отримані важливі висновки, особливо якщо препарати НЗКТГ-2 стануть препаратами першої лінії для лікування пацієнтів із ЦД2, а також для пацієнтів із СН з ЦД або без нього. Ці результати додають нові дані до масиву доказів підтвердження використання засобів цього класу в рекомендаціях.

***Взаємозв'язок потрібної комбінованої
низькодозової антигіпертензивної терапії
з терапевтичною інерцією та схемами
призначення пацієнтам з артеріальною
гіпертензією***

Reference: Wang N., Salam A., Webster R. et al.
Association of Low-Dose Triple Combination Therapy
With Therapeutic Inertia and Prescribing Patterns in
Patients With Hypertension: A Secondary Analysis of the
TRIUMPH Trial. JAMA Cardiol. 2020. 5(11). 1219-1226.
doi: 10.1001/jamacardio.2020.2739

Актуальне питання. Який взаємозв'язок терапії потрібним комбінованим препаратом, що містить низькі дози 3 антигіпертензивних засобів, із терапевтичною інерцією порівняно зі стандартною терапією?

Висновки. У цьому вторинному аналізі рандомізованого клінічного дослідження, який включав 700 пацієнтів з легкою та помірною артеріальною гіпертензією, було показано, що показники терапевтичної інерції вірогідно відрізнялись у групі потрібної комбінації та у групі стандартної терапії після 6 тижнів лікування (92 із 106 [86,8 %] проти 124 із 194 [63,9 %]) та після 12 тижнів лікування (81 із 90 [90 %] проти 116 із 179 [64,8 %]). Порівняно з групою стандартної терапії вірогідно більше пацієнтів у групі потрібної комбінації досягли цільового рівня артеріального тиску (221 з 318 [69,5 %] проти 182 з 329 [55,3 %]) на фоні вірогідно меншої кількості

унікальних схем антигіпертензивного лікування (23 проти 54 на 100 пролікованих пацієнтів).

Значення. Призначення низькодозової потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів покращує контроль артеріального тиску та спрощує схему лікування, але пов'язане зі збільшенням терапевтичної інерції.

Важливість. Комбінована фіксована низькодозова терапія (КФНТ) все частіше рекомендуються для старту лікування або на ранніх етапах лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, оскільки вона дозволяє зменшити складні схеми лікування та потенційно знизити терапевтичну інерцію.

Об'єкт дослідження. Дослідити зв'язок потрійної антигіпертензивної КФНТ із терапевтичною інерцією та схемами призначення та порівняти його зі стандартним підходом до лікування.

Дизайн, методи та учасники. Був проведений post hoc аналіз дослідження потрійної комбінації проти стандартної терапії у пацієнтів з помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією (дослідження TRIUMPH), у це рандомізоване клінічне дослідження включили 700 пацієнтів з артеріальною гіпертензією у період з лютого 2016 р. по травень 2017 р. Пацієнтів обирали в 11 міських клініках Шрі-Ланки; візити спостереження були завершені у жовтні 2017 р. Дані аналізувалися з вересня по листопад 2019 р.

Лікування. Антигіпертензивна КФНТ один раз на добу (телмісартан 20 мг, амлодипін 2,5 мг і хлорталідон 12,5 мг) або стандартна терапія.

Основні результати та їх оцінка. Терапевтичну інерцію, яку визначали як непосилення терапії у пацієнтів з рівнем артеріального тиску (АТ) на фоні лікування вище цільового рівня, оцінювали на початку дослідження та під час наступних візитів. Схеми призначення препаратів оцінювали за класами антигіпертензивних препаратів та схемою їх призначення. Предиктори терапевтичної інерції оцінювали за допомогою біноміальної логістичної регресії.

Результати. Серед 700 включених пацієнтів були 403 (57,6 %) жінки, а середній вік становив 56 років. Серед пацієнтів, які не досягли цільового АТ, терапевтична інерція була більш поширеною у групі потрійної комбінації порівняно зі стандартним лікуванням після 6-го тижня (92 із 106 [86,8 %] проти 124 із 194 [63,9 %]; $P < 0,001$) та після 12-го тижня (81 із 90 [90 %] проти 116 із 179 [64,8 %]; $P < 0,001$). Наприкінці дослідження 221 із 318 пацієнтів у групі потрійної комбінації (69,5 %) та 182 з 329 пацієнтів у групі стандартної терапії (55,3 %) досяг цільових показників АТ. Серед пацієнтів, яким була призначена інтенсифікація лікування, зростання ймовірної ефективності схеми лікування було більшим у групі потрійної комбінації порівняно з групою звичайного лікування на початку дослідження (передбачуване середнє збільшення ефективності схеми лікування: потрійна таблетка — 15 мм рт.ст., стандартна терапія — 10 мм рт.ст.; $P < 0,001$), тоді як не

спостерігалось жодних вірогідних відмінностей на 6-му або 12-му тижнях терапії. Рівень офісного систолічного АТ був єдиним послідовним предиктором інтенсифікації терапії під час лікування. Під час спостереження було визначено 23 проти 54 унікальних схем лікування на 100 пацієнтів, які приймали потрійну комбінацію, порівняно з групою стандартної терапії ($P < 0,001$).

Висновки та актуальність. Лікування потрійною КФНТ асоціювалося з більшими показниками терапевтичної інерції порівняно зі стандартною терапією. Незважаючи на це, лікування потрійною КФНТ таблетками вірогідно спростила схему призначення терапії та покращила показники контролю АТ через 6 місяців порівняно зі звичайним підходом до лікування. Подальшого покращення контролю гіпертензії можна досягти шляхом вирішення терапевтичної інерції серед меншої кількості пацієнтів, які не досягли контролю АТ після початку КФНТ.

Висока доза карбонових омега-3 жирних кислот не впливає на результати MACE

Reference: Nicholls S.J., Lincoff M., Garcia M. et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Nov 15. [Epub ahead of print].

Дослідження STRENGTH. Серцево-судинні результати на фоні терапії карбованими омега-3 жирними кислотами у пацієнтів з високим судинним ризиком та атерогенною дисліпідемією.

Вступ та методи. Залишалося невстановленим, чи справді біологічна добавка омега-3 жирних кислот корисна для зниження ризику серцево-судинних (СС) подій. Омега-3 карбонова кислота (КК) для всмоктування не потребує ліпази підшлункової залози і, отже, потенційно може досягти більш високих і надійних концентрацій у плазмі крові незалежно від вживання жирної їжі.

У дослідженні STRENGTH оцінювали, чи справді додавання омега-3 КК (що містить комбінацію ЕРА та ДНА) порівняно з плацебо може знизити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з високим судинним ризиком та атерогенною дисліпідемією. Дослідження STRENGTH було багаточетовим плацебо-контрольованим, керованим подіями (1600 подій мали 90 % потужності виявити зниження MACE на 15 %), у нього включали пацієнтів, які приймали статини ($n = 13\,078$), та осіб зі встановленим діагнозом серцево-судинного захворювання або з високим серцево-судинним ризиком і рівнем тригліцеридів 180–500 мг/дл, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) < 42 мг/дл (чоловіки) та 47 мг/дл (жінки) з жовтня 2014 р. по червень 2017 р. Учасників рандомізували у групи 4 г омега-3 карбонової кислоти (ЕРА та ДНА, розчинені у кукуру-

дзяній олії) щодня або кукурудзяної олії без омега-3 жирних кислот як плацебо. Первинною кінцевою точкою MACE була комбінація рівня смерті від серцево-судинних хвороб, ІМ, інсульту, коронарної реваскуляризації або госпіталізації внаслідок нестабільної стенокардії. Дослідження припинили достроково, у січні 2020 року, через марність результатів після попередньої оцінки 1384 основних кінцевих точок. Медіана спостереження становила 42 місяці.

Основні результати. Рівні EPA у плазмі крові були вищими в пацієнтів, які приймали омега-3 КК, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (268,8 проти –10,5 % відповідно). У пацієнтів, яким призначили омега-3 КК, рівень ТГ знизився на 19 % порівняно зі зниженням на 0,9 % в осіб, які вживали лише кукурудзяну олію. Рівень високоспецифічного С-реактивного білка (СРБ) знизився на 20 % у групі, у якій приймали омега-3 КК, порівняно зі зниженням на 6,3 % у групі плацебо. Спостерігалися невідповідні відмінності за рівнями ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ЛПВЩ між групами. Не було жодної різниці за результатами MACE у пацієнтів, яким була призначена омега-3 КК, порівняно з тими, які приймали плацебо (ВР 0,99, 95% ДІ 0,90–1,09, $P = 0,84$). Ризик виникнення фібриляції передсердь (ФП) збільшився на 69 % протягом усього періоду спостереження в пацієнтів, які приймали омега-3 КК, порівняно з плацебо (ВР 1,69, 95% ДІ 1,29–2,21).

Висновок. Високодозова біологічна добавка омега-3 КК не мала жодного впливу на частоту MACE у пацієнтів, які приймали статини, зі встановленим діагнозом серцево-судинного захворювання або високим серцево-судинним ризиком порівняно з плацебо. Крім того, у групі омега-3 КК спостерігався вищий ризик розвитку ФП, ніж у групі плацебо.

Зрештою, Майкл Лінкофф обговорив можливі пояснення різних результатів дослідження STRENGTH та дослідження REDUCE-IT. По-перше, у дослідженні REDUCE-IT підвищення рівнів EPA з вихідного рівня до 12 місяців у пацієнтів, які приймали ікосапент етил, становило 144 мкг/мл порівняно з 89,6 мкг/мл у дослідженні STRENGTH, де пацієнти приймали біологічні добавки омега-3 КК. «Але ці відмінності навряд чи є причиною різних кінцевих результатів у двох дослідженнях», — вважає М. Лінкофф. По-друге, у дослідженні STRENGTH призначали комбінацію EPA з DHA, тоді як у дослідженні REDUCE-IT використовували очищену EPA. Можливо, DHA чинить нейтралізуючий ефект на дію EPA. Однак DHA ніколи не асоціювалася з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій або атеросклерозу у доклінічних випробуваннях. «Навпаки, високий рівень DHA асоціювався з протекторним впливом і зниженням серцево-судинного ризику в епідеміологічних дослідженнях», — сказав М. Лінкофф. По-третє, існували відмінності за вихідними характеристиками популяцій дослідження. У дослідженні REDUCE-IT частіше включали пацієнтів із встановленою ІХС порівняно з дослідженням STRENGTH (71 проти 56 % відповідно). Однак, за словами М. Лінкоффа, не спостерігалось жодної різниці між наявними захворюваннями та ефектом від терапії на зниження MACE. Зрештою, використання кукурудзяної олії, а не мінеральної, як у дослідженні REDUCE-IT, не збільшило показники ліпідного спектра крові (ЛПНЩ та ApoB) та запалення (високочутливий СРБ) у групі плацебо, ймовірно, через те, що це нейтральний носій.

Підготувала О. Торбас ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://hypertension.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** на чертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «і» українською літерою «ї», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа **обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю**) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials

and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://hypertension.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури (References) повинен бути оформлений **символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM).** Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://hypertension.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30,

в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:
medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора
(Сіренко Юрій Миколайович):
sirenkoyu@gmail.com,

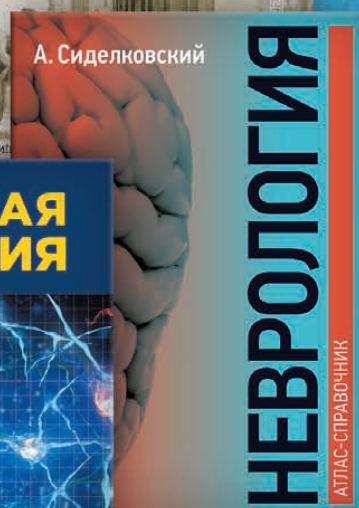
або відповідального секретаря
(Радченко Ганна Дмитрівна):
rganna@bigmir.net ■



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

За підтримки:



Комітету ВР України з питань
здоров'я нації, медичної допомоги
та медичного страхування



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації

Генеральний партнер:

Canon

Офіційний партнер:



X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

20–22 квітня 2021 року

Організатори:



УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ

Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»,
Київська область, с. Березівка,
вул. Амстердамська, 1

**ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ,
ІНСТРУМЕНТАРІЮ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН

« 25 50 »

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

« 250 500 »

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

« 10 000 100 »

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

☎ +38 (099) 532-40-35

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресах:

☎ +38 (067) 427-38-86

@ marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA