

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

Том 14, № 1, 2021

САГРАДА® – ВІЛЬНИЙ РУХ НА ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ДІЛЯНКАХ

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ПРАСУГРЕЛЬ

SAGRADA
САГРАДА®
Прасурель 10 мг (mg)

ARTERIUM

E 28 таблеток

[illegible][illegible]

*Масться на увазі перший зареєстрований українським заявником прасургель на ринку України.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

www.mif-ua.com

- Доведена ефективність зменшення серцево-судинних подій у порівнянні з клопідогрелем та тикагрелором^{1,2}
- Переважаюча ефективність у попередженні тромбозу стента у пацієнтів з ЧКВ у порівнянні з клопідогрелем¹
- Високий комплаєнс пацієнта до лікування завдяки одноразовому прийому у порівнянні з тикагрелором^{3,4}



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}



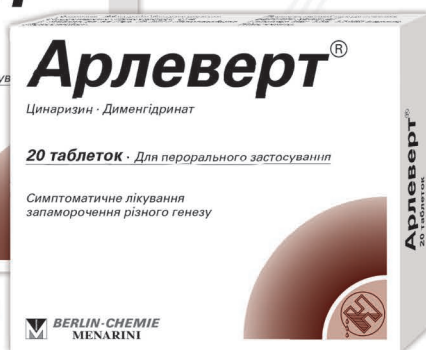
№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3,4}



По



1 табл.

3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат № 1 від запаморочення за рівнем продажу в Європі у Німеччині. IMS data MAT/06/2017

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec; 4 (35): 3, 6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Investig. 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг.

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТХ N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми.

Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ. Лібгіштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® № 707 від 25.03.2020. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-01-2020_V1_Poster. Затверджено 03.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Шановні читачі!

Отже, минуло вже більше року з тих пір, як Україну було окуповано коронавірусом. Як ми бачимо, на сьогодні система охорони здоров'я практично знаходиться у колапсі. Хотілося написати щось позитивне про героїзм наших медиків у боротьбі за здоров'я наших громадян, але читаєш новини про те, що за минулий рік (2020-й) більше ніж 30 тисяч підготовлених лікарів-фахівців покинули нашу державу, і ще стільки ж або навіть більше медсестер. Я бачу в цьому дві проблеми. Перша — це те, що нашої владі абсолютно не хочеться цим займатися і бачити в цьому загрозу для національної безпеки. Вони думають, точніше, я вважаю, що вони не думають, а відчувають себе безсмертними або такими, які встигнуть на літак до Берліна, Відня, Тель-Авіва тощо. Уроки локдауну вони не вивчили. Погано, але граблі ще ніхто не відміняв.

Друга — це те, що працівники охорони здоров'я, які залишилися працювати в Україні, будуть виконувати роботу і «за того хлопця», тобто навантаження на одного робітника стане ще більшим.

До чого я про це згадав? Система підготовки лікарів — це невід'ємна частина суспільства, і вона так само під ударом. Так, протягом року за участь у різних вебінарах лікарі вже понабрали балів на роки наперед, але ми можемо сказати, поклавши руку на серце, що це дало нам якісну післядипломну освіту? Більше того, подивіться, що наші керманичі роблять із післядипломною медичною освітою та її установами. Лишається сподіватися тільки на себе. І ми, редакція журналу, будемо намагатися робити все можливе, щоб з нашою допомогою лікарі могли озаймитися із найкращими практичними матеріалами для підвищення своєї кваліфікації. У цьому я бачу основну мету нашої подальшої діяльності.

Декілька слів про зміст номера. Якось в Інтернеті мені попалися роз'яснення від імені нашого МОЗ щодо шкідливості підвищеного артеріального тиску. Я пригадав, як ми, лікарі, були обурені, коли було представлено протокол надання невідкладної допомоги, який був неякісним перекладом американського, у якому навіть не були виправлені телефони екстрених служб. Так от, у цьому випадку від імені МОЗ був наданий не дуже якісний переклад американських рекомендацій (2017), у яких поріг для визначення підвищення артеріального тиску та ступені підвищення артеріального тиску відрізняються від європейських, міжнародних та канадських рекомендацій. Наш старий протокол (2012)



базувався на європейських та британських рекомендаціях. На відміну від неперворотного МОЗ Асоціація кардіологів України раз на 2 роки оновлює свої рекомендації щодо класифікації, стандартів діагностики і лікування серцево-судинних захворювань на основі настанов Європейського товариства кардіологів. Останнє оновлення вийшло в 2020 році (К.: Моріон, 2020. 240 с.). Ми вирішили, що обов'язково слід нагадати нашим лікарям позицію Асоціації кардіологів України, і помістили відповідний розділ у цьому номері.

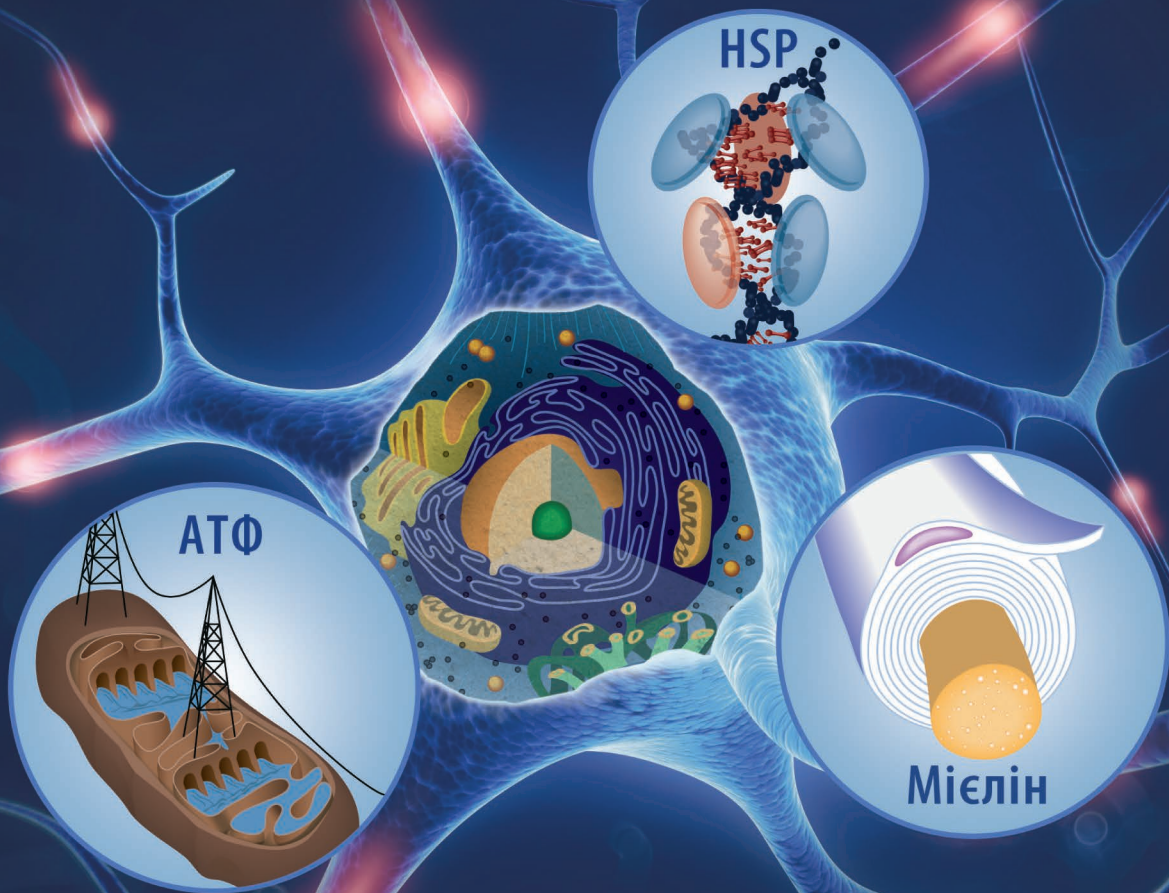
Інші матеріали номера більш традиційні: огляди, статті, переклади. Хотів би звернути вашу увагу на точку зору експертів щодо використання деяких препаратів при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду. На нашу думку, такі дискусійні матеріали корисні для напрацювання власної позиції. Вважаю за потрібне звернути увагу читачів на статтю, в якій обговорюються нові підходи до класифікації артеріальної гіпертензії за метаболічними принципами, так званий Н-тип. У вітчизняній літературі практично відсутня інформація про виділення таких особливостей захворювання та характеристик таких категорій хворих.

Чекаємо від вас статей, оглядів, клінічних випадків та конструктивних зауважень!

**З найкращими побажаннями,
Юрій СИПЕНКО** ■

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'яких паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

HYPERTENSION

Arterial'naâ gipertenziâ

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

Том 14, № 1, 2021

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, OUCI



АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 1, 2021

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. 7,44
Тираж 20 000 прим. Зам. 2021-аг-75.

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., 2021

ЗМІСТ

CONTENTS

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

EDITOR'S PAGE

Звернення головного редактора 1

Appeal of editor-in-chief 1

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL RESEARCHES

*Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О.,
Кушнір С.М., Примак Г.Ф., Граніч В.М.,
Сіренко О.Ю.*

*O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas,
S.M. Kushnir, H.F. Prymak, V.M. Hranich,
O.Yu. Sirenko*

Незалежні фактори серцево-судинного ризику:
гіпергомоцистеїнемія та жорсткість судин
у хворих з артеріальною гіпертензією 8

Independent cardiovascular risk factors:
hyperhomocysteinemia and vascular stiffness
in patients with hypertension 8

ОГЛЯД

REVIEW

Stefano Omboni, Massimo Volpe

Stefano Omboni, Massimo Volpe

Менеджмент артеріальної гіпертензії
за допомогою блокаторів ангіотензинових
рецепторів: наявна доказова база та роль
олмесартану 21

Management of arterial hypertension
with angiotensin receptor blockers:
Current evidence and the role
of olmesartan 21

ЛЕКЦІЯ

LECTURE

Сіренко Ю.М.

Yu.M. Sirenko

Моногенні причини вторинної артеріальної
гіпертензії (лекція) 33

Monogenic causes of secondary hypertension
(lecture) 33

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

TO HELP CLINICIANS

Коваль С.М., Юшко К.О.

S.M. Koval, K.O. Yushko

Цукровий діабет 2-го типу
та серцево-судинні захворювання.
Частина II. Рекомендації щодо лікування
основних серцево-судинних захворювань,
які перебігають у поєднанні
з цукровим діабетом 39

Type 2 diabetes mellitus
and cardiovascular disease.
Part II. Recommendations
for the treatment of major
cardiovascular diseases associated
with diabetes 39

Коронавірусна (COVID-19) хвороба
у дорослих із вродженою хворобою серця:
позиційна стаття робочої групи ESC
із питань вроджених вад серця
та Міжнародного товариства
із вроджених вад серця 48

Coronavirus disease 2019
in adults with congenital heart disease:
a position paper from the ESC working group
of adult congenital heart disease,
and the International Society
for Adult Congenital Heart Disease 48

Леркамен® АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



Angeloni E. et al. Clin Exp Hypertens. 2015;37(5):404-410 (lercanidipine+enalapril)



Kai-Hung Cheng et al. Curr Med Res Opin. 2017;33(6):1111-17 (lercanidipine)



Fici F. et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb;27(1):43-9 (lercanidipine+enalapril)

UA_Let_02_2020_v3_Advert. Затверджено 27.07.2020.



Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку головних серцево-судинних подій та ураження органів-мішеней²⁻⁴

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20

Склад: діючі речовини: лерканідипін, еналаприл. Леркамен® АПФ 10/10: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 10 мг; Леркамен® АПФ 10/20: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг та еналаприлу малеату 20 мг. **Показання.** Леркамен® АПФ 10/10: лікування есенціальної гіпертензії у хворих, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при монотерапії еналаприлу малеатом у дозі 20 мг. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин препарату, будь-якого інгібітору АПФ або блокує калієвих каналів дигідропіридинового ряду, а також до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі ангіонабряку в результаті попереднього лікування інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк. Вагітність або планування вагітності. Тяжка ниркова недостатність. Тяжка печінкова недостатність та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза — одна таблетка один раз на день як мінімум за 15 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): запаморочення, головний біль, кашель. Побічні реакції, що виникають нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) — див. повну інструкцію. **Виробник.** Рекордате Індустрія Кіміка е Фармачеутика С.п.А., Італія. **Повноважений представник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. **Місцезнаходження представника.** Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

* Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування)¹.

1. Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РП № UA/13568/01/01, UA/13569/01/01, наказ МОЗ України № 2205 від 31.10.2019. 2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012;6: 449-455. 3. Williams B, Mancia G, et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. 4. Rump L.C. Arzneimittelforschung 2010;60(3):124-130.

Представництво —
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

За ліцензією Recordati

Mandrola J.

П'ять причин, чому сакубітріл/валсартан не повинен бути схваленим для лікування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка 49

Коментар редакції до статті J. Mandrola

«П'ять причин, чому сакубітріл/валсартан не повинен бути схваленим для лікування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка» 51

Свищенко Є.П., Безродна Л.В.,

Мищенко Л.А., Сіренко Ю.М.,

Купчинська О.Г., Радченко Г.Д.

Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування 2020. Класифікація артеріальної гіпертензії 52

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Не потрібно припиняти терапію інгібіторами РАС при COVID-19: результати нового дослідження REPLACE COVID підтвердили висновки BRACE CORONA 56

Клінічні характеристики та результати при коронавірусній хворобі 2019 року у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та без неї 57

Поширеність і фактори ризику вторинної артеріальної гіпертензії серед молодих корейських чоловіків 57

Артеріальна гіпертензія під час вагітності пов'язана з когнітивними порушеннями у старшому віці: словесне навчання та робоча пам'ять погіршуються через 15 років 58

Поширеність самоконтролю артеріального тиску під час вагітності 59

Застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та ризик раку легенів 59

Алкоголь та фібриляція передсердь: ризик очевидний навіть від кількох ковтків на день 60

Поєднання прийому статинів, метформіну та фізичних вправ зменшує ризик серцево-судинних захворювань та побічні ефекти статинів 61

Ефективність і безпека терапії статинами в дітей 62

Не очікуйте користі для серцево-судинної системи від вітамінів або біодобавок кальцію (за одним винятком) 62

Медична книга 64

J. Mandrola

Five reasons sacubitril/valsartan should not be approved for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction 49

Editorial comment to J. Mandrola's

article "Five reasons sacubitril/valsartan should not be approved for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction" 51

Ye.P. Svishchenko, L.V. Bezrodna,

L.A. Mishchenko, Yu.M. Sirenko,

O.H. Kupchynska, H.D. Radchenko

Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment 2020. Classification of arterial hypertension 52

ADVANCES IN CARDIOLOGY

There is no need to discontinue therapy with RAS inhibitors in COVID-19: the results of a new study REPLACE COVID confirmed the findings of BRACE CORONA 56

Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 patients with and without hypertension 57

Prevalence and risk factors for secondary hypertension among young Korean men 57

Arterial hypertension during pregnancy is associated with cognitive impairment in older age: verbal learning and working memory deteriorate after 15 years 58

Prevalence of self-monitoring of blood pressure during pregnancy 59

Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and risk of lung cancer 59

Alcohol and atrial fibrillation: the risk is obvious even from a few sips a day 60

A combination of statins, metformin and exercises reduces the risk of cardiovascular diseases and the side effects of statins 61

Effectiveness and safety of statin therapy in children 62

Do not expect cardiovascular benefits from vitamins or calcium supplements (with one exception) 62

Medical book 64

Рековець О.А.¹, Сіренко Ю.М.¹, Торбас О.О.¹, Кушнір С.М.¹, Примак Г.Ф.¹,
Граніч В.М.¹, Сіренко О.Ю.²

¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

²Військово-медичний госпіталь, м. Київ, Україна

Незалежні фактори серцево-судинного ризику: гіпергомоцистеїнемія та жорсткість судин у хворих з артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Визначення факторів ризику та проведення попередньої оцінки загального серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) — найважливіше завдання в клінічній практиці. У більшості пацієнтів, окрім підвищеного артеріального тиску (АТ), відмічаються інші фактори ССР, які підсилюють один одного, що призводить до збільшення загального ССР. Одним із факторів ССР є підвищена жорсткість артерій. Визначення жорсткості артерій проводять за допомогою методу визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). Другим незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань є підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) в крові. **Мета:** оцінити зв'язок гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) з жорсткістю судин у пацієнтів із АГ. **Матеріали та методи.** Наше дослідження було виконано в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження було включено 40 пацієнтів з I і II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ)/діастолічного АТ — 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт.ст.), частота серцевих скорочень — 71,40 ± 1,29 уд/хв. Середній вік хворих становив 55,85 ± 2,09 року (26–74). Пацієнтів із рівнем ГЦ ≥ 10 мкмоль/л визначали як пацієнтів з ГГЦ (Н-тип АГ). Жорсткість судин визначали за ШППХ. **Результати.** Нами виявлено, що на початку дослідження 75 % (30 пацієнтів з м'якою та помірною АГ) мали Н-тип АГ з підвищеним рівнем ГЦ. Пацієнти з Н-типом АГ (ГГЦ) і АГ без ГГЦ не відрізнялися за віком, тривалістю АГ. При цьому пацієнти з Н-типом АГ мали більші масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ). Офісний САТ у пацієнтів з Н-типом АГ на початку і через 6 місяців лікування був вищим порівняно з пацієнтами без ГГЦ (156,45 ± 1,04 мм рт.ст. проти 152,55 ± 1,41 мм рт.ст. на початку ($p < 0,05$) і 130,65 ± 0,96 мм рт.ст. проти 126,97 ± 1,08 мм рт.ст. через 6 місяців ($p < 0,05$)). ІМТ на початку дослідження з Н-типом АГ — 30,72 ± 0,39 кг/м² проти 28,34 ± 0,69 кг/м² без ГГЦ ($p < 0,05$). Пацієнти з Н-типом АГ гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування, і в них були високі показники артеріального тиску на початку. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (за рівнем індексу НОМА), меншу швидкість клубочкової фільтрації як на початку, так і в кінці лікування. За даними добового моніторингу АТ до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ мали достовірно більш високий рівень САТ. Після регресійного аналізу рівень гомоцистеїну асоціювався зі ШППХ по артеріях еластичного типу (ШППХел) незалежно від ступеня зниження АТ (ШППХел (6 місяців), м/с, $\beta = 0,307$, $P = 0,001$). **Висновки.** Чоловіча стать, індекс маси тіла, швидкість клубочкової фільтрації, рівень глюкози крові, рівень офісного і центрального артеріального тиску асоціювалися з підвищеним рівнем гомоцистеїну в сироватці.

Ключові слова: гомоцистеїн; Н-тип АГ; швидкість поширення пульсової хвилі; жорсткість артерій

Вступ

Визначення факторів ризику та проведення попередньої оцінки загального серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) — найважливіше завдання в клінічній практиці. Стратифікація ризику для оцінки прогнозу в пацієнтів з АГ відображена в рекомендаціях EHS/ESC. У більшості пацієнтів, окрім підвищеного артеріального тиску (АТ), відмічаються інші фактори ССР, які підсилюють один одного, що призводить до збільшення загального ССР.

Одним із факторів ССР є підвищена жорсткість артерій [1]. Визначення жорсткості артерій проводять за допомогою методу визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), що доведено попередніми дослідженнями та внесено до європейських рекомендацій з АГ [2, 3]. Другим незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) є підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові [4]. У літературі опубліковано багато суперечливих даних щодо оцінювання зв'язку між ГЦ та ШППХ.

Останнім часом усе більше з'являється інформації щодо АГ Н-типу, а саме у дослідженнях виявили зв'язок АГ Н-типу і розвитку повторних ішемічних порушень мозкового кровообігу. Відомо, що в Україні найбільша смертність від серцево-судинних подій, пов'язаних саме з порушенням мозкового кровообігу. Цей зв'язок асоціюють з біохімічними показниками крові та розвитком ішемічного інсульту. На сьогодні є значна кількість клінічних досліджень для оцінки зв'язку між ГЦ та ШППХ, але ці попередні дослідження дали суперечливі результати [5–7]. Китайські науковці довели, що 75 % пацієнтів із АГ мали підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові [8].

Механізми взаємодії між АТ і рівнем ГЦ при ССЗ залишаються незрозумілими, але пацієнти з АГ і гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) частіше мали ССЗ та цереброваскулярні захворювання. Мало хто з дослідників вивчав взаємозв'язок між цільовим рівнем АТ, рівнем ГЦ та ШППХ.

Метою нашого дослідження було оцінити зв'язок гіпергомоцистеїнемії з жорсткістю судин у пацієнтів із артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи

Наше дослідження було виконане в рамках багатоцентрового дослідження ХІПСТЕР в Україні (відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан або комбінації з амлодипіном чи гідрохлортіазидом у ТЕРАПІЇ пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією) [9, 10].

У дослідження було включено 40 пацієнтів із I та II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ)/діастолічного АТ (ДАТ) — $155,88/92,60 \pm 1,63/1,43$ мм рт.ст.), частота серцевих скорочень (ЧСС) — $71,40 \pm 1,29$ уд/хв. Середній вік хворих становив $55,85 \pm 2,09$ року (26–74).

Критерії включення у дослідження:

— чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років;

— I та II ступінь АГ згідно з класифікацією ESH/ESC 2018 року за умови, що в кінці семиденного періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів середні значення АТ, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, — офісний САТ ≥ 140 мм рт.ст., але < 180 мм рт.ст., ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., але < 110 мм рт.ст.;

— відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або надшлуночкові тахікардії, персистуюча синусова тахікардія (ЧСС більше 100 уд/хв), атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, зловисний перебіг артеріальної гіпертензії, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт.ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ вище верхньої межі норми у 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI < 30 мл/хв/1,72 м²), серцева недостатність II і вище функціонального класу (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), цукровий діабет, інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту включення у дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (згідно з Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, морбідне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду відміни всіх медикamentозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження та розподіл методом сліпих конвертів на групи призначеної антигіпертензивної терапії. У кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії включення у дослідження. Якщо пацієнт відповідав

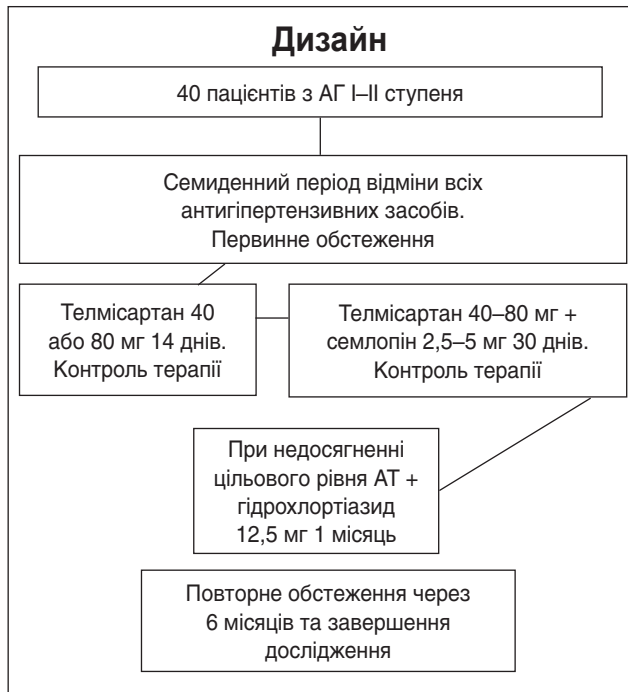


Рисунок 1. Дизайн дослідження ХІПСТЕР

критеріям включення і не мав критеріїв виключення, то пацієнта включали у дослідження. Дизайн дослідження наведено на рис. 1.

Усім пацієнтам на початку дослідження та через 6 місяців у кінці періоду лікування проводили наведені нижче клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок ІМТ. ІМТ визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м².

Вимірювання офісного САТ та ДАТ проводили на початку дослідження, після семиденної (у разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та в кінці лікування. Вимірювання АТ проводили в кабінеті лікаря в положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 705IT (OmronHealth Care). ЧСС визначали після другого вимірювання. Застосована методика добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). ДМАТ проводили за допомогою апаратів АВРМ-04М (фірма «Медітек», Угорщина) або ВР-Lab, (BPLab GmbH, Німеччина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний систолічний АТ, середньодобовий, денний, нічний діастолічний АТ, ЧСС. При аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс — процент зниження нічного АТ порівняно із денним. Крім того, розраховували індекс часу, що характеризує часову перевагу тиском протягом доби та визначається як відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт.ст. вдень і 120/80 мм рт.ст. вночі. Також визначали

індекс навантаження тиском, що є площею між кривою підвищеного АТ та лінією межі норми, а також індекс варіабельності, який обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Моніторування проводили в наступному режимі: у денний час — кожні 15 хвилин, вночі (з 22.00 до 6.00) — кожні 30 хвилин. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психоемоційні навантаження, та заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконувалися в сертифікованій в Україні лабораторії «Сінево». Забір венозної крові відбувався натще у пацієнтів після 8–10 годин голоду. Кров центрифугували. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів високої щільності, за стандартною методикою розраховували вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою CKD-EPI, затвердженою рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [11].

Рівень гомоцистеїну у сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Пацієнтів із збільшенням рівня гомоцистеїну (ГЦ ≥ 10 мкмоль/л) визначали як пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження було обрано на рівні 10 мкмоль/л відповідно до попередніх досліджень [4, 6]. Осіб, які не мали високого артеріального тиску та високого рівня гомоцистеїну, визначали як групу контролю. Рівень С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові. Великою кількістю досліджень було встановлено підвищення рівня СРП при артеріальній гіпертензії, інсулінорезистентності та цукровому діабеті 2-го типу, інфаркті міокарда, серцевій недостатності, ішемічному інсульті [8, 25].

Швидкість поширення пульсової хвилі та центральний АТ визначалися на апараті «Sphygmocor-PVx» (AtCor Medical Pty Ltd., Австралія), з'єднаного з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШППХ по артеріях еластичного типу (ШППХел) та ШППХ по артеріях м'язового типу (ШППХм). Окрім ШППХ, визначали також центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі артеріального тиску на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті. ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінок артерій, більшій їх товщині, менших густині крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ

пульсова хвиля реєструється на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегнова та променева) артеріях. За допомогою сантиметрової стрічки через поверхню тіла вимірюють відстань між місцями реєстрації пульсової хвилі (d), а прилад визначає час спізнення (t) появи пульсової хвилі в дистальній точці. Час спізнення визначається при синхронізації з електрокардіограмою. ШППХ розраховується за формулою: $ШППХ = \Delta d / \Delta t$.

ШППХ на сегменті «спільна сонна — стегнова артерія» відображає швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу, на сегменті «спільна сонна — променева артерія» — по артеріях м'язового типу.

Таким чином, використання методики апланційної тонометрії дозволяє оцінити ураження судин та інших органів-мішеней як в осіб із загальної популяції, так і, зокрема, у хворих з АГ.

Найбільшими прогностичними факторами контролю за ефективністю антигіпертензивної терапії на сьогодні вважаються показники центрального пульсового АТ (цПАТ) і центрального систолічного АТ (цСАТ). Як показали клінічні дослідження, саме цСАТ та цПАТ більшою мірою визначають прогноз, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата «Imagic Agile» (Kontron Medical, Франція) у М- та В-режимі за стандартним протоколом. Визначались: розмір аорти, лівого передсердя, кінцево-діастолічний розмір та кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми ЛШ та фракція викиду ЛШ. Маса міокарда лівого шлуночка розраховувалась за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology).

Ефективність лікування оцінювали шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних та функціонально-діагностичних показників у хворих на початку та в кінці лікування. Первинною кінцевою точкою було зниження та досягнення цільового рівня АТ (офісного < 140/90 мм рт.ст., при добовому моніторингу < 130/80 мм рт.ст.). Вторинною кінцевою точкою були: вплив терапії на рівень глюкози крові та ступінь інсулінорезистентності, рівень цСАТ та ШППХ, виявлення пацієнтів із АГ та гіпергомоцистеїнемією, переносимість і розвиток побічних ефектів.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM

SPSS Statistics 21. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовувались стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М — середня арифметична величина, m — похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p — коефіцієнт достовірності. Достовірною вважали відмінність $p < 0,05$. Достовірність результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин, кореляційний аналіз для незалежних варіант, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r — коефіцієнта кореляції за Спірменом та багатфакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 (хі-квадрат). Достовірною вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

Результати

Середній вік включених у дослідження хворих становив $55,85 \pm 2,09$ року. Середня маса тіла — $87,30 \pm 2,77$ кг. Середній ІМТ — $29,41 \pm 0,63$ кг/м². Середні цифри офісного САТ та ДАТ на початку дослідження становили $155,88 \pm 1,63$ мм рт.ст. та $92,60 \pm 1,43$ мм рт.ст. відповідно. Середня офісна ЧСС — $71,40 \pm 1,29$ уд/хв. Середні рівні АТ при амбулаторному моніторингу становили для САТ — $139,37 \pm 1,49$ мм рт.ст., для ДАТ — $82,47 \pm 1,84$ мм рт.ст. Середня добова ЧСС — $71,38 \pm 1,32$ уд/хв. При аналізі структури призначення терапії на початку 95 % приймали монотерапію у вигляді телмісартану 40 або 80 мг один раз на добу, згідно з дизайном дослідження (рис. 1). Через 24 тижні тільки 35 % пацієнтів залишилися на монотерапії (тобто у них на фоні монотерапії було досягнення цільового рівня АТ). Інші 65 % хворих приймали подвійну комбіновану терапію телмісартаном 40–80 мг із амлодипіном 2,5–5 мг або потрійну комбіновану терапію — з додаванням гідрохлортиазиду (ГХТ) 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрійній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення цільового рівня АТ визначав лікар). Основні результати дослідження ХІПСТЕР були нами опубліковані раніше [9, 10].

На фоні монотерапії телмісартаном або подвійної (телмісартан/амлодипін) чи потрійної комбінації (телмісартан/амлодипін/ГХТ) зниження офісного АТ на етапах 14 днів, 4 тижнів, 8 тижнів та 24 тижнів становило $-14,0/7,7$ мм рт.ст., $-22,0/10,7$ мм рт.ст., $-25,5/13,5$ мм рт.ст., $-26,8/12,3$ мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$ порівняно із початковими значеннями для всіх указаних

показників відповідно). Зниження артеріального тиску при добовому моніторингу на фоні лікування із використанням монотерапії телмісартаном або подвійної (телмісартан/амлодипін) чи потрібної комбінації (телмісартан/амлодипін/ГХТ) через 24 тижні становило за весь період — 15,7/9,3 мм рт.ст., за денний період — 15,3/9,2 мм рт.ст., за нічний період — 15,4/8,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$ порівняно із початковими значеннями для всіх указаних показників відповідно). ЧСС в кабінеті лікаря та середня за добу достовірно не змінилася.

Досягнення цільового рівня АТ при офісному вимірюванні становило в цілому по групі 80 %. При цьому при монотерапії телмісартаном цільовий рівень АТ при офісному вимірюванні було досягнуто в усіх 100 % пацієнтів, при ком-

бінованій терапії — тільки у 72 % пацієнтів. При добовому моніторингу досягнення цільового АТ в цілому по групі становило 90 %, при монотерапії телмісартаном — 93 %, а при комбінованій терапії — 80 %. Такі дані були отримані відповідно до дизайну дослідження, оскільки якщо було досягнуто цільовий рівень АТ на фоні монотерапії, то пацієнт залишався на монотерапії. Подвійна та потрібна комбінації додавались у пацієнтів, у яких не вдавалося досягти цільового рівня АТ на монотерапії. Як відомо із досліджень літератури, тільки 30 % пацієнтів із АГ потребують монотерапії, усім іншим 70 % для досягнення цільового рівня АТ необхідна комбінована подвійна або потрібна антигіпертензивна терапія, що і спостерігалось у нашому дослідженні.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів груп з АГ і гіпергомоцистеїнемією та без гіпергомоцистеїнемії

Показник	Пацієнти з АГ, гомоцистеїн ≥ 10 мкмоль/л (n = 30)	Пацієнти з АГ, гомоцистеїн < 10 мкмоль/л (n = 10)	P між групами
Вік, роки	54,38 $\pm$ 1,31	55,55 $\pm$ 2,41	НД
Маса тіла до, кг	91,87 $\pm$ 1,92	85,41 $\pm$ 2,50	$< 0,05$
ІМТ до, кг/м ²	30,72 $\pm$ 0,39	28,34 $\pm$ 0,69	0,004
Тривалість АГ, роки	5,84 $\pm$ 0,60	4,72 $\pm$ 1,24	НД
Шкала SCORE до	2,72 $\pm$ 0,39	1,66 $\pm$ 0,31	$< 0,05$
Шкала SCORE після	2,45 $\pm$ 0,47	1,05 $\pm$ 0,33	0,017
ОфСАТ до, мм рт.ст.	156,45 $\pm$ 1,04	152,55 $\pm$ 1,41	0,03
ОфДАТ до, мм рт.ст.	93,34 $\pm$ 0,86	94,11 $\pm$ 1,23	НД
ОфЧСС до, уд/хв	69,69 $\pm$ 0,99	70,41 $\pm$ 1,35	НД
ОфСАТ після, мм рт.ст.	130,65 $\pm$ 0,96	126,97 $\pm$ 1,08	$< 0,05$
ОфДАТ після, мм рт.ст.	80,68 $\pm$ 0,71	81,24 $\pm$ 1,94	НД
ОфЧСС після, уд/хв	65,86 $\pm$ 0,84	69,44 $\pm$ 1,11	0,013
СРП до, г/л	2,56 $\pm$ 0,32	2,02 $\pm$ 0,15	НД
СРП після, г/л	3,58 $\pm$ 0,39	2,05 $\pm$ 0,48	0,017
Креатинін до, мкмоль/л	85,74 $\pm$ 1,96	75,11 $\pm$ 3,41	0,015
Креатинін після, мкмоль/л	84,22 $\pm$ 2,18	73,61 $\pm$ 2,45	0,002
ШКФ до, мл/хв/1,72 м ²	92,39 $\pm$ 1,14	100,66 $\pm$ 2,83	0,018
ШКФ після, мл/хв/1,72 м ²	90,66 $\pm$ 1,30	94,87 $\pm$ 1,32	0,026
Глюкоза до, ммоль/л	6,07 $\pm$ 0,09	5,61 $\pm$ 0,13	0,004
Інсулін до, мкОд/мл	15,46 $\pm$ 0,54	12,53 $\pm$ 0,74	0,002
НОМА до, ум.од.	4,27 $\pm$ 0,18	3,20 $\pm$ 0,24	0,001
Глюкоза після, ммоль/л	6,03 $\pm$ 0,07	5,51 $\pm$ 0,11	0,0001
Інсулін після, мкОд/мл	17,27 $\pm$ 1,06	13,48 $\pm$ 1,04	0,012
НОМА після, ум.од.	4,74 $\pm$ 0,33	3,33 $\pm$ 0,26	0,001

Примітка: НД — немає даних.

Нами виявлено, що на початку дослідження 75 % (30 пацієнтів з м'якою та помірною АГ) мали підвищений рівень гомоцистеїну крові (ГЦ ≥ 10 мкмоль/л), так званий Н-тип АГ.

Ми порівняли початкові та кінцеві клінічні та лабораторні характеристики пацієнтів із нормальним рівнем гомоцистеїну та з гіпергомоцистеїнемією. Для більшої достовірності даних результатів наші показники були стандартизовані за початковим рівнем НОМА. Результати наведені в табл. 1.

Як видно з табл. 1, пацієнти з Н-типом АГ та АГ без гіпергомоцистеїнемії не відрізнялися за віком, тривалістю АГ. При цьому пацієнти з АГ та гіпергомоцистеїнемією мали достовірно вищі показники САТ при офісному вимірюванні на початку дослідження, більші масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів із ГГц на початку дослідження був $156,45 \pm 1,04$ мм рт.ст. проти $152,55 \pm 1,41$ мм рт.ст. у пацієнтів без ГГц ($p < 0,05$). У кінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також був достовірно вищий у пацієнтів із ГГц та становив $130,65 \pm 0,96$ мм рт.ст. проти $126,97 \pm 1,08$ мм рт.ст. порівняно з пацієнтами без ГГц ($p < 0,05$). ІМТ —

$30,72 \pm 0,39$ кг/м² проти $28,34 \pm 0,69$ кг/м² відповідно. Таким чином, можна сказати, що пацієнти з ГГц гірше досягали цільових рівнів АТ на фоні лікування, у них початково були вищі показники АТ. За оцінкою серцево-судинного ризику за шкалою SCORE також пацієнти Н-типу АГ мали вищі показники як на початку дослідження, так і в кінці дослідження, навіть при достовірному зниженні АТ та досягненні цільових рівнів АТ у більшості пацієнтів. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно із пацієнтами без гіпергомоцистеїнемії мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (за рівнем індексу НОМА) як на початку, так і в кінці лікування. Зміни цього показника відбувалися як за рахунок підвищення рівня інсуліну, так і вмісту глюкози у сироватці крові. Рівень креатиніну також був вищим у пацієнтів з Н-типом АГ як на початку дослідження, так і після 6 місяців лікування, та, відповідно, менший рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах знаходилися у межах нормальних значень. Ми не відмітили достовірної різниці за рівнем СРП на початку дослідження між пацієнтами з ГГц та без ГГц ($2,56 \pm 0,32$ г/л проти $2,02 \pm 0,15$ г/л відповідно).

Таблиця 2. Порівняння показників ДМАТ у пацієнтів з Н-типом АГ та АГ

Показник	Гомоцистеїн ≥ 10 мкмоль/л (n = 30)	Гомоцистеїн < 10 мкмоль/л (n = 10)	P між групами
САТ24 до, мм рт.ст.	$140,3 \pm 0,9$	$134,31 \pm 1,55$	0,002
ДАТ24 до, мм рт.ст.	$83,28 \pm 1,08$	$80,24 \pm 2,03$	НД
ПАТ24 до, мм рт.ст.	$57,14 \pm 0,94$	$54,43 \pm 1,53$	НД
ЧСС24 до, уд/хв	$69,93 \pm 0,79$	$74,13 \pm 0,99$	0,01
ДенСАТ до, мм рт.ст.	$144,80 \pm 0,87$	$139,69 \pm 1,88$	0,019
ДенДАТ до, мм рт.ст.	$87,2 \pm 1,1$	$84,26 \pm 2,39$	НД
ДенЧСС до, уд/хв	$73,95 \pm 0,84$	$79,31 \pm 1,15$	0,0001
НічСАТ до, мм рт.ст.	$130,15 \pm 1,33$	$123,62 \pm 1,37$	0,001
НічДАТ до, мм рт.ст.	$74,37 \pm 1,26$	$71,50 \pm 1,61$	НД
НічЧСС до, уд/хв	$60,82 \pm 0,85$	$63,69 \pm 1,49$	НД
САТ24 після, мм рт.ст.	$125,67 \pm 1,05$	$121,46 \pm 2,14$	НД
ДАТ24 після, мм рт.ст.	$73,27 \pm 0,81$	$74,70 \pm 1,72$	НД
ЧСС24 після, уд/хв	$69,44 \pm 0,76$	$73,29 \pm 0,73$	0,0001
ДенСАТ після, мм рт.ст.	$131,66 \pm 1,24$	$126,05 \pm 2,25$	0,036
ДенДАТ після, мм рт.ст.	$77,81 \pm 0,91$	$78,40 \pm 1,77$	НД
ДенЧСС після, уд/хв	$73,60 \pm 0,73$	$78,37 \pm 0,79$	0,0001
НічСАТ після, мм рт.ст.	$113,59 \pm 0,89$	$111,08 \pm 2,21$	НД
НічДАТ після, мм рт.ст.	$64,21 \pm 0,75$	$66,83 \pm 2,06$	НД
НічЧСС після, уд/хв	$61,22 \pm 0,84$	$62,81 \pm 0,72$	НД

Наші пацієнти були без супутньої патології, цукрового діабету, серцевої недостатності, тому, на нашу думку, мали невисокі показники СРП як на початку, так і в кінці лікування та не відрізнялися між групами.

Ми порівняли дані добового моніторування АТ у групах пацієнтів із підвищеним та нормальним рівнем гомоцистеїну до та через 6 місяців лікування. Дані наведені в табл. 2.

За даними добового моніторування до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ мали достовірно вищий рівень САТ як за весь час моніторування, так і за денний та нічний періоди порівняно із групою хворих на АГ без гіпергомоцистеїнемії.

Ми провели кореляційний аналіз зв'язку вмісту гомоцистеїну у сироватці із клінічними та біохімічними показниками на початку та в кінці лікування. Дані наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, вміст гомоцистеїну в загальній групі хворих на АГ до лікування корелював із чоловічою статтю, ІМТ, офісним САТ, ДАТ, ШППХ, цСАТ, рівнем глюкози, креатиніну, ШКФ крові, розмірами МШП та ЗСЛШ. Рівень гомоцистеїну до лікування був вищим у чоловіків, у пацієнтів із вищим ІМТ та вищим рівнем офісного АТ. У пацієнтів із меншою ЧСС до та після лікування був вищий рівень гомоцистеїну. Чим вищий був рівень гомоцистеїну, тим вищим були ШППХ по артеріях еластич-

Таблиця 3. Зв'язок вмісту гомоцистеїну у сироватці до та після лікування із клінічними та біохімічними показниками

Показник	Гомоцистеїн до лікування		Гомоцистеїн після лікування	
	Коефіцієнт кореляції (r)	Достовірність (P)	Коефіцієнт кореляції (r)	Достовірність (P)
Стать (чоловіча/жіноча)	0,247	< 0,001		
ІМТ до, кг/м²	0,285	< 0,001		
SCORE до	0,265	< 0,001		
ОфЧСС до, уд/хв	−0,281	< 0,001	−0,382	< 0,001
ОфСАТ після, мм рт.ст.	0,285	< 0,001		
ОфДАТ після, мм рт.ст.	0,281	< 0,001		
ОфЧСС після, уд/хв	−0,240	< 0,001	−0,208	< 0,001
МШП до, мм	0,226	< 0,01		
АО до, мм	0,308	< 0,001		
ЗСЛШ до, мм			0,204	< 0,01
ШППХел до, м/с			0,297	< 0,001
ШППХм до, м/с			−0,306	< 0,01
ЦСАТ до, мм рт.ст.			0,266	< 0,01
ШППХел після, м/с	0,304	< 0,001	0,640	< 0,001
ШППХм після, м/с	0,305	< 0,01	0,395	< 0,001
Креатинін до, мкмоль/л	0,518	< 0,001		
ШКФ до, мл/хв/1,72 м²	−0,640	< 0,001	−0,550	< 0,001
Креатинін після, мкмоль/л	0,267	< 0,001	0,273	< 0,001
ШКФ після, мл/хв/1,72 м²	−0,383	< 0,001	−0,600	< 0,001
Глюкоза до, ммоль/л			−0,287	< 0,001
Глюкоза після, ммоль/л			−0,199	< 0,01
24САТ до, мм рт.ст.			−0,191	< 0,01

Примітки: МШП — міжшлуночкова перегородка за даними ЕхоКГ; АО — аорта; ЗСЛШ — задня стінка лівого шлуночка; 24САТ — САТ при добовому моніторинні.

ного та м'язового типів як до, так і після лікування. Чим вищий був рівень гомоцистеїну, тим меншою була ШКФ як до, так і після лікування. Чим вищим був рівень гомоцистеїну після лікування, тим вищим був рівень цСАТ після лікування.

При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну у сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на фоні терапії. Таким чином, можна сказати, що рівень гомоцистеїну в нашому дослідженні виявився фактором, пов'язаним із жорткістю судин, незалежно від рівня зниження АТ на фоні лікування. Дані наведені в табл. 4.

Обговорення

У нашому дослідженні ми виявили, що серед хворих із АГ 75 % пацієнтів мають гіпергомоцистеїнемію, так званий Н-тип АГ. Така поширеність гіпергомоцистеїнемії в популяції пацієнтів із підвищеним рівнем АТ збігається із результатами китайських вчених, за даними яких 75 % хворих на АГ мали гіпергомоцистеїнемію [8].

Попередні дослідження показали, що АГ та гіпергомоцистеїнемія є двома найважливішими факторами ризику інсульту [11, 12] та пов'язані із розвитком повторних ішемічних інсультів [13–15]. У дослідженні RESQUE Study автори виявили, що АГ мала кореляційний зв'язок із розвитком повторних ішемічних інсультів, але не було підтверджено зв'язку між гіпергомоцистеїнемією та розвитком повторних ішемічних інсультів, хоча середній рівень гомоцистеїну у пацієнтів після перенесе-

ного ішемічного інсульту був вищим за норму (10 мкмоль/л) [16].

Останніми роками Н-тип АГ став гарячою темою досліджень у світі. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ була приблизно у 5 разів більша, ніж у пацієнтів із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [17].

F. Zhou et al. виявили синергічний ефект АГ та гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті у людей похилого віку [18]. У цьому дослідженні було встановлено, що Н-тип АГ був незалежним фактором ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу, що було пов'язано головним чином із суттєвим впливом АГ на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

У китайському дослідженні оцінювали зв'язок між рівнем ГЦ, стадіями АГ та ШППХ у сільській популяції. Основні результати дослідження показали, що концентрація ГЦ була незалежною та суттєво пов'язаною з ШППХ в осіб з високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня [19].

A. Towfighi зі співавт. [20] визначали, чи впливає підвищений рівень гомоцистеїну на розвиток інсульту після поправки на широкий спектр відповідних коваріатів та чи підсилюють певні судинні фактори ризику вплив високого гомоцистеїну на розвиток інсульту. Незалежний та інтерактивний вплив підвищеного рівня

Таблиця 4. Асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну у сироватці з клінічними та біохімічними показниками у пацієнтів із м'якою та помірною АГ

Показник	Гомоцистеїн	
ШППХел після, м/с	$\beta = 0,307$	$P = 0,001$
ШППХм після, м/с	$\beta = -0,733$	$P = 0,001$
ОфСАТ після, мм рт.ст.	$\beta = 0,423$	$P < 0,001$
ОфДАТ після, мм рт.ст.	$\beta = -0,675$	$P = 0,001$
НОМА до, ум/од	$\beta = -0,256$	$P = 0,032$
НОМА після, ум/од	$\beta = 0,385$	$P \leq 0,001$
ШКФ після, мл/хв/1,72 м ²	$\beta = -0,342$	$P = 0,005$
Креатинін до, мкмоль/л	$\beta = -0,411$	$P = 0,003$
Креатинін після, мкмоль/л	$\beta = 0,572$	$P = 0,011$
ІМТ після, кг/м ²	$\beta = 0,227$	$P = 0,026$
SCORE після	$\beta = -0,815$	$P = 0,001$
SCORE до	$\beta = 1,223$	$P < 0,001$

гомоцистеїну на ймовірність розвитку інсульту оцінювали в National Health and Nutrition Examination Survey у США, проведеному з 1999 по 2004 рік ($n = 12\,683$). Автори виявили, що у тих пацієнтів, у кого був підвищений рівень гомоцистеїну, частіше спостерігався інсульт порівняно з тими, у кого не було підвищеного гомоцистеїну. Особи з поєднанням підвищеного рівня гомоцистеїну та АГ мали значно більшу ймовірність перенести інсульт порівняно з особами без будь-якого захворювання. Асоціація гіпергомоцистеїнемії з розвитком інсульту була найсильнішою у молодих людей і лінійно знижувалась із збільшенням віку. Автори роблять висновок, що підвищений рівень гомоцистеїну самостійно збільшує ризики розвитку інсульту. Більш молоді особи та особи з АГ можуть отримати особливу користь від зниження рівня гомоцистеїну.

Jia Zhang зі співавт. [21] досліджували зв'язок між АГ Н-типу та поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У дослідження було включено 2330 пацієнтів. На початку 608 пацієнтів страждали від АГ Н-типу. Протягом двох років спостереження у 10,73 % пацієнтів виявився безсимптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що гіпертензія Н-типу є незалежним фактором ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. Автори виявили, що ізольована АГ, ізольована гіпергомоцистеїнемія та АГ Н-типу були пов'язані з частотою безсимптомних стенозів екстракраніальних судин, особливо АГ Н-типу.

Geng Qian зі співавт. [22] вивчали зв'язок між рівнем загального гомоцистеїну в плазмі, артеріального тиску та ШППХ. ШППХ достовірно та незалежно корелювала з гіпергомоцистеїнемією в усій досліджуваній сукупності. Більше того, ШППХ продемонструвала значне збільшення із збільшенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів із високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня ($p < 0,05$). Гіпергомоцистеїнемія незалежно корелювала з ШППХ у суб'єктів з високим нормальним АТ та АГ 1-го ступеня. Автори роблять висновок, що високий нормальний АТ та АГ 1-го ступеня можуть погіршити вплив гіпергомоцистеїнемії на жорсткість артерій.

Lulu Chen зі співавт. [23] вивчали взаємозв'язок гомоцистеїнемії із ШППХ та показали, що концентрація гомоцистеїну у сироватці крові позитивно асоціювалася із ШППХ та підвищеною жорсткістю артерій. Ці результати дозволяють припустити, що серцево-судинні ефекти гомоцистеїну можуть частково опосередковуватися через жорсткість артерій.

Артеріальна жорсткість і гомоцистеїн є потужними предикторами серцево-судинних за-

хворювань, особливо у людей старшого віку. Song Zhang зі співавт. [24] у своєму дослідженні вивчали зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю у людей похилого віку, що живуть у китайській громаді. Автори порівнювали рівень гомоцистеїну в сироватці крові з показниками жорсткості артерій (ШППХел та ШППХм) у 780 учасників (46,3 % чоловіків, середній вік — 71,9 року (65–96)) від двох громад Пекіна, Китай. Автори виявили, що у людей похилого віку в Китаї рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався із змінами жорсткості аорти.

У нашому дослідженні ми вперше в Україні дослідили рівень гомоцистеїну у пацієнтів із АГ та його динаміку на фоні як монотерапії, так і застосування подвійних та потрійних комбінацій АГ-препаратів. Виявили, що підвищений рівень гомоцистеїну спостерігається у 75 % пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Вперше виявили асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну із чоловічою статтю, ІМТ, ШКФ як на початку, так і через 6 місяців лікування, рівнем глюкози у сироватці крові, рівнем офісного та центрального АТ. Пацієнти з гіпергомоцистеїнемією мали достовірно вищий рівень НОМА, показник інсулінорезистентності. Можливо, такий зв'язок обумовлений тим, що пацієнти з Н-типом АГ мали вищий ІМТ. Вперше в Україні виявили тісний зв'язок гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на фоні лікування в динаміці, причому асоціація була незалежною від зниження АТ на фоні терапії. Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм, чому гомоцистеїн розглядається в літературі як незалежний фактор ризику розвитку повторних ішемічних інсультів у пацієнтів із АГ: його вплив асоційований із збільшенням жорсткості артерій.

Обмеження дослідження. Наше пілотне дослідження було одноцентровим і включало невелику кількість пацієнтів.

Висновки

1. Пацієнти з Н-типом АГ до початку лікування порівняно з групою пацієнтів з АГ без гіпергомоцистеїнемії мали вищий рівень САТ за 24 години, денний і нічний періоди за даними добового моніторування.

2. У 75 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією була виявлена гіпергомоцистеїнемія.

3. Незалежно від рівня зниження артеріального тиску після лікування рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався із жорсткістю судин.

4. Такі фактори, як чоловіча стать, індекс маси тіла, швидкість клубочкової фільтрації, рівень глюкози крові, рівень офісного і центрального артеріального тиску, асоціювалися з підвищеним рівнем гомоцистеїну в сироватці.

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

Список літератури

1. Yingchoncharoen T., Limpijankit T., Jongjirasiri S., Laothamatas J., Yamwong S., Sritara P. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia*. 2012. 4(1). 77-82. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010079>.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013. 34(28). 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>.
3. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., Wong N.D., Leip E.P., Kannel W.B., Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*. 2001. 103(9). 1245-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>.
4. Wald D.S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002. 325(7374). 1202-1206. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>.
5. De Bree A., Mennen L.I., Zureik M., Ducros V., Guiland J.-C., Nicolas J.-P., Emery-Fillon N., Blacher J., Hercberg S., Galan P. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *International Journal of Cardiology*. 2006. 113(3). 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>.
6. Vyssoulis G., Karpanou E., Kyvelou S.-M., Adamopoulos D., Gialernios T., Gymnopoulou E., Cokkinos D., Stefanadis C. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension*. 2009. 24(3). 183-189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>.
7. Xiao W., Bai Y., Ye P., Luo L., Liu D., Wu H., Bai J. Plasma Homocysteine Is Associated with Aortic Arterial Stiffness but not Wave Reflection in Chinese Hypertensive Subjects. *PLoS ONE*. 2014. 9(1). e85938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085938>.
8. Zhang Q., Qiu D.-X., Fu R.-L., Xu T.-F., Jing M.-J., Zhang H.-S., Geng H.-H., Zheng L.-C., Wang P.-X. H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. 13(5). 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>.
9. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Svischenko E.P., Ena L.M., Torbas E.A., Kushnir S.M., Gulkevych O.V., Mudruk I.V. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hypotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (ah) (results of the hipster. *Hypertension*. 2017. 0(1.51). 11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>.
10. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Svischenko E.P., Ena L.M., Torbas E.A., Kushnir S.M., Gulkevych O.V., Mudruk I.V. Metabolic effects of the generic drug telmisartan (HYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the Therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study). *Hypertension*. 2017. 0(2.52). 69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>.
11. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2010. 57(2-3). 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>.
12. Zhang W., Sun K., Chen J., Liao Y., Qin Q., Ma A., Wang D., Zhu Z., Wang Y., Hui R. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clinical Science*. 2009. 118(3). 187-194. <https://doi.org/10.1042/cs20090142>.
13. Xu G., Liu X., Wu W., Zhang R., Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular Diseases*. 2006. 23(2-3). 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>.
14. Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009. 7(6). 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>.
15. Saposnik G., Ray J.G., Sheridan P., McQueen M., Lonn E. Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke*. 2009. 40(4). 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>.
16. Leoo T., Lindgren A., Petersson J., von Arbin M. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. 25(3). 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>.
17. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattström L.E., Ueland P.M., Palma-Reis R.J., Boers G.H., Sheahan R.G., Israelsson B., Uiterwaal C.S., Meleady R., McMaster D., Verhoef P., Witteman J., Rubba P., Bellet H., Wautrecht J.C., de Valk H.W., Sales Luis A.C. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997. 277(22). 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>.
18. Zhou F., Hou D., Wang Y., Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*. 2020. 99(35). e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>.
19. Qin X., Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*. 2015. 8(1). 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>.
20. Towfighi A., Markovic D., Oybiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: A nationwide study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010. 298(1-2). 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>.
21. Zhang J., Liu Y., Wang A., Wang D., Jiang R., Jia J., Chen S., Zhao X. Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Scientific*

Reports. 2018. 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>.

22. Qian G., Zeng L.-H., Liu Y.-Q., Cao F., Chen Y.-D., Zheng M.-L., Yang X.-C., Xu X.-P., Huo Y. Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*. 2015. 24(6). 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>.

23. Chen L., Wang B., Wang J., Ban Q., Wu H., Song Y., Zhang J., Cao J., Zhou Z., Liu L., Cao T., Gao L., Guo H., Zhang T., Tang G., Huang X., Zhang Y., Li J., Huo Y., Cheng X. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018. 20(4). 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>.

24. Zhang S., Bai Y.-Y., Luo L.-M., Xiao W.-K., Wu H.-M., Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J. Geriatr. Cardiol*. 2014 Mar. 11(1). 32-8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>.

25. Wang K., Wang Y., Chu C., Hu J., Zheng W., Yan Y., Ma Q., Gao K., Yuan Y., Mu J. Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*. 2019. 144(1-2). 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>.

Отримано/Received 10.02.2021

Рецензовано/Revised 23.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2021 ■

O.L. Rekovets¹, Yu.M. Sirenko¹, O.O. Torbas¹, S.M. Kushnir¹, H.F. Prymak¹, V.M. Hranich¹, O.Yu. Sirenko²

¹State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine

Independent cardiovascular risk factors: hyperhomocysteinemia and vascular stiffness in patients with hypertension

Abstract. Background. Identification of risk factors and preliminary assessment of overall cardiovascular risk in patients with hypertension is the most important task in clinical practice. Most patients, in addition to high blood pressure (BP), have other cardiovascular risk factors that aggravate each other, leading to an increase in overall cardiovascular risk. One of the cardiovascular risk factors is an increased arterial stiffness. Arterial stiffness is evaluated using pulse wave velocity (PWV). The other independent risk factor for cardiovascular diseases is elevated level of total homocysteine in the blood. The purpose was to evaluate the relationship between hyperhomocysteinemia (HHc) and vascular stiffness in patients with hypertension. **Materials and methods.** Our research was carried out as a part of the ХІПСТЕР trial in Ukraine. The study included 40 patients with hypertension stage 1 and 2 (average office systolic (SBP)/diastolic blood pressure (DBP) was $155.88/92.60 \pm 1.63/1.43$ mmHg, heart rate — 71.40 ± 1.29 bpm). The average age of the patients was 55.85 ± 2.09 (26–74) years. Individuals with homocysteine levels ≥ 10 $\mu\text{mol/l}$ were referred to as those with HHc (H-type hypertension). Arterial stiffness was determined by PWV. **Results.** We found that at the beginning of the study, 75 % of patients (30 individuals with mild and moderate hypertension) had H-type hypertension with an increased level of homocysteine. Patients with H-type hypertension (HHc) and hypertension without HHc did not differ in terms of age, duration of hypertension. At the same time, patients with H-type

hypertension had higher body weight and body mass index. Office SBP in patients with H-type hypertension at baseline and after 6 months of treatment was higher compared to patients without HHc (156.45 ± 1.04 mmHg and 152.55 ± 1.41 mmHg ($p < 0.05$) at baseline vs 130.65 ± 0.96 mmHg and 126.97 ± 1.08 mmHg ($p < 0.05$) in 6 months). At the beginning of the study, body mass index was 30.72 ± 0.39 kg/m² in patients with H-type hypertension vs 28.34 ± 0.69 kg/m² in those without HHc ($p < 0.05$). Patients with H-type hypertension less often achieved target blood pressure levels during treatment and initially had higher blood pressure values. Individuals with H-type hypertension compared to patients without HHc had a more severe insulin resistance (according to the homeostatic model assessment), lower glomerular filtration rate, both at baseline and by the end of treatment. According to ambulatory blood pressure monitoring data, before the start of treatment, patients with H-type hypertension compared to those with hypertension without HHc had a significantly higher SBP level. After regression analysis, homocysteine level was associated with PWV, regardless of the degree of BP reduction (PWV (6 months), m/s, $\beta = 0.307$, $P = 0.001$). **Conclusions.** Male gender, body mass index, glomerular filtration rate, blood glucose, office and central blood pressure were associated with elevated serum homocysteine levels.

Keywords: homocysteine; H-type hypertension; pulse wave velocity; arterial stiffness

Рековец О.Л.¹, Сиренко Ю.Н.¹, Торбас Е.А.¹, Кушнір С.Н.¹, Примак Г.Ф.¹, Гранич В.Н.¹, Сиренко А.Ю.²

¹ГУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» НАМН України», г. Київ, Україна

²Военно-медичинський госпіталь, г. Київ, Україна

Независимые факторы сердечно-сосудистого риска: гипергомоцистеинемия и жесткость сосудов у больных с артериальной гипертензией

Резюме. Актуальность. Определение факторов риска и проведение предварительной оценки общего сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) — самая важная задача в клинической практике. У большинства пациентов, помимо повышен-

ного артериального давления (АД), отмечаются и другие факторы ССР, усиливающие друг друга, что приводит к увеличению общего ССР. Одним из факторов ССР является жесткость артерий. Определение жесткости артерий проводят с помощью метода определения скорости рас-

пространения пульсовой волны (СРПВ). Вторым независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является повышенный уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови. **Цель:** оценить связь гипергомоцистеинемии (ГГЦ) с жесткостью сосудов у пациентов с АГ. **Материалы и методы.** Наше исследование было выполнено в рамках исследования ХИПСТЕР в Украине. В исследование было включено 40 пациентов с I и II степенью АГ (средний уровень офисного систолического (САД)/диастолического АД — $155,88/92,60 \pm 1,63/1,43$ мм рт.ст.), частота сердечных сокращений — $71,40 \pm 1,29$ уд/мин. Средний возраст больных составил $55,85 \pm 2,09$ года (26–74). Пациентов с уровнем ГЦ ≥ 10 мкмоль/л определяли как пациентов с ГГЦ (Н-тип АГ). Жесткость сосудов определяли по СРПВ. **Результаты.** Нами выявлено, что в начале исследования 75 % (30 пациентов с мягкой и умеренной АГ) имели Н-тип АГ с повышенным уровнем ГЦ. Пациенты с Н-типом АГ (ГГЦ) и АГ без ГГЦ не отличались по возрасту, длительности АГ. При этом пациенты с Н-типом АГ имели большие массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Офисное САД у пациентов с Н-типом АГ в начале и через 6 месяцев лечения было выше по сравнению с пациентами без ГГЦ ($156,45 \pm 1,04$ мм рт.ст. против $152,55 \pm 1,41$ мм рт.ст. в начале ($p < 0,05$) и $130,65 \pm 0,96$ мм рт.ст. против

$126,97 \pm 1,08$ мм рт.ст. через 6 месяцев ($p < 0,05$)). ИМТ в начале исследования с Н-типом АГ — $30,72 \pm 0,39$ кг/м² против $28,34 \pm 0,69$ кг/м² без ГГЦ ($p < 0,05$). Пациенты с Н-типом АГ хуже достигали целевых уровней АД на фоне лечения, и у них изначально были высокие показатели АД. Пациенты с Н-типом АГ по сравнению с пациентами без ГГЦ имели более выраженную степень инсулинорезистентности (по уровню индекса НОМА), меньшую скорость клубочковой фильтрации как в начале, так и в конце лечения. По данным суточного мониторинга АД до начала лечения пациенты с Н-типом АГ по сравнению с пациентами с АГ без ГГЦ имели достоверно более высокий уровень САД. После регрессионного анализа уровень гомоцистеина ассоциировался со СРПВ по артериям эластичного типа (СРПВэл) независимо от степени снижения АД (СРПВэл (6 месяцев), м/с, $\beta = 0,307$, $P = 0,001$). **Выводы.** Мужской пол, индекс массы тела, скорость клубочковой фильтрации, уровень глюкозы крови, уровень офисного и центрального артериального давления ассоциировались с повышением уровня гомоцистеина крови у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гомоцистеин; Н-тип АГ; скорость распространения пульсовой волны; жесткость артерий

Комбінацій – безліч ОБИРАЙ ПЕРЕМОЖНУ!



Скорочена інформація про лікарський засіб Севікар НСТ (Р.П. UA/17662/01/01, UA/17662/01/02, UA/17662/01/03, UA/17662/01/04, UA/17662/01/05 від 13.09.2019)

Склад: діючі речовини: оліметартану медоксомілу; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану медоксомілу 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг; або оліметартану медоксомілу 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Оліметартану медоксомілу, амлодіпін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09DХ03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **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). Сильна гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурікемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Оліметек плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКО < 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. Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення

Скорочена інформація про лікарський засіб Оліметек Плюс (Р.П. UA/17624/01/01, UA/17624/01/02, UA/17624/01/03, UA/17624/01/04 від 30.08.2019)

Склад: діючі речовини: оліметартану медоксомілу; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану медоксомілу 20 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг або оліметартану медоксомілу 40 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D А08. **Показання.** Есенціальна гіпертензія. Комбінований препарат Оліметек Плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише оліметартану 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). Сильна гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурікемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Оліметек плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКО < 60 мл/хв/1,73 м²). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. 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 %)

Скорочена інформація про лікарський засіб Севікар (Р.П. UA/17647/01/01, UA/17647/01/02, UA/17647/01/03 від 30.08.2019)

Склад: діючі речовини: оліметартану медоксомілу; амлодіпину бесилат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану медоксомілу 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг; або оліметартану медоксомілу 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Серцево-судинна система. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбінації блокаторів рецепторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D В02. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. Севікар показаний пацієнтам, у яких монотерапія оліметартану медоксомілом або амлодіпін не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин. Вагітність та планування вагітності. Тяжка печінкова недостатність та непрохідність жовчних шляхів. Одночасне застосування препаратів Севікар та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКО < 60 мл/хв/1,73 м²). Через наявність у складі амлодіпину препарат Севікар також протипоказаний пацієнтам, у яких: тяжка артеріальна гіпертензія; шок (включаючи кардіогенний шок); порушення відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, при стенозі аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза препарату Севікар — 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Севікар, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %) та запаморочення (4,5 %)

Інформація призначена для медичних установ та лікарів для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед призначенням ознайомтеся з повними зареєстрованими інструкціями для медичного застосування лікарських засобів Оліметек Плюс, Севікар НСТ, Севікар, що містяться на <http://www.drzf.com.ua/>

ZENTIVA

ТОВ «ЗЕНТИВА УКРАЇНА» 02002, м. Київ, пр-т Броварський, 5-И, тел. +38 (044) 517-75-00

УДК 616.12-008

Stefano Omboni^{1,2}, Massimo Volpe^{3,4}¹Clinical Research Unit, Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy²Scientific Research Department of Cardiology, Science and Technology Park for Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³Chair and Division of Cardiology, Department of Clinical and Molecular Medicine,

Faculty of Medicine and Psychology, Sant'Andrea Hospital, University of Rome Sapienza, Rome, Italy

⁴IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

Менеджмент артеріальної гіпертензії за допомогою блокаторів ангіотензинових рецепторів: наявна доказова база та роль олмесартану

Резюме. Підвищений артеріальний тиск (АТ) є основним фактором, що визначає рівень захворюваності й смертності та пов'язаний з кардіометаболічним ризиком. Згідно із сучасними рекомендаціями контроль і зниження АТ сприяють зменшенню серцево-судинного (СС) ризику. Серед антигіпертензивних засобів блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) характеризуються профілем ефективності, аналогічним такому в інших антигіпертензивних засобів, і мають відмінну переносимість і низький рівень припинення лікування під час довготривалого прийому. Більше того, прийом БРА прокращує стан СС системи. Олмесартан — це БРА для довготривалого прийому, який порівняно з іншими БРА має таку саму або більш виражену ефективність щодо зниження АТ. Фактично олмесартан дає більш виражений і стійкіший антигіпертензивний ефект протягом 24 годин з буферним ефектом щодо короткочасної варіабельності АТ. Це важливі особливості, що відрізняють олмесартан від інших препаратів того ж класу й можуть допомогти контролювати підвищений ризик серцево-судинних захворювань за наявності вираженої варіабельності АТ. Олмесартан демонструє такі самі переваги, як і інші БРА, щодо строків смерті з усіх причин і СС смерті, а також має сприятливий профіль переносимості. Поєднання олмесартану з блокаторами кальцієвих каналів тривалої дії і тіазидними діуретиками є раціональним та ефективним. Отже, БРА, включно з олмесартаном, є одними з найбільш ефективних і безпечних засобів лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: амбулаторний артеріальний тиск; блокатори ангіотензинових рецепторів; артеріальний тиск; варіабельність артеріального тиску; олмесартан

Артеріальна гіпертензія є одним з найпотужніших факторів ризику серцево-судинних захворювань

За останні три десятиліття ішемічна хвороба серця, інсульт і цукровий діабет стали провідними причинами смертності й років втраченого життя (РВЖ), хоча з огляду на соціально-демографічні фактори існують деякі розбіжності між країнами у співвідношенні наявних і прогнозованих РВЖ [1]. У всьому світі на тяжкість захворюваності й смертність, що пов'язані з кардіометаболічним ризиком, значною мірою впливає підвищення рівня артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла, глюкози й холестерину. Ці фактори ризику відповідають

за понад 60 % випадків смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ), хронічної хвороби нирок (ХХН) і цукрового діабету (ЦД), причому найбільший вплив має саме високий АТ [2]. У 2013 році високий систолічний артеріальний тиск (САТ) став причиною 10,4 млн смертей і 208,1 млн років життя у стані інвалідності [3]. Особи з артеріальною гіпертензією (які мали АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст. або вживали антигіпертензивні засоби) мають вищий ризик розвитку будь-яких ССЗ у віці 30 років (63,3 проти 46,1 % осіб з нормальним АТ) і мають тенденцію до розвитку ССЗ за 5 років до цього [4]. Навіть серед осіб без відомих судинних захворювань на початковому рівні підвищення рівня АТ суттєво

асоціюється з віковими показниками смертності від серцево-судинних (СС) подій [5].

Різниця звичайного САД у 20 мм рт.ст. за своєю небезпечністю приблизно еквівалентна різниці в 10 мм рт.ст. звичайного діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Зокрема, підвищення рівня на 20 мм рт.ст. пояснює багато випадків інсультів, коронарних синдромів і смерті [6]. Взаємозв'язки між рівнем АТ і судинною смертю є значущими, починаючи із САТ 115 мм рт.ст. і ДАТ 75 мм рт.ст. для кожного десятиліття віку [5].

Важливість зниження артеріального тиску для профілактики негативних результатів з боку серцево-судинної системи

Переваги лікування артеріальної гіпертензії (АГ), спрямованого на зниження АТ для профілактики ССЗ, добре відомі. Зниження САТ на 10 мм рт.ст. зменшує ризик тяжких ССЗ на 20 %, ішемічної хвороби серця — на 17 %, інсульту — на 27 %, серцевої недостатності — на 28 % і смерті з усіх причин — на 13 % [7], у той час як ДАТ лінійно пов'язаний з меншим ризиком повторного інсульту ($P = 0,026$) і смерті з усіх причин ($P = 0,009$) [8]. Зниження ризику серцево-судинних захворювань пропорційне зменшенню САТ, ДАТ і пульсового тиску, але логарифмічна природа цих взаємозв'язків передбачає, що чим більшим є зниження АТ, тим поступово меншим стає зниження ризику [9].

Ефекти зниження АТ у цілому однакові навіть за наявності супутніх захворювань або попередніх серцево-судинних захворювань, ішемічної хвороби серця або цереброваскулярних захворювань [7]. Дійсно, ступінь зниження як САТ, так і ДАТ прямо асоціюється зі ступенем зниження ризику повторних цереброваскулярних і серцево-судинних подій. Ці висновки підкреслюють важливість суворого й агресивного контролю АТ, який все частіше розглядається як найважливіша терапевтична стратегія для ефективної профілактики ССЗ, особливо у випадках уже наявних ССЗ. Наприклад, досягнення САТ < 130 мм рт.ст. є дуже важливим для вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із цереброваскулярними подіями [8].

Контроль і зниження АТ як такі мають позитивний вплив на зменшення ризику серцево-судинних захворювань, незалежно від того, які антигіпертензивні підходи використовуються (рис. 1), і це призводить до достовірного покращання результатів при всіх ступенях артеріальної гіпертензії [10]. Наприклад, за наявності АГ 1-го ступеня при низькому й помірному ризику зниження АТ сприяє зменшенню частоти інсульту (співвідношення ризику (RR) = 0,33), коронарних подій (RR = 0,68) і смерті (RR = 0,53); граничні значення САТ становлять 150 і 140 мм рт.ст.; за умови АТ нижче за 130 мм рт.ст. достовірно зменшуються частота інсульту й смерті з усіх причин [9]. Крім того, після стратифікації пацієнтів за зростаючою 10-річною частотою СС

смерті не спостерігається відмінностей між страдами в показниках відносного зниження частоти всіх ускладнень завдяки зниженню АТ, а абсолютний ризик зменшується в пацієнтів з дуже високим ризиком [11]. У пацієнтів з високим ризиком цукрового діабету зниження АТ на 5–10 мм рт.ст. достовірно сприяє зменшенню відносного ризику ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності й смерті з усіх причин; такі ж результати характерні й для пацієнтів з АГ і ЦД, які в разі більш інтенсивного контролю АТ демонструють достовірно більш виражене зниження відносного ризику ішемічної хвороби серця й смерті з усіх причин [12]. Як правило, коли досягається інтенсивне зниження АТ, співвідношення ризику інсульту (RR = 0,71), коронарних подій (RR = 0,80), основних серцево-судинних подій (RR = 0,75) і СС смерті (RR = 0,79) додатково покращуються; ризик серцевої недостатності й смерті з усіх причин не змінюється [13]. Навіть у пацієнтів з високим нормальним рівнем АТ з оціночним ризиком понад 10 % інтенсивна антигіпертензивна стратегія, спрямована на досягнення цільових показників АТ 120 мм рт.ст., порівняно зі стандартною терапією знижує комплексну частоту розвитку небажаних результатів [14].

Лікування, спрямоване на зниження АТ, може бути важливим для зменшення ризику серцево-судинних захворювань навіть в осіб з нормальним або високим нормальним артеріальним тиском, але зниження ризику інсульту обмежене [15].

Місце блокаторів ангіотензинових рецепторів у лікуванні артеріальної гіпертензії та асоційованої з нею серцево-судинної патології

У систематичних оглядах продемонстровано, що зниження АТ за допомогою всіх класів антигіпертензивних препаратів асоціюється з достовірним зменшенням частоти інсульту та основних серцево-судинних подій. Хоча є деякі незначні відмінності між класами щодо профілактики тих чи інших подій (наприклад, високого рівня загальної смертності), спостерігається загальна однорідність переваг (рис. 2) [10]. Це підтверджує концепцію, що зменшення цих подій значною мірою пов'язане не тільки з потенційно специфічними властивостями вказаних лікарських засобів, але й з їх здатністю знижувати АТ.

У сучасних рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із АГ інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) вказані як препарати першого вибору для початку антигіпертензивної терапії і для підтримуючої терапії як у ролі монотерапії, так і в комбінації [16, 17]. Комбінована терапія, коли препарати доповнюють один одного або другий антигіпертензивний засіб використовується для блокування компенсаторної відповіді на перший засіб, може призвести до додаткового зниження АТ, що сприяє досягненню мети антигіпертен-

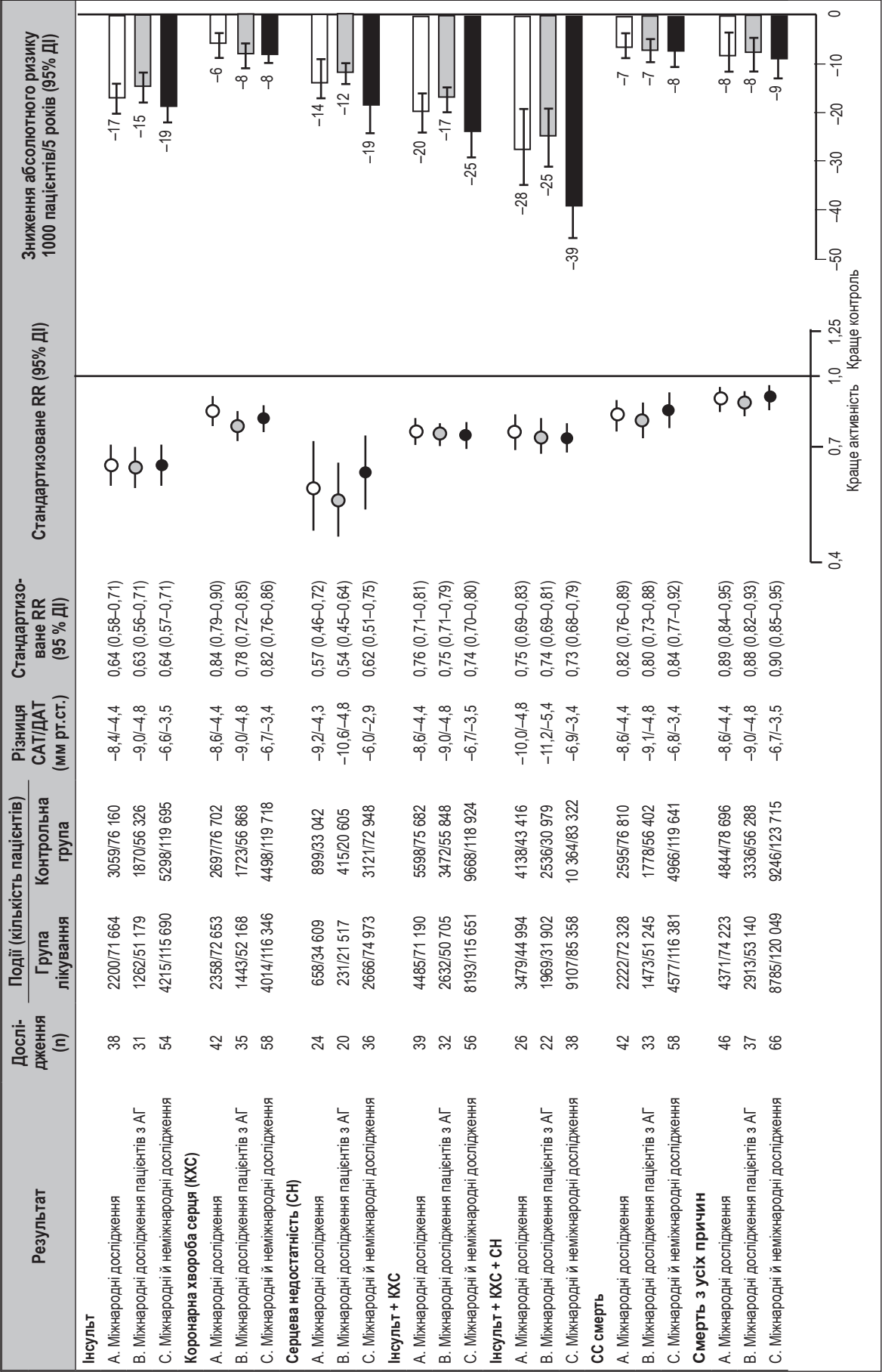


Рисунок 1. Відносний та абсолютний ризик зменшення різних результатів у дослідженнях зі зниження АТ

Примітки. Стандартизоване співвідношення ризику Мантеля — Гензеля (RR) до різниці систолічного АТ (САТ)/діастолічного АТ (ДАТ) становить 10/5 мм рт.ст. Колонка абсолютного зниження ризику наводить показник кількості та 95% довірчий інтервал (ДІ) щодо подій, яким вдалося запобігти в кожних 1000 пацієнтів, які отримували лікування протягом 5 років, зі стандартизованим RR.

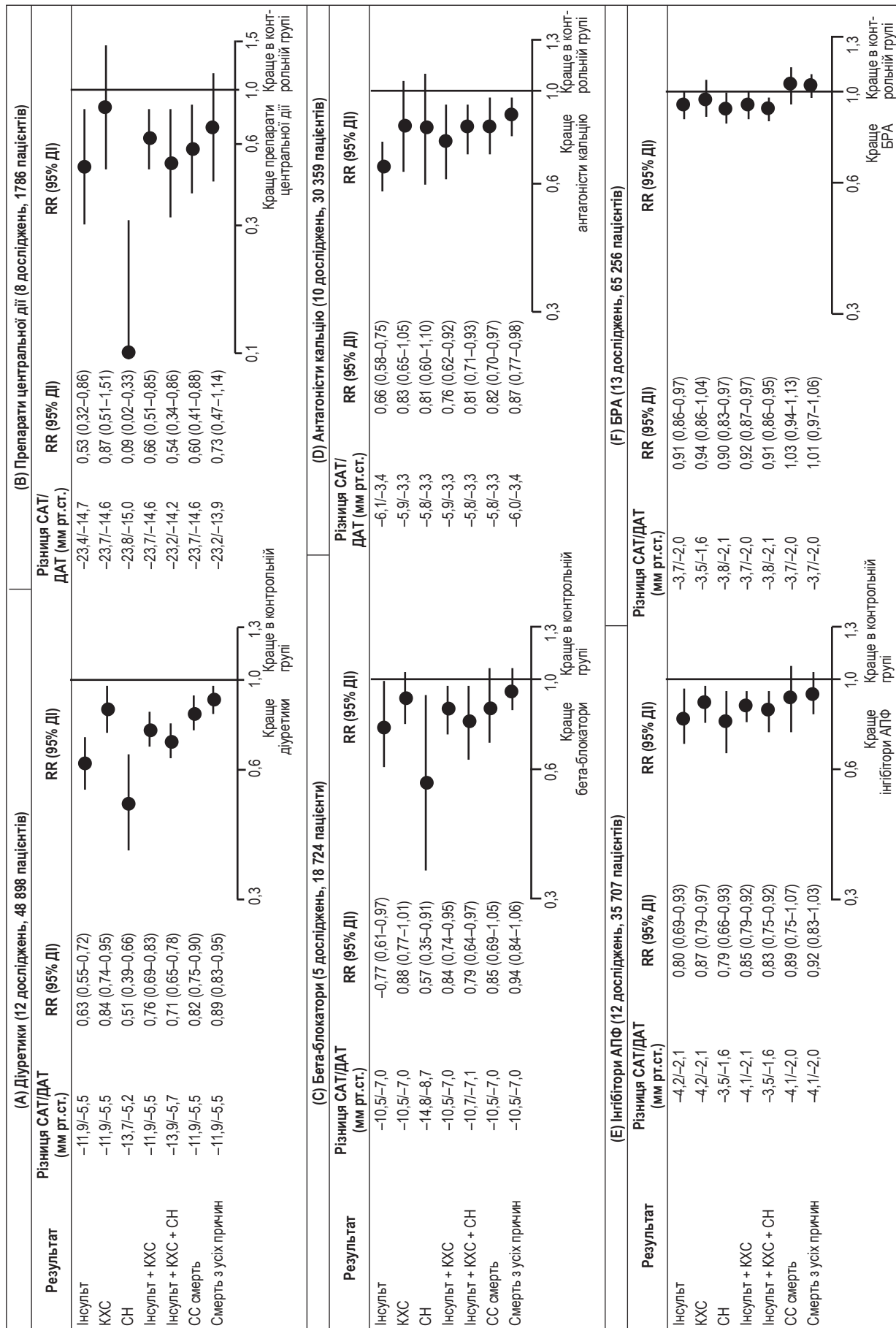


Рисунок 2. Відносний ризик зниження різних результатів у дослідженнях зі зниження АТ за допомогою препаратів різних класів

Примітка: RR — стандартизоване співвідношення ризику Мантеля — Гензеля.

живної терапії; у той же час слід уникати комбінацій препаратів з однаковим механізмом дії [16]. Наприклад, дані високоякісних рандомізованих клінічних досліджень демонструють, що одночасне використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) (тобто інгібітору АПФ з БРА, інгібітору АПФ або БРА з інгібітором реніну аліскіреном) підвищує серцево-судинний і нирковий ризик [16].

Поточні рекомендації базуються на результатах рандомізованих контрольованих досліджень, в основному плацебо-контрольованих, які проводились переважно між 1965 і 1995 рр. Ці дослідження надали вагомі докази на користь антигіпертензивної терапії в пацієнтів із САТ > 160 мм рт.ст. або ДАТ > 100 мм рт.ст., які тепер класифікуються як хворі на АГ 2-го і 3-го ступеня. Доказова база щодо медикаментозного лікування осіб з низьким і середнім ризиком (АГ 1-го ступеня), навпаки, обмежена, оскільки жодне дослідження конкретно не було присвячено цьому ступеню АГ. Фармакологічне лікування підтримується навіть у пацієнтів з потенційно високим ризиком, оскільки для підвищення ефективності й переносимості та оптимального співвідношення «витрати/переваги» лікування можна персоналізувати [17].

З огляду на еквівалентні антигіпертензивні властивості різні класи препаратів однаково впливають на загальний серцево-судинний ризик, але можна помітити деяку різницю в зменшенні конкретних ризиків: діуретики більш ефективні в запобіганні серцевій недостатності; бета-блокатори менш ефективні щодо профілактики інсульту; антагоністи кальцію найбільшою мірою сприяють запобіганню інсульту й смерті з усіх причин, але незначно запобігають розвитку ішемічної хвороби серця; БРА ефективніше запобігають серцевій недостатності [18].

Дійсно, БРА асоціюються з достовірним відносним зменшенням частоти серцевої недостатності (–10 %), інсульту (–9 %) та основних серцево-судинних подій — складових інсульту, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності (–9 %), хоча вони демонструють досить невелику різницю в рівні САТ/ДАТ порівняно з плацебо (близько –3,7/–2,0 мм рт.ст.), що може бути пов'язано з тим, що в порівняльних дослідженнях пацієнти в контрольних групах часто отримували активні препарати для лікування серцево-судинної системи. БРА мають додаткові властивості, що роблять їх особливо ефективними в зменшенні протеїнурії й покращанні результатів при хронічній серцевій недостатності. Ці властивості особливо важливі для лікування пацієнтів з нефропатією, оскільки існує прямий і прогресуючий взаємозв'язок між АТ, прогресуванням ХХН і розвитком кінцевої стадії ХХН. Кілька рандомізованих досліджень чітко продемонстрували, що блокада РАС є більш ефективною щодо зменшення альбумінурії, ніж плацебо або інші ан-

тигіпертензивні препарати при діабетичній нефропатії, недіабетичній нефропатії, у хворих на ССЗ, а також ефективно запобігає розвитку мікроальбумінурії [19, 20].

Артеріальна гіпертензія є головною причиною серцевої недостатності, і зниження АТ розглядається як оптимальна стратегія запобігання цьому ускладненню в усіх пацієнтів, у тому числі в пацієнтів похилого віку [23]. Корекція гіперстимуляції серця симпатичною системою і РАС, а не виключно зниження АТ є механізмом, за допомогою якого ці препарати сприяють зменшенню ризику серцевої недостатності. Блокада ангіотензину є основною терапевтичною стратегією в пацієнтів із серцевою недостатністю шляхом збалансованого зменшення як переднавантаження, так і післянавантаження, коли розвивається зниження систолічної функції, а також шляхом протидії вазоконстрикції і затримці натрію і води, що сприяють подальшому розвитку СН до застійної або кінцевої стадії. Нарешті, блокада РАС також має сприятливий вплив на процеси ремоделювання серця [24].

У більшості рандомізованих контрольованих великих досліджень, проведених з використанням БРА протягом останніх 20 років при різних клінічних станах, ці препарати не поступалися інгібіторам АПФ і часто перевершували ефективність інших препаратів порівняння. Так, у дослідженнях LIFE (використання лозартану для зменшення кінцевої точки) і MOSES (захворюваність і смертність після інсульту, епросартан порівняно з нітрендипіном для вторинної профілактики) БРА при використанні в пацієнтів з АГ були більш ефективними, ніж бета-адреноблокатори й антагоністи кальцію відповідно [25, 26]. У дослідженнях RENAAL (зменшення кінцевих точок за допомогою антагоніста ангіотензину II лозартану в пацієнтів з нефропатією і ЦД 2-го типу), IDNT (дослідження ірбесартану при діабетичній нефропатії) та IRMA (ірбесартан у пацієнтів із ЦД 2-го типу й мікроальбумінурією) було встановлено перевагу БРА порівняно із загальноприйнятою оптимальною терапією, як і на початку розвитку мікроальбумінурії в дослідженні ROADMAP (рандомізоване дослідження впливу олмесартану на профілактику мікроальбумінурії при ЦД) [22, 27–29]. У дослідженні ONTARGET (глобальне дослідження кінцевої точки при монотерапії телмісартаном і в поєднанні з раміприлом) у пацієнтів з високим ризиком і більшості пацієнтів з АГ БРА продемонстрували таку саму ефективність, як і інгібітори АПФ, як зазвичай це спостерігалось при серцевій недостатності (ELITE та ELITE II — оцінка лозартану в людей похилого віку; Val-HeFT — дослідження валсартану при серцевій недостатності; CHARM — кандесартан при оцінці смертності й захворюваності при серцевій недостатності) та в постінфарктному періоді (OPTIMAAL — оптимальне дослідження антагоністу ангіотензину II лозартану при інфаркті міокарда; VALIANT — валсартан

при гострому інфаркті міокарда) [30–36]. Також у плані профілактики нових випадків ЦД метааналіз показав однакові переваги БРА та інгібіторів АПФ [37]. У великих реєстрах і метааналізах БРА продемонстрували кращу переносимість і безпеку, а також прихильність до лікування [38, 39]. Вражаючий обсяг цієї доказової бази щодо вивчення БРА в плані порівняння між собою різних препаратів цього класу справді очевидно свідчить про сприятливий вплив на серцево-судинні результати як ефект класу БРА.

Чи всі блокатори ангіотензинових рецепторів еквівалентні один одному? Роль олмесартану

Антигіпертензивна дія блокаторів рецепторів ангіотензину добре вивчена, і хоча препарати цієї групи мають багато спільних ефектів, усе ж вони мають деякі фармакокінетичні й фармакодинамічні відмінності (табл. 1).

Порівняння БРА між собою є досить суперечливим, оскільки в кожному опублікованому дослідженні наявні деякі неоднозначні фактори, а дизайн дослідження часто є гетерогенним. Однак у двох недавніх метааналізах намагалися узагальнити результати рандомізованих досліджень і надати огляд ефективності БРА щодо зниження АТ, висвітлюючи відмінності між різними препаратами цього класу. У даному огляді ми зосереджуємо свою увагу на результатах, що стосуються олмесартану.

У метааналізі 22 досліджень (4892 учасники) Wang і співавт. [40] продемонстрували, що олмесартан забезпечує більш виражене зниження як ДАТ, так і САТ, ніж лозартан, і більш виражене зниження САТ, ніж валсартан, у той час як рівень відповіді АТ і частота побічних ефектів були такими ж, як і в інших представників цього класу препаратів. Tsoi та співавт. провели мережевий метааналіз для порівняння як прямого, так і непрямого лікування через 24 тижні: хоча жодної суттєвої різниці не було досягнуто, олмесартан виявився більш ефективним у зниженні АТ, ніж лозартан (–3,99 мм рт.ст.) (рис. 3). Олмесартан продемонстрував такий самий показник відношення шансів (ВШ) смертності від усіх причин, як і інші БРА, і не було встановлено будь-якої різниці щодо смертності від серцево-судинних захворювань (рис. 3) [41].

Як уже згадувалося вище, зниження АТ є важливим для літніх людей для запобігання розвитку в них серйозних серцево-судинних ускладнень. БРА, включно з олмесартаном, є препаратами вибору першої лінії для лікування АГ у літніх людей. Недавній метааналіз, що провели Redon і співавт. [42], включав 25 досліджень за участі пацієнтів віком 60–79 років. У 10 з них порівнювали олмесартан (n = 770) із іншими БРА (n = 691), у тому числі з лозартаном, ірбесартаном, валсартаном і кандесартаном. Зниження САТ і ДАТ після 8–52 тижнів монотерапії олме-

Таблиця 1. БРА, які в даний час використовуються для лікування АГ

Препарат	Загально-прийнята початкова доза (мг/добу)	Загально-прийнята доза, діапазон (мг/добу)	Частота прийому за добу	Інші ухвалені показання, окрім АГ
Азилсартан	40 або 70	40–80	1	Немає
Кандесартан	16	8–32	1	Лікування серцевої недостатності (класи II–IV за NYHA)
Епросартан	600	600–800	1 або 2	Немає
Ірбесартан	150	150–300	1	Діабетична нефропатія при підвищеному рівні креатиніну в сироватці крові й наявності протеїнурії в пацієнтів із АГ і цукровим діабетом 2-го типу
Лозартан	50	50–100	1 або 2	Діабетична нефропатія при підвищеному рівні креатиніну в сироватці крові й наявності протеїнурії в пацієнтів із АГ і цукровим діабетом 2-го типу. Зниження частоти інсульту в пацієнтів з АГ і гіпертрофією лівого шлуночка (тільки в осіб білої раси)
Олмесартан	20	20–40	1	Немає
Телмісартан	40	20–80	1	Зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів, яким протипоказаний прийом інгібіторів АПФ
Валсартан	80 або 160	80–320	1	Лікування серцевої недостатності (класи II–IV за NYHA). Зниження серцево-судинної смертності в клінічно стабільних пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю або дисфункцією після інфаркту міокарда

сартаном було достовірно більшим, ніж у разі застосування інших БРА [САТ: 1,38 (3,56, +0,79) і ДАТ: 1,02 (2,28, +0,24 мм рт.ст.)].

Цікаво, що на додаток до антигіпертензивної дії олмесартану притаманні деякі антиатерогенні й вазопротекторні ефекти. Дослідження на різних моделях тварин показали, що повна блокада рецепторів ангіотензину II олмесартаном незалежно від зниження артеріального тиску може втручатися в атерогенез, імовірно, через значне зниження рівня запальних маркерів, спричинене лікуванням даним препаратом [43, 44]. У великих рандомізованих дослідженнях з плацебо-контролем або активним контролем, проведених у пацієнтів з АГ, стабільною стенокардією або ЦД 2-го типу, тривале лікування олмесартаном продемонструвало зниження рівня маркерів судинного запалення (високочутливий С-реактивний білок, тумор-некротичний фактор альфа, інтерлейкін-6 і хемотаксичний білок-1 макрофагів), регресію обсягу атероматозного нальоту в сонній і коронарній артеріях, регресію гіпертрофії судин і профілактичну дію щодо мікроальбумінурії [46].

Олмесартан і 24-годинний контроль артеріального тиску

З огляду на незначні відмінності у фармакокінетиці й фармакодинаміці вибір того чи іншого БРА може вплинути на ступінь і строки зниження АТ, при цьому особливу роль може відігравати доза. Хоча конкретні препарати або дози зазвичай не впливають на зменшення офісного САТ або САТ у момент пробудження, вони можуть впливати на зміни САТ протягом 24 годин, вночі та протягом останніх 4 годин. Крім того, варіація дози може підвищити можливість продовження зниження АТ протягом нічного періоду. Що стосується ДАТ, то тип БРА є визначальним для модифікації зниження офісного АТ протягом 24 годин, у періоди пробудження й сну; дозування є навіть важливим для диференціального нічного зниження ДАТ [47]. Порівняно з іншими БРА олмесартан демонструє ефективність у зниженні 24-годинного САТ ($P = 0,03$) і ДАТ ($P = 0,002$), АТ у момент пробудження [з достовірною різницею лише для ДАТ ($P = 0,04$)], САТ під час сну ($P = 0,008$) і ДАТ ($P = 0,002$), САТ ($P = 0,02$) і ДАТ ($P = 0,04$) протягом останніх 4 годин до наступного прийому препарату (рис. 4) [47]. Отже, олмесартан

А		Зміни ДАТ через 24 місяці (середнє значення та 95% ДІ)				
САТ через 24 місяці (середнє значення та 95% ДІ)	Епросартан	−2,06 (−9,62, 5,40)	−0,08 (−3,08, 2,93)	−0,06 (−7,20, 7,10)	−0,06 (−4,34, 4,20)	−0,03 (−9,76, 9,93)
	Ірбесартан	3,14 (−14,55, 20,93)	2,02 (−4,81, 8,94)	2,03 (−3,11, 7,12)	2,02 (−4,13, 8,21)	2,04 (−8,80, 13,03)
	Лозартан	7,10 (−2,60, 17,05)	3,97 (−10,97, 18,57)	0,01 (−6,55, 6,49)	0,02 (−3,06, 3,08)	0,05 (−9,20, 9,54)
	Олмесартан	3,13 (−14,35, 20,75)	−0,03 (−11,05, 11,06)	−3,99 (−18,42, 10,52)	0,00 (−5,73, 5,82)	0,11 (−10,55, 10,65)
	Телмісартан	3,14 (−10,15, 16,53)	0,01 (−11,78, 11,62)	−4,00 (−13,10, 5,10)	−0,00 (−11,57, 11,43)	0,03 (−8,77, 9,07)
	Валсартан	5,22 (−13,80, 23,94)	2,03 (−16,01, 19,89)	−2,01 (−17,94, 14,19)	2,02 (−15,70, 19,70)	2,04 (−11,62, 15,53)
В		СС смерть (СШ і 95% ДІ)				
Смерть з усіх причин (СШ і 95% ДІ)	Кандесартан	—	—	5,54 (0,37, 87,59)	1,06 (0,18, 6,18)	1,10 (0,10, 13,33)
	Ірбесартан	1,06 (0,39, 2,91)	—	—	—	—
	Лозартан	0,92 (0,35, 2,47)	0,87 (0,31, 2,39)	—	—	—
	Олмесартан	0,55 (0,17, 1,70)	0,51 (0,16, 1,61)	0,59 (0,19, 1,84)	0,20 (0,02, 1,55)	0,20 (0,01, 3,08)
	Плацебо	0,96 (0,49, 1,93)	0,91 (0,43, 1,87)	1,04 (0,52, 2,12)	1,76 (0,72, 4,43)	1,04 (0,18, 5,91)
	Телмісартан	—	—	—	—	—

Рисунок 3: А) відносні ефекти БРА через 24 тижні щодо абсолютних змін (зважена середня різниця та 95% ДІ) систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ). Для інтерпретації: зважена середня різниця < 0 свідчить на користь лікування, вказаного в колонці (наприклад, епросартан порівняно з ірбесартаном асоціюється з підвищенням артеріального тиску на 3,14/2,06 мм рт.ст.); В) відносні ефекти лікування (співвідношення шансів (СШ) і 95% ДІ) БРА щодо смерті з усіх причин і СС смерті. Для інтерпретації: СШ > 1 свідчить на користь лікування, вказаного в колонці

надає додаткові переваги в контролі АТ порівняно з іншими БРА, оскільки він більшою мірою дозволяє знижувати АТ протягом 24 годин [48].

При оцінці ефективності олесартану протягом 24 годин його додатковими особливостями є більш однорідний контроль АТ і стабілізуючий вплив на варіабельність АТ (ВАТ). Порівняно з іншими препаратами групи БРА олесартан підтримує САТ і ДАТ на низьких рівнях протягом 24 годин: у той час як ірбесартан викликає найбільше зниження САТ і ДАТ протягом перших кількох годин, олесартан значною мірою знижує АТ від 5 до 15 годин дії і протягом останніх 5 годин перед наступним прийомом. Протягом 24 годин середні показники САТ і ДАТ приблизно на 3–5 мм рт.ст. нижчі в разі прийому олесартану, ніж при застосуванні лозартану, валсартану або ірбесартану [49]. Олесартан достовірно знижує середній 24-годинний рівень АТ і нічний АТ порівняно з лозартаном. Через 8 тижнів 20,6 % пацієнтів, які отримували олесартан, досягли цільового добового амбулаторного АТ < 130/80 мм рт.ст. порівняно з 9,0; 9,2 і 14,2 % тих, хто приймав лозартан, валсартан та ірбесартан [49]. Отже, олесартан забезпечує оптимальне зниження й контроль АТ, і цей аспект особливо важливий для зменшення ризику серцево-судинних захворювань. Дійсно, хоча середні значення АТ зазвичай розглядаються як головний визначальний фактор розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних з артеріальною гіпертензією, слід уважно стежити за короткочасними коливаннями рівня АТ і його варіабельністю протягом тривалого періоду часу. Дані поздовжніх і спостережних досліджень вказують на те, що короткочасна ВАТ протягом 24 годин може зробити незначний внесок у ризик розвитку СС патології. Початкове підвищення ВАТ протягом 24 годин є незалежним предиктором прогресування субклінічного ураження органів, серцево-судинних захворювань і смерті від серцево-судинних захворювань [50, 51]. Аналогічно тривала щоденна ВАТ асоціюється з більшою поширеністю й тяжкістю серцевих захворювань, судинних і ниркових уражень органів і з підвищеним ризиком фатальних і нефатальних серцево-судинних захворювань [51]. Нещодавно в аналізі великих об'єднаних даних десяти рандомізованих контрольованих досліджень було визначено вплив монотерапії олесартаном або його використання в комбінації з одним або двома іншими антигіпертензивними препаратами на 24-годинний контроль АТ, ВАТ і 24-годинний розподіл зниження АТ [52]. Активне лікування олесартаном або препаратами порівняння, але не плацебо приводило до зниження рівня САТ і ДАТ протягом 24 годин, і це зниження добре підтримувалося вдень і вночі, з більшою ефективністю під час активного періоду доби (рис. 5). Цікаво, що середнє зниження АТ було достовірно більшим за умов використання комбінованого лікування, ніж при монотерапії, і зростало зі збільшенням інтенсивності комбінації. Плаце-

бо не впливало на ВАТ. Незначний вплив на ВАТ спостерігався при монотерапії, тоді як найбільший ефект спостерігався в групах прийому комбінованої терапії, у яких олесартан поєднували з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів або тіазидними діуретиками, або при потрібній комбінованій терапії [52, 53]. Монотерапія олесартаном привела до достовірного збільшення індексу згладженості порівняно з цим показником у групі активного контролю, а при використанні подвійних і потрібних комбінацій індекс згладженості був достовірно вищим, ніж за умов монотерапії кожним препаратом; в індексу варіабельності (TOVI) тенденція була така сама, як і в показників індексу згладженості (рис. 6). Отже, олесартан у комбінації з одним або двома іншими антигіпертензивними препаратами дозволив досягти кращого 24-годинного контролю АТ, ніж плацебо або монотерапія (навіть олесартаном) [52]. Досягнення більш однорідного й стійкого контролю АТ зі зниженою ВАТ є бажаною особливістю даного антигіпертензивного медикаментозного лікування, оскільки це може допомогти запобігти розвитку серцево-судинних ускладнень, асоційованих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією [52, 54, 55].

Безпека блокаторів ангіотензинових рецепторів

Хоча всі класи антигіпертензивних препаратів здатні достовірно знизити ризик серйозних серцево-судинних захворювань, їх прийом достовірно збільшує ризик розвитку побічних явищ, що призводить до припинення лікування, за винятком БРА, які відрізняються від усіх інших класів найнижчим ризиком припинення лікування. Як показано на рис. 7, ризик припинення лікування через несприятливу подію при лікуванні БРА зменшився на 29 %, при застосуванні діуретиків — на 10 % і при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів — на 2 %, тоді як при застосуванні інгібіторів АПФ — на 18 %, а бета-блокаторів — на 13 % [56].

Оскільки БРА впливають на ренін-ангіотензинову систему, виробляючи ангіотензин II, який не тільки є ефективним гіпертонічним засобом, але й регулює ріст клітин, широко досліджувався їх потенціал щодо підвищеного ризику раку. За винятком метааналізу 2010 року, де описаний взаємозв'язок між раком і БРА, жодні дані не підтверджують, що використання БРА підвищує ризик виникнення пухлини [57]. У критичному коментарі до цього факту були враховані механізми, що лежать в основі потенційного зв'язку між БРА та раком, і дійшли висновку, що БРА, швидше за все, будуть задіяні в профілактиці раку, а не в сприянні його розвитку [58]. Це підтверджується Yang і співавт. [59], які проаналізували дані майже 4 мільйонів пацієнтів, які брали участь у шести когортних дослідженнях і чотирьох дослідженнях «випадок — контроль», і виявили, що терапія БРА недостовірно асоціювала-

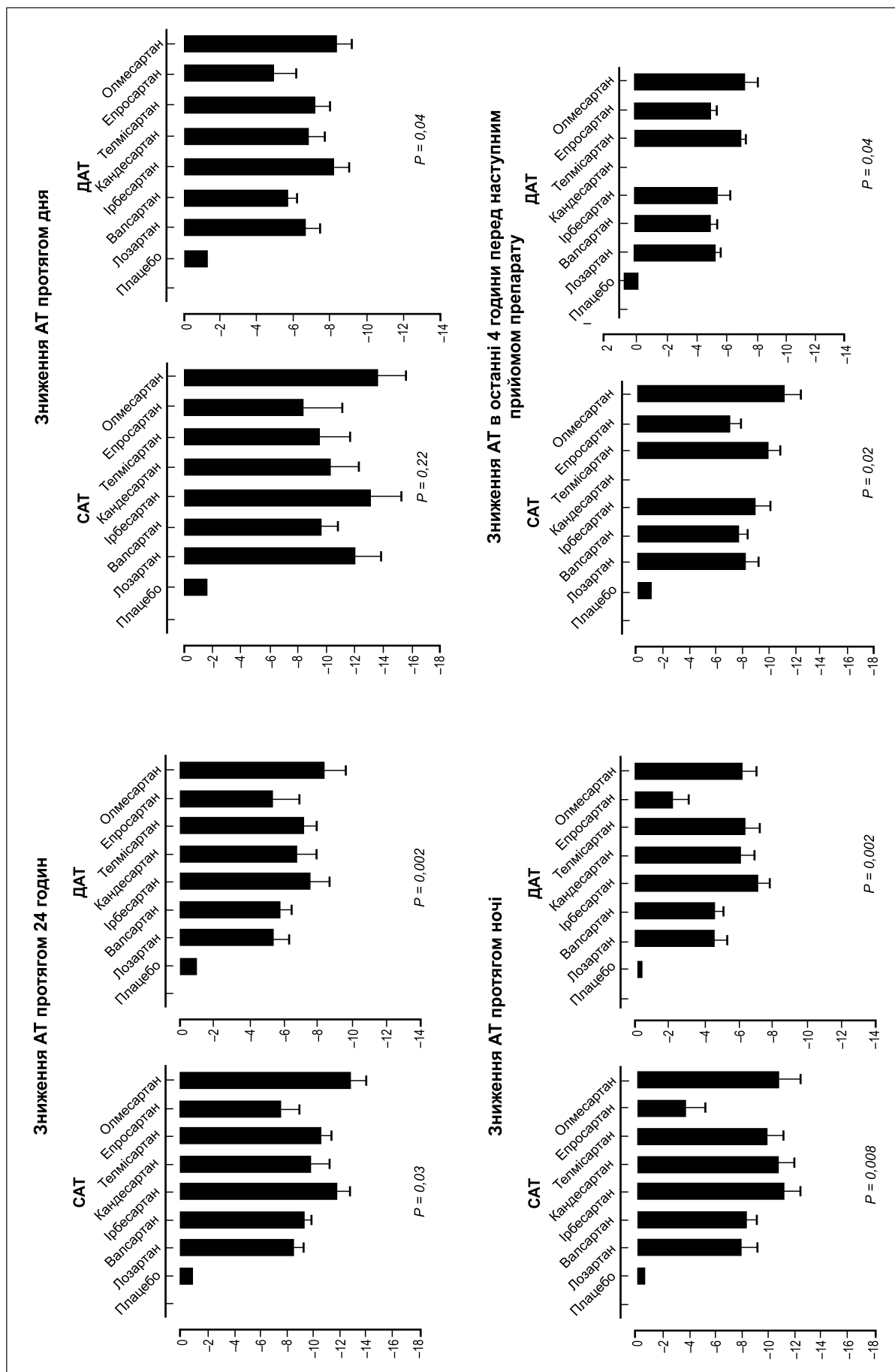


Рисунок 4. Зниження значень систолічного й діастолічного артеріального тиску (АТ) протягом 24 годин, дня, ночі й останніх 4 годин перед наступним прийомом препарату для різних БРА та плацебо. Значення коригуються на основі вихідних значень АТ, дози, віку й кількості учасників, включених у кожному когорті, і виражаються як середня й стандартна похибка. Значення P вказане для різниці між різними методами лікування

ся з підвищеним ризиком раку ($RR = 0,87$, 95% ДІ: 0,75–1,01). Деякі дані свідчать про те, що БРА можуть зменшити ризик раку легенів (СШ = 0,81; 95% ДІ: 0,69–0,54), але аналіз підгруп за расою показав, що в азіатів, які отримували БРА, ризик раку легенів був зменшеним (СШ = 0,60; 95% ДІ: 0,54–0,67; $P < 0,00001$), тоді як у європейців не спостерігалось достовірного зниження цього ризику (СШ = 0,90; 95% ДІ: 0,79–1,02; $P = 0,11$) [60, 61]. Отже, хоча профілактична роль БРА щодо виникнення раку легень усе ще є суперечливою, можна виключити, що БРА збільшують загальний ризик виникнення раку.

Протягом останніх 20 років БРА демонстрували відмінні профілі безпеки як при монотерапії, так і в поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами. Профілі переносимості БРА подібні до плацебо й перевершують такі інгібіторів АПФ. Наприклад, інгібітори АПФ збільшують ризик кашлю в два-три рази порівняно з плацебо й можуть спричиняти до 0,1–0,2 % випадків ангіоневротичного набряку, тоді як у разі прийому БРА ризик кашлю був порівнянним з плацебо ($RR = 1,01$, 95% ДІ: 0,74–1,39) [56]. Однак порівняно з плацебо БРА асоціювалися з більш високим ризиком розвитку ниркової дис-

функції, гіпотонії і гіперкаліємії; незважаючи на це, частота випадків припинення лікування в пацієнтів, які отримували БРА, діуретики або плацебо, була однаковою [62].

Олмесартан демонструє таку саму переносимість щодо частоти розвитку побічних явищ, як і інші БРА (лозартан, валсартан, кандесартан та ірбесартан), з таким же відносним ризиком запаморочення, головного болю та діареї, як лозартан або валсартан, і він добре переноситься навіть у поєднанні з діуретиками або амлодипіном [41]. У 2012 році у клініці Майо повідомляли про серію спру-подібних синдромів, що була пов'язана із застосуванням олмесартану. Цей синдром характеризується тяжкою діареєю і спру-подібними гістопатологічними змінами в кишечнику, часто з підвищеним рівнем колагену субепітеліально [59]. Описані деякі клініко-патологічні симптоми в пацієнтів, які приймали інші БРА, крім олмесартану; отже, спру-подібна ентеропатія, яка насправді має низький рівень захворюваності, розглядається як ефект класу антигіпертензивних препаратів, а не як побічна подія, пов'язана з прийомом олмесартану [63–66].

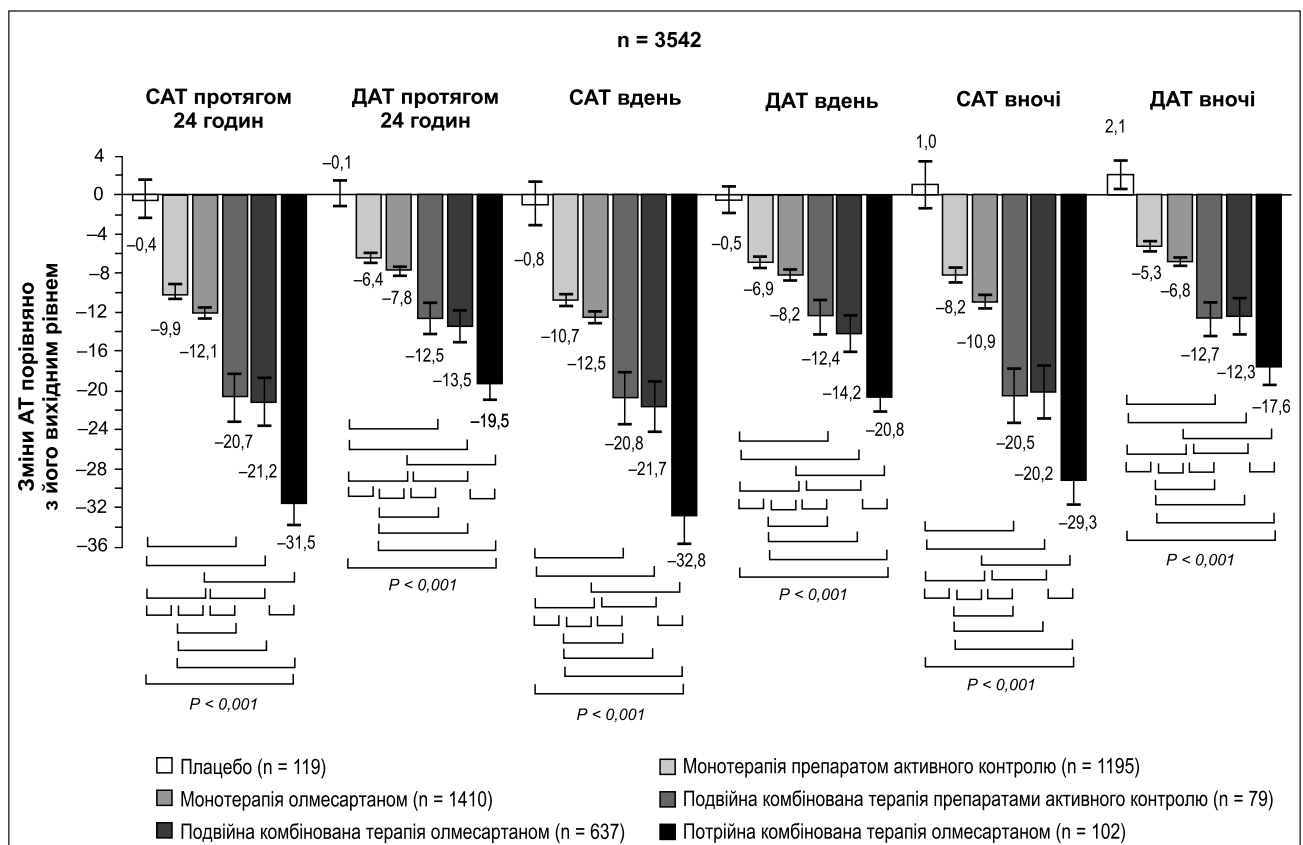


Рисунок 5. Середні зміни (95% ДІ) САТ і ДАТ порівняно з їх вихідними рівнями протягом 24 годин, вдень і вночі в результаті подвійного сліпого лікування з використанням плацебо-контролю (n = 119), монотерапії препаратом активного контролю (n = 1195), монотерапії олмесартаном (n = 1410), подвійної комбінованої терапії препаратами активного контролю (n = 79), подвійної комбінованої терапії олмесартаном (n = 637) і потрійної комбінованої терапії олмесартаном (n = 102). Статистична достовірність відмінностей між окремими парами методів лікування позначається величиною P. Зміни коригуються з урахуванням вихідного значення, віку, статі, індексу маси тіла й регіону

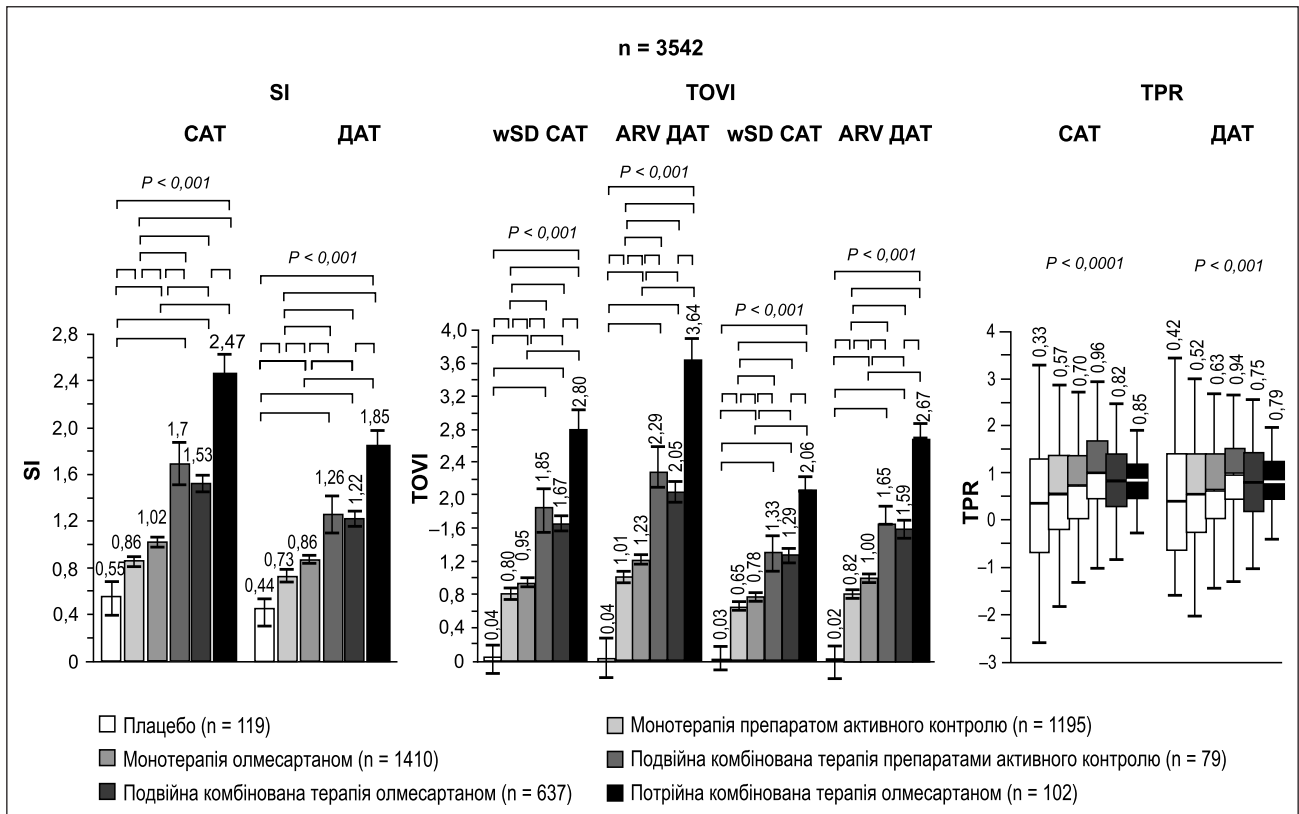


Рисунок 6. Скорегований середній (95% довірчий інтервал) індекс згладженості (SI) та лікування за індексом варіабельності (TOVI), а також графіки відношення мінімуму до пікового значення (TPR) у результаті подвійного сліпого лікування з використанням плацебо-контролю (n = 119), монотерапії препаратом активного контролю (n = 1195), монотерапії олімесартаном (n = 1410), подвійної комбінованої терапії препаратами активного контролю (n = 79), подвійної комбінованої терапії олімесартаном (n = 637) і потрійної комбінованої терапії олімесартаном (n = 102). Наведені дані щодо CAT і DAT. Статистична достовірність відмінностей між окремими парами методів лікування позначається величиною P. Дані SI та TOVI коригуються для віку, статі, індексу маси тіла й регіону

Препарати порівняння	Результати	Дослідження (n)	Події (n/пацієнти)		RR (95% ДІ)	RR (95% ДІ)	P гетерогенність
			Клас	Усі			
Д проти всіх класів (БРА виключені)	Інсульт + КХС	14	3152/40 781	3534/43 704	0,99 (0,91–1,08)		0,009 < 0,001
	Побічні ефекти	14	3923/40 781	4734/43 704	0,90 (0,77–1,06)		
ББ проти всіх класів (БРА виключені)	Інсульт + КХС	10	2228/35 643	2035/35 576	1,08 (0,98–1,19)		0,047 < 0,001
	Побічні ефекти	12	4108/36 084	3845/36 629	1,13 (0,95–1,35)		
АК проти всіх класів (БРА виключені)	Інсульт + КХС	18	3492/53 976	5811/69 370	0,95 (0,89–1,01)		0,024 < 0,001
	Побічні ефекти	20	6986/54 193	8250/70 247	0,980 (0,88–1,09)		
Інгібітори АПФ проти всіх класів (БРА виключені)	Інсульт + КХС	11	1435/12 270	3414/27 495	0,96 (0,84–1,09)		0,017 < 0,001
	Побічні ефекти	15	1466/12 833	2290/28 328	1,18 (0,98–1,41)		
БРА проти всіх класів	Інсульт + КХС + СН	11	3239/26 738	3303/27 769	0,97 (0,89–1,06)		0,044 < 0,001
	Побічні ефекти	11	1896/26 738	2523/27 769	0,71 (0,58–0,87)		

Рисунок 7. Ефекти антигіпертензивного лікування на основі діуретиків (Д), бета-блокаторів (ББ), антагоністів кальцію (АК) та інгібіторів АПФ порівняно з ефектами препаратів всіх інших класів, за винятком БРА. Тип серцево-судинних подій, що розглядався, був сукупністю інсульту та ішемічної хвороби серця або складовою інсульту, ішемічної хвороби серця й серцевої недостатності, як зазначено

Висновки

Зниження і контроль АТ є важливими стратегіями зменшення ризику розвитку ССЗ і смерті від ССЗ як в осіб із артеріальною гіпертензією, так і в нормотоніків. Сучасні рекомендації радять використовувати інгібітори АПФ або БРА для початку антигіпертензивної терапії; хоча зниження АТ саме по собі є корисним для зменшення кардіоваскулярного ризику, використання БРА може бути зручним з багатьох причин: а) БРА мають захисний ефект щодо серцевої недостатності й інсульту; б) завдяки своїм допоміжним властивостям БРА зменшують ризик протеїнурії й хронічної серцевої недостатності; в) БРА мають сприят-

ливий профіль переносимості з низьким рівнем припинення лікування порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів. Серед БРА олмесартан забезпечує більш однорідний і стійкий контроль АТ протягом 24 годин з постійним буферним ефектом щодо варабельності АТ. Ця властивість особливо важлива для подальшого зниження серцево-судинного ризику й лікування пацієнтів, у яких спостерігаються короточасні коливання підвищеного АТ.

Список літератури та оригінал статті див. у
Cardiovascular Therapeutics. 2018. 36. e12471,
<https://doi.org/10.1111/1755-5922.12471> ■

Stefano Omboni^{1,2}, Massimo Volpe^{3,4}

¹Clinical Research Unit, Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy

²Scientific Research Department of Cardiology, Science and Technology Park for Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Chair and Division of Cardiology, Department of Clinical and Molecular Medicine, Faculty of Medicine and Psychology, Sant'Andrea Hospital, University of Rome Sapienza, Rome, Italy

⁴IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

Management of arterial hypertension with angiotensin receptor blockers: Current evidence and the role of olmesartan

Abstract. Elevated blood pressure (BP) is a major determinant of morbidity and mortality burden related to cardio-metabolic risk. Current guidelines indicate that controlling and lowering BP promotes cardiovascular (CV) risk reduction. Among antihypertensive agents, angiotensin receptor blockers (ARBs) are characterized by an efficacy profile equivalent to other antihypertensive agents and are provided with excellent tolerability and low discontinuation rates during chronic treatments. Moreover, CV outcomes are reduced by ARBs. Olmesartan is a long-lasting ARB which proved to achieve a comparable or more effective action in lowering BP when compared to other ARBs. Olmesartan, in fact, displayed a larger and more sustained antihypertensive effect over the 24 hours, with a buffering effect on short-term

BP variability. These are important features which differentiate olmesartan from the other principles of the same class and that may help to control the increased CV risk in the presence of high BP variability. Olmesartan shows similar benefits as other ARBs in terms of all-cause and CV mortality, and a favorable tolerability profile. Combination of olmesartan with long-lasting calcium-channel blockers and thiazide diuretics represents a rational and effective therapy. Thus, ARBs, including olmesartan, represent one of the most effective and safe treatments for patients with arterial hypertension.

Keywords: ambulatory blood pressure; angiotensin receptor blockers; arterial hypertension; blood pressure; blood pressure variability; olmesartan

Stefano Omboni^{1,2}, Massimo Volpe^{3,4}

¹Clinical Research Unit, Italian Institute of Telemedicine, Varese, Italy

²Scientific Research Department of Cardiology, Science and Technology Park for Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³Chair and Division of Cardiology, Department of Clinical and Molecular Medicine, Faculty of Medicine and Psychology, Sant'Andrea Hospital, University of Rome Sapienza, Rome, Italy

⁴IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

Менеджмент АГ при помощи блокаторов рецепторов ангиотензина: имеющаяся доказательная база и роль олмесартана

Резюме. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором, определяющим уровень заболеваемости и смертности и связанным с кардиометаболическим риском. Согласно современным рекомендациям контроль и снижение АД способствуют уменьшению сердечно-сосудистого (СС) риска. Среди антигипертензивных средств блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) характеризуются профилем эффективности, аналогичным таковому у других антигипертензивных средств, и имеют отличную переносимость и низкий уровень прекращения лечения во время длительного приема. Более того, прием БРА улучшает состояние СС системы. Олмесартан — это БРА для длительного приема, который по сравнению с другими БРА имеет такую же или более выраженную эффективность относительно снижения АД. Фактически олмесартан дает более выраженный и стойкий антигипертензивный эффект в течение 24 часов с буферным эффектом в отношении крат-

ковременной вариабельности АД. Это важные особенности, которые отличают олмесартан от других препаратов того же класса и могут помочь контролировать повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний при наличии выраженной вариабельности АД. Олмесартан демонстрирует такие же преимущества, как и другие БРА, по срокам смерти по всем причинам и СС смерти, а также благоприятный профиль переносимости. Сочетание олмесартана с блокаторами кальциевых каналов длительного действия и тиазидными диуретиками является рациональным и эффективным. Таким образом, БРА, включая олмесартан, являются одними из наиболее эффективных и безопасных средств лечения пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: амбулаторное артериальное давление; блокаторы рецепторов ангиотензина; артериальное давление; вариабельность артериального давления; олмесартан

Моногенні причини вторинної артеріальної гіпертензії (лекція)

Резюме. Останніми десятиліттями виявлено особливі моногенні форми артеріальної гіпертензії (АГ), спричинені специфічними шляхами, обумовленими порушеними рідкісними мутаціями в окремих генах, що призводить до раннього та тяжкого фенотипу АГ. На сьогодні відомо про не менше 37 генів, порушення функції яких чітко супроводжується порушенням регуляції артеріального тиску (АТ), що покращує наше розуміння як механізмів розвитку, так і лікування АГ. Генетичні причини вторинної гіпертензії, як правило, обумовлені порушенням одного гена. Відкриття генів, відповідальних за моногенні форми АГ, розкрило важливу роль нирок та надниркових залоз у регуляції рівня АТ. Більшість із цих синдромів обумовлені мутаціями, які приводять до посилення або втрати функції, що, зі свого боку, призводить до зміни вмісту мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдів або активації симпатичних шляхів. Моногенні форми АГ часто призводять до тяжких форм гіпертензії, електролітних та гормональних порушень, супроводжуються резистентністю до препаратів, а також часто до більшого ризику серцево-судинних подій та передчасної смерті. У лекції дані рекомендації щодо генетичного тестування при АГ, алгоритм діагностичного обстеження пацієнта з підозрою на моногенну форму АГ, а також наведені особливості клінічного перебігу та лікування основних відомих форм моногенної АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; лікування; діагностика; причини

Багатофакторний характер регуляції артеріального тиску (АТ) ілюструється мозаїчною теорією артеріальної гіпертензії (АГ), запропонованою I. Page в 1960 р., яка стверджувала, що есенціальна гіпертензія — це не одне захворювання, а кілька різних захворювань із різним походженням та розвитком, які включають взаємодію між генетикою, навколишнім середовищем та адаптацією, нервові, механічні та гормональні порушення [1]. У той же час були виявлені особливі моногенні форми АГ, спричинені специфічними шляхами, обумовленими порушеними рідкісними мутаціями в окремих генах, що призводить до раннього та тяжкого фенотипу АГ. На сьогодні відомо про не менше 37 генів, порушення функції яких чітко супроводжується порушенням регуляції АТ, що покращує наше розуміння як механізмів розвитку, так і лікування АГ [2]. Генетичні причини вторинної гіпертензії, як правило, обумовлені порушенням одного гена [3]. Відкриття генів, відповідальних за моногенні форми АГ, роз-

крило важливу роль нирок та надниркових залоз у регуляції рівня АТ. Більшість із цих синдромів обумовлені мутаціями, які призводять до посилення або втрати функції, які, зі свого боку, призводять до зміни вмісту мінералокортикоїдів, глюкокортикоїдів або активації симпатичних шляхів. Моногенні форми АГ часто призводять до тяжких форм гіпертензії, електролітних та гормональних порушень, супроводжуються резистентністю до препаратів, а також часто до більшого ризику серцево-судинних подій та передчасної смерті.

Моногенна АГ може включати такі механізми: а) посилений транспорт Na^+ , викликаний впливом мінералокортикоїдів, включаючи синдроми явного надлишку мінералокортикоїдів, глюкокортикоїд-лікований альдостеронізм та вроджену гіперплазію надниркових залоз через дефіцит 11β -гидроксилази або 17α -гидроксилази; б) збільшення транспорту Na^+ , незалежного від рівня мінералокортикоїдів, включаючи синдроми Ліддла та Гордона [4].

Рекомендації щодо генетичного тестування при АГ були надані Європейським товариством гіпертензії [5]. У табл. 1 подані генетичні причини вторинної гіпертензії, що є рідкісними, але важливими, тому що виявлення причини може визначати специфічну медикаментозну терапію. Загальні особливості цих генетичних розладів полягають у тому, що вони, як правило, обумовлюють наявність гіпертензії в дітей, підлітків або осіб молодого віку, а також більшість моногенних розладів викликають підвищення АТ через збільшення реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Вони зазвичай асоціюються зі зниженою концентрацією реніну в плазмі крові або активністю реніну в плазмі, що є нетиповим для молодих пацієнтів, а особливо для тих, хто приймає антигіпертензивні засоби (наприклад, блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС), блокатори кальцієвих каналів (БКК) або діуретики), які, як очікується, збільшують концентрацію реніну в плазмі крові або активність реніну в плазмі. Таким чином, виявлення зниженої концентрації реніну в плазмі крові або активності реніну в плазмі, особливо під час прийому блокаторів РАС, БКК або діуретиків, повинно викликати підозру на вторинну гіпертензію через стан, що супроводжується затримкою натрію та води в організмі людини. Важливо, що, зокрема, бета-блокатори, нестероїдні протизапальні препарати, альфа-метилдопа або клонідин пригнічують концентрацію реніну в плазмі крові або активність реніну в плазмі. Прийом цих препаратів слід припинити (якщо це клінічно можливо!) принаймні за 2 тижні до визначення концентрації реніну в плазмі крові або активності реніну в плазмі. Діагностика ґрунтується на плановому фізич-

ному обстеженні, вимірі артеріального тиску та лабораторному аналізі реніну, альдостерону, кортизолу та калію. Генетичне тестування корисне для підтвердження діагнозу та диференціальної діагностики. При диференціальній діагностиці необхідно враховувати артеріальну гіпертензію на тлі паренхіматозної хвороби нирок, стеноз ниркової артерії, новоутворення надниркових залоз, гіпертиреоз, зловживання алкоголем та надмірне споживання дієтичної солі.

У Європейських рекомендаціях зазначено, що генетичне тестування повинно розглядатися в спеціалізованих центрах (рівень доказів В, клас рекомендацій Іа) для пацієнтів, у яких є підозри на рідкісні моногенні причини вторинної гіпертензії, або для тих, хто має феохромоцитому. Рутинне генетичне тестування при гіпертензії не рекомендоване (рівень доказів С, клас рекомендацій ІІІ) [5].

Діагностичний алгоритм щодо виявлення специфічних моногенних форм АГ наведений на рис. 1.

Сімейний гіперальдостеронізм 1-го типу або глюкокортикоїд-супресивна (лікована) гіперплазія є рідкісною формою спадкового захворювання з автосомно-домінантним типом передачі і характеризується станом, коли симптоми альдостеронізму зникають при застосуванні глюкокортикостероїдів у низьких дозах, наприклад дексаметазону. У хворих відзначають підвищену чутливість до альдостеронстимулюючої дії адренкортикотропного гормона. Показано, що причиною захворювання є аномальний ген, що виникає при нерівномірному розподілі хромосоми 8q, у результаті чого порушується порядок кодування альдостеронсинтази.

Таблиця 1. Рідкісні генетичні причини вторинної гіпертензії (адаптовано з [5])

Стан	Фенотип	Механізм та ефекти
Синдром Ліддла	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Підвищена активність епітеліальних натрієвих каналів у ниркових каналцях: відповідають на лікування амілоридом
Синдром явного мінералокортикоїдного надлишку	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Зниження активності 2-го ізоензиму 11 β -дегідрогенази
Синдром Гордона	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Збільшена активність натрійхлорного котранспортера
Синдром Геллера	АГ, яка посилюється при вагітності, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, низький рівень альдостерону плазми	Агоністичний ефект прогестерону на мінералокортикоїдні рецептори
Глюкокортикоїд-лікована гіпертензія	Гіпокаліємія, метаболічний алкалоз, низька активність реніну плазми або концентрація реніну плазми, високий рівень альдостерону плазми	Химерні гени CYP 11b1 та CYP 11b2: відповідь на лікування глюкокортикоїдами

В організмі це призводить до підвищення продукції альдостерону, а також конверсії кортизолу в гідроксидний оксикортизол. Захворювання може бути діагностоване за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, і при підвищенні доступності технологій у майбутньому тестування слід проводити всім хворим із сімейною формою первинного гіперальдостеронізму.

Для сімейного гіперальдостеронізму 2-го типу причинний ген ще не ідентифікований. Сімейний гіперальдостеронізм 2-го типу дуже складно відрізнити від спорадичного первинного альдостеронізму, за винятком наявності більшої кількості хворих на цю недугу в одній родині. Діагноз цього стану установлюють після виключення інших сімейних форм первинного альдостеронізму [6].

Нещодавно описано сімейний гіперальдостеронізм 3-го типу, спричинений мутаціями гена *KCNJ5*, що кодує внутрішньовипрямлений калієвий канал Kir3.4. Описані мутації розташовані поблизу або всередині фільтра селективності каналу і відповідають за втрату іонної селективності, що призводить до надходження Na^+ , деполяризації мембранних клітин, відкриття залежних від напруження кальцієвих каналів, збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та вироблення

альдостерону. У пацієнтів спостерігається виражена гіпокаліємія, АГ, що складно піддається лікуванню, та двостороння гіперплазія надниркових залоз. Здебільшого необхідна двобічна адреналектомія [4, 6].

Іншою формою спадкового первинного мінералокортицизму є так званий аденогенітальний синдром або вроджена гіперплазія надниркової залози, що становить групу захворювань, для яких характерний дефект ферментів стероїдного синтезу. АГ виникає при дефіциті 11β - або 17α -гідроксилази, за наявності яких відзначають накопичення активних проміжних продуктів мінералокортикоїдного синтезу. Перший тип супроводжується вірилізацією, при цьому часто відзначають вроджені зміни статевих органів: у хлопчиків — макрогенітосомію, у дівчаток — урогенітальний синус або гіпертрофію клітора. Другий тип, навпаки, — затримкою розвитку статевих органів і вторинних статевих ознак (псевдогермафродитизм). АГ 1-го та 2-го ступенів спостерігається приблизно в 60 % випадків на момент установлення діагнозу.

Як і при глюкокортикоїд-лікованої гіперплазії, так і при вродженій гіперплазії надниркових залоз цілями терапії є заміщення недостатньої секреції кортизолу та зменшення надмірної секреції андро-

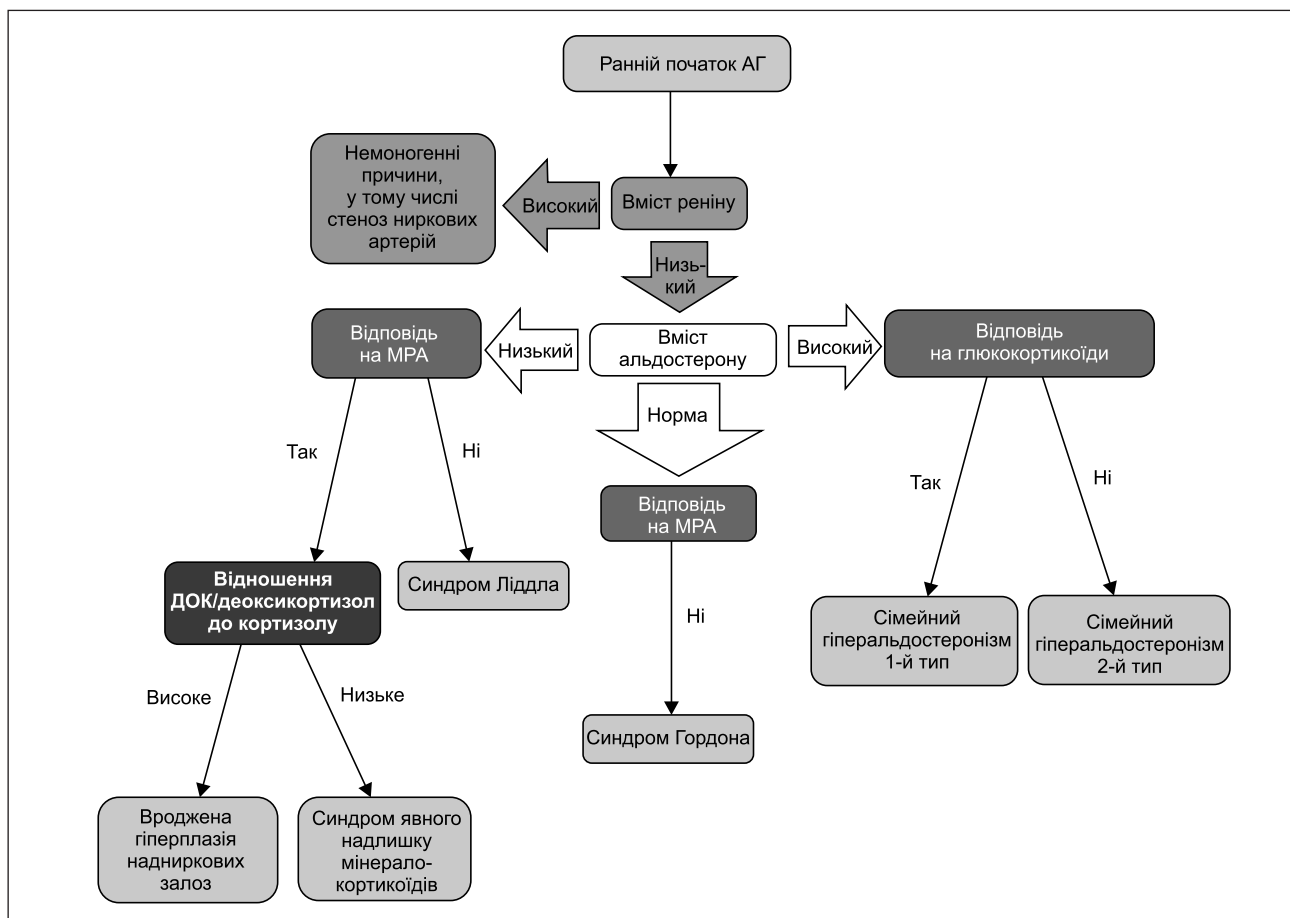


Рисунок 1. Алгоритм діагностики моногенної гіпертензії: ДОК — дезоксикортикостерон; МРА — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (адаптовано з [4])

генів та мінералокортикоїдів. Лікування полягає в короткому введенні глюкокортикоїдів у вигляді гідрокортизону в дітей (10–20 мг/м²/добу) у два-три прийоми та глюкокортикоїдів тривалої дії у вигляді преднізолону або дексаметазону (2,5–7,5 мг/добу та 0,25–0,5 мг/добу відповідно) у дорослих. Після початку адекватного лікування глюкокортикоїдами рівень дезоксикортикостерону та реніну зазвичай нормалізується, тоді як для контролю АГ можуть знадобитися додаткові антигіпертензивні препарати [7]. Амілорид є ефективним у боротьбі з гіпокаліємією, проте для контролю АТ не є таким потужним, як спіронолактон. Призначаються й інші стандартні антигіпертензивні засоби в комбінації.

Ще одним рідкісним захворюванням із цієї групи АГ є синдром Ліддла, описаний як спадкове захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування в 1963 р. Це захворювання є одною з найбільш поширених так званих моногенних причин АГ. На сьогодні вважають, що захворювання є наслідком генетичного дефекту β - або γ -субодиниці натрієвого каналу епітелію, який призводить до активації каналу, підвищення реабсорбції натрію (підвищення АТ) й екскреції калію (гіпокаліємія). У хворих на фоні раннього розвитку АГ відзначають всі ознаки гіперпродукції мінералокортикоїдів, але рівень альдостерону залишається нормальним. У крові не виявляється підвищення ні однієї з відомих мінералокортикоїдактивних субстанцій. Призначення антагоністів або блокаторів синтезу альдостерону не призводить до зниження АТ. На сьогодні виявлено близько 30 різних гетерозиготних мутацій, що викликають синдром Ліддла, що трапляються як у сімейних, так і в спорадичних випадках: у літературі повідомляється про близько 100 сімейних або спорадичних випадків.

Діагноз синдрому Ліддла базується на клінічній підозрі з урахуванням описаних ознак та симптомів; однак добра реакція на 4-тижневе лікування тріамтереном (100 мг/добу) або амілоридом (10 мг/добу) для корекції гіпокаліємії та гіпертонії є наріжним каменем. Найбільш точним інструментом для ідентифікації синдрому Ліддла є генетичне дослідження з прямим секвенуванням залучених генів та знаходження відомої мутації [4, 8].

Синдром Ліддла асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (передчасний інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть), пов'язаних не тільки з неправильно діагностованою та недолікованою АГ, але також із дисфункцією ендотелію. Тому синдром Ліддла слід підозрювати у всіх пацієнтів із гіпертонічною хворобою на ранніх стадіях незалежно від вмісту калію, навіть за відсутності сімейного анамнезу, оскільки можуть виникати мутації *de novo*.

Спостереження показали, що застосування діуретиків, які пригнічують реабсорбцію натрію в дистальних каналцях (амілорид, тріамтерен), може нормалізувати як АТ, так і гіпокаліємію.

Так само можна розглядати призначення й інших стандартних антигіпертензивних засобів у комбінації.

Gordon та Hodsman у 1964 р. повідомили про випадок АГ та тяжкої гіперкаліємії зі спадковим характерним фенотипом, метаболічним ацидозом, симптомами періодичного паралічу (через підвищений рівень калію) та зі збереженою функцією нирок. Псевдогіпоальдостеронізм 2-го типу, або синдром Гордона — рідкісна сімейна моногенна форма гіпертонії з автосомно-домінантною ознакою (хоча нещодавно він був описаний із рецесивним успадкуванням). Вона характеризується головним чином характерною ознакою тяжкої гіперкаліємії (досягає 8–9 ммоль/л), що відрізняє синдром Гордона від усіх інших рідкісних синдромних моногенних форм гіпертензії з низьким вмістом реніну. Виділяють три типи синдрому Гордона: тип А — автосомно-домінантний, що впливає на сімейство серин-треонінкіназ WNK (WNK1 та WNK4). Тип В обумовлений мутацією гена WNK4 на хромосомі 17q21.2 із втраченою функцією, тоді як тип С є результатом мутації гена WNK1 на хромосомі 12p12.3 із посиленням функції [4]. Пацієнти із синдромом Гордона реагують на агресивне дієтичне обмеження солі або невеликі дози тіазидних діуретиків, що передбачає активацію чутливого до тіазидів котранспортера Na/Cl у дистальному нефроні.

Синдром Геллера, що також називають конститутивною активацією мінералокортикоїдного рецептора, є результатом мутації посилення функції хромосоми 4q31. Синдром Геллера має автосомно-домінантний характер успадкування. Ця мутація всередині рецептора мінералокортикоїдів змушує його залишатися конститутивно активним через зміни на ділянках рецепторів, що призводять до зміни специфічності до стероїдних гормонів. Стероїдні гормони, включаючи прогестерон, згодом діють як агоністи мінералокортикоїдного рецептора на відміну від їх нормального антагонізму. АГ починається до 20 років. Важливо розпізнати цю патологію в підлітковому віці, оскільки вагітність може сильно посилити АГ через підвищений вміст прогестерону. Це спричиняє активацію мінералокортикоїдних рецепторів, пригнічується вміст як альдостерону, так і реніну. У таких хворих рівень калію є нормальним. Чіткий діагноз можна встановити за допомогою генетичного тестування на генні мутації в мінералокортикоїдних рецепторах. Лікування не схоже на багато інших причин моногенної гіпертензії, оскільки спіронолактон протипоказаний і погіршить захворювання. Основою лікування під час вагітності є виношування плода. Оптимальне лікування невагітних жінок та чоловіків є недостатньо визначеним [4].

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Page I.H. The mosaic theory of arterial hypertension — its interpretation. *Perspect. Biol. Med.* 1967. 10. P. 325–333.
2. Bao M., Li P., Li Q. et al. Genetic screening for monogenic hypertension in hypertensive individuals in a clinical setting. *J. Med. Genet.* 2020. 57(8). P. 571–580.
3. Padmanabhan S., Dominiczak A. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020, Nov 20. doi: 10.1038/s41569-020-00466-4.
4. Raina R., Krishnappa V., Das A. et al. Overview of Monogenic or Mendelian Forms of Hypertension. *Front. Pediatr.* 2019. 1. 7. P. 263. doi: 10.3389/fped.2019.00263.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. 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. Vol. 36. P. 1953–2041.
6. Burrello J., Monticone S., Buffolo F. et al. Is There a Role for Genomics in the Management of Hypertension? *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(6). P. 1131. doi: 10.3390/ijms18061131.
7. Ceccato F., Mantero F. Monogenic Forms of Hypertension. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2019. 48. P. 795–810.
8. Precone V., Krasi G., Guerri G. et al. Monogenic hypertension. *Acta Biomed.* 2019. 90(10-S). P. 50–52.

Отримано/Received 21.01.2021

Рецензовано/Revised 04.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.02.2021

Yu.M. Sirenko

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

Monogenic causes of secondary hypertension (lecture)

Abstract. In recent decades, some monogenic forms of arterial hypertension have been identified. They were caused by specific pathways due to rare disruptive mutations in individual genes that determined an early and severe hypertension phenotype. At least 37 genes are known, the disruption of which is clearly accompanied by a dysfunction of the blood pressure regulation. This knowledge improves our understanding of both the mechanisms of development and treatment of hypertension. The genetic causes of secondary hypertension are usually due to a single gene disorder. The discovery of genes responsible for monogenic forms of hypertension revealed the role of the kidneys and adrenal glands as important players in the regulation of blood pressure. Most of

these syndromes are caused by mutations that lead to increased of the function or its loss, which in turn leads to changes in the content of mineralocorticoids, glucocorticoids or sympathetic pathway activation. Monogenic forms of hypertension often lead to severe forms of hypertension, electrolyte and hormonal disorders, accompanied by drug resistance, and often cause a higher risk of cardiovascular events and premature death. The lecture provides recommendations for genetic testing in hypertension, an algorithm for diagnostic examination of a patient with suspected monogenic form of hypertension, as well as features of the clinical course and treatment of the main known forms of monogenic hypertension.

Keywords: arterial hypertension; treatment; diagnosis; causes

Сиренко Ю.Н.

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

Моногенные причины вторичной артериальной гипертензии (лекция)

Резюме. За последние десятилетия обнаружены особые моногенные формы артериальной гипертензии (АГ), вызванные специфическими путями, обусловленными нарушенными редкими мутациями в отдельных генах, что приводит к раннему и тяжелому фенотипу АГ. На сегодняшний день известно о не менее 37 генах, нарушение функции которых четко сопровождается нарушением регуляции артериального давления (АД), что улучшает наше понимание как механизмов развития, так и лечения АГ. Генетические причины вторичной гипертензии, как правило, обусловлены нарушением одного гена. Открытие генов, ответственных за моногенные формы АГ, раскрыло важную роль почек и надпочечников в регуляции уровня АД. Большинство из этих синдромов обусловлены мутациями, которые приводят

к усилению или потере функции, которые, в свою очередь, приводят к изменению содержания минералокортикоидов, глюкокортикоидов или активации симпатических путей. Моногенные формы АГ часто приводят к тяжелым формам гипертензии, электролитным и гормональным нарушениям, сопровождающимся резистентностью к препаратам, а также часто к большему риску сердечно-сосудистых событий и преждевременной смерти. В лекции даны рекомендации по генетическому тестированию при АГ, алгоритм диагностического обследования пациента с подозрением на моногенную форму АГ, а также приведены особенности клинического течения и лечения основных известных форм моногенных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; лечение; диагностика; причины

ПРЕНЕЛІЯ НА СТОРОЖІ СТАБІЛЬНОСТІ

НОВІ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ
ПРЕПАРАТИ*

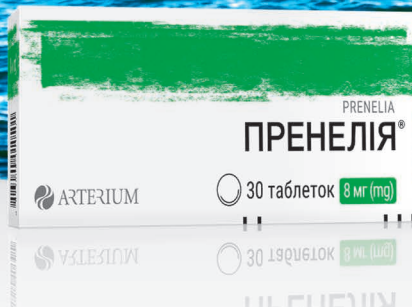


КО-ПРЕНЕЛІЯ®

Діючі речовини: периндоприл, індапамід. 1 таблетка містить: периндоприлу тербутиламіну — 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та індапамід — 1,25 мг; або периндоприлу тербутиламіну — 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та індапамід — 2,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Периндоприл і діуретики. Код АТС C09B A04. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Протипоказання.** Пов'язані з периндоприлом: гіперчутливість до периндоприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі; пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або планування вагітності; одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерій єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: гіперчутливість до індапаміду або до будь-яких інших сульфонамідів; порушення функції нирок тяжкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); печінкова енцефалопатія; порушення функції печінки тяжкого ступеня; гіпокаліємія; даний лікарський засіб не слід призначати в комбінації з неантиаритмічними препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»; період годування груддю. Пов'язані з препаратом Ко-Пренелія®: гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини. Через відсутність достатнього клінічного досвіду Ко-Пренелія® не слід застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі; пацієнтам із нелікованою декомпensoваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції.** Застосування периндоприлу інгібує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє зменшенню втрати калію з плазми крові, зумовленої індапамідом. У 6 % пацієнтів, які лікуються препаратом Ко-Пренелія®, виникає гіпокаліємія (рівень калію < 3,4 ммоль/л). Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій: пов'язані з периндоприлом: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судороги м'язів та астенія; пов'язані з індапамідом: реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій, і макулопупульозні висипання.

*В портфелі корпорації «Артеріум».

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Інформація призначена виключно для розсілювання у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сагаганського, 139. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.02.2021 р.



ПРЕНЕЛІЯ®

Діючі речовини: периндоприл. 1 таблетка Пренелія®, 4 мг містить: периндоприлу тербутиламіну — 4,0 мг, що відповідає 3,338 мг периндоприлу; 1 таблетка Пренелія®, 8 мг містить: периндоприлу тербутиламіну — 8,0 мг, що відповідає 6,676 мг периндоприлу. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТС C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності. **Протипоказання.** Гіперчутливість до периндоприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі; пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або планування вагітності; одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерій єдиної функціонуючої нирки. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судороги м'язів та астенія.



БІ-ПРЕНЕЛІЯ®

Діючі речовини: периндоприл, амлодіпін. 1 таблетка 4 мг/5 мг містить: периндоприлу тербутиламіну — 4,00 мг, що відповідає 3,34 мг периндоприлу; амлодіпін бесилату — 6,94 мг, що відповідає 5,00 мг амлодіпін; 1 таблетка 8 мг/10 мг містить: периндоприлу тербутиламіну — 8,00 мг, що відповідає 6,68 мг периндоприлу; амлодіпін бесилату — 13,87 мг, що відповідає 10,00 мг амлодіпін. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Периндоприл та амлодіпін. Код АТС C09B B04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодіпином). **Протипоказання.** Певчуща чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодіпін (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини; ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; стадийний або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня; шок, включючи кардіогенний шок; значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерій єдиної функціонуючої нирки; обструкція вихідного тракту з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда; вагітність або планування вагітності; екстракорпоральне лікування, яке призводить до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом, або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій: пов'язані з периндоприлом: запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія, порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, задишка, болі у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, висипання, судороги м'язів та астенія; пов'язані з амлодіпином: сонливість, запаморочення, головний біль, порушення зору, палітація, приливи, задишка, біль у животі, нудота, диспепсія, зміна ритму дефекації, діарея, запор, судороги в м'язах, набряки голим, периферичні набряки, підвищена втомлюваність, астенія.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

Цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання. Частина II. Рекомендації щодо лікування основних серцево-судинних захворювань, які перебігають у поєднанні з цукровим діабетом

Резюме. Коморбідний перебіг цукрового діабету та серцево-судинних захворювань є одним із патологічних станів, з яким часто зустрічаються у своїй практиці лікарі терапевтичного профілю всіх ланок. Асоціюючись, хвороби обтяжують одна одну, призводять до більш швидкого та тяжкого ураження органів-мішеней, серцево-судинних ускладнень, інвалідизації і смерті та потребують сучасних медикаментозних підходів до лікування. У статті наведені дані стосовно основних положень сучасних рекомендацій щодо лікування серцево-судинних захворювань, які перебігають у поєднанні з цукровим діабетом, що базуються на останніх документах європейських та американських експертів у галузі діабетології та кардіології.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; серцево-судинні захворювання; ішемічна хвороба серця; серцева недостатність; аритмії; захворювання периферичних артерій

В частині I статті (журнал «Артеріальна гіпертензія», 2020, том 13, № 5) [1] були наведені дані про класифікацію цукрового діабету (ЦД), його поширеність, ускладнення та основні коморбідні стани, рекомендації щодо обстеження, стратифікації кардіоваскулярного ризику, профілактики основних серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Одночасний перебіг ЦД і ССЗ є взаємно обтяжливим: він прискорює розвиток мікро-/макросудинних ускладнень і негативно впливає на прогноз у даній категорії хворих. Такі коморбідні хворі потребують особливого підходу при лікуванні як діабету, так і основного ССЗ [2–5]. В даній частині статті наводяться рекомендації щодо особливостей лікування ЦД 2-го типу та основних ССЗ, які найбільш часто перебігають у поєднанні з діабетом, — ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН), аритмій, захворювань аорти та периферичних артерій, що

базуються на останніх документах європейських та американських товариств із діабету та кардіології.

Коморбідний перебіг ІХС і ЦД

Як було відзначено вище, ЦД є незалежним чинником ризику ССЗ. У 40–50 % хворих на ЦД ще до 40 років виникає щонайменше одне ССЗ [3, 4]. Наявність ЦД в 2–4 рази підвищує ризик розвитку ІХС, який зростає з тривалістю ЦД. Більше половини пацієнтів на момент верифікації діагнозу ЦД 2-го типу вже страждають від ІХС [2, 3, 6]. З одного боку, в багатьох випадках ІХС перебігає безсимптомно [3, 6, 7], а з іншого — часто діагностується дифузне ураження коронарних артерій і спостерігається високий ризик рестенозу в місці імплантації стента [6, 8]. Смертність при розвитку гострого коронарного синдрому у хворих на ЦД є в 2–3 рази вищою порівняно з пацієнтами без ЦД [6, 8].

Клінічні особливості ІХС при ЦД:

- 1) висока частота безбольової («німої») форми ІХС та інфаркту міокарда;
- 2) високий ризик раптової смерті;
- 3) висока частота розвитку післяінфарктних ускладнень (кардіогенного шоку, СН, порушень серцевого ритму).

Однією з особливостей коморбідності ІХС і ЦД є те, що порушення вуглеводного обміну у вигляді як ЦД, так і предіабету дуже часто вперше виявляються на тлі хронічної ІХС та при її загостренні — гострому коронарному синдромі, що асоціюється з поганим прогнозом [6, 8].

У зв'язку з цим у всіх пацієнтів з ІХС треба обов'язково оцінювати глікемічний статус. Доведено, що інтенсивний глікемічний контроль є дуже важливим у хворих на ІХС і сприяє зниженню серцево-судинного (СС) ризику, особливо на ранніх стадіях ЦД і ІХС [2, 6].

Результати досліджень, що проведені в останні роки, вказують на необхідність переоцінки та уточнення підходів до ініціальної, а також тривалої антидіабетичної терапії хворих на ЦД, в тому числі при його коморбідному перебігу з ІХС [2, 9]. Так, показано, що представники таких двох груп антидіабетичних препаратів, як інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2 (ІНГКТ-2) (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1) (ліраглутид, семаглутид і дулаглутид) значно знижують

ризик кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД та ССЗ та в пацієнтів із ЦД і дуже високим/високим СС-ризиком [10, 11].

Дуже важливою при веденні пацієнтів з ЦД і ІХС є інтенсивна вторинна профілактика ССЗ [2, 9]. Наріжним каменем вторинної кардіоваскулярної профілактики є антитромбоцитарна терапія [2, 6, 12]. У хворих на ЦД впродовж 3 років після перенесеного інфаркту міокарда розглядається комбінація аспірину і зменшеної дози тикагрелору [12]. Крім того, останнім часом продемонстрована ефективність і доцільність застосування в пацієнтів із ЦД і ІХС з дуже високим/високим ризиком СС-подій комбінації низьких доз ривароксабану з аспірином [2, 6].

В цілому антитромботичне лікування після ревааскуляризації у хворих на ІХС не відрізняється за наявності або відсутності ЦД. У пацієнтів із ЦД та мультисудинною ІХС з придатною для ревааскуляризації коронарною анатомією та низькою прогнозованою хірургічною смертністю показана більша ефективність аортокоронарного шунтування, ніж черезшкірного коронарного втручання [6, 13].

Нижче наведені рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (2019), що висвітлюють найбільш важливі нові аспекти антидіабетичної терапії хворих на ЦД з урахуванням наявності симптомних ССЗ і ступеня серцево-судинного ризику (рис. 1, табл. 1).

Таблиця 1. Рекомендації щодо цукрознижуючого лікування хворих на ЦД 2-го типу з ССЗ [2]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІНГКТ-2		
Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження СС-подій	I	A
Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ для зниження ризику смерті	I	B
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) асоціюються зі зниженням ризику госпіталізації, яка пов'язана з СН у пацієнтів з ЦД, і рекомендуються для цих пацієнтів	I	A
АР ГПП-1		
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження СС-подій	I	A
Ліраглутид рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та ССЗ або при дуже високому/високому СС-ризиком для зниження ризику смерті	I	B
Бігуаніди		
Метформін має бути включений у лікування пацієнтів із надмірною вагою з ЦД 2-го типу без ССЗ та помірним СС-ризиком	IIa	C
Інсулін		
Глікемічний контроль на основі інсуліну має бути розглянутий у пацієнтів із ГКС зі значущою гіперглікемією (> 10 ммоль/л), з цільовими рівнями, адаптованими відповідно до супутніх захворювань	IIa	C
Тіазолідиндіони		
Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам із СН	III	A
ІДПП-4		
Саксагліптин не рекомендований пацієнтам із ЦД 2-го типу та високим ризиком СН	III	B

Примітки: ГКС — гострий коронарний синдром; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ЦД — цукровий діабет; ІДПП-4 — інгібітори дипептидилпептидази 4; АР ГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1; СН — серцева недостатність; ІНГКТ-2 — інгібітори натрій-глюкозного котранспортеру 2.

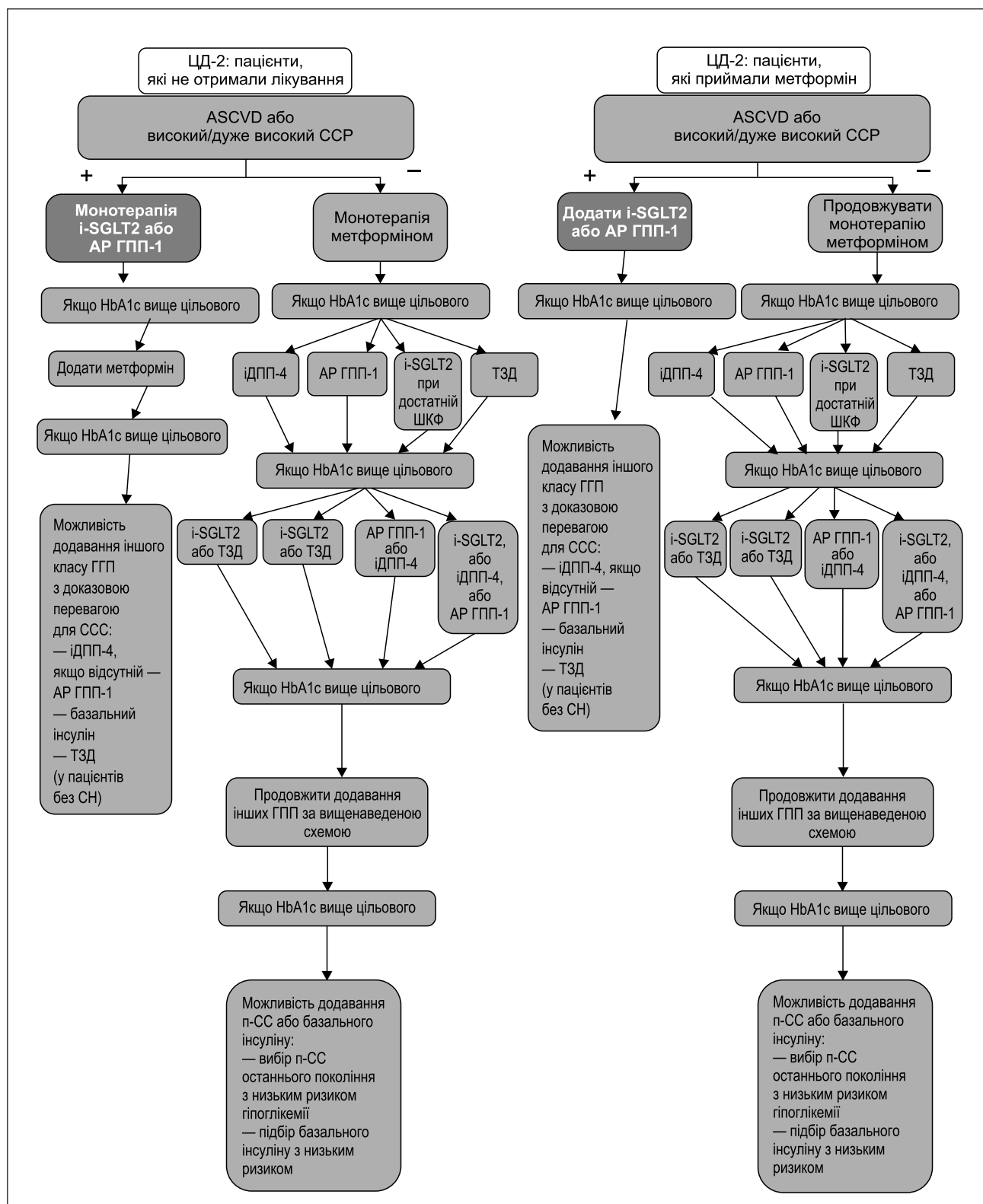


Рисунок 1. Алгоритм лікування хворих на ЦД 2-го типу з ССЗ або високим/дуже високим СС-ризиком [2]
Примітки: ASCVD — ССЗ, пов'язані з атеросклеротичним ураженням судин; високий/дуже високий ризик — хворі з ураженням органів-мішеней і декількома факторами ризику; HbA1c — глікований гемоглобін, цільовий рівень до 7 %; i-SGLT2 — інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2-го типу (SGLT2); АР ГПП-1 — агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ГПП — гіпоглікемічні препарати; iДПП-4 — інгібітор дипептидилпептидази 4; п-СС — препарати сульфонілсечовини; СН — серцева недостатність; ССС — серцево-судинна система; ТЗД — тіазолідиндіони; ЦД-2 — цукровий діабет 2-го типу; ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

Наведені на рис. 1. і в табл. 1 дані підкреслюють важливість використання як антидіабетичних препаратів першої лінії для лікування ЦД 2-го типу з ССЗ та високим/дуже високим СС-ризиком інгібіторів ІНГКТ-2, АР ГПП-1 та метформіну.

Рекомендації щодо медикаментозного лікування ІХС (хронічного коронарного синдрому та гострого коронарного синдрому), що перебігає на тлі ЦД, наведені в табл. 2.

Коморбідний перебіг СН та ЦД

По-перше, пацієнти з предіабетом та ЦД мають підвищений ризик розвитку СН як зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), так і зі збереженою, а по-друге, навпаки, СН збільшує ризик ЦД [2, 3, 14]. Коморбідність ЦД та СН призводить до більш високого ризику госпіталізації внаслідок СН, смерті через всі причини та смерті від СН [3, 14].

Нижче наводяться сучасні рекомендації щодо лікування СН у хворих із ЦД (табл. 3) та щодо зниження ризику СН у хворих із ЦД (табл. 4).

З огляду на дані, наведені в табл. 3, треба зауважити, що медикаментозне лікування й апаратна терапія, що рекомендується даними європейськими товариствами для лікування СН, однаково рекомендовані пацієнтам і з ЦД, і без нього [14].

Окремо треба вказати, що, оскільки ниркова дисфункція та гіперкаліємія частіше зустрічають-

ся в пацієнтів із ЦД, рекомендується корекція доз деяких препаратів для лікування СН (наприклад, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) [14].

Дані табл. 4 вказують на те, що антидіабетичними препаратами першої лінії для лікування ЦД у хворих із СН насамперед є метформін, інгібітори ІНГКТ-2 та АР ГПП-1. Водночас такі препарати, як саксагліптин (іДПП-4), піоглітазон і розиглітазон (тіазолідиндіони), навпаки, не рекомендуються пацієнтам із ЦД та СН [2, 10].

Коморбідний перебіг аритмій і ЦД

Одним із найбільш частих порушень ритму, що зустрічається при ЦД, є фібриляція передсердь (ФП). Саме це тяжке і прогностично несприятливе порушення ритму значно збільшує смертність хворих на ЦД [2, 15, 16].

Для пацієнтів із ЦД віком > 65 років рекомендується обов'язково проводити обстеження для виявлення ФП, насамперед шляхом пальпації пульсу або за допомогою переносних пристроїв. Але наявність ФП завжди повинна підтверджуватися ЕКГ [15]. Принципово важливим і доведеним на сьогодні є те, що всім хворим на ЦД із ФП рекомендована антикоагулянтна терапія. При цьому в разі виявлення неклапанної ФП перевагу треба надавати сучасним новим пероральним антикоагулянтам, а не варфарину [2, 15].

Таблиця 2. Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД 2-го типу з хронічним коронарним синдромом і гострим коронарним синдромом [2]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІАПФ або БРА показані пацієнтам із ЦД та ІХС для зниження ризику СС-ускладнень	I	A
Терапія статинами рекомендована хворим із ЦД та ІХС для зниження ризику СС-ускладнень	I	A
Аспірин у дозі 75–160 мг/день рекомендований для вторинної профілактики пацієнтам із ЦД	I	A
Лікування блокатором рецепторів P2Y12 тикагрелором або прасугрелем рекомендоване для пацієнтів із ЦД та ГКС протягом 1 року з аспірином і тим, які пройшли процедуру ЧШКВ або АКШ	I	A
Супутнє застосування інгібітора протонної помпи рекомендоване пацієнтам, які отримують ПАТТ або пероральну антикоагулянтну монотерапію та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі	I	A
Клопідогрел рекомендований як альтернатива антитромбоцитарній терапії у випадку непереносимості аспірину	I	B
Продовження ПАТТ після 12 місяців до 3 років слід розглядати у пацієнтів з ЦД, які добре переносили ПАТТ без великих кровотеч	IIa	A
Додавання другого антитромботичного препарату до аспірину для довготривалої вторинної профілактики повинно розглядатися у пацієнтів без високого ризику кровотечі	IIa	A
Бета-блокатори можуть бути розглянуті у пацієнтів із ЦД та ІХС	IIb	B

Примітки: ІАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; ГКС — гострий коронарний синдром; БРА — блокатор рецептора ангіотензину II; ЧШКВ — черезшкірне коронарне втручання; АКШ — аорто-коронарне шунтування; ІХС — ішемічна хвороба серця; СС — серцево-судинний; ЦД — цукровий діабет; ПАТТ — подвійна антитромбоцитарна терапія.

Таблиця 3. Рекомендації щодо лікування СН у хворих із ЦД [2, 14]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІАПФ та бета-блокатори показані симптомним пацієнтам із СНзНФВ та ЦД для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Антагоністи мінералокортикоїдів показані пацієнтам із СНзНФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування іАПФ та бета-блокаторами, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	A
Апаратна терапія з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором, серцевою ресинхронізуючою терапією або серцевою ресинхронізуючою терапією з імплантованим кардіовертером-дефібрилятором рекомендована пацієнтам із ЦД, як і пацієнтам із СН загальної популяції	I	A
БРА показані симптомним пацієнтам із СНзНФВ та ЦД, які не переносять іАПФ, для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН	I	B
Сакубітріл/валсартан показаний замість іАПФ для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам із СНзНФВ та ЦД, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування іАПФ, бета-блокаторами та антагоністами мінералокортикоїдів	I	B
Діуретики показані пацієнтам із СНзбФВ, СНсФВ СНзНФВ з ознаками та/або симптомами затримки рідини для покращення симптомів	I	B
Реваскуляризація серця за допомогою АКШ показала подібні переваги для зменшення довгострокового ризику смерті у пацієнтів із СНзНФВ з ЦД і без нього та рекомендується пацієнтам із дво- або трисудинним коронарним ураженням, включаючи значний стеноз лівої нижньої коронарної артерії	I	B
Використання івабрадину слід розглядати для зниження госпіталізації та смерті з приводу СН пацієнтам із СНзНФВ та ЦД з синусовим ритмом та ЧСС у спокої ≥ 70 уд/хв, які залишаються симптомними, незважаючи на лікування бета-блокаторами (максимально допустима доза), іАПФ/БРА та антагоністами мінералокортикоїдів	IIa	B
Аліскірен (прямий інгібітор реніну) не рекомендується пацієнтам із СНзНФВ та ЦД через високий ризик гіпотонії, погіршення функції нирок, гіперкаліємії та інсульту	IIb	B

Примітки: іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II; СН — серцева недостатність; СНзбФВ — серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; СНсФВ — серцева недостатність із середньою фракцією викиду; СНзНФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; АКШ — аортокоронарне шунтування; ЦД — цукровий діабет.

Таблиця 4. Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД для зниження ризику СН [2]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ІНГКТ-2 (емпагліфлозин, канагліфлозин і дапагліфлозин) асоціюються з меншим ризиком госпіталізації з приводу СН у пацієнтів із ЦД, і рекомендуються	I	A
Метформін слід розглядати для лікування ЦД у пацієнтів із СН, якщо рШКФ стабільна та > 30 мл/хв/1,73 м ²	I	A
АР ГПП-1 (ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, екзенатид і дулаглутид) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН та можуть розглядатися для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	A
ІДПП-4 (ситагліптин і лінагліптин) нейтрально впливають на ризик госпіталізації з приводу СН і можуть бути розглянуті для лікування ЦД у пацієнтів із СН	I	B
Використання інсуліну може розглядатися в пацієнтів із продвинутою систолічною СНзНФВ	I	B
Тіазолідиндіони (піоглітазон і розиглітазон) асоціюються з підвищеним ризиком виникнення СН у пацієнтів із ЦД і не рекомендуються для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B
ІДПП-4 саксагліптин асоціюється з підвищеним ризиком госпіталізації з приводу СН і не рекомендується для лікування ЦД у пацієнтів із ризиком СН (або з попередньою СН)	I	B

Примітки: СН — серцева недостатність; СНзНФВ — серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ЦД — цукровий діабет; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

Характеризуючи проблему порушень ритму у хворих на ЦД, необхідно окремо підкреслити значне підвищення ризику раптової серцевої смерті у даних пацієнтів, особливо в жінок і хворих із СН. При наявності у пацієнтів із ЦД ознак СН треба регулярно оцінювати тривалість QRS та ФВ ЛШ для визначення показань до серцевої ресинхронізуючої терапії та/або імплантації кардіовертера-дефібрилятора [17].

Основні рекомендації щодо лікування аритмій у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 5.

Коморбідний перебіг захворювання аорти та периферичних артерій і ЦД

ЦД у більшості хворих, особливо при його тривалому і некомпенсованому перебігу, не тільки асоціюється з захворюванням артерій нижніх кінцівок, а й значно прискорює розвиток цих уражень. При цьому ЦД часто драматично погіршує прогноз перебігу захворювання артерій нижніх кінцівок на будь-якій стадії [3, 18, 19]. Пацієнти з ЦД мають більш високий ризик хронічної загрози для кінцівки, що вимагає регулярного скринінгу з вимірюванням кістково-плечового індексу для ранньої діагностики захворювання артерій нижніх кінцівок [2, 18, 19].

Методи лікування захворювань артерій нижніх кінцівок не відрізняються у хворих з ЦД або без нього, хоча варіанти реваскуляризації можуть бути біднішими, а ефективність реваскуляризації — гіршою у зв'язку з дифузним і дистальним ураженням [19].

Крім захворювань артерій нижніх кінцівок у хворих на ЦД рекомендовані раннє виявлення та вибір тактики лікування хвороби сонних артерій. В цілому ж тактика лікування уражень сонних артерій у хворих на ЦД подібна такій у хворих без ЦД [20].

Основні положення діагностики та лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2-го типу наведені в табл. 6.

Таким чином, проблема асоціації ЦД із ССЗ є глобальною та складною для вирішення у зв'язку з великою кількістю хворих і необхідністю застосування широкого спектра лабораторних та інструментальних досліджень, а також високоінформативних візуалізаційних та інтервенційних діагностичних і терапевтичних методів. На жаль, не всі дані методи є доступними в Україні. Але проблема діагностики і лікування хворих на ЦД із ССЗ може вирішуватись поетапно.

На етапі надання первинної медичної допомоги необхідно налагодити скринінгову діагностику

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування аритмій у хворих на ЦД 2-го типу [2, 15, 17]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Пероральна антикоагуляція НОАК, яка має перевагу над АВК, рекомендована пацієнтам із ЦД віком > 65 років з ФП та оцінкою за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, якщо немає проти-показань	I	A
А. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із ЦД з симптоматичною СН (клас II або III за класифікацією Нью-Йоркської серцевої асоціації) та ФВ ЛШ ≤ 35 % після 3 місяців оптимальної медикаментозної терапії, які повинні вижити протягом принаймні 1 року з хорошим функціональним статусом. В. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора рекомендована пацієнтам із документованою шлуночковою фібриляцією або гемодинамічно нестабільною шлуночковою тахікардією за відсутності оборотних причин або протягом 48 годин після ІМ	I	A
Бета-блокатори рекомендовані пацієнтам із ЦД з СН та після гострого ІМ з ФВ ЛШ < 40 % для запобігання раптовій серцево-судинній смерті	I	A
Обстеження на ФП при пальпації пульсу слід розглянути у пацієнтів віком > 65 років із ЦД, та має бути підтверджено ЕКГ, якщо є підозра на ФП, оскільки ФП у хворих на ЦД збільшує захворюваність і смертність	IIa	C
Пероральну антикоагуляцію слід розглядати індивідуально у пацієнтів віком < 65 років із ЦД і ФП без будь-яких інших факторів ризику тромбоемболії (оцінка CHA ₂ DS ₂ -VASc < 2)	IIa	C
Оцінювання ризику виникнення кровотечі (тобто показник HAS-BLED) слід враховувати при призначенні антитромботичної терапії пацієнтам з ФП і ЦД	IIa	C
Обстеження факторів ризику раптової серцевої смерті, особливо вимірювання ФВ ЛШ, слід враховувати у пацієнтів із ЦД та попереднім ІМ або СН	IIa	C
Виключення структурної хвороби серця слід розглянути у пацієнтів із ЦД та частими передчасними скороченнями шлуночків	IIa	C
Гіпоглікемії слід уникати, оскільки це може спровокувати аритмію	IIa	C

Примітки: НОАК — нові оральні антикоагулянти не антагоністи вітаміну К; АВК — антагоністи вітаміну К; ФП — фібриляція передсердь; ЦД — цукровий діабет; СН — серцева недостатність; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ІМ — інфаркт міокарда.

ЦД і обстеження хворих на ЦД з метою виявлення ССЗ та їх факторів ризику. Вже на цьому етапі можливо визначити кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з ЦД, провести доступні лабораторні й інструментальні дослідження і розпочати профілактику ССЗ.

Після виявлення у хворих на ЦД таких ССЗ, як ІХС та її гострі форми, СН, аритмії та захворювання аорти і периферичних артерій, необхідно провести диференціацію можливостей первинної, вторинної та третинної медичної допомоги і скоректувати направлення хворих на відповідний етап для по-

дальшого поглибленого обстеження та вибору медикаментозної або інтервенційної та/або апаратної форми лікування.

Треба відзначити, що роль первинної ланки медичної допомоги і в разі виявлення вказаних ССЗ є досить значною. В значній кількості випадків на первинному етапі надання медичної допомоги можливо підібрати адекватну ініціальну терапію хворим на вищезазначені ССЗ.

Важливим є налагодження диспансерного нагляду за даним групами хворих з організацією пацієнт-орієнтованого лікування, що повинно включа-

Таблиця 6. Рекомендації щодо діагностики і лікування захворювань периферичних артерій у хворих на ЦД 2-го типу [2, 19, 20]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Захворювання сонних артерій		
Пацієнтам із ЦД та хворобою сонних артерій рекомендується застосовувати такі ж методи діагностики та терапевтичні варіанти (консервативні, хірургічні або ендоваскулярні), як і пацієнтам без ЦД	I	C
Захворювання артерій нижніх кінцівок. Діагностика		
Скринінг захворювань артерій нижніх кінцівок показаний щорічно з клінічною оцінкою та/або вимірюванням ГПІ	I	C
Навчання догляду за стопами рекомендується пацієнтам із ЦД, особливо тим, хто має захворювання артерій нижніх кінцівок, навіть якщо воно перебігає безсимптомно. Раннє визнання втрати тканин та/або інфекції та направлення до мультидисциплінарної команди (включаючи діабетолога та судинного хірурга) є обов'язковим для поліпшення врятування кінцівок	I	C
ГПІ < 0,90 є діагностичним для захворювання артерій нижніх кінцівок незалежно від симптомів. У разі появи симптомів подальша оцінка включає дуплексне УЗД	I	C
При підвищенні ГПІ (> 1,40) мають бути включені інші неінвазивні тести, зокрема ППІ або дуплексне УЗД	I	C
Дуплексне УЗД показано як метод першої лінії візуалізації для оцінки анатомії та гемодинамічного стану артерій нижніх кінцівок	I	C
КТ-ангіографія або магнітно-резонансна ангіографія показана при захворюваннях артерій нижніх кінцівок, якщо розглядається ревааскуляризація	I	C
У разі симптомів, що свідчать про переривчасту кульгавість при нормальному ГПІ, слід розглянути тест на біговій доріжці та ГПІ після тренування	I	C
У пацієнтів із ЦД з захворюваннями артерій нижніх кінцівок з ураженнями нижче коліна перед проведенням ревааскуляризації слід розглянути ангіографію, включаючи відбиток стопи	I	C
Захворювання судин нижніх кінцівок. Лікування		
У пацієнтів із ЦД та асимптоматичними захворюваннями артерій нижніх кінцівок рекомендована антитромбоцитарна терапія	I	A
Оскільки пацієнти з ЦД і захворюваннями артерій нижніх кінцівок відносяться до дуже високого СС-ризiku, рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) або зниження рівня ХС ЛПНЩ щонайменше на 50 %	I	B
У пацієнтів із ЦД з хронічною ішемією, що загрожує втратою нижньої кінцівки, рекомендована оцінка ризику ампутації; для цієї цілі має використовуватися шкала WIFI	I	B
У випадку хронічної ішемії, що загрожує втратою нижньої кінцівки, ревааскуляризація показана, якщо це можливо, для рятування кінцівки	I	C

Примітки: ЦД — цукровий діабет; ГПІ — гомілково-плечовий індекс; УЗД — ультразвукове дослідження; ППІ — пальцево-плечовий індекс; ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності; СС — серцево-судинний; WIFI — Wound (рана), Ischaemia (ішемія), and foot Infection (інфекція стопи).

ти не тільки медикаментозні методи, а й підходи до корекції способу життя.

У разі необхідності рекомендуються консультації хворих у відповідних спеціалістів: ендокринологів, кардіологів, кардіохірургів, невропатологів і нейрохірургів, або направлення на стаціонарне обстеження та лікування у високоспеціалізовану медичну установу.

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

Список літератури

1. Коваль С.М., Юшко К.О. Цукровий діабет 2 типу та серцево-судинні захворювання. Частина I. Визначення проблеми, стратифікація кардіоваскулярного ризику і основні напрямки профілактики серцево-судинних захворювань у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Артеріальна гіпертензія*. 2020. № 13(5). С. 11-19.
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7. № 41(2). P. 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
3. *Diabetes in cardiovascular disease: to Braunwald's heart disease*. Ed. by Darren K. McGuire, Nikolaus Marx. Elsevier, 2015. 398 p.
4. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
5. Коваль С.М., Снігурська І.О., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В., Літвінова О.М., Юшко К.О. Сучасні підходи до медикаментозного контролю артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. *Рациональна фармакотерапія*. 2018. № 2(47). С. 24-33.
6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
7. Колесникова Е.В., Козырева Т.Е. Особенности метаболического профиля пациентов с ассоциированным течением ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа, инфицированных *Helicobacter pylori*. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 3. P. 34-39.
8. Ibanez B., James S., Agewall S. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018. № 39. P. 119-177.
9. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec. № 41(12). P. 2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033.
10. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019. № 139. P. 2022-2031.
11. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019. № 393. P. 31-39.
12. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al.; ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2018. № 39. P. 213-260.
13. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019. № 40. P. 87-165.
14. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016. № 37. P. 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016. № 37. P. 2893-2962.
16. Старченко Т.Г., Коваль С.М., Юшко К.О., Шкапо В.Л., Милославський Д.К. Формування порушення ритму серця у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2 типу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 3(145). С. 42-46.
17. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015. № 36. P. 2793-2867.
18. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018. № 39. P. 763-816.
19. Hinchliffe R.J., Brownrigg J.R., Andros G. et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016. № 32. P. 136-144.
20. Hussain M.A., Bin-Ayeed S.A., Saeed O.Q., Verma S., Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J. Vasc. Surg.* 2016. № 63. P. 1099-1107.e4.

Отримано/Received 15.01.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2021

S.M. Koval, K.O. Yushko

State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease.

Part II. Recommendations for the treatment of major cardiovascular diseases associated with diabetes

Abstract. The comorbid course of diabetes mellitus and cardiovascular diseases is one of the pathological conditions that physicians of the therapeutic profile of all levels often encounter in their practice. This association of diseases burdens each other, leads to more rapid and severe damage to target organs, cardiovascular complications, disability, and death, and requires modern drug approaches to the treatment. The article provides

data on the main provisions of modern recommendations for the treatment of cardiovascular diseases occurring in combination with diabetes mellitus, based on the latest documents of European and American experts in the field of diabetology and cardiology.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease; coronary heart disease; heart failure; arrhythmias; peripheral arterial disease

Коваль С.Н., Юшко К.А.

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Часть II. Рекомендации по лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний, протекающих в сочетании с сахарным диабетом

Резюме. Коморбидное течение сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний является одним из патологических состояний, с которым часто встречаются в своей практике врачи терапевтического профиля всех звеньев. Ассоциируясь, заболевания тяготеют друг друга, приводят к более быстрому и тяжелому поражению органов-мишеней, сердечно-сосудистым осложнениям, инвалидизации и смерти и требуют современных медикаментозных подходов к лечению. В статье приведены данные касательно

основных положений современных рекомендаций по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, протекающих в сочетании с сахарным диабетом, основанные на последних документах европейских и американских экспертов в области диabetологии и кардиологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность; аритмии; заболевания периферических артерий

Коронавірусна (COVID-19) хвороба у дорослих із вродженою хворобою серця: позиційна стаття робочої групи ESC із питань вроджених вад серця та Міжнародного товариства із вроджених вад серця

1. Нижче наведені ключові моменти, які слід пам'ятати із цього позиційного документа Європейського кардіологічного товариства (ESC) щодо коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у дорослих із вродженими вадами серця (ДВВС).

2. ДВВС можуть мати підвищений ризик ускладнень COVID-19. Незважаючи на те, що, як вважається, ДВВС із певними діагнозами зазнають особливо високого ризику, на сьогодні відсутні вагомі докази того, що такі пацієнти мають більший ризик.

3. Неоднорідний характер популяції пацієнтів з ВВС свідчить про необхідність індивідуалізованого підходу до стратифікації ризику.

4. У даний час виконується декілька багаточентрових проєктів для кращого розуміння впливу COVID-19 на пацієнтів із вродженими вадами серця.

5. На основі думки експертів робоча група ESC визначила групи пацієнтів з низьким, середнім і високим ризиком. Важливо, що ця стратифікація залежить як від анатомічної складності, так і від фізіологічного стану окремого пацієнта. Наприклад, пацієнт із простими захворюваннями зі значними симптомами або серцевою недостатністю, швидше за все, має вищий ризик, ніж пацієнт зі складними захворюваннями й відмінним клінічним статусом.

6. До пацієнтів з низьким ризиком належать пацієнти із бівентрикулярною анатомією і нормальною функцією шлуночків, відсутністю значних аритмій, легеневої гіпертензії, добрим функціональним класом і відсутністю значних залишкових шунтів або ураження клапанів.

7. Пацієнтами високого ризику є пацієнти із одношлуночковим серцем або складною анатомією, некоригованою або після паліативного втручання, або пацієнти з явною серцевою недостатністю, ціанозом, легеневою гіпертензією, тяжкою шлуночковою дисфункцією і значним ураженням клапанів серця.

8. Пацієнти середнього ризику включають тих, хто не відповідає критеріям низького або високого ризику, і це стосується більшості пацієнтів із захворюваннями середньої складності. Ця група також включає тих, хто має хромосомні аномалії.

9. Сподіваємось, що нові дані про результати в дорослих пацієнтів із ВВС із COVID-19 продовжу-

ватимуть інформувати про підходи до стратифікації ризику й ведення таких хворих.

10. Робоча група рекомендує ДВВС низького ризику дотримуватися стандартних заходів захисту, і вони не потребують обмежень на роботі чи в школі. У разі інфікування тяжким гострим респіраторним коронавірусним синдромом 2 (SARS-CoV-2) ці пацієнти, імовірно, є кандидатами на домашнє лікування при консультації із центром ДВВС із плануванням ранньої госпіталізації в разі погіршення клінічного стану.

11. Робоча група рекомендує пацієнтам із середнім ризиком пройти індивідуальну оцінку ризику, зменшити несуттєві контакти з населенням і провести індивідуальні обговорення щодо захисних заходів на своєму робочому місці. Цих пацієнтів слід розглянути для ранньої госпіталізації в разі інфікування SARS-CoV-2 разом з тісним залученням команди із центру ДВВС.

12. Для пацієнтів групи високого ризику робоча група рекомендує ретельне соціальне дистанціювання, уникати прямого контакту з клієнтами або студентами, коли це можливо, і віддати перевагу роботі в домашньому офісі. У разі зараження SARS-CoV-2 можна розглянути раннє надходження навіть у безсимптомних пацієнтів разом з консультацією спеціалістів центру ДВВС. Рекомендується раннє планування стратегій лікування, включно з впливом лікування на специфічну фізіологію серцево-судинної системи в пацієнта.

13. Особливе занепокоєння у хворих із кровообігом Фонтена викликають такі їх особливості: непереносимість підвищеного тиску в легеневій артерії, що спостерігається при гострому респіраторному дистрес-синдромі, погана переносимість вентиляції з позитивним тиском на видиху й схильність до тромбоемболічних ускладнень, які можуть спостерігатися при COVID-19.

Оригінал статті:

Diller G.P., Gatzoulis M.A., Broberg C.S. et al.
Coronavirus Disease 2019 in Adults With Congenital Heart Disease: A Position Paper From the ESC Working Group of Adult Congenital Heart Disease, and the International Society for Adult Congenital Heart Disease. Eur. Heart J.

2020. Dec 12 ■

*Mandrola J.**Луїсвілл, Кентуккі, США*

П'ять причин, чому сакубітріл/валсартан не повинен бути схваленим для лікування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

В ідеальному світі люди могли б дозволити собі сакубітріл/валсартан (Entresto, Novartis), і клініцистам було б дозволено його призначати, використовуючи клінічне судження як керівництво. При цьому санкційний дозвіл на кшталт «показання, схвалені FDA» був би непотрібним. Це не наш світ. На поточний момент укладачі настанов, платники за медичні послуги та регуляторні органи типу FDA відіграють важливу роль у прийнятті клінічних рішень. Інгібітор рецепторів ангіотензину та неперилізину схвалений для використання в пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНЗнФВ). У грудні 2020 року дорадчий комітет FDA проголосував 12 проти 1 на підтримку неясно сформульованого питання: чи надають результати дослідження PARAGON-HF достатньо доказів для підтвердження будь-яких показань для призначення препарату в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ)? Комітет не дійшов консенсусу щодо того, якими мають бути ці показання.

Перш ніж я перелічу п'ять причин, чому я сподіваюся, що FDA не схвалить цей препарат за будь-якими показаннями в пацієнтів із СНзбФВ, давайте власне розглянемо основне дослідження.

У клінічному випробуванні PARAGON-HF трохи більше ніж 4800 пацієнтів із симптомною СНзбФВ (фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\geq 45\%$) були рандомізовані для прийому сакубітрілу/валсартану або лише валсартану. Первинною кінцевою точкою були загальна кількість госпіталізацій із приводу гострої серцевої недостатності (ГСН) та смерті через серцево-судинні (СС) причини.

Прийом сакубітрілу/валсартану знизив частоту первинної кінцевої точки на 13 % (відношення ризиків (ВР) 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,75–1,01; $P = 0,06$). У групі сакубітрілу/валсартану були 894 первинні кінцеві події порівняно зі 1009 подіями в групі валсартану. Менше число випадків у групі сакубітрілу/валсартану зумовлене меншою кількістю госпіталізацій із приводу серцевої недостатності. Смерть від СС-причин була, по суті, однаковою в

обох групах (204 смерті в групі сакубітрілу/валсартану проти 212 у групі валсартану). Примітка щодо пацієнтів: дослідники провели скринінг більше ніж 10 000 пацієнтів і включили в дослідження менше половини з них. Середній вік становив 73 роки; 52 % пацієнтів були жінками, але лише 2 % були чорношкірими. Середній показник ФВЛШ становив 57 %; 95 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію й із самого початку отримували діуретики.

Тепер до п'яти причин, чому не слід затверджувати препарат за цим показанням.

1. Невизначеність користі при СНзбФВ.

Значення P для первинної кінцевої точки, що перевищує поріг 0,05, свідчить про певний ступінь невизначеності. Хороший спосіб описати цю невизначеність — це баєсівський аналіз. Тоді як значення P говорить вам про шанс побачити ці результати, якщо препарат не має ніякої користі, баєсівський підхід засвідчує шанс отримати користь від препарату з огляду на результати дослідження.

Електронною поштою доктор Джеймс Брофі, головний співробітник Центру досліджень та оцінки результатів Університету Мак-Гілла, надіслав мені баєсівський розрахунок PARAGON-HF. Розрахунки показали: існує 38% імовірність того, що сакубітріл/валсартан мав клінічно значуще зниження на 15 % первинної кінцевої точки, 3% імовірність, що це погіршує результати, і 58%, що він, по суті, не кращий за валсартан. Кінцевий висновок полягає в тому, що в найкращому варіанті результати дослідження PARAGON-HF, що включало відібраних пацієнтів із високим ризиком, у період включення та подальшого спостереження, існує значна невизначеність щодо того, чи препарат був кращий за генеричний стандарт.

2. Незначний ефект в PARAGON-HF.

Припустимо, користь у дослідженні PARAGON-HF не випадкова. Чи був ефект клінічно значущим? Для контексту розглянемо більший ефект сакубітрілу/валсартану порівняно з еналаприлом для пацієнтів із СНЗнФВ. У дослідженні PARADIGM-HF сакубітріл/валсартан призвів до 20% зниження ча-

стоти комбінованої первинної кінцевої точки. Важливо, що це включало рівне зниження як ГСН, так і смертності від СС-причин. Смерть від усіх причин також була достовірно зменшена в групі дослідження. Оскільки пацієнти зі СНзбФВ мають настільки ж поганий прогноз, як і пацієнти зі СНзнФВ, справді ефективний препарат повинен зменшити не тільки частоту ГСН, а й смерть від СС-причин та загальну смертність. Відсутність ефекту на ці «жорсткіші» кінцеві точки в дослідженні PARAGON-HF вказує на набагато скромніший ефект ефекту сакубітрилу/валсартану при СНзбФВ.

Більше того, навіть зниження частоти ГСН у PARAGON-HF було не вираженим. Автори PARAGON-HF вибрали показник ГСН, тоді як попередні дослідження у хворих із СНзбФВ використовували першу госпіталізацію через СН як основну кінцеву точку. Якби в дослідженні PARAGON-HF дотримувалися методів попередніх випробувань, частота першої госпіталізації через СН не мала б статистичної достовірності (BP 0,90; 95% ДІ 0,79–1,04).

3. Непорівнянні підгрупи.

Прихильники дослідження підкреслюють можливість того, що сакубітрил/валсартан мав неоднорідний ефект у двох підгрупах. У жінок сакубітрил/валсартан призвів до зменшення первинної кінцевої точки на 27 % (BP 0,73; 95% ДІ 0,59–0,90), тоді як у чоловіків не було значної різниці (BP 1,03; 95% ДІ 0,85–1,25). Здавалося, препарат не мав ефективною переваги порівняно з валсартаном у пацієнтів із середнім значенням показника ФВЛШ понад 57 %. Проблема підгруп полягає в тому, що якщо їх розглянути детально, деякі позитивні результати можуть бути отримані випадково. Наприклад, пацієнти, зареєстровані в Західній Європі, мали більшу користь від сакубітрилу/валсартану порівняно з пацієнтами з інших регіонів.

Рецензенти із FDA зазначили: «Не виключено, що неоднорідність ефекту лікування, який спостерігався у підгрупах за статтю та початковою величиною ФН у дослідженні PARAGON-HF, є випадковою знахідкою». Електронною поштою експерт із клінічних випробувань Санджай Каул із медичного центру Седарс-Сінай у Лос-Анджелесі висловив серйозне занепокоєння аналізом підгруп у PARAGON-HF, оскільки статистична різниця обмежувалась лише за частотою ГСН. Не було різниці щодо інших показників, таких як смерть від СС-причин, смертність від усіх причин, ниркові кінцеві точки, артеріальний тиск або зниження вмісту NT-proBNP.

Подібним чином різниця у підгрупах за ФВ обмежувалась тільки ГСН, але її не було в частоті покращення класу за NYHA, смертності від усіх причин, якості життя, ниркових кінцевих точок або часу до першої події. С. Каул також наголосив на тому, що кардіологи добре знають, «що фракція викиду не є статичною змінною і, як слід очікувати, зміниться в

ході дослідження». У зв'язку з цим складно повірити, що частково суб'єктивне вимірювання такого показника, як ФВЛШ, може бути точною ознакою отриманої вигоди.

4. Схвалення зупинить дослідження.

Якщо FDA схвалить сакубітрил/валсартан для пацієнтів із СНзбФВ, є майже нульовий шанс, що ми дізнаємось, чи є підгрупи пацієнтів, які отримують більшу чи меншу користь від препарату. Це буде проблема, подібна до дефібрилятора: хоча середній ефект дефібрилятора полягає у зменшенні смертності в пацієнтів із СНзнФВ, приблизно у 9 з 10 пацієнтів імплантований пристрій ніколи не спрацював. Зусилля із пошуку підгруп, які, найімовірніше, потребуватимуть (або не потребуватимуть) імплантованого дефібрилятора, були неможливими, оскільки промисловість не має стимулу фінансувати дослідження, що можуть знизити кількість пацієнтів, які претендують на свій продукт. Так само буде із сакубітрилом/валсартаном. Це не погано, це просто обмеження, закладені у принцип галузевого фінансування випробувань.

5. Вартість можливості.

Категорія хворих із СНзбФВ дуже велика. Схвалення FDA навіть для підгрупи цих пацієнтів матиме величезні фінансові наслідки. Я розумію, що питання витрат поза компетенцією FDA, але витрати на охорону здоров'я не є безмежними. Гроші, витрачені на покриття цього дорогого препарату, — це гроші, недоступні для інших речей. Незважаючи на багатство цієї нації (США), ми маємо труднощі, щоб надати навіть основний догляд великій кількості людей. Схвалення дорогого препарату, який не має користі або має незначну користь, лише посилить ці різкі диспропорції.

Висновок

З огляду на нашу сучасну систему надання медичних послуг, моя прагматична відповідь полягає в тому, що FDA слід сказати «ні» сакубітрилу/валсартану для HFpEF. Якщо ви вірите, що препарат має позитивний ефект для жінок або тих, хто має незначні порушення систолічної функції, спосіб відповісти на ці запитання полягає не в аналізі підгруп із дослідження, яке не досягло статистичної значущості у своїй первинній кінцевій точці, а в подальших рандомізованих дослідженнях. Чи не для цього призначені пошукові підгрупи? Призупинення показань до HFpEF змусить прихильників визначити підгрупу пацієнтів, які отримують чітку та суттєву користь від сакубітрилу/валсартану.

Вперше надруковано: https://www.medscape.com/viewarticle/944168?src=WNL_mdpls_210119_mscpedit_card&uac=90132SV&spon=2&impID=3141601&faf=1#vp_1

Переклад підготовлений Ю. Сіренко ■

Коментар редакції до статті J. Mandrola «П'ять причин, чому сакубітрил/валсартан не повинен бути схваленим для лікування хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка»

16 лютого 2021 року Адміністрація США з питань харчових продуктів і медикаментів (FDA) надала дозвіл на розширення показань до застосування сакубітрилу/валсартану (Entresto), що дозволить проводити терапію принаймні деяким пацієнтам із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду (HFrEF). Схвалення відбулося лише через два місяці після того, як Консультативний комітет із питань серцево-судинних та ниркових препаратів FDA проголосував 12 до 1 за нову індикацію сакубітрилу/валсартану.

Перед зміною інструкції було зазначено, що блокатор ангіотензинового рецептора та інгібітор непраїлізину (ARNI) призначений для зниження ризику серцево-судинної захворюваності та госпіталізації внаслідок серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зменшеною фракцією викиду. Нове показання усуває згадування про зменшену фракцію викиду та включає таку примітку: «Переваги найбільш чітко проявляються у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка (LVEF) нижче за норму».

У новій редакції показання сформульоване так: «Для зниження ризику серцево-судинної смерті та госпіталізації внаслідок серцевої недостатності у дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Переваги найбільш чітко проявляються у пацієнтів із LVEF нижче за норму». У додатковій інформації щодо призначення також згадується, що «LVEF — це мінлива міра, тому використовуйте клінічне судження, вирішуючи, кого лікувати».

Рішення FDA базується на результатах дослідження PARAGON-HF, що були опубліковані повністю у вересні 2019 року. Випробування, яке включало пацієнтів із визначеним керівництвом HFrEF, не досягло своєї основної кінцевої точки — комбінації госпіталізації серцевої недостатності або смерті від серцево-судинної хвороби. Однак виявилось, що сакубітрил/валсартан знижує ризик у пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка в нижньому кінці діапазону, включеного в дослідження (з 45 до 57 %).

«Це схвалення є значним прогресом, що забезпечує лікування багатьом пацієнтам, які раніше не мали права на таку терапію, оскільки їх LVEF була вище за значення, яке ми зазвичай вважали зниженим. До цього часу лікування даних пацієнтів було в основному емпіричним, — зазначив у коментарі Скотт Соломон, професор медицини в Гарвардській медичній школі та лікарні Бригама, який був співголовою виконавчого комітету дослідження PARAGON-HF. — Зараз ми можемо запропонувати лікування ширшому колу пацієнтів, у яких показник LVEF нижче за норму».

Водночас у науковій спільноті є інші думки щодо трактовки результатів дослідження і доцільності призначення сакубітрилу/валсартану таким хворим. Ми вирішили, що нашим читачам буде цікаво ознайомитися і з іншим поглядом на цю проблему. ■

УДК 616.1.

Свищенко Є.П., Безродна Л.В., Міщенко Л.А., Сіренко Ю.М., Купчинська О.Г.,
Радченко Г.Д.

Робоча група Асоціації кардіологів України

Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування 2020. Класифікація артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) — це постійно підвищений систолічний (САТ) та/або діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ).

Гіпертонічна хвороба (есенціальна гіпертензія або первинна гіпертензія) — це підвищений АТ за відсутності очевидної причини його підвищення.

Вторинна гіпертензія (симптоматична) — це гіпертензія, причина якої може бути виявлена.

Термінологія: термін «есенціальна гіпертензія» відображає застарілі поняття про підвищення АТ як важливий компенсаторний механізм, спрямований на підтримання адекватної перфузії тканин (есенціальна — від англ. essential — «необхідна», «важлива»). Більш прийнятним, на думку провідних зарубіжних фахівців, є термін «первинна АГ». В Україні традиційно застосовується термін «гіпертонічна хвороба», що більш точно, ніж поняття «есенціальна гіпертензія», відображає суть цього клінічного стану.

АГ — це підвищення САТ до 140 мм рт.ст. і вище та/або ДАТ до 90 мм рт.ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується при повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2–3 рази в різні дні протягом 4 тижнів). Класифікація АГ за рівнем АТ наведена в табл. 1.

Найпоширенішим методом діагностики АГ дотепер залишається вимірювання АТ на прийомі в лікаря (так званий офісний АТ). Проте все більшого застосування для діагностики АГ набуває вимірювання АТ поза межами медичних закладів, які часто називають позаофісними або амбулаторними. До них належать амбулаторне моніторування АТ та домашнє моніторування АТ. Діагностичні критерії АГ за даними амбулаторних вимірювань наведені в табл. 2.

Класифікація АГ за рівнем АТ вказує на ступінь його підвищення (не на стадію захворювання). Для встановлення стадії АГ застосовується класифікація за ураженням органів-мішеней (табл. 3).

Формулювання та кодування діагнозу

При формулюванні діагнозу «гіпертонічна хвороба (ГХ)/АГ» необхідно вказувати її ступінь (табл. 1), стадію з уточненням характеру ураження органів-мішеней та серцево-судинних ускладнень (табл. 3), серцево-судинний ризик. У діагнозі також зазначається резистентний перебіг АГ (за його наявності).

В Україні Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) (ВООЗ, Женева, 1995) для статистичного кодування застосовується з 01.01.1999 р. (наказ МОЗ України від 08.10.1998 р. № 297). Згідно із цією класифікацією, хвороби системи кровообігу відносять до класу IX. Хвороби, що характеризуються підвищеним АТ, мають коди I10–I15. При цьому до рубрики I10 включені такі поняття/уточнення АГ: гіпертонічна хвороба (есенціальна, первинна), системна, доброякісна, резистентна, злаякісна АГ. Слід зауважити, що при кодуванні ГХ необхідно звертати увагу на наявність ознак ураження органів-мішеней, зокрема серця та нирок, з урахуванням наявності порушення їх функції. Так, ГХ із переважним ураженням серця має код I11, переважним ураженням серця із (застійною) СН — код I11.0, переважним ураженням серця без (застійної) СН — код I11.9. Гіпертонічна хвороба з переважним ураженням нирок — код I12; за наявності ниркової недостатності застосовують код I12.0, за відсутності ознак ниркової недостатності — I12.9. ГХ із переважним ураженням серця та нирок має код I13. Якщо при цьому є ознаки (застійної) СН, застосову-

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

Для кореспонденції: Радченко Ганна Дмитрівна, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: rganna@bigmir.net

For correspondence: Ganna Radchenko, 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: rganna@bigmir.net

Таблиця 1. Класифікація АГ за рівнем АТ

Категорії	САТ, мм рт.ст.		ДАТ, мм рт.ст.
Оптимальний	< 120	та	< 80
Нормальний	120–129	та/або	80–84
Високий нормальний	130–139	та/або	85–89
Гіпертензія:			
1-й ступінь	140–159	та/або	90–99
2-й ступінь	160–179	та/або	100–109
3-й ступінь	≥ 180	та/або	≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 140	та	< 90

Таблиця 2. Критерії АГ за даними амбулаторного АТ

Категорія	САТ, мм рт.ст.		ДАТ, мм рт.ст.
Амбулаторне монітування АТ			
Середній денний (неспаня)	≥ 135	та/або	≥ 85
Середній нічний (під час сну)	≥ 120	та/або	≥ 70
24-годинний (середній добовий)	≥ 130	та/або	≥ 80
Домашнє монітування АТ			
Середній домашній АТ	≥ 135	та/або	≥ 85

Таблиця 3. Класифікація АГ за ураженням органів-мішеней

Стадія I Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні	
Стадія II Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції: — гіпертрофія ЛШ (за даними ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ), та/або — мікроальбумінурія (30–300 мг/добу) або підвищене співвідношення альбумін/креатинін (30–300 мг/г), та/або — хронічна хвороба нирок III стадії (рШКФ = 30–59 мл/хв/1,72 м ²) — гомілково-плечовий індекс > 0,9 та/або — артеріальна жорсткість: а) пульсовий тиск ≥ 60 мм рт.ст. (в осіб похилого віку); б) каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі > 10 м/с; — крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диска зорового нерва або без нього	
Стадія III Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней із симптомами з їх боку та порушенням функції	
Серце	— ІХС: інфаркт міокарда, стенокардія, ревазуляризація міокарда — СН ІІА–ІІІ стадії, у тому числі СН зі збереженою ФВ ЛШ — Фібриляція передсердь на фоні органічного ураження серця
Мозок	— Інсульт (ішемічний, геморагічний) — Транзиторна ішемічна атака
Нирки	— Хронічна хвороба нирок IV стадії (рШКФ < 30 мл/хв/1,72 м ²) — Макроальбумінурія (протеїнурія) (> 300 мг/добу)
Судини	— Наявність атеросклеротичної бляшки (> 50 %) при візуалізації; — Захворювання периферичних артерій — Аневризма/розшарування аорти

Примітки: ІХС — ішемічна хвороба серця; ЛШ — лівий шлуночок; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за формулою СКД-EPI; СН — серцева недостатність; ФВ — фракція викиду; ХХН — хронічна хвороба нирок.

ють код I13.0, ознаки ниркової недостатності — код I13.1, ознаки (застійної) СН та ниркової недостатності — код I13.2. Якщо немає інформації щодо наявності серцевої та/або ниркової недостатності при гіпертонічній хворобі з ураженням серця та нирок, застосовують код I13.9 (гіпертонічна хвороба з переважним ураженням серця та нирок неуточнена).

Терміну «гіпертензивне ураження серця» відповідають ознаки наявності гіпертрофії чи гіпертензивного ремоделювання лівого шлуночка за даними ЕхоКГ (підвищення індексу маси міокарда ЛШ, та/або збільшення співвідношення товщини стінок

до кінцево-діастолічного розміру порожнини ЛШ, та/або збільшення індексу кінцево-діастолічного розміру ЛШ, та/або збільшення індексу ЛП) або ознаки гіпертрофії ЛШ за даними ЕКГ, МРТ.

Терміну «застійна СН» відповідає наявність клінічно вираженої СН (від ІА стадії за класифікацією М.Д. Стражеска — В.Х. Василенка та робочою класифікацією Українського наукового товариства кардіологів).

Терміну «гіпертензивне ураження нирок» відповідає зниження ШКФ ≤ 60 мл/хв/1,73 м² та/або збільшення екскреції альбуміну (≥ 30 мг/добу).

Таблиця 4. Приклади формулювання та кодування діагнозів

№ п/п	Діагноз	Код
1	Гіпертонічна хвороба I стадії, 1-й ступінь. Ризик низький. СН 0 стадії	I10
2	Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-й ступінь. Транзиторна ішемічна атака в басейні лівої СМА 13.03.2020. Ризик IV (дуже високий). СН 0 стадії	I10
3	Гіпертонічна хвороба II стадії, 1-й ступінь. Гіпертензивне серце (концентричне ремоделювання ЛШ). Ризик III (високий). СН I стадії, NYHA II	I11.9
4	Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-й ступінь. Гіпертензивне серце (ексцентрична гіпертрофія ЛШ). Ризик IV (дуже високий). СН ІІА стадії зі зниженою ФВ ЛШ, NYHA III	I11.0
5	Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-й ступінь, резистентний перебіг. Гіпертензивна ретинопатія (крововиливи в сітківці). Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія ЛШ). Ризик IV (дуже високий). СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II	I11.9
6	Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-й ступінь. Ризик III (високий). СН 0 стадії. Мікроальбумінурія. Комбінована дисліпідемія	I12.9
7	Гіпертонічна хвороба III стадії, 3-й ступінь. Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія ЛШ). Ризик IV (дуже високий). СН ІІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Хронічна хвороба нирок IV стадії (гіпертензивна нефропатія)	I13.2
8	Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-й ступінь. Гіпертензивне серце (ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка). Ризик IV (дуже високий). ІХС: стабільна стенокардія напруження II ФК. Постінфарктний кардіосклероз (Q-ІМ задньої стінки ЛШ від 07.01.2018). СН ІІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II	I20.8.7
9	Вторинна АГ II стадії, 3-й ступінь, резистентний перебіг, гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія лівого шлуночка). Ризик IV (дуже високий). СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Хронічна хвороба нирок II стадії, сечокам'яна хвороба (конкремент у правій нирці), хронічний пієлонефрит фаза нестійкої ремісії	I15.1
10	Вторинна АГ III стадії, 2-й ступінь. Ризик IV (дуже високий). СН ІІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Первинний гіперальдостеронізм. Аденома правої надниркової залози. Залишкові явища перенесеного ішемічного інсульту в басейні лівої СМА 20.08.2019 р.	I15.2
11	Вторинна АГ II стадії, 1-й ступінь. Неускладнений гіпертензивний криз (18.05.2020 р.). Гіпертензивне серце (концентричне ремоделювання ЛШ). Ризик III (високий). СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Феохромоцитома правої надниркової залози	I15.2
12	Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-й ступінь, Ризик IV (дуже високий). СН 0 стадії. Наслідки перенесеного геморагічного інсульту (субарахноїдальний крововилив 23.10.2019 р.). Мікроальбумінурія	I69.0.7
13	Вторинна АГ I стадії, 1-й ступінь. Неускладнений гіпертензивний криз (03.05.2020 р.). Ризик II (помірний). СН 0 стадії. Закрита травма голови. Струс головного мозку (02.05.2020 р.). Гіперхолестеринемія	I15.8
14	Транзиторна ішемічна атака в судинах ВББ (12.10.2019 р.). Гіпертонічна хвороба III стадії, 2-й ступінь. Гіпертензивне серце (гіпертрофія ЛШ). Ризик IV (дуже високий). СН ІІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Комбінована дисліпідемія	G45.8.7
15	Ішемічний інсульт у басейні правої СМА (29.12.2019 р.). Вторинна АГ III стадії, 2-й ступінь. Ризик IV (дуже високий). СН I стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Первинний альдостеронізм. Аденома правої надниркової залози	I63.8
16	Вторинна АГ II стадії, 3-й ступінь. Ризик IV (дуже високий). СН ІІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, NYHA II. Синдром обструктивного апное сну важкого ступеня тяжкості. CPAP-терапія. Ожиріння III ступеня. Комбінована дисліпідемія	I15.8

Термінальне ураження нирок (ниркову недостатність) констатують за умови зниження ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м².

Вторинні (симптоматичні) АГ відносять до рубрики І15. Реноваскулярна АГ має код І15.0; АГ нефрогенного генезу (пов'язана з іншими захворюваннями нирок, наприклад пієлонефритом, гломерулонефритом та ін.) — І15.1; АГ ендокринного генезу (обумовлена ендокринними порушеннями) — І15.2; вторинні АГ іншого походження (наприклад, гемодинамічні — при коарктації аорти, недостатності аортального клапана; нейрогенні — при захворюваннях або травмах головного або спинного мозку; екзогенні — при отруєннях свинцем, талієм та ін.) — І15.8; вторинна АГ неуточнена має код І15.9.

Якщо АГ є супутнім захворюванням щодо ІХС або цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) чи основним діагнозом за наявності супутньої ІХС (коди І20–І25) або ЦВХ (коди І60–І69) кодується ІХС чи ЦВХ і до коду додається п'ятий знак — підрубрика 7, що вказує на наявність у пацієнта АГ. За наявності АГ підрубрика 7 (п'ятим знаком) додається до будь-якого діагнозу з кодами І20–І25 та І60–І69. Наприклад, гострий субендокардіальний ІМ за наявності АГ має код І21.4.7; наслідки інфаркту мозку за наявності АГ — код І69.3.7.

Якщо АГ є супутнім захворюванням у пацієнта з транзиторною ішемічною атакою (ТІА) (код G45) або захворюваннями артерій чи артеріол (І70–І78), в амбулаторній практиці заповнюють два статистичні талони: один — на ТІА, другий — на АГ (ГХ або вто-

ринну АГ — відповідно до діагнозу). При кодуванні діагнозу в умовах стаціонару кодується лише основне захворювання. Наприклад, якщо пацієнт перебуває в стаціонарі з основним діагнозом ТІА, застосовують код G45; якщо з основним діагнозом АГ (табл. 4, приклад 2), а ТІА є ускладненням основного захворювання — застосовують код І10 (або інший відповідно до наявності ураження серця та нирок).

При атеросклерозі ниркових артерій і наявності реноваскулярної АГ в амбулаторних умовах заповнюють два статистичні талони з кодами І70.1 та І15.0. При кодуванні цього діагнозу в умовах стаціонару у формі № 066/о кодують лише одне, основне, захворювання (І70.1 або І15.0), з приводу якого пацієнт перебував на лікуванні (патологія судин або симптоматична АГ).

Якщо ЦВХ (коди І60–І69) відмічається в пацієнта з вторинною АГ, в амбулаторних умовах заповнюють два статистичні талони: один — на ЦВХ, другий — на вторинну АГ. В умовах стаціонару у формі № 066/о кодують лише основне захворювання (табл. 4, приклади 10 та 15). Якщо пацієнт перебував у стаціонарі з приводу вторинної АГ, а залишкові явища порушення мозкового кровообігу є її ускладненням (табл. 4, приклад 10), застосовують код відповідної симптоматичної АГ. Якщо пацієнт перебував у стаціонарі з приводу ЦВХ, а симптоматична АГ є супутньою патологією (табл. 4, приклад 15), у формі № 066/о кодують відповідну ЦВХ (рубрики І60–І69). У такому разі (за наявності супутньої симптоматичної АГ) підрубрика 7 п'ятим знаком не вказується. ■

**Не потрібно припиняти терапію
інгібіторами РАС при COVID-19: результати
нового дослідження REPLACE COVID
підтвердили висновки BRACE CORONA**

Reference: Cohen J.B. et al. Continuation versus discontinuation of renin–angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Resp. Med.* 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0

Згідно з результатами невеликого дослідження REPLACE COVID, госпіталізовані пацієнти з COVID-19 можуть безпечно продовжувати прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА). Первинна ієрархічна кінцева точка дослідження — загальна оцінка відповідно до рангу, за яким пацієнтів класифікували за ступенем тяжкості перебігу хвороби COVID-19 згідно з різними біомаркерами та клінічними подіями, причому нижчий бал цієї шкали означав більш тяжкий перебіг госпіталізації внаслідок COVID-19; кількість такої первинної кінцевої точки була приблизно однаковою в групах рандомізації продовження або припинення прийому цих загальноживаних антигіпертензивних засобів (медіана — 73 проти 81, β -коефіцієнт — 8, 95% ДІ з —13 до 29).

Також у цих групах продовження або припинення терапії не виявили відмінностей за частотою вторинних кінцевих точок:

- 1) смерть від усіх причин: 15 проти 13 % ($P = 0,99$);
- 2) принаймні одна побічна подія: 39 проти 36 % ($P = 0,77$);
- 3) тривалість госпіталізації: 6 проти 5 днів ($P = 0,56$).

Про результати дослідження REPLACE COVID повідомили д-р Хуліо Чірінос, доктор філософії Університету Пенсильванії у Філадельфії, та його колеги, які опублікували їх в інтернет-виданні *The Lancet Respiratory Medicine*.

«Відповідно до сучасних рекомендацій міжнародних спільнот, за відсутності чітких протипоказань до такої тривалої терапії лікарі повинні продовжувати призначати ці ліки пацієнтам, які потрапили до лікарні з приводу COVID-19», — підсумували дослідники. Їх результати узгоджуються з результатами обсерваційних досліджень, а також із висновками більш масштабного випробування BRACE CORONA, яке продемонструвало, що в Бразилії у пацієнтів з COVID-19 спостерігалися подібні результати незалежно від того, чи продовжували або припиняли вони прийом інгібіторів АПФ

або БРА в лікарні. «На початку пандемії пацієнти були стурбовані підвищенням ризику на основі обмеженої та неповної інформації, і, на жаль, деякі наполягали на припиненні прийому ліків. Однак відмова від препаратів без потреби може збільшити ризик серйозних ускладнень, включаючи інфаркт міокарда та інсульт», — зазначила у прес-релізі Penn Medicine співавтор дослідження Йордана Коен, доктор медичних наук, MSCE, також із Університету Пенсильванії.

Була висловлена теорія, що використання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) може призвести до посиленої клітинної експресії АПФ2, рецептора SARS-CoV-2, полегшуючи тим самим проникнення коронавірусу у клітини господаря. У зустрічній гіпотезі припускалося, що регуляція АПФ2 може бути захисною, оскільки призводить до протизапальних ефектів у легенях. Проте, за словами Брайана Вільямса, доктора медицини з Лондонського університетського коледжу, згідно з останніми даними, обидва положення виявилися спірними. «Іронія полягає в тому, що поряд із цими результатами рандомізованих контрольованих досліджень ми також виявили, що суперечка щодо інгібування РАС при COVID-19 була, швидше за все, необґрунтованою, оскільки останні дані свідчать про те, що ці препарати, скоріше за все, не збільшували експресію АПФ2, особливо в легенях», — написав Вільямс у коментарі від редакції.

REPLACE COVID було проведене як відкрите дослідження в 20 великих лікарнях США, Канади, Мексики, Швеції, Перу, Болівії та Аргентини. Пацієнтів, що були госпіталізовані внаслідок COVID-19, включали у дослідження з 31 березня по 20 серпня. Придатними для включення були 152 дорослих пацієнти, які приймали інгібітори АПФ або БРА до моменту госпіталізації та в яких результат тесту на SARS-CoV-2, визначений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, виявився позитивним (за винятком одного пацієнта з клінічною картиною, що відповідає COVID-19, який помер до того, як можна було провести лабораторне дослідження). Середній вік пацієнтів становив 62 роки, а 45 % із них були жінками. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 33 кг/м², поширеність діабету — 52 % пацієнтів. Усі пацієнти були рандомізовані у групу продовження прийому інгібіторів РАС, що були призначені раніше, на етапі рутинного лікування гіпертензії (75 осіб), та у групу припинення прийому інгібіторів РАС і тимчасового використання інших антигіпертензивних препаратів (77 осіб). Пацієнти групи Чіріноса зазначили, що вони не помітили модифікації впливу після внесення поправки за віком, статтю, расою, прийомом інгібітора АПФ порівня-

но з терапією БРА, хронічними захворюваннями нирок, діабетом або ІМТ на частоту первинної кінцевої точки загального рейтингового бала. Також не було різниці після внесення поправки за рівнем артеріального тиску, рівнем калію в сироватці крові або креатиніну під час періоду спостереження.

Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії або інвазивна механічна вентиляція, що були кінцевими точками дослідження, спостерігались з однаковою частотою в обох групах (21 проти 18 %, $P = 0,61$). Автори дослідження зазначили, що лікарям було дозволено змінити стратегію прийому інгібітора РАС у відповідь на несприятливу подію (наприклад, гіпотензію, тяжку неконтрольовану гіпертензію, гостре ураження нирок, гіперкаліємію, появу вперше серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду). Як результат, спостерігалися значні кросінговери: у групі продовження терапії 17 осіб припинили прийом інгібіторів АПФ і БРА, а у групі осіб, які припинили лікування, було 7 пацієнтів, які знову розпочали прийом цих препаратів. Аналізи чутливості, що дозволяли вносити поправки у дані пацієнтів під час кросінговеру, узгоджувались з первинним аналізом наміру для лікування.

Дослідники також зазначили, що основні обмеження дослідження REPLACE COVID включали невелику кількість вибірки та відсутність засліплення лікуючих лікарів. «Само по собі невелике дослідження, подібне до цього, не здатне забезпечити достатні докази, аби впевнитися у відсутності впливу інгібування РАС на результати пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, — зазначив Вільямс. — Також не розглядалось питання про те, чи впливає хронічне лікування інгібуванням РАС в першу чергу на ризик зараження». Більше того, він застеріг, що у дослідження REPLACE COVID і BRACE CORONA включали учасників віком молодших за тих, кого зазвичай госпіталізували з COVID-19, а також не включали осіб, які приймали інгібітори РАС для лікування серцевої недостатності.

Клінічні характеристики та результати при коронавірусній хворобі 2019 року у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та без неї

Reference: Yao Q., Ni J., Hu T.T., Cai Z.L., Zhao J.H., Xie Q.W., Liu C., Wu Q.Q. *Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with and without hypertension: a retrospective study.* Rev. Cardiovasc. Med. 2020 Dec 30. 21(4). 615-625. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.113. PMID: 33388007

Нова коронавірусна хвороба (COVID-19) за короткий час поширилася по всьому світу. Інформація про відмінності перебігу COVID-19 у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та без неї обмежена. Для вивчення відмінностей між характеристиками

та результатами у пацієнтів з COVID-19 з артеріальною гіпертензією та без неї були проаналізовані дані медичних записів і серцевих біомаркерів у 414 осіб. Загалом у 149 пацієнтів в анамнезі була артеріальна гіпертензія, тоді як 265 осіб не мали артеріальної гіпертензії, а групи були порівнянними за даними клінічних характеристик і лабораторних результатів, а також ризику комбінованих наслідків, включаючи госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії, штучну вентиляцію легень або смерть.

Результати: при надходженні у 22,1 % пацієнтів у групі з артеріальною гіпертензією спостерігалось підвищення високочутливого тропоніну I (hs-TNI > 26 пг/мл), рівень якого був вищим порівняно з групою без артеріальної гіпертензії (6,4 %). Середній рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (141,9 пг/мл) виявився вищим, ніж у пацієнтів без гіпертензії (77,3 пг/мл). Рівень внутрішньолікарняної смерті виявився вищим у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (ЧСС 2,57, 95% ДІ 1,46 — ~ 4,51). Однак вплив артеріальної гіпертензії на прогноз виявився незначущим після внесення поправок на вік і стать. Результати багатофакторної регресії Кокса підтвердили, що рівень NT-proBNP у найвищому тертилі (верхній 75 % у пацієнтів з артеріальною гіпертензією) є незалежним фактором ризику внутрішньолікарняної смерті в усіх пацієнтів з COVID-19. Загалом артеріальна гіпертензія сама по собі не мала значущого впливу на прогноз у пацієнтів із COVID-19. У пацієнтів із COVID-19 з артеріальною гіпертензією та без неї рівень NT-proBNP може бути кращим предиктором прогнозу, ніж високочутливий тропонін I.

Поширеність і фактори ризику вторинної артеріальної гіпертензії серед молодих корейських чоловіків

Reference: Kim K., Kim J.Y., Choi E.Y., Kwon H.M., Rim S.J. *Prevalence and risk factors for secondary hypertension among young Korean men.* Rev. Cardiovasc. Med. 2020 Dec 30. 21(4). 627-634. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.121. PMID: 33388008

Скринінг на вторинну артеріальну гіпертензію (АГ) рекомендується проводити для АГ з появою у ранньому віці. Однак досліджень щодо вторинної АГ серед молодих людей було небагато. Автори дослідження мали на меті дослідити поширеність і фактори ризику вторинної АГ у молодих військовозобов'язаних чоловіків. Для включення у це ретроспективне поперечне дослідження чоловіків із АГ (віком 19–29 років) шукали у базі даних електронних медичних записів (ЕМЗ) протягом 2011–2017 рр. Серед них відбирали пацієнтів із вторинною АГ шляхом огляду даних ЕМЗ. Дослідники використали клінічні характеристики та лабораторні дані, а також проаналізували незалежні

предиктори вторинної АГ за допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу. Вторинна АГ була підтвердженою в 140 із 6373 учасників (2,2 %). Загалом найпоширенішими причинами були полікістоз нирок ($n = 47$; 0,74 %) та ниркові паренхімні захворювання ($n = 24$; 0,38 %). Незалежними предикторами вторинної АГ були відхилення від норми тесту функції щитоподібної залози (ТТГ) (відносний ризик (ВР) 9,50, 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,84–19,45, $P < 0,001$), протеїнурія ($\geq$ аніж сліди) (ВР 6,13, 95% ДІ 2,97–12,99, $P < 0,001$), гематурія ($\geq$ аніж сліди) (ВР 4,37, 95% ДІ 2,15–9,01, $P < 0,001$), тяжкий ступінь АГ ($\geq 180/110$ мм рт.ст.) (ВР 3,07, 95% ДІ 1,42–6,65, $P = 0,004$) та відсутність ожиріння (ВР 3,03, 95% ДІ 1,69–5,26, $P < 0,001$). Однак істотних відмінностей у сімейному анамнезі АГ, наявності головного болю, рівні загального холестерину та наявності цукрового діабету між пацієнтами з первинною та вторинною АГ не відзначалось. Тому з метою забезпечення економічної ефективності скринінг на вторинну АГ у молодих чоловіків з АГ слід проводити вибірково, беручи до уваги відхилення від норми ТТГ, протеїнурію, гематурію, тяжкий рівень АГ та надмірну вагу.

Артеріальна гіпертензія під час вагітності пов'язана з когнітивними порушеннями у старшому віці: словесне навчання та робоча пам'ять погіршуються через 15 років

Reference: Adank M. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and cognitive impairment: A prospective cohort study. *Neurology*. 2020.
DOI: 10.1212/WNL.00000000000011363

Проспективне дослідження продемонструвало, що в жінок, у яких артеріальна гіпертензія розвинулась під час вагітності, частіше виникали когнітивні порушення через 15 років. «Порівняно з жінками з нормальним рівнем артеріального тиску під час вагітності в жінок, у яких розвинулась гестаційна гіпертензія або преєклампсія, виявилися гірші показники при негайному та відстроченому повторному тестуванні в середньому через 14,7 року», — повідомили доктор медичних наук Марія Аданк із Медичного центру університету імені Еразма в Роттердамі (Нідерланди) та її колеги в журналі «Неврологія». Це порушення здебільшого спостерігалось в жінок з гестаційною гіпертензією і не залежало від етнічної приналежності, рівня освіти та ІМТ до вагітності.

«Те, що артеріальна гіпертензія під час вагітності, навіть за відсутності преєклампсії, асоціювалась із такими негативними віддаленими наслідками, повинно служити закликом до дії та профілактики», — зазначили Ліза Лефферт, доктор медицини, співробітник Массачусетської загальної лікарні, та її колеги у супровідній статті.

«Гестаційна гіпертензія відрізняється від тяжкої преєклампсії відсутністю протеїнурії або ознак інших уражень органів-мішеней, — зазначили вони. — Можна було б припустити, що жінки з гестаційною гіпертензією страждають менше, ніж жінки з преєклампсією, а тому і менш схильні до розвитку в майбутньому пов'язаних із цим захворювань. Натомість дослідження Adank та співавторів продемонструвало довготривалі когнітивні, судинно-мозкові та кардіологічні захворювання як наслідок у жінок з гестаційною гіпертензією».

Преєклампсія була пов'язана з суб'єктивними когнітивними симптомами в попередніх дослідженнях, але до цього не було продемонстровано чітких доказів порушення за результатами стандартних нейрокогнітивних тестів. Гестаційна гіпертензія асоціювалась з вищими показниками постійно підвищеного артеріального тиску та інших супутніх захворювань, тоді як гестаційна гіпертензія та преєклампсія були пов'язані з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями матері незалежно від традиційних факторів ризику.

М. Аданк та її колеги дослідили когорту вагітних жінок у дослідженні ORACLE, в яких відбулися пологи в період між квітнем 2002 та січнем 2006 року та які брали участь у популяційному перспективному дослідженні покоління R у Роттердамі. Когорта включала 481 жінку з нормальною вагітністю та 115 жінок з гіпертонічними розладами вагітності (80 — з гестаційною гіпертензією та 35 — з преєклампсією).

Оцінка когнітивних функцій, яку проводили через 14,7 року, включала виконавчу функцію, швидкість обробки, словесне навчання та пам'ять, дрібну моторику та зорово-просторові тести, що були об'єднані у складений глобальний фактор когніції. Середній вік учасниць під час когнітивного тестування становив 46 років. 20 % жінок із гіпертонічними розладами вагітності мали депресію на момент когнітивного тестування.

Приблизно за 6 місяців до когнітивного тестування 68 жінок були класифіковані як пацієнти з АГ. Жінки з гіпертонічними розладами вагітності в анамнезі частіше страждали на АГ (30,4 %) порівняно із нормотензивними під час вагітності жінками (6,9 %).

У жінок із гестаційними гіпертонічними розладами спостерігалися гірші результати негайного та відстроченого відкликання, виміряні кількістю правильних відповідей у трьох випробуваннях із навчального тесту з 15 слів порівняно з жінками, в яких була нормотензивна вагітність. Ці взаємозв'язки залишалися достовірними і після внесення поправок на додаткові фактори (негайне відкликання $-0,25$; 95% ДІ з $-0,44$ до $-0,06$; відкладене відкликання $-0,30$; 95% ДІ з $-0,50$ до $-0,10$).

Аналіз чутливості, у який включили жінок з преєклампсією, продемонстрував, що жінки з гестаційною гіпертензією виконували всі складові навчального тесту з 15 слів гірше, ніж жінки з нор-

мотензивною вагітністю, навіть після внесення поправок на додаткові фактори. Гіпертензивні розлади вагітності негативно асоціювалися з іншими когнітивними оцінками та загальним фактором когніції, але ці взаємозв'язки виявилися недостовірними після внесення поправок.

Залишилося незрозумілим те, як гестаційна гіпертензія або прееклампсія пов'язані з подальшою дисфункцією. «Очевидно, що після того, як у жінки діагностували один із гіпертензивних розладів вагітності, надзвичайно важливо, аби вона отримала інформацію про свій майбутній ризик розвитку судинних захворювань, а також про потенційні когнітивні наслідки та пройшла ретельне та всебічне спостереження, — зауважили редактори. — Підвищення обізнаності серед медичних працівників про існування пізнього когнітивного компонента в жінок з гіпертензивними розладами вагітності може допомогти визначити групу жінок, які мають ризик когнітивних порушень у майбутньому».

Автори дослідження відзначили, що воно мало кілька обмежень. Жодних когнітивних тестів не проводили ні до, ні під час вагітності, а тому неможливо дослідити динаміку когнітивних функцій для однієї й тієї ж жінки. Залишається ймовірність упередженого вибору, а тому на результати могли вплинути невідомі незрозумілі фактори.

Поширеність самоконтролю артеріального тиску під час вагітності

Reference: Tucker K.L., Hodgkinson J., Wilson H.M., Crawford C., Stevens R., Lay-Flurrie S., Dale M., Astbury N., Chappell L.C., McManus R.J. Current prevalence of self-monitoring of blood pressure during pregnancy: the BUMP Survey. J. Hypertens. 2021 Jan 4. Publish Ahead of Print. doi: 10.1097/HJH.0000000000002734. Epub ahead of print. PMID: 33399304

Мета. Зрозуміти сучасну поширеність і ставлення до самоконтролю артеріального тиску (АТ) під час вагітності.

Методи. 5555 вагітних жінок у перинатальних центрах 16 лікарень Англії були запрошені пройти опитування.

Основна оцінка результатів. Первинним результатом була частка жінок, які на момент опитування здійснювали самоконтроль АТ. Вторинні результати включали графіки самоконтролю та взаємодії жінок із клініцистами щодо самоконтролю. Були оцінені характеристики популяції, включаючи фактори ризику прееклампсії, етнічну приналежність і рівень депривації.

Результати. Завершила опитування та була придатною для аналізу 5181 вагітна жінка (93 % відповіді). Порівняння з демографічними даними лікарні показало, що респонденти були представниками населення Великобританії. 983 з 5181 (19 %) жінки на

момент опитування самостійно контролювали свій АТ, включаючи 189 із 389 (49 %) жінок, які страждали на артеріальну гіпертензію, і 794 з 4792 (17 %) жінок, у яких артеріальної гіпертензії не було. Однак лише 482 з 983 (49 %) жінок повідомили, що коли-небудь передавали цю інформацію командам допологової допомоги. Серед тих жінок, які здійснювали самоконтроль, 68 % (668/983) змогли надати попередні показники АТ порівняно з 1 % (67/5181) тих, які не здійснювали самоконтроль.

Висновок. Зараз багато жінок вирішують самостійно контролювати свій АТ під час вагітності, і клініцисти повинні активно про це запитувати та розглянути можливість надання кращої інформації щодо моніторингу АТ. Очевидно, що ті жінки, які регулярно вимірюють АТ, краще обізнані про свій рівень АТ. Якби ці висновки були повторені в масштабах усієї країни, то виявилось б, що близько 125 000 вагітних жінок на сьогодні здійснювали самоконтроль АТ у Великобританії, однак лише половина цих жінок може повідомити свої дані службі допологової допомоги, що свідчить про втрачену можливість посиленого догляду. Нові дослідження у цій галузі допоможуть зрозуміти місце самоконтролю при вагітності.

Застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та ризик раку легенів

Reference: Kristensen K.B. et al. Use of ACE Inhibitors and Risk of Lung Cancer. A Nationwide Nested Case-Control Study. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2021. 14. e006687. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006687

Що відомо: автори недавнього дослідження повідомили, що використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) більше асоціювалось з раком легенів (коефіцієнт ризику 1,14, 95% ДІ 1,01–1,29), ніж блокатори рецепторів ангіотензину. Ризик зростав зі збільшенням тривалості лікування з коефіцієнтом небезпеки 1,31 (95% ДІ 1,08–1,59) протягом > 10 років використання іАПФ. З огляду на широке використання іАПФ важливо відтворити ці висновки в інших популяціях.

Передумови. Використання іАПФ було асоційоване з підвищеним ризиком раку легенів у когортному дослідженні в Великобританії. Автори поставили перед собою мету повторити ці висновки в датській популяції.

Методи. Дослідники виконали вкладене дослідження контролю випадків, використовуючи дані 4 датських національних реєстрів охорони здоров'я та адміністративних органів. Починаючи з 1 січня 2000 р. у Данії розпочали спостереження за пацієнтами, які вперше почали прийом іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II, що тривало до 31 грудня

2015 р. Оцінювали випадки раку легенів, смерті або еміграції. Кожен випадок раку легенів порівнювали із 20 особами контрольної групи, що відповідали за віком, статтю, тривалістю спостереження та роком входження в когорту, використовуючи вибірку з набором ризиків. Умовна логістична регресія була використана для оцінки відношення ризиків (ВР) для вперше виявлених випадків гістологічно верифікованого раку легенів на фоні тривалого прийому іАПФ, визначених як кумулятивна доза вище за 3650 визначених добових доз. Автори проаналізували різні кумулятивні дози іАПФ (≤ 1800 , 1801–3650, > 3650 визначених добових доз) та вивчили, чи змінилася асоціація з гістологією раку легенів, а також повторили аналіз із використанням тіазидних діуретиків як активного препарату порівняння.

Результати. В аналіз включили 9652 випадки раку легенів, що відповідають 190 055 контрольним пацієнтам. Тривале використання високих доз іАПФ було пов'язане з раком легенів (скориговане ВР 1,33, 95% ДІ 1,08–1,62). Для менш високих кумулятивних доз була продемонстрована нейтральна асоціація (≤ 1800 визначених добових доз, ВР 1,01, 95 % ДІ 0,94–1,09; 1801–3650 визначених добових доз, ВР 1,03, 95% ДІ 0,90–1,19). Довірчі інтервали були широкими і включали нуль при стратифікації за гістологією. Використання тіазидів як активних препаратів порівняння продемонструвало порівнянні результати (ВР 1,34, 95% ДІ 0,96–1,88).

Висновки. Використання високих кумулятивних доз іАПФ було пов'язано з невеликим зростанням ризику раку легенів, хоча використання менших доз виявляло нейтральну асоціацію. При тлумаченні цих висновків слід враховувати доведені переваги іАПФ.

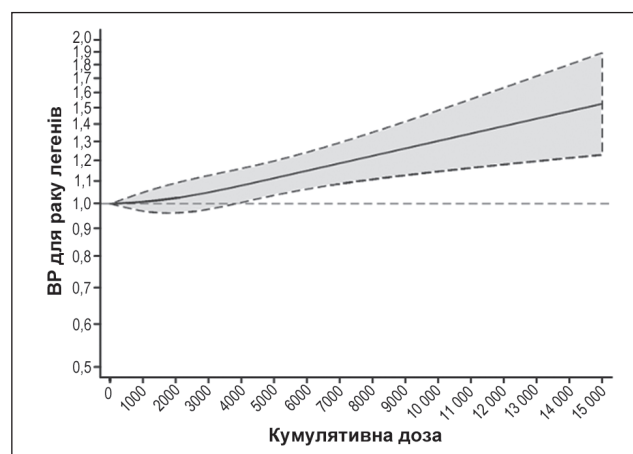


Рисунок 1. Зв'язок між кумулятивною дозою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у визначених добових дозах та раком легенів

Що це дослідження продемонструвало:

— Автори дослідили, чи було пов'язане довготривале лікування іАПФ зі збільшенням ризику раку легенів у загальнонаціональному датському дослідженні.

— Автори виявили незначне підвищення ризику раку легенів, пов'язане із застосуванням високих кумулятивних доз іАПФ (ВР 1,33, 95% ДІ 1,08–1,62). Однак взаємозв'язок щодо менших доз іАПФ виявився нейтральним.

— Потрібні подальші дослідження із необхідним метааналізом даних рандомізованих контрольованих досліджень (опублікованих та неопублікованих), які б оцінили ризик раку легенів на фоні терапії іАПФ.

Алкоголь та фібриляція передсердь: ризик очевидний навіть від кількох ковтків на день

Reference: Csengeri D. et al. Alcohol consumption, cardiac biomarkers, and risk of atrial fibrillation and adverse outcomes. Eur. Heart J. 2021.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa953

Незважаючи на передбачувані переваги для серцево-судинної системи від вживання невеликих доз алкоголю, у великому спостережному дослідженні було показано, що навіть невелика кількість алкоголю була пов'язана з ризиком фібриляції передсердь (ФП).

«Підвищення ризику ФП спостерігалось вже при вживанні однієї порції напою, що містив 12 г етанолу (ВР 1,16, 95% ДІ 1,11–1,22), щодня незалежно від того, чи були цим напоєм 120 мл вина (чотири п'ятих однієї стандартної склянки), 330 мл пива (майже банка) або 40 мл алкоголю (приблизно один шот)», — повідомили доктор медицини Ренате Шнабель з Університетського центру серця та судин (Гамбург, Німеччина) та її колеги.

«Навіть дуже легке споживання алкоголю — 2 г на день — було недостовірно пов'язане з ризиком ФП протягом майже 14 років спостереження (ВР 1,02, 95% ДІ 1,0–1,04)», — зазначили вони в European Heart Journal. Результати були однакові як для чоловіків, так і для жінок. Взаємозв'язок між алкоголем та появою ФП залишався достовірним також після внесення поправки щодо наявності серцевої недостатності в анамнезі та рівнів серцевих біомаркерів NT-proBNP та високочутливого тропоніну I.

«Наше велике популяційне дослідження чітко продемонструвало, що споживання невеликих доз алкоголю вже пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ФП. Ми спостерігали нелінійно зростаючу залежність між споживанням алкоголю та появою ФП незалежно від загальних факторів», — підсумувала група Шнабель.

В літературі вже було досить даних щодо низького рівня споживання алкоголю та вже було пов'язано хронічне споживання алкоголю з ФП.

«Разом з нещодавнім рандомізованим дослідженням, яке показало, що зменшення споживан-

ня алкоголю призвело до зменшення кількості рецидивів ФП, ці дані свідчать про те, що зниження споживання алкоголю може бути важливим як для профілактики, так і для лікування ФП», — прокоментували доктор медицини Хорхе Вонг та доктор медицини Девід Конен, обидва з Інституту досліджень здоров'я населення в Університеті Мак-Мастера в Гамільтоні, Онтаріо.

«Чистий клінічний ефект від споживання малої кількості алкоголю вимагає подальшого вивчення, в ідеалі — в адекватних рандомізованих дослідженнях. До цього часу кожна людина повинна прийняти найкраще виважене рішення щодо того, чи дійсно споживання до 1 порції алкогольного напою на день того варте і чи є це безпечним», — написали вони в коментарях від редакції.

Для свого дослідження Шнабель та її колеги об'єднали п'ять когорт із Європи, які включали загалом 107 845 дорослих пацієнтів, а потім зменшили їх до 100 092 (середній вік — 47,8 року; 48,3 % чоловіків) після виключення осіб з наявністю в анамнезі ФП або тріпотіння передсердь. Споживання алкоголю, про яке повідомляли самі учасники, становило в середньому 3 г (чверть напою) на день. На підставі опитувальників та лікарняних записів було виявлено, що у 5854 осіб розвинулась ФП протягом середнього періоду спостереження 13,9 року. Автори дослідження також виявили J-подібну залежність між вживанням алкоголю та виникненням серцевої недостатності: споживання алкоголю менше за 20 г (1,6 напою) на день асоціювалося зі зниженим ризиком, тоді як більше споживання було пов'язане з підвищенням ризику. Група Шнабель визнала, що залежність результатів дослідження від того режиму вживання алкоголю, про який повідомляли самі учасники, було основним обмеженням. Дослідники також зауважили, що рівень біомаркерів вони оцінювали лише на початку дослідження і що деякі випадки ФП, можливо, не були виявлені з огляду на відсутність систематичного скринінгу серед учасників дослідження.

Крім того, Вонг і Конен зазначили, що «дослідження не повідомляло про абсолютні ризики ФП, пов'язані з низьким рівнем споживання алкоголю. Це важливе питання слід мати на увазі тоді, коли ми розглядаємо потенційно корисний вплив помірного споживання алкоголю на ризик інших серцево-судинних наслідків».

«Вплив алкоголю на електрофізіологію передсердь, ймовірно, залежить від багатьох факторів, включаючи зміни реполяризації передсердь, тонус блукаючого органа та прямі пошкодження міокарда і фіброз. Потрібно проводити додаткові дослідження, які б дозволили вивчити вплив алкоголю на електрофізіологію передсердь на основі цих потенційних шляхів», — зазначили редактори.

Поєднання прийому статинів, метформіну та фізичних вправ зменшує ризик серцево-судинних захворювань та побічні ефекти статинів

Reference: Haxhi J., Thompson P.D. Rationale for the use of metformin and exercise to counteract statin-associated side effects. Int. J. Clin. Pract. 2020 Dec 5. e13900. doi: 10.1111/ijcp.13900. Epub ahead of print. PMID: 33277775

Вступ. Статини — це найбільш поширені препарати для зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності. Зазвичай статини добре переносяться, але мають дві основні проблеми щодо безпеки: пов'язані зі статинами м'язові симптоми (ПСМС) та вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу (ВЦД).

Методи. Виконували пошук у PubMed з використанням таких ключових слів: «статини», «статин-асоційовані м'язові симптоми», «статинова міалгія», «статин-асоційований діабет», «метформін та статини», «фізичні вправи та статини».

Результати. Пошкодження мітохондрій і атрофія м'язів, ймовірно, є центральними механізмами, що викликають ПСМС, тоді як зменшення транспорту глюкози, окиснення жирних кислот та секреція інсуліну, швидше за все, залучені до розвитку ВЦД. Метформін і фізичні вправи відкривають багато шляхів, що потенційно можуть протиставити ПСМС та ВЦД. Клінічні дані також підтвердили, що поєднання прийому статинів із метформіном та фізичними вправами може бути корисним.

Висновок. Ця комбінація здається привабливою як з клінічної, так і з економічної точки зору, оскільки всі три методи лікування є економічно вигідними, а їх поєднання може призвести до профілактики діабету та серцево-судинних захворювань.

Обговорення. Завдання авторів полягало у тому, аби вирішити питання, як знизити ризик серцево-судинних захворювань на основі фактичних даних на первинному етапі надання медичної допомоги. Двома найбільш поширеними побічними ефектами статинів є ПСМС (пов'язані зі статинами м'язові симптоми) та ВЦД (вперше виявлений цукровий діабет). У даному огляді літератури автори досліджували дві відносно прості стратегії зменшення ризику як ПСМС, так і ВЦД. Основними механізмами ПСМС є пошкодження мітохондрій і атрофія м'язів; за ВЦД відповідає зниження транспорту глюкози, окиснення жирних кислот і секреція інсуліну. Було показано, що як метформін, так і фізичні вправи врівноважують численні шкідливі метаболічні процеси та проміжні метаболіти, пов'язані з інгібуванням ГМГ-КоА. Переваги фізичних вправ і метформіну в поєднанні зі статинами підтверджуються клінічним досвідом. Окрім складних метаболічних ефектів як для фізичних вправ, так і для

метформіну було доведено зниження ризику серцево-судинних захворювань та розвитку діабету незалежно від статинів. Поєднання цих трьох способів лікування здається найбільш оптимальним. Незважаючи на теоретичне обґрунтування та клінічне покращення, що було продемонстровано в обсерваційних дослідженнях, перспективні рандомізовані контрольовані дослідження є обов'язковими для надання доказів для майбутніх рекомендацій і настанов. Це потенційно приваблива, клінічно й економічно ефективна стратегія для запобігання розвитку діабету та серцево-судинних захворювань у осіб з високим ризиком таких ускладнень.

Ефективність і безпека терапії статинами в дітей

Reference: Kavey R.W., Manlhiot C., Runeckles K. et al. Effectiveness and Safety of Statin Therapy in Children: A Real-World Clinical Practice Experience. *CJC Open*. 2020 Jun 6. 2(6). 473-482. doi: 10.1016/j.cjco.2020.06.002. PMID: 33305206; PMCID: PMC7710927

Передумови. Про досвід використання статинів для лікування гіперхолестеринемії в дітей переважно повідомляється за результатами короткочасних клінічних випробувань. У цьому дослідженні автори оцінили ефективність і безпеку лікування статинами у клінічній педіатричній практиці.

Методи. Вивчалися медичні записи всіх пацієнтів, які починали прийом статинів у віці < 18 років і продовжували приймати статини протягом > 6 місяців у 5 дитячих клініках при лікуванні дисліпідемії. Автори оцінювали всю важливу інформацію на початку дослідження та усі значущі клінічні дані після початку терапії статинами, включаючи рівні ліпідів, співвідношення «препарат/доза статину», оцінку безпеки (антропометрія, печінкові ферменти, рівень креатинінази) та симптоми. Проводили аналіз динаміки ліпідів крові на фоні терапії статинами, що оцінювали як зміну рівня щодо початкового рівня до 6 ± 3 місяців та від 6 ± 3 місяців до останнього дня спостереження, розрахунок виконували за допомогою моделі змішаних ефектів з використанням фрагментарно-лінійних сплайнів для опису тимчасових змін, з урахуванням повторних вимірів, статі та віку.

Результати. Були включені 289 пацієнтів із середнім рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $5,3$ ммоль/л (інтерквартильний діапазон (ІКД) $4,5$ – $6,5$) та середнім віком $12,4 \pm 2,9$ року на початку прийому статинів. Середня тривалість терапії становила $2,7$ року (ІКД $1,6$ – $4,5$), причому 95% пацієнтів продовжували прийом статинів під час останнього візиту. Зафіксовано значне зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїдів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) від вихідного рівня через

6 ± 3 місяці ($P < 0,001$) та від 6 ± 3 місяці до останнього дня спостереження ($P < 0,001$). Рівні тригліцеридів та ЛПВЩ залишалися незмінними, але відношення тригліцеридів до ЛПВЩ достовірно знизилася пізніше. Остаточний аналіз показав, що в середньому рівень ЛПНЩ знизився на $3,4$ ммоль/л (ІКД $2,8$ – $4,2$). Жоден пацієнт не припинив прийом статинів через побічні реакції або симптоми.

Висновки. У реальній клінічній практиці проміжне за тривалістю лікування статинами є ефективним і безпечним у дітей та підлітків зі значним підвищенням рівня ЛПНЩ.

Не очікуйте користі для серцево-судинної системи від вітамінів або біодобавок кальцію (за одним винятком)

Reference: Jenkins D.J.A. et al. Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.619

Дослідники повідомили: за результатами їх нового дослідження, отримані докази того, що немає жодних переваг для серцево-судинної системи від прийому дієтичних добавок, окрім вітамінів групи В. «Згідно з висновками метааналізу, у який включили дані 156 рандомізованих контрольованих досліджень та метааналізів полівітамінів, вітаміну D, кальцію або вітаміну С, не спостерігалася жодного впливу на серцево-судинні наслідки та рівні смертності», — повідомила дослідницька група, яку очолив доктор медицини Девід Дженкінс, Університет Торонто в Онтаріо.

«Були виявлені лише докази середньої якості щодо взаємозв'язку прийому фолієвої кислоти (вітамін B₉; RR 0,79, 95% ДІ 0,69–0,92) та вітамінів групи В (RR 0,90, 95% ДІ 0,81–1,00) зі зниженням ризику інсульту», — повідомили Дженкінс та його колеги в журналі Американського коледжу кардіологів (JACC).

«За останні 2 роки не знайшлося досліджень, достатніх за обсягом та послідовністю, які б дозволили змінити поради, надані USPSTF (US Preventive Services Task Force) 7 років тому, що продемонстрували загальну відсутність впливу вітамінів і мінералів на зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) або загальної смертності, за винятком фолієвої кислоти та вітамінів групи В, що знижували ризик інсульту», — зазначили автори.

Дослідники також попередили, що ніацин (вітамін B₃) був пов'язаний зі збільшенням смертності від усіх причин (RR 1,10, 95% ДІ 1,00–1,20), якщо його приймали на фоні терапії статинами. Вони також зазначили, що були додані дані нових 35 наукових публікацій на цю тему, які з'явилися з моменту їх останнього огляду літератури щодо користі дієтичних добавок у 2018 році.

Згідно з отриманими новими даними, такий самий висновок можна зробити і для харчових добавок вітаміну D: ці добавки «не дають користі здоров'ю серцево-судинної системи в цілому, а тому їх не слід вживати з цією метою», заявили члени іншої групи, яку очолив Ерін Мічос, доктор медицини, професор у Школі медицини Джона Хопкінса в Балтиморі. «Маятник колихнувся в інший бік, а тому ажіотаж щодо вітаміну D як панацеї від багатьох захворювань, включаючи ССЗ, закінчився. Навіть користь від додаткового прийому вітаміну D для здоров'я кісток здається завищеною в загальній популяції», — зазначили Мічос та співавтори.

Вони провели окремий огляд даних літератури про дієтичні добавки, який також був опублікований в JACC, та виявили, що добавки кальцію потенційно можуть завдати шкоди, а також дійшли висновку, що вітамін D не дає користі для здоров'я серцево-судинної системи. Команда зазначила, що, якщо проаналізувати сукупність обсерваційних та рандомізованих досліджень, таких як ViDA та більш досконале дослідження VITAL, виявиться, що ці дві добавки, які часто приймають разом для покращення стану кісток, не мали жодної користі для серця.

Однак, як визначила команда Мічоса, те, чи допомагає біологічна добавка вітаміну D знизи-

ти ризик раку, захворюваність на COVID-19 або чи є вона корисною для пацієнтів з дефіцитом вітаміну D, залишається невідомим. Жодне дослідження біологічних добавок кальцію не було визначено як дослідження серцево-судинних наслідків. Проте, оскільки деякі дані свідчать про негативний вплив на здоров'я серцево-судинної системи на фоні прийому біологічних добавок кальцію, група запропонувала «застосовувати їх обережно, рекомендувати прагнути споживати кальцій переважно з харчових джерел». Дженкінс та його колеги також підкреслили, що люди переважно отримують необхідні поживні речовини з харчових продуктів, зазначивши: «За відсутності дуже чітко встановленої користі від прийому біологічних речовин та мікроелементів та через перестороги стосовно того, що надмірне споживання деяких мікроелементів може мати небажані наслідки, скоріше за все, було б правильним сказати, що можна досягти більш певної переваги для серцево-судинної системи шляхом зміни раціону харчування, який передбачає перехід до більш дієтичного харчування на рослинній основі, як це пропонується зараз на міжнародному рівні».

Підготувала О. Торбас ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:

+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Кардіологія		
K01076	Артериальная гипертензия / П.Х. Джанашия. — 168 с.	76,00
K01077	Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. — 296 с.	110,00
K01243	Артериальная гипертензия. Рекомендации 2014 року / Сиренко Ю.М.	50,00
K01083	Артериальная гипертензия / Г. Биверс, Г. Лип, Э.О'Брайен. — 176 с.	149,00
K01053	Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. — 864 с.	438,00
K01148	Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. — 384 с.	160,00
K01012	Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты / Б.М. Липовецкий.	62,00
K01168	Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Аронов Д.М., Лупанов В.П. — 248 с.	106,00
K01166	Аускультация сердца / А.И. Дядык, Л.С. Холопов. — 80 с.	60,00
K01266	Биологические ритмы в кардиологии / Барабаш О.Л., Фомина Н.В. — 142 с.	76,00
K01217	Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є.П.Свищенко, Л.В.Безродна. — 72 с.	50,00
K01218	Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / Е.П.Свищенко, Л.В.Безродная. — 72 с.	50,00
K01022	Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / В.И. Шумаков. — 160 с.	301,00
K01127	Выход из тупика. Ошибки медицины исправляет физиология (5-е изд., исправ. и доп.) / Ю.Н. Мишустин. — 80 с.	50,00
K01192	Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко.	100,00
K01103	Гипертензия под контролем. — 144 с.	25,00
K01160	Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. — 288 с.	100,00
K01110	Гострый коронарный синдром. Диагностичні заходи та алгоритми лікування (2-ге видання) / В.З. Нетяженко. — 194 с.	60,00
K01208	Диагностика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений / Прохорова И.В., Марков В.А. — 204 с.	327,00
K01264	Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик / Катеренчук І.П., Циганенко І.В. — 256 с.	180,00
K01157	Ехокардіографія у хворих на серцеву недостатність / М.М. Долженко, С.В. Поташев. — 160 с.	380,00
K01219	Избранные вопросы амбулаторной кардиологии (2-е изд.) / С.И. Корниенко. — 124 с.	68,00
K01121	Избранные вопросы амбулаторной кардиологии / С.И. Корниенко. — 84 с.	50,00
K01079	Инфаркт миокарда (патофизиологические и клинические аспекты) / А.М. Шилов. — 164 с.	215,00
K01181	Инфаркт миокарда: руководство / Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. — 240 с.	149,00
K01244	Инфекционный эндокардит / Дядык А.И., Багрий А.Э., Дядык Е.А. — 168 с.	380,00
K01016	Инфекционный эндокардит. Учебное пособие. — 128 с.	50,00
K01206	Исследование артериального пульса: учебно-методическое пособие для студентов / Сост. Ю.В.Ослопов, О.В.Богоявленская. — 24 с.	50,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: www.bookvamed.com.ua**



*«Аксімед»
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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}



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.

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 β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального 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, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях 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 КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

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

MERCK

 **acino**
Швейцарські стандарти якості