СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

Том 14, № 2, 2021

Том 14, № 2, 2021

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

АТТЕНТО®
Олмесартан+Амлодипін
КРАЩА
фіксована комбінація[1, 2]:
Ефективне зниження АТ[3, 4]
Кардіо- та ангіопротективний ефект[5]
(регрес об'єму атеросклеротичної бляшки та судинної гіпертрофії)

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.
2. Bryan Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management European Heart Journal (2018) 00, 1–98.
3. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
4. Chrysant SG et al. Clin Ther.2008 Apr;30 (4):587-604.
5. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:513-7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10

Склад. Аттенто® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); Аттенто 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Есенціальна гіпертензія. Препарат Аттенто® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном 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 і обструкція жовчних шляхів.

Через наявність у складі препарату амлодипіну Аттенто® також протипоказаний пацієнтам, у яких:
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад, при стенозі аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування Аттенто® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Аттенто®, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %), запаморочення (4,5 %) та інші.

Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза препарату Аттенто® 1 таблетка на добу. Аттенто® 20/5 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на монотерапію олмесартану медоксомілом в дозі 20 мг або амлодипіном в дозі 5 мг. Аттенто® 40/10 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на Аттенто® 20/5. До призначення комбінованого препарату з фіксованими дозами активних компонентів рекомендується попередній підбір доз цих компонентів як монопрепаратів. При необхідності можлива пряма заміна монопрепаратів на комбінований препарат.

Виробники. ДАЇЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88. факс: (044) 494-33-89.

UA_ATT_03-2021_V1_ press.
Затверджено до друку 31.03.2021

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату: Аттенто 20/5, Аттенто 40/10 № 673 від 18.03.2020. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02

BERLIN-CHEMIE MENARINI

ZASLAVSKY® Publishing house
www.mif-ua.com

Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення[1]

Дименгідринат + цинаризин

№1 У НІМЕЧЧИНІ[2]

ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення[4]

- *Швидка дія*[4,5,*]
- **№1** *у Німеччині*[2]
- *Ефективніший за бетагістин та інші препарати*[4]
- *Добре переноситься*[3,4]

По

1 табл.

3 рази на день[1]

* 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 євро у Німеччині. IMS data MAT/06/2017
3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov: 18 (5): 355-368.
4. Trinus 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 АТС 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 Арцнаймиттель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрасе 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

DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.2.2021.231850

Шановні читачі!

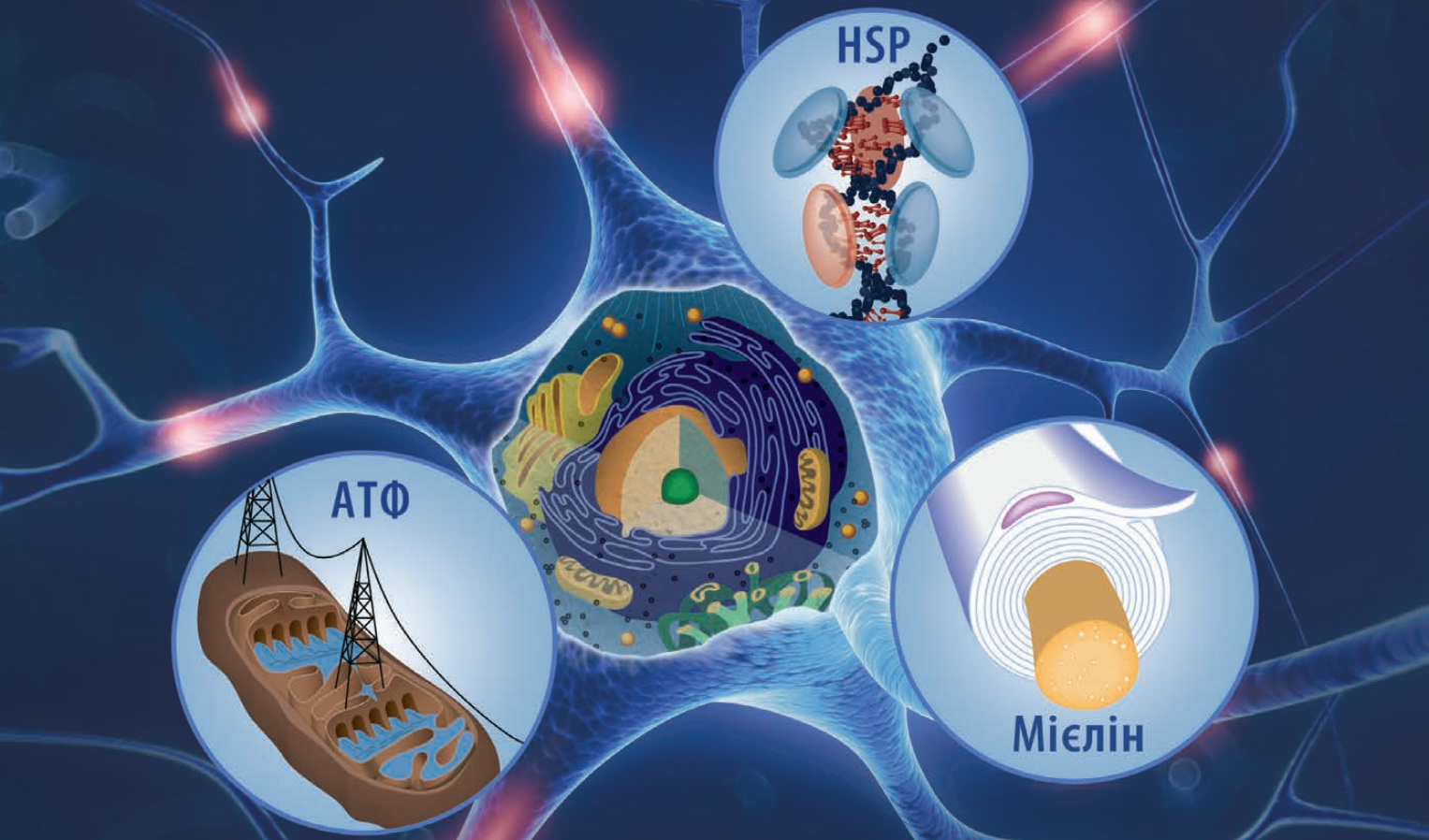
Не хотілося б бути песимістом, але зрозуміло, що вакцинація провалена, і усі з надією очікують природного колективного імунітету. Ми свідки, як наше суспільство та наша влада вже більше року демонструють, що їм не цікаві проблеми медичної галузі, а сама галузь взагалі не потрібна. Можна змінювати керівників, не поцікавившись думкою професіоналів, базікати про позитивні наслідки реформи, що не відбулася, брехати про значне підвищення оплати праці медпрацівників тощо. На жаль, цього не змінити такими простими кроками, необхідні системні зміни, але основне, що стало зрозуміло, це те, що нам усім так і треба: і суспільству, і медикам. Суспільство хоче хорошу медицину, але не розуміє, що це коштує більше, ніж оборона та силова безпека. Медичні працівники розрізнені, профспілка — тупа проформа, вигідна головним лікарям та «червоним директорам», професійні асоціації взагалі не тим займаються. Ми немов повернулися в часи СРСР, коли вважали так: «Вони думають, що нам платять, то нехай вважають, що ми працюємо». Десятки тисяч лікарів і медичних сестер, які виїхали на роботу за спеціальністю за кордон, — це тільки початок. Ще стільки ж взагалі пішли з медицини: люди йдуть туди, де вигідніше. Через 3–4 роки до фахівців, які залишаться, будуть черги страждаючих на 10–12 місяців уперед, і тоді хтось, можливо, спробує щось змінити. Хоча, як ви бачите, пандемія нікого нічого не навчила, а сумніви щодо можливості дати шанс суспільству змінитися є дуже високими. Я вірю, що ще 3–4 роки — і все може змінитися, але, можливо, я дуже в це вірю: хочеться залишатися оптимістом — contra spem spero!

Тим не менше життя продовжується, і наші редакційні пріоритети залишаються незмінно високими: продовжуємо, незважаючи на усі негаразди, нести знання та ділитися кращим досвідом професіоналів у нашій сфері. 17 травня — Всесвітній день артеріальної гіпертензії. До нього ми випускаємо цей номер, проводимо щорічну конференцію «Міжнародний досвід у діагностиці і лікуванні артеріальної гіпертензії» за участю провідних фахівців із Європи та США. Думаю, що в наступних номерах спробуємо надрукувати звіт про неї та основні матеріали. Крім цього, ми започаткували серію вебінарів та он-лайн конференцій за підтримки Видавничого дому «Заславський». Дивіться, слухайте, беріть участь. Як завжди, чекаємо від вас конструктивних зауважень, випадків із вашого досвіду, статей та оглядів. Про матеріали номера краще розкаже сторінка зі змістом. Бажаю вам цікавого читання, здоров'я та успіхів у вашій нелегкій роботі.

З найкращими побажаннями,
Юрій СІРЕНКО

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) Nitrozine Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.
*** В.И.Черний 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 змбріонів 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 енергопродукуючої та білоксинтезуючої 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 нейроцитах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейроцитів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадково детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** ***Захворювання, які характеризуються порушенням функції 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 слабоумстві 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 паралічі з психомовною 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 цефалгіях, млявих паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. ***В офтальмологічній практиці*** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія 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 перибульбарно, 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

Реєстраційне посвідчення № UA/7516/01/01 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, № 2, 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

mif-ua.com

ZASLAVSKY® Publishing house

journals.uran.ua

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Том 14, № 2, 2021

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

Передплатний індекс 99320

ZASLAVSKY® Publishing house

Засновник та видавець
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко 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 та англійською мовами

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

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,23
Тираж 20 000 прим. Зам. 2021-ag-76.

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 «Ландпресс»
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. (Тоуб Ш.)
(Онтаріо, Канада)
Viigimaa M. (Віїгіма 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

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Звернення головного редактора 1

ОГЛЯД

Трипілка С. А., Єгудіна Є.Д.
Ураження ендокарда як дебют системного червоного вовчака, власне спостереження й огляд літератури 8

ЛЕКЦІЯ

Сіренко Ю.М.
Роль діуретиків у лікуванні АГ: фокус на хлорталідон (лекція) 15

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М. від імені дослідників ОЗІРКА
Субаналіз дослідження ОЗІРКА: ефективність препарату Озалекс (розувастатин) у пацієнтів із цукровим діабетом 35

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Крушинська Н.А., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф., Граніч В.М., Поліщук С.А., Сидоренко П.І., Пономарева Г.В.
Артеріальна жорсткість та синдром обструктивного апное сну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах 44

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Jones D.W., Whelton P.K., Allen N., Clark D. III, Gidding S.S., Muntner P., Nesbitt S., Mitchell N.S., Townsend R., Falkner B.
Лікування гіпертензії 1-ї стадії у дорослих з низьким 10-річним ризиком серцево-судинних захворювань: заповнення прогалин у рекомендаціях. Наукове твердження Американської асоціації серця 57

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

REVIEW

S.A. Trypilka, Ye.D. Yehudina
Endocardial involvement as the onset of systemic lupus erythematosus: own observation and literature review 8

LECTURE

Yu.M. Sirenko
The role of diuretics in the treatment of hypertension: a focus on chlorthalidone (lecture) 15

CLINICIAL RESEARCHES

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, on behalf of the OZIRKA investigators
Subanalysis of the OZIRKA study: efficacy of Ozalex (rosuvastatin) in patients with diabetes mellitus 35

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, N.A. Krushynska, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak, V.M. Granich, S.A. Polishchuk, P.I. Sidorenko, G.V. Ponomareva
Arterial stiffness and obstructive sleep apnea in patients with arterial hypertension and continuous positive airway pressure therapy 44

TO HELP CLINICIANS

D.W. Jones, P.K. Whelton, N. Allen, D. Clark III, S.S. Gidding, P. Muntner, S. Nesbitt, N.S. Mitchell, R. Townsend, B. Falkner
Management of stage 1 hypertension in adults with a low 10-year risk for cardiovascular disease: filling a guidance gap. A scientific statement from the American Heart Association 57

Сіренко Ю.М., Міщенко Л.А., Радченко Г.Д., Купчинська О.Г., Рековець О.Л.

Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування — 2020. Стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією 67

Yu.M. Sirenko, L.A. Mishchenko, G.D. Radchenko, O.G. Kupchynska, O.L. Rekovets

Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment — 2020. Standards of medical care provision for patients with hypertension 67

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Взаємозв'язок споживання риби з ризиком серцево-судинних захворювань та смерті в осіб із серцево-судинними захворюваннями або без них у 58 країнах світу 83

Дапагліфлозин знижує середньодобовий центральний АТ та швидкість поширення пульсової хвилі в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу 83

Ефективність антигіпертензивної терапії та високоінтенсивних інтервальних тренувань в осіб з АГ і метаболічним синдромом 84

Артеріальна гіпертензія та морфологічні порушення камер серця 84

Статини у пацієнтів похилого віку після ішемічного інсульту — що можна очікувати? 85

Вірусні інфекції та статини: вплив на виживання 85

Спільна оплата препаратів та прихильність до статинів 86

Різний вплив артеріального тиску на появу фібриляції передсердь у жінок у пре- та постменопаузальному періоді 86

Чи викликають β-блокатори депресію? 86

Ризик прогресування до цукрового діабету у людей похилого віку із переддіабетом 87

Вплив інтенсивного контролю артеріального тиску на жорсткість аорти в дослідженні SPRINT-HEART 88

Поздовжні зміни вхідного імпедансу, швидкості імпульсної хвилі та відбиття хвилі в популяції осіб середнього віку 88

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Associations of fish consumption with risk of cardiovascular disease and mortality among individuals with or without vascular disease from 58 countries 83

Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes 83

Effects of antihypertensive medication and high-intensity interval training in hypertensive metabolic syndrome individuals 84

Arterial hypertension and morphologic abnormalities of cardiac chambers 84

Statins in the elderly patients after ischemic stroke — what to expect? 85

Viral infections and statins: effects on survival 85

Co-payment and adherence to statins 86

Different influence of blood pressure on new-onset atrial fibrillation in pre- and postmenopausal women 86

Do β-blockers cause depression? 86

Risk of progression to diabetes mellitus in the elderly with pre-diabetes 87

Effect of intensive blood pressure control on aortic stiffness in the SPRINT-HEART 88

Longitudinal changes of input impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in a middle-aged population 88

Інформація про рецептурний лікарський засіб
для спеціалістів в галузі охорони здоров'я

Зокардіс® плюс

Зофеноприл з гідрохлоротіазидом

Комбінована терапія для пацієнтів:

- з недостатнім контролем артеріального тиску (АТ) на монотерапії[1]
- з високим серцево-судинним ризиком, що вимагають більш швидкого та інтенсивного зниження АТ[1]

1.Omboni S. et al. Zofenopril plus hydrochlorothiazide fixed combination in the treatment of hypertension and associated clinical conditions. Cardiovasc Ther. 2009; 27(4):275-88

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЗОКАРДІС® ПЛЮС 30/12,5

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 30 мг, еквівалентного зофеноприлу 28,7 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг. ***Показання.*** Есенціальна гіпертензія легкого та помірного ступеня тяжкості. Цей комбінований лікарський засіб показаний хворим з недостатньою реакцією на монотерапію зофеноприлом. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до зофеноприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ, гідрохлоротіазиду або до інших похідних сульфонамідів або до допоміжних речовин препарату. Ангіоневротичний набряк, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібітором АПФ, спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк в анамнезі. Вагітність. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок та інші. ***Спосіб застосування та дози.*** Препарат Зокардіс® плюс 30/12,5 застосовувати 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. ***Побічні реакції.*** Часто (≥ 1/100 - <1/10) – запаморочення, головний біль, кашель, нудота, блювання, втомлюваність. Побічні реакції, які зустрічаються іноді: ≥ 1/1000, ≤1/100; рідко: ≥1/10000, ≤1/1000; і дуже рідко: ≤1/10000, наведені в інструкції.

Виробники. Менаріні – Фон Хейден ГмбХ. ***Місцезнаходження.*** Лейпцігер Штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. ***Місцезнаходження.*** Віа Кампо ді Піле - 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Зокардіс® плюс, що затверджена наказом МОЗ України № 1716 від 22.12.2017 зі змінами від 30.11.2020, наказ МОЗ України № 2759, Р.П. № UA/6736/01/01.

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494 33 88, **факс:** (044) 494 33 89

UA_Zol_01_2021_V1_Advert.
Останнє оновлення 01.04.2021

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

УДК 616.5-002.525.2-053.2 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.2.2021.231851

Трипілка С. А.[1], Єгудіна Є.Д.[2]
[1]Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна
[2]Інститут ревматології, м. Київ, Україна

Ураження ендокарда як дебют системного червоного вовчака, власне спостереження й огляд літератури

Резюме. *Системний червоний вовчак (СЧВ) — хронічне автоімунне захворювання, що характеризується запаленням і пошкодженням багатьох систем органів. Залучення серця при СЧВ — одне з багатьох можливих проявів цього поліморфного захворювання і спостерігається у більше ніж 50 % таких пацієнтів, зачіпаючи всі структурні компоненти серця. Ураження ендокарда при СЧВ є досить рідкісним, але водночас складним клінічним проявом для правильної інтерпретації його нозологічної приналежності. Це пов'язано, з одного боку, з нетиповістю цього ураження в межах СЧВ, коли пацієнти звертаються до кардіологів, терапевтів, кардіохірургів, отримуючи тільки симптоматичну, як в нашому клінічному випадку, допомогу. З іншого боку, використовуючи нові класифікаційні критерії СЧВ, можна з великою часткою визначеності верифікувати цю патологію і почати адекватну базисну терапію, здатну привести до стійкої клініко-лабораторної ремісії і запобігти залученню в процес інших органів і систем. У нашій роботі подано клінічне спостереження дебюту СЧВ з ураження клапанів, пізньої діагностики та нозологічної верифікації вовчакового ендокардиту (ендокардиту Лібмана — Сакса). Проведено огляд літератури з ведення пацієнтів із небактеріальним тромботичним ендокардитом (НБТЕ), обумовленим формуванням стерильних вегетацій на серцевих клапанах без будь-яких ознак інфекції у зв'язку з пошкодженням ендотелію в умовах гіперкоагуляції. Найчастіші причини НБТЕ — СЧВ, антифосфоліпідний синдром та злоякісні новоутворення. Перебіг НБТЕ зазвичай безсимптомний, і цей стан часто є випадковою знахідкою при обстеженні або при розтині. Вегетації частіше локалізовані на клапанах лівих відділів серця (мітральний і рідше аортальний), але можуть бути вражені й інші клапани. Типові клінічні прояви обумовлені емболією. Лікування таких пацієнтів засноване на застосуванні антикоагулянтної терапії і лікуванні основного захворювання, хоча проспективних досліджень не проводилося.*

Ключові слова: *системний червоний вовчак; ендокардит Лібмана — Сакса; небактеріальний тромботичний ендокардит; діагностика; лікування; огляд*

Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — хронічне автоімунне захворювання, що характеризується запаленням і пошкодженням багатьох систем органів. Залучення серця при СЧВ — одне з багатьох можливих проявів цього поліморфного захворювання і спостерігається у більше ніж 50 % таких пацієнтів, зачіпаючи всі структурні компоненти серця [1].

Серцево-судинні хвороби — основна причина захворюваності та смертності пацієнтів із СЧВ. Найпоширенішими є ішемічна хвороба серця (12,0–90,0 %), ураження міокарда (40,0–60,0 %) і перикарда (25,0–50,0 %), серцева недостатність (5,0–31,0 %), вади клапанів серця (13,0–65,0 %) і порушення провідності (3,0–16,0 %) [1]. За оцінками, 50 % пацієнтів із СЧВ мають серцеві аномалії, в

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

Для кореспонденції: Єгудіна Єлизавета Давидівна, доктор медичних наук, професор, керівник освітнього центру, Клініка сучасної ревматології, Дніпровська набережна, 25, м. Київ, 49000, Україна; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; контактний тел. +38(099)0595475.
For correspondence: Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovska embankment, 25, Kyiv, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +38(099)0595475.
Full list of authors information is available at the end of the article.

основному безсимптомні, що виявляються при обстеженні за допомогою високочутливих методів візуалізації [2]. Автоімунна активність СЧВ може викликати запальне ураження епікарда, ендокарда або перикарда (найчастіше) зі спектром клінічних проявів від безсимптомних до появи гострої лівошлуночкової недостатності, що вимагає гемодинамічної підтримки. Виявлення субклінічного ураження серця важливо для зупинки циклу пошкодження міокарда і запобігання прогресуванню серцевих захворювань [3].

Незважаючи на цю важливість, у класифікаційних критеріях СЧВ SLICC і ACR/EULAR не подані «кардіологічні» критерії, що підкреслює необхідність клінічної настороженості лікаря.

Крім того, в реальній клінічній практиці ураження серця стає на другий план після ураження нирок, суглобів і шкіри. Це багато в чому обумовлено тим, що саме ураження нирок з огляду на його високу частоту здебільшого визначає прогноз і тяжкість захворювання.

У нашій роботі ми ділимся своїм клінічним спостереженням дебюту СЧВ з ураження клапанів, випадком пізньої діагностики та нозологічної верифікації вовчакового ендокардиту (ендокардиту Лібмана — Сакса, ЕЛС).

Клінічний випадок

Пацієнтка, 29 років, звернулася до ревматолога в жовтні 2019 року зі скаргами на болі у великих суглобах, епізоди підвищення температури до 37,2 °С, стомлюваність, слабкість. З анамнезу відомо, що вважає себе хворою з травня 2019 р., коли через тиждень після перенесеної ангіни з'явилися епізоди підвищення температури до 38,4 °С, болі у великих суглобах з наявністю ранкової скутості понад 30 хвилин, з приводу чого самостійно приймала парацетамол із короткочасним позитивним ефектом, за медичною допомогою не зверталася. Однак продовжувала наростати слабкість, і в червні пацієнтка самостійно провела серію загальних аналізів крові, в яких виявлено значне збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — 60–69–61 мм/год і анемію з концентрацією гемоглобіну (Hb) — 90–81–79 г/л. Була госпіталізована в терапевтичне відділення з діагнозом «лихоманка неясного генезу», було призначено антибактеріальне лікування (левофлоксацин і меронем). Ефекту від лікування не було, зберігалися всі вищевказані симптоми, і пацієнтці в межах діагностичного пошуку була проведена стернальна пункція для виключення системного захворювання крові. Патологічних змін виявлено не було. У липні 2019 р. у хворої розвивається епізод парестезії правої верхньої кінцівки та порушення мовлення, проводиться комп'ютерна томографія (КТ) голови — патології не виявлено. КТ органів грудної, черевної порожнин та малого таза — лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, гідроперикард і кардіомегалія.

Визначення нозологічної приналежності вищевказаних змін на той момент не проводиться, але пацієнтці призначається 32 мг метилпреднізолону (МПЗ) з позитивним ефектом у вигляді нормалізації температури, значного зменшення болю і скутості в суглобах, поліпшення загального самопочуття. Слід зазначити, що з анамнезу було відомо, що у віці одного року у пацієнтки виявлено вроджену ваду серця — підклапанний аортальний стеноз, який суб'єктивно пацієнтку не турбував, якості життя порушено не було і за медичною допомогою пацієнтка не зверталася. Вагітностей і пологів не було. З огляду на наявність гідроперикарда і кардіомегалії для уточнення діагнозу у вересні 2019 р. пацієнтка госпіталізована в кардіологічне відділення, де при проведенні ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) виявлено вегетації на аортальному клапані. Був запідозрений інфекційний ендокардит, і 11.09.2019 р. хвора переведена в Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова, де їй виконано протезування аортального клапана з імплантацією штучного протеза ON X 23 і висіченням субаортальної діафрагми. Привернув увагу патогістологічний висновок дослідження операційного матеріалу про відсутність інфекційних змін клапанів серця, у зв'язку з чим постало питання про генез ендокардиту.

01.10.2019 р. пацієнтка була переведена на реабілітаційне лікування в кардіологічне відділення 8-ї міської лікарні м. Харкова з діагнозом «оперована вроджена вада серця: субаортальний стеноз, комбінований аортальний порок з переважанням недостатності IV ст., протезування аортального клапана (13.09.2019 р.), хронічний неуточнений ексудативний міоперикардит, двобічний плеврит, тяжкий перебіг, суправентрикулярна шлуночкова екстрасистолія СН IIA зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка III функціонального класу за NYHA». На момент переведення хвора продовжувала прийом МПЗ 24 мг на добу. З огляду на тривалість перебування на лікарняному листі та необхідність вирішення експертних питань вона була спрямована на лікарсько-контрольну комісію в обласну клінічну лікарню, де проконсультована ревматологом.

При огляді: стан задовільний, свідомість ясна. Активна. Помірного харчування: індекс маси тіла = = 24,0 кг/м^2. Шкірні покриви звичайного забарвлення. Периферійні лімфовузли доступні пальпації, не збільшені. Аускультація легень — над усією поверхнею перкуторно визначається ясний легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання, хрипи не вислуховуються. Частота дихання — 18 на хвилину. Аускультація серця — «мелодія протезованого клапана», діяльність ритмічна, короткий систолічний шум у всій передсерцевій ділянці. Артеріальний тиск на правій і лівій руках — 115/70 мм рт.ст., пульс — 72 удари на хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Язик вологий, чистий.

Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка, селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення без особливостей. Набряків на нижніх кінцівках немає.

Дані лабораторних досліджень у динаміці наведено в табл. 1–3.

Хворій тричі було проведено дослідження на антинуклеарні антитіла (АНА) методом непрямої імунофлюоресценції Нер-2, результат — 1 : 160, виявлено двічі позитивні антитіла до двоспіральної ДНК (дсДНК) — 14 МО/мл, позитивні антитіла до хроматину й антитіла до рибосомального протеїну, антифосфоліпідних антитіл не виявлено. Пацієнтку обстежено на гепатити В і С — результат негативний. Добова протеїнурія — 0,5 г/л.

Проаналізувавши цю інформацію, дебют захворювання з підвищення температури, наявність анемічного синдрому, епізоду парестезії і порушення мовлення, суглобового синдрому, полісерозиту, ендокардиту неінфекційного генезу (згідно з висновком кардіохірургів), відсутність ефекту від антибактеріальної терапії, але водночас наявність драматичної позитивної відповіді на терапію глюкокортикоїдами, наявність вхідного критерію для

Таблиця 1. Клінічний аналіз крові пацієнтки в динаміці

Дата	Еритроцити, $\times 10^{12}$/л	Гемоглобін, г/л	Лейкоцити, $\times 10^{9}$/л	Тромбоцити, $\times 10^{9}$/л	П/я нейтрофіли, %	С/я нейтрофіли, %	Еозинофіли, %	Базофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
02.10.2019	2,8	77	4	266	1	81	1	0	10	6	52
08.10.2019	2,95	66	4,7	271	2	75	1	0	17	5	60
15.10.2019	2,76	78	3,5	411	1	65	1	0	25	8	68
21.10.2019	2,86	79	5,3	402	1	78	2	0	14	5	60
14.01.2020	4,3	116	8,7	284	1	68	1	0	25	5	28

Примітки: п/я — паличкоядерні; с/я — сегментоядерні.

Таблиця 2. Біохімічний аналіз крові пацієнтки в динаміці

Дата	Загальний білок, г/л	Сечовина, моль/л	Креатинін, мкмоль/л	25(OH)D, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Загальний білірубін, ммоль/л	АЛТ, од/л	АСТ, од/л	Калій, ммоль/л	Натрій, ммоль/л
02.10.2019		10,2	67		5,2	13,5	18,2	25,1	5,2	124,9
08.10.2019		11,8	128							
15.10.2019	67	11,2	126		5,4				4,86	139
21.10.2019		9,8	96	32						
14.01.2020	70	9,2	90		5,3					

Таблиця 3. Клінічний аналіз сечі пацієнтки в динаміці

Дата	Питома вага	Білок, г/л	Реакція	Колір	Каламутність	Лейкоцити у полі зору	Еритроцити у полі зору	Циліндри у полі зору
02.10.2019	1010	0,244	Лужна	Жовтий	Помірна	3–4	1–2	0–1
11.10.2019	1007	0,088	Лужна	Жовтий	Помірна	2–3	0–1	1–2
21.10.2019	1015	0,034	Лужна	Жовтий	Помірна	4–7	0–1	0–1
14.01.2020	1018	0,032	Лужна	Жовтий	Помірна	3–5	0–1	0–1
02.10.2019	1010	0,244	Лужна	Жовтий	Помірна	3–4	1–2	0–1

діагнозу СЧВ — позитивних АНА, у хворої було запідозрено СЧВ.

Використовуючи класифікаційні критерії для діагностики СЧВ EULAR/ACR 2019 [4], ми набрали у цієї пацієнтки 22 бали (лихоманка вище 38 °С — 2 бали, артрит — 6 балів, серозит — 5 балів, лейкопенія — 3 бали, позитивні антитіла до дсДНК — 6 балів), для встановлення діагнозу СЧВ необхідно набрати 10 і більше балів.

Отже, на підставі скарг, анамнезу, огляду, поданих лабораторних та інструментальних методів дослідження цієї пацієнтки було встановлено такий діагноз: системний червоний вовчак, хронічний перебіг, середнього ступеня активності (10 балів за шкалою SLEDAI), комбінований аортальний порок змішаного генезу, стан після протезування аортального клапана (13.09.2019 р.), перикардит, плеврит, поліартралгії, поліміалгії, хронічна хвороба нирок II стадії (швидкість клубочкової фільтрації — 69 мл/хв/1,73 м^2), люпус-нефрит, сечовий синдром, наявність імунологічних феноменів (позитивні АНА, антитіла до дсДНК, антитіла до хроматину, антитіла до рибосомального протеїну).

Рекомендовано пройти лабораторне дообстеження для виключення гемолітичної анемії (проба Кумбса), дослідження білірубіну, лактатдегідрогенази (пацієнтка утрималася з фінансових міркувань).

Вибираючи терапію цій пацієнтці, ми керувалися рекомендаціями EULAR 2019 р. щодо лікування пацієнтів із СЧВ [5]. Як базисний препарат був призначений гідроксихлорохін 200 мг 1 раз/день, продовження прийому МПЗ 24 мг/день з поступовим зниженням дози під контролем активності процесу, прийом препаратів кальцію і вітаміну D, бісфосфонатів і варфарину 2,5 мг/день під контролем міжнародного нормалізованого відношення.

Обговорення

Ендокардит Лібмана — Сакса був уперше описаний у чотирьох пацієнтів в 1924 році Емануелем Лібманом і Бенджаміном Саксом (Нью-Йорк, США). ЕЛС, також званий як небактеріальний тромботичний ендокардит (НБТЕ) або токсичний ендокардит, включає широкий спектр патологічних змін на клапанах, починаючи від дуже дрібних частинок, видимих тільки під мікроскопом, до великих вегетацій на раніше нормальних клапанах серця (найчастіше аортальному і мітральному). Цей термін описує стерильні вегетації на серцевих клапанах без будь-яких ознак інфекції. Первісний розвиток ЕЛС пов'язаний із пошкодженням ендотелію в умовах гіперкоагуляції [6].

Найчастіше ЕЛС трапляється при злоякісних новоутвореннях: поширеність становить 1,25 % у цій групі пацієнтів порівняно з 0,25 % в загальній популяції [7]. Найбільша асоціація виявлена для солідних пухлин, таких як аденокарцинома підшлункової залози, товстої кишки, яєчників, легенів, жовчних шляхів і простати. Для солідних пухлин показник поширеності становить 2,7 % порівняно з 0,47 % при інших злоякісних новоутвореннях [8].

Поширеність НБТЕ так само висока при СЧВ, і якщо за життя НБТЕ виявляється у 6–11 % пацієнтів із СЧВ, то аналіз даних, отриманих при патологоанатомічних розтинах, показав наявність НБТЕ в 50 % випадків СЧВ [9]. Існує значна кореляція між частотою ЕЛС і тривалістю та тяжкістю СЧВ. У пацієнтів із СЧВ спостерігаються прояви основного захворювання, такі як конституціональні симптоми (лихоманка), малярний/дискоїдний висип, артрит/артралгії, виразки в роті, серозит (плеврит, перикардит), ниркові порушення (дифузний гломерулонефрит, вогнищевий сегментарний гломерулонефрит), нейропсихіатричні, гематологічні прояви (панцитопенія) й аномальні імунологічні маркери (ANA, Anti-dsDNA, Anti-Smith)). Для встановлення діагнозу клініцист може використовувати ЕхоКГ, критерії SLICC (не менше чотирьох критеріїв, із них принаймні один клінічний і один імунологічний) або критерії EULAR/ACR (10 балів і вище з однією клінічною ознакою). Є кореляція між ЕЛС і підвищеним ризиком емболічного цереброваскулярного захворювання у пацієнтів із СЧВ.

Так само НБТЕ є частим проявом антифосфоліпідного синдрому (АФС), первинного (ідіопатичного) або вторинного (СЧВ-асоційованого), поширеність НБТЕ при цій патології становить 33 % порівняно з 4 % в контрольній групі [10]. АФС проявляється рецидивуючими викиднями, абортами та/або венозним/артеріальним тромбозом за наявності вовчакового антикоагулянту та/або IgG або IgM до кардіоліпіну та/або бета-2-глікопротеїну. Пацієнти з СЧВ із позитивними антифосфоліпідними антитілами (аФЛ-АТ) мають більш високу поширеність цього захворювання, ніж без них [11]. Метааналіз 23 первинних ехокардіографічних досліджень, в яких брали участь 1656 пацієнтів із СЧВ (668 з і 988 без аФЛ-АТ), і 508 випадків пороків клапанів серця виявив більше ніж 3-кратне значне підвищення ризику ураження клапанів і 3,5-кратне підвищення ризику НБТЕ серед тих, у кого виявлені аФЛ-АТ, порівняно з тими, у кого їх не було. Найвищий ризик виявлений у позитивних щодо вовчакового антикоагулянту пацієнтів (відносний ризик (ВР) — 5,9; 95% довірчий інтервал (ДІ) — 2,9–11,8) [12]. Інший метааналіз 21 дослідження за участю 2163 пацієнтів із СЧВ, з яких 23,3 % мали клапанні ураження, також повідомив про статистичну значущість між позитивністю щодо аФЛ-АТ і ураженнями клапанів (ВР — 1,6; 95% ДІ — 1,1–2,2) [13]. Ураження мітрального клапана були найчастішими, мітральна регургітація становила 19,7 % уражень. Іншими поширеними

ураженнями були пролапс мітрального клапана (9,3 % пацієнтів) і трикуспідальна регургітація (10,9 % пацієнтів) [14].

Патогенез розвитку НБТЕ досі не до кінця зрозумілий. Виявлено, що це захворювання пов'язане з пошкодженням ендотелію циркулюючими цитокінами, такими як TNF (фактор некрозу пухлини) або інтерлейкіну, в пацієнтів у стані гіперкоагуляції, що призводить до відкладення тромбоцитів і запальних молекул в уражених клапанах. Вегетації складаються в основному з імунних комплексів, мононуклеарних клітин, фібрину і тромбоцитів, частіше мають розмір від маленького до середнього (< 10 мм), але іноді можуть бути великими (> 10 мм) [6].

Перебіг НБТЕ часто безсимптомний, і цей стан нерідко є випадковою знахідкою при обстеженні або при розтині. Вегетації частіше локалізовані на клапанах лівих відділів серця (мітральний і рідше аортальний), але можуть бути вражені й інші клапани. Найхарактерніші клінічні прояви обумовлені емболією. Цереброваскулярна емболія може проявлятися ознаками і симптомами інсульту, транзиторної ішемічної атаки, нейрокогнітивної дисфункції і вогнищевих уражень головного мозку [14]. Системна тромбоемболія може маніфестувати емболією периферичних артерій або мезентеріальною ішемією, що виявляється у вигляді сильних болів у животі.

Перед діагностикою ЕЛС слід виключити різні захворювання або патології, що, як відомо, викликають появу вегетацій на серцевих клапанів, до них належать: інфекційний ендокардит, ревматичний порок клапанів, міксома передсердь, дегенеративна хвороба клапанів, синдром холестеринової емболії, фіброеластома. Лабораторні дослідження повинні включати загальний аналіз крові, повну метаболічну панель і посів крові для виключення інфекційного ендокардиту. Обстеження на СЧВ і АФС необхідно, якщо у пацієнта ще не встановлений діагноз.

Хоча трансторакальне ехокардіографічне обстеження у безсимптомних пацієнтів із СЧВ не гарантує виявлення пороку клапана серця, однак у пацієнтів із СЧВ, особливо при високому титрі аФЛ-АТ, повинен бути високий індекс підозри. У таких пацієнтів може бути корисною трансстравохідна ехокардіографія, зокрема, якщо виявлений шум. Аускультація серця повинна виконуватися при регулярних відвідинах із подальшим ЕхоКГ-дослідженням у пацієнтів із шумами [15].

Ведення пацієнтів із НБТЕ зазвичай включає антикоагулянтну терапію та лікування основного захворювання [16]. На відміну від пацієнтів з інфекційним ендокардитом і пацієнтів з гострим ішемічним інсультом пацієнти з НБТЕ і ознаками системної емболії або без них (включаючи ураження центральної нервової системи) повинні отримувати антикоагулянти за відсутності протипоказань [17]. Такий підхід ґрунтується на клінічному досвіді та ретроспективних дослідженнях, а також на відомій високій частоті рецидивуючих і великих емболій у цій популяції пацієнтів [16, 18]. Однак, як і при ішемічному інсульті, є ризик антикоагуляції — геморагічної конверсії емболічних подій. У пацієнтів із НБТЕ перед антикоагулянтною терапією слід проводити комп'ютерну томографію головного мозку, щоб виключити внутрішньочерепний крововилив.

Операція із заміни або відновлення клапана може знадобитися для деяких пацієнтів, у яких розвивається тяжка регургітація на мітральному або аортальному клапані, або у випадках симптоматичних структурних уражень. Показання до операції (видалення вегетації або заміна клапана) такі самі, як і для інфекційного ендокардиту (наприклад, серцева недостатність, гострий розрив клапана); зазначено, що запобігання повторної емболізації є найчастішою причиною хірургічного втручання [13]. На відміну від інфекційного ендокардиту, при якому важливо повне видалення інфікованої тканини, в деяких випадках НБТЕ можливе збереження клапана. Через великий ризик рецидиву в більшості досліджень повідомляється про післяопераційну тривалу антикоагуляцію, коли це можливо, особливо у пацієнтів із системною причиною емболізації (наприклад, АФС) [13]. При розгляді питання про операцію слід зіставити переваги та ризики в контексті очікуваної тривалості життя від основного захворювання.

Лікування пацієнтів із СЧВ і НБТЕ зазвичай включає антикоагулянтну терапію та лікування основного захворювання. Глюкокортикоїдна та/або цитостатична терапія, а також антикоагулянтна терапія, мабуть, не зменшують розмір клапанних уражень, хоча проспективних досліджень не проводилося. Менш ясно, чи слід рекомендувати антикоагулянтну терапію пацієнтам із вегетаціями, асоційованими з аФЛ-АТ [19]. Невідомо, чи покращується НБТЕ при лікуванні раку; вважається, що зв'язок з наслідками основного захворювання відсутний. Отже антикоагулянтну терапію, ймовірно, слід продовжувати незалежно від відповіді на терапію основного захворювання.

Хоча багато пацієнтів можуть отримувати емпіричні антибіотики під час обстеження, але їх прийом не потрібно продовжувати, якщо тільки не буде діагностований або запідозрений інфекційний ендокардит за відсутності позитивних посівів крові.

За клінічними спостереженнями, прогноз ЕЛС вважається несприятливим. У пацієнтів можуть розвиватися повторювані тромбоемболічні події, когнітивні порушення і смерть.

Крім того, відзначений сильний зв'язок між НБТЕ і прогресуючим злоякісним новоутворенням. Також у пацієнтів із СЧВ одне шестирічне поздовжнє поперечне дослідження показало погані результати через повторний інсульт (25 %), когнітивну дисфункцію (24 %) і смерть (9 %) [6]. Дов-

гостроковий результат для більшості пацієнтів із НБТЕ, асоційованим зі злоякісними новоутвореннями, поганий, оскільки він зазвичай пов'язаний із дисемінованими та невиліковними злоякісними пухлинами.

Висновки

Ураження ендокарда при СЧВ є досить рідкісним, але водночас складним для правильної інтерпретації нозологічної приналежності. Це пов'язано, з одного боку, з нетиповістю цього ураження в межах СЧВ, коли пацієнти звертаються до кардіологів, терапевтів, кардіохірургів, отримуючи тільки симптоматичну, як у даному випадку, допомогу. З іншого боку, використовуючи нові класифікаційні критерії СЧВ, можна з великою часткою визначеності верифікувати цю патологію і почати адекватну базисну терапію, здатну привести до стійкої клініко-лабораторної ремісії і попередити залучення в процес інших органів і систем.

Особливостями нашого випадку є:

1. Дебют захворювання після ангіни із залученням серця у вигляді ендокардиту з розвитком вегетацій на тлі вродженої вади серця.

2. Тривалий період діагностичної невизначеності за відсутністю нозологічної верифікації клінічних проявів, який призвів до розвитку ендокардиту та необхідності хірургічної корекції з протезуванням аортального клапана.

3. Ми набули досвіду практичного застосування нових класифікаційних критеріїв EULAR/ACR 2019 р. з використанням АНА у вигляді вхідного критерію й інтерпретацією розрізнених симптомів у межі певного діагнозу — СЧВ.

4. Стійка позитивна динаміка на тлі патогенетичної терапії у вигляді нормалізації загальноконституційних симптомів, регресії гідроперикарду і гідротораксу (за даними УЗД у динаміці), нормалізації показників крові (зниження ШОЕ, підвищення рівня еритроцитів і гемоглобіну, зниження креатиніну) і загального аналізу сечі (наростання відносної щільності, зниження рівня протеїнурії).

Обговорення подібних рідкісних клінічних випадків необхідно для підвищення інформованості лікарів і спільного мультидисциплінарного ведення подібних хворих ревматологами, кардіологами, кардіохірургами, неврологами, терапевтами та іншими фахівцями.

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

Список літератури

1. Patino Giraldo S., González Naranjo L.A., Vasquez Duque G.M., Restrepo Escobar M. Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. Iatreia. 2013. Vol. 26. № 4. P. 447-56.

2. Ishimori M.L., Martin R., Berman D.S. et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. JACC Cardiovasc Imaging. 2011. Vol. 4. № 1. P. 27-3. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019.

3. Clarke A.E., Urowitz M.B., Monga N., Hanly J.G. Costs associated with severe and non-severe SLE in Canada. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014. Vol. 67. № 3. P. 431-6. doi: 10.1002/acr.22452.

4. Aringer M., Costenbader K.H., Daikh D.I. et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019. Vol. 71. № 9. P. 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930.

5. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 2019. Vol. 78. № 6. P. 736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.

6. Yoo B.W., Lee S.W., Song J.J. et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of Libman-Sacks endocarditis in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2020. Vol. 29. № 9. P. 1115-1120. doi: 10.1177/0961203320930097.

7. Kousa O., Baskaran J., Ahmad A. et al. A Transesophageal Echocardiogram Finding: From Infection to Malignancy. Cureus. 2020. Vol. 12. № 2. P. 6886. doi: 10.7759/cureus.6886.

8. Ibrahim A.M., Siddique M.S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). Sep 10, 2020. Libman Sacks Endocarditis.

9. Ginanjar E., Yulianto Y. Autoimmune Disease with Cardiac Valves Involvement: Libman-Sacks Endocarditis. Acta Med. Indones. 2017. Vol. 49. № 2. P. 148-150.

10. Lenz C.J., Mankad R., Klarich K. et al. Antiphospholipid syndrome and the relationship between laboratory assay positivity and prevalence of non-bacterial thrombotic endocarditis: A retrospective cohort study. J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18. № 6. P. 1408-1414. doi: 10.1111/jth. 14798.

11. Ruiz D., Oates J.C., Kamen D.L. Antiphospholipid Antibodies and Heart Valve Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Am. J. Med. Sci. 2018. Vol. 355. № 3. P. 293. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.007.

12. Zuily S., Regnault V., Selton-Suty C. et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. Circulation. 2011. Vol. 124. № 2. P. 215. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028522.

13. Hussain K., Gauto-Mariotti E., Cattoni H.M. et al. Meta-analysis and Systematic Review of Valvular Heart Disease in Systemic Lupus Erythematosus and Its Association With Antiphospholipid Antibodies. J. Clin. Rheumatol. 2020. doi: 10.1097/RHU.0000000000001464. Online ahead of print.

14. Roldan C.A., Sibbitt W.L., Qualls C.R. et al. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013. Vol. 6. № 9. P. 973-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.04.012.

15. Roldan C.A., Qualls C.R., Sopko K.S., Sibbitt W.L. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. J. Rheumatol. 2008. Vol. 35. № 2. P. 224. Epub 2007 Dec 15.

16. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E. et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy

for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012. Vol. 141. № 2. P. 576S. doi: 10.1378/chest.11-2305.

17. Sonsöz M.R., Tekin R.D., Gül A. et al. Treatment of Libman-Sacks endocarditis by combination of warfarin and immunosuppressive therapy. Turk. Kardiyol. Dern. Ars. 2019. Vol. 47. № 8. P. 687-690. doi: 10.5543/tkda.2019.29213.

18. Fujimoto D., Mochizuki Y., Nakagiri K. et al. Unusual rapid progression of non-bacterial thrombotic endocarditis in a patient with bladder cancer despite undergoing intensification treatment with rivaroxaban for acute venous thromboembolism. Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 43. P. 3907. doi: 10.1093/eurheartj/ ehy569.

19. Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. Кардіоваскулярні маніфестації у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом: питання діагностики та менеджменту. Артериальная гипертензия. 2019. № 5–6. С. 67-68. doi: 10.22141/2224-1485.5-6.66-67.2019.186046.

Отримано/Received 16.03.2021
Рецензовано/Revised 01.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 10.04.2021

Information about authors
Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-8702-5638
S.A. Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate of Professor, Rheumatologist of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-6630-9893

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

S.A. Trypilka[1], Ye.D. Yehudina[2]
[1]Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine
[2]Institute of Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Endocardial involvement as the onset of systemic lupus erythematosus: own observation and literature review

Abstract. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that is characterized by inflammation and damage to many systems. Cardiac involvement in SLE is one of the many possible manifestations of this polymorphic disease and occurs in more than 50 % of these patients, affecting all structural components of the heart. The endocardium involvement in SLE is a rather rare, but at the same time it is difficult clinical manifestation for the correct interpretation of nosological affiliation. This is due, on the one hand, to the atypical nature of this lesion in SLE, when patients visit cardiologists, therapists, cardiac surgeons, receiving only symptomatic help, as in our clinical case. On the other hand, using the new classification criteria for SLE, it is possible to detect this pathology with a high degree of certainty and begin an adequate basic therapy that can lead to persistent clinical and laboratory remission and prevent the involvement of other organs and systems in the process. This paper presents a clinical observation of the SLE onset from valve lesions, late diagnosis and nosological verification of lupus endocarditis (Libman-Sacks endocarditis). A review of the literature on the management of patients with nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) caused by the formation of sterile vegetations on the heart valves without any signs of infection due to endothelial damage in hypercoagulable conditions was carried out. The most common causes of NBTE are SLE, antiphospholipid syndrome, and malignant neoplasms. NBTE is usually asymptomatic and is often an incidental finding during examination or autopsy. Vegetations are more often localized on the valves of the left heart (mitral and less often aortic), but other valves can also be affected. Typical clinical manifestations are due to embolism. Treatment of these patients is based on the use of anticoagulant therapy and treatment of the underlying disease, although prospective studies have not been conducted.

Keywords: systemic lupus erythematosus; Libman-Sacks endocarditis; nonbacterial thrombotic endocarditis; diagnosis, treatment; review

УДК 616.12-008.331.1-08 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.2.2021.231853

Сіренко Ю.М.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Роль діуретиків у лікуванні АГ: фокус на хлорталідон (лекція)

Резюме. *У лекції розглядаються питання про роль тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, зокрема хлорталідону, у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). Наведено сучасні уявлення про механізм дії тіазидних діуретиків і хлорталідону. Обговорені відмінності в ступені антигіпертензивного ефекту гідрохлортіазиду й хлорталідону. Проаналізовані результати великих рандомізованих досліджень SHEP, MRFIT, ALLHAT, у яких терапія хлорталідоном достовірно знижувала ризик розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень АГ. Розглянуто вплив тіазидних діуретиків на обмін глюкози й вплив порушень вуглеводного обміну при лікуванні хлорталідоном на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Також у лекції обговорено вплив терапії хлорталідоном на функцію нирок, можливості його застосування при хронічній хворобі нирок. Наведені дані щодо запобігання розвитку резистентної АГ і хронічної серцевої недостатності при тривалій терапії АГ за допомогою хлорталідону. Також проаналізовано частоту й строки розвитку побічних ефектів терапії АГ тіазидоподібними діуретиками.*

Ключові слова: *діуретики, артеріальна гіпертензія; лікування; хлорталідон*

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найбільш поширеним хронічним захворюванням, що призводить до зростання числа серцево-судинних (СС) і цереброваскулярних захворювань, а також смертності. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в покращенні діагностики й фармакологічної терапії АГ, рівень контролю артеріального тиску (АТ) в популяції в Україні залишається низьким. У свою чергу, це приводить до того, що рівень серцево-судинної захворюваності й смертності не знижується. З часу відкриття в 1957 році тіазидних діуретиків, що вперше дали можливість ефективно знижувати АТ, ці препарати стали основним інструментом для лікування АГ. Цю лекцію ми присвятили групі антигіпертензивних препаратів першого ряду, які, на нашу думку, залишаються недооціненими і, відповідно, призначаються не настільки часто, як це було б необхідно для покращання контролю АТ. Ітиметься про тіазидні й тіазидоподібні діуретики.

Роль затримки натрію й рідини в патогенезі АГ. Класичні уявлення про роль затримки натрію і води в розвитку артеріальної гіпертензії лежать в основі так званого об'єм-залежного механізму. І нирки при цьому відіграють провідну роль як орган, що регулює водно-сольовий гомеостаз.

У той же час показано, що затримка натрію і води призводить до накопичення деяких інших електролітів, у тому числі кальцію, не тільки в плазмі крові, а й у стінці судин. Таке накопичення може збільшувати чутливість судинної стінки до пресорних регуляторних впливів. При цьому може спостерігатися така активація механізмів регуляції АТ (ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), натрійуретичні пептиди (НУП), симпатоадреналова система (САС)), що порушує природний баланс вазоконстрикторних і вазодилататорних субстанцій. Отже, як збільшення чутливості судинної стінки до впливу вазопресорних механізмів, так і збільшення вмісту цих субстанцій у плазмі крові замикають

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoyu@gmail.com
For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com
Full list of author information is available at the end of the article.

порочне коло, необхідне для стійкого підвищення артеріального тиску. Одночасно збільшується об'єм позаклітинної рідини, що приводить до набухання судинної стінки. Важливим доповненням до цього є те, що накопичення вазоактивних субстанцій у стінці артеріол і підвищений АТ супроводжуються порушеннями функції ендотелію, локальним і системним спазмом судин, можуть запускати системне запалення, процес ремоделювання судин, що врешті-решт призводить до зміни перфузії та ураження органів-мішеней (рис. 1). Отже, затримка натрію і рідини — це не тільки збільшення об'єму циркулюючої крові, але й активація системних процесів та активне ураження органів-мішеней.

Вплив антигіпертензивних засобів на патогенетичні ланки при АГ. Есенціальна АГ має багатофакторний механізм як розвитку, так і підтримки високого АТ в подальшому. У клініці ми дуже рідко можемо вказати на провідний патогенетичний механізм, вплив на який буде забезпечувати найбільший ефективний контроль АТ. Класичні уявлення про вплив антигіпертензивних препаратів першого ряду на ланки патогенезу АГ подані на рис. 2. Так, бета-адреноблокатори (ББ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є препаратами, що зменшують нейрогуморальної вплив на серцево-судинну систему. ІАПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II, а також антагоністи кальцію є класичними представниками вазодилататорів. Також є окремий підклас препаратів — так звані вазодилатуючі бета-адреноблокатори. Вважають, що всі вазодилататори можуть позитивно впливати на функцію ендотелію. Також доведено позитивний вплив на процеси ремоделювання серця й судин ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II і блокаторів кальцієвих каналів (БКК). Незважаючи на те, що діуретики як клас антигіпертензивних препаратів використовуються найдовше, їх механізми дії залишаються мало вивченими. Традиційно їм приписують вплив на затримку натрію і рідини в організмі, а також, можливо, вони впливають на збільшення чутливості до дії вазодилататорних препаратів.

Важливість жорсткого контролю АТ для запобігання серцево-судинним ускладненням АГ. У європейському дослідженні Cardio-Sis було продемонстровано, що при жорсткому контролі АТ у пацієнтів частота серцево-судинних ускладнень знижувалася вдвічі порівняно з хворими, у яких застосовувалася стратегія звичайного контролю тиску [3]. Дані наведені на рис. 3.

У дослідженні SPRINT (2015) жорсткий контроль АТ зумовлював достовірне зниження ризику досягнення кінцевих точок (СС-смерть, СС-події, смерть від усіх причин). У цьому випробуванні в групі жорсткого контролю тиску частка призначення тіазидних і тіазидоподібних діуретиків у монотерапії становила 16 %, а комбінації з ними налічували > 50 % від усіх багатокомпонентних схем терапії. З 2179 учасників, яким призначили ≥ 3 антигіпертензивних препарати на початку, 62 % отримували тіазид. Навіть ці результати показують, що призначення тіазидів продовжує залишатися неоптимальним. Зрозуміло, що для подальшого покращення контролю АТ частка призначення тіазидів повинна бути значно більшою [4].

У метааналізі M.A. Suchard і співавт. (2019), у якому були вивчені дані майже 5 млн пацієнтів, науковці проаналізували всі можливі кінцеві точки й визначили ефективність класів препаратів I ряду. З'ясувалося, що в контексті зниження ризику досягнення таких кінцевих точок, як інфаркт міокарда (ІМ), госпіталізація щодо серцевої недостатності, інсульт, СС-події, раптова смерть, нестабільна стенокардія, ІАПФ поступаються тіазидним і тіазидоподібним діуретикам. У своїй здатності знижувати

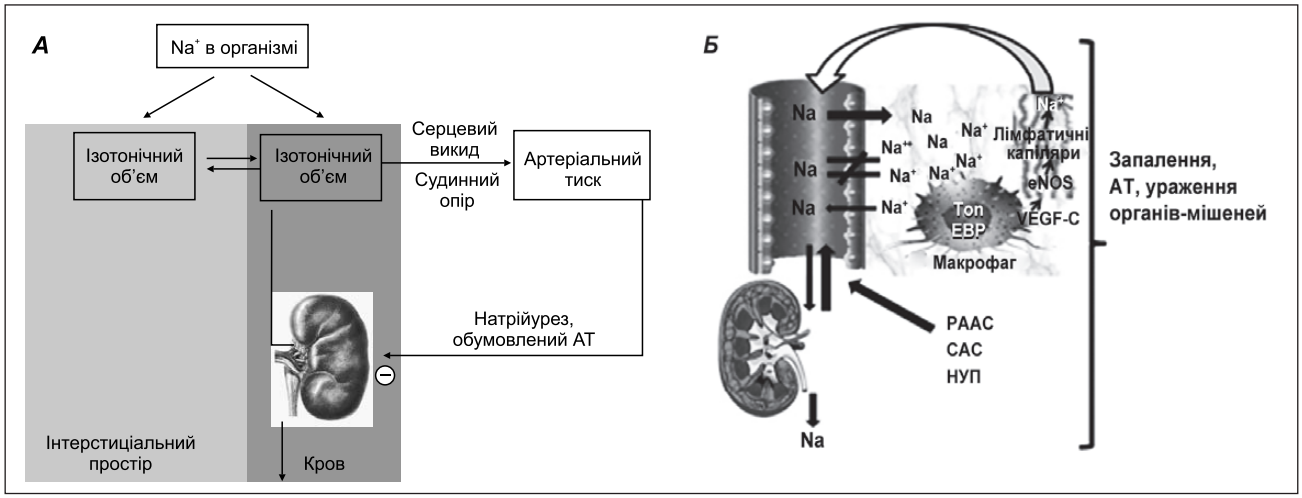


Рисунок 1. Роль затримки натрію і рідини в патогенезі АГ: А) класичні уявлення про роль затримки води й натрію в регуляції АТ (об'єм-залежний механізм) (адаптовано з Titze J., Machnik A. [1]); Б) сучасні доповнення про роль затримки води й натрію в регуляції АТ (механізм системного запалення) (адаптовано з Kirabo A. [2])

Рисунок 2. Вплив антигіпертензивних засобів на патогенетичні ланки при АГ

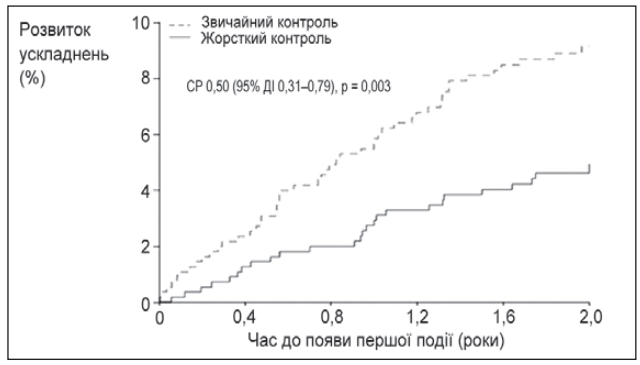


Рисунок 3. Вплив жорсткого контролю АТ на частоту серцево-судинних ускладнень: результати дослідження Cardio-Sis (адаптовано з Verdecchia P. [3])

Примітки: ОР — співвідношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал.

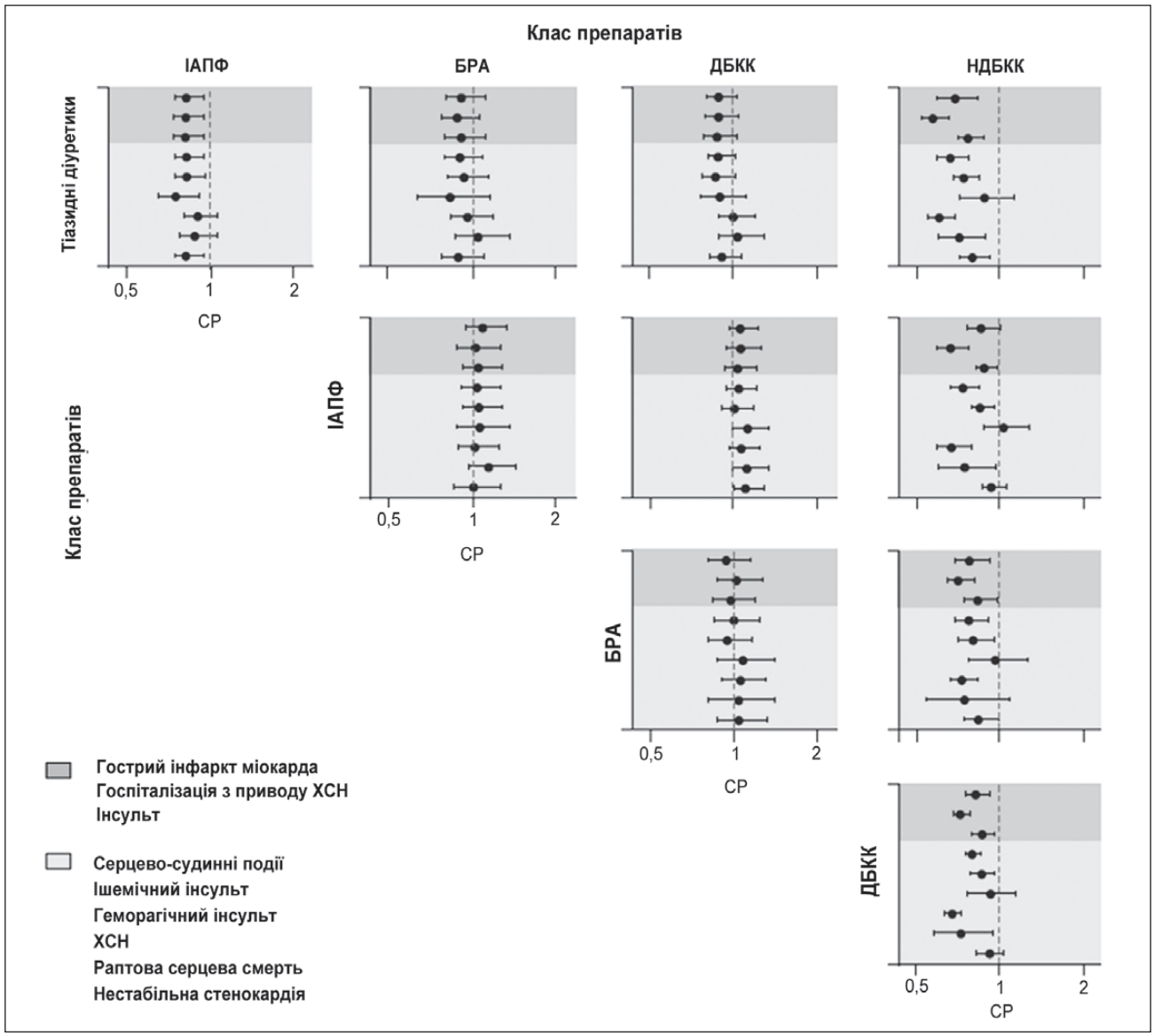


Рисунок 4. Порівняльна ефективність антигіпертензивних препаратів першого ряду за даними метааналізу (адаптовано з Suchard M.A. [5])

Примітки: ДБКК — дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НДБКК — недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; ХСН — хронічна серцева недостатність; ОР — співвідношення ризиків.

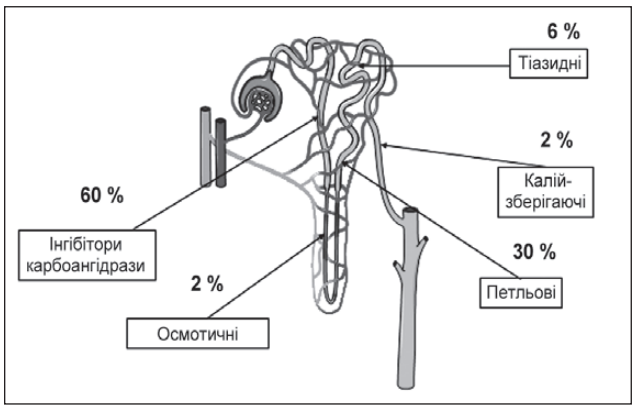


Рисунок 5. Схема нефрона, реабсорбції Na і точки дії різних типів діуретиків. У відсотках показано частку реабсорбції натрію в канальцях

ризик серцево-судинних ускладнень діуретики не поступилися жодній групі препаратів. А найменш ефективними порівняно з іншими групами виявилися недигідропіридинові антагоністи кальцію [5]. Дані наведено на рис. 4.

Отже, тіазидні й тіазидоподібні діуретики на даний момент мають найбільш вагомі докази щодо їх ефективності в лікуванні АГ — досягнення цільового рівня АТ і запобігання розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень.

Механізми дії тіазидних і тіазидоподібних діуретиків. Діуретичні препарати, як правило, класифікуються, по-перше, за переважним місцем дії вздовж нефрона, а по-друге, за механізмом, за допомогою якого вони інгібують транспорт натрію і води (рис. 5). Основним місцем дії тіазидів є початкові відділи дистальних звивистих канальців, де вони порушують реабсорбцію натрію за рахунок гальмування роботи натрій-хлорного котранспортера [6]. Як видно з рис. 5, тіазидні діуретики можуть потенційно вплинути на 6 % реабсорбції натрію і, відповідно, є слабкими діуретичними засобами порівняно з петльовими діуретиками або інгібіторами карбоангідрази.

Незважаючи на структурні відмінності між окремими представниками, термін «тіазидні діуретики» включає всі діуретики, що чинять первинну дію на дистальні канальці. Сьогодні вважається, що в їх дії присутня ще й антикарбоангідразна активність, яку проявляють не всі тіазиди, але, на думку експертів, вона не робить істотного внеску в механізм їх дії, оскільки натрій, що не всмоктується проксимально, реабсорбується далі по ходу ниркових канальців, у товстій частині висхідного коліна петлі Генле. Більше того, видається малоймовірним те, що вплив тіазидоподібних діуретиків на звуження судин також опосередковується через натрійхлорний котранспортер, оскільки миші з нокаутом його гена мають нормальний рівень АТ.

Отже, механізми, за допомогою яких тіазидоподібні діуретики знижують АТ, усе ще недостатньо вивчені. Гемодинамічні ефекти тіазидів можуть бути розподілені на короткочасні й тривалі. Початкове зниження АТ пов'язане зі зменшенням кількості позаклітинної рідини й об'єму плазми, що зменшує переднавантаження на серце і, як наслідок, зменшує серцевий викид. Уведення в цей період декстранів відновлює об'єм плазми й повертає АТ до тих рівнів, що спостерігалися до лікування. Тривалі антигіпертензивні ефекти тіазидів не пов'язані з величиною початкового зниження об'єму циркулюючої плазми крові, який швидко повертається практично до нормальних величин. На цій стадії збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок декстранів більше не приводить до збільшення артеріального тиску до рівнів, які спостерігалися до лікування [7]. Найбільш достовірне пояснення стійких антигіпертензивних ефектів, що викликаються більшістю тіазидів, полягає в зниженні загального опору судин, хоча точні механізми цього процесу не з'ясовані.

Використання діуретиків пов'язане з розвитком коротко- і довгострокових механізмів адаптації, спрямованих на підтримку внутрішньосудинного об'єму рідини. Короткочасна толерантність може бути наслідком післядозового антинатрійурезу, який виникає при зниженні концентрації лікарського засобу в плазмі й рідини у канальцях нижче від діуретичного порога й посилюється за рахунок первинного зниження об'єму міжклітинної рідини. У формування короткочасної толерантності також роблять внесок активація РААС і САС, пригнічення секреції передсердного натрійуретичного гормону й простагландинів нирок. Післядозова затримка натрію значною мірою залежить від кількості солі, яку споживають з їжею: обмеження солі збільшує загальний негативний баланс натрію в організмі й підсилює терапевтичну ефективність тіазидів, у той час як високе споживання солі нівелює цей ефект [8].

Припускають, що індукована тіазидами вазодилатація опосередковується відкриттям активованих кальцієм калієвих каналів, можлива все ж таки участь у цьому інгібування карбоангідрази, але точні механізми, за допомогою яких тіазидоподібні діуретики пригнічують звуження і ремоделювання судин, точно не з'ясовані. В експериментальних дослідженнях було показано вплив тіазидних діуретиків на систему простагландинів, тоді як лікування ніфедипіном і каптоприлом не впливало на генерацію судинного PGI2 [9].

Низка досліджень вказує на те, що тіазидоподібні діуретики інгібують індуковану ангіотензином II вазоконстрикцію шляхом десенсибілізації кальцію в клітинах гладких м'язів, пов'язаних із шляхом Rho-Rho-кінази. Дослідники вважають, що необхідні подальші дослідження щодо розкриття механізмів дії тіазидоподібних діуретиків або структурно споріднених речовин, які можуть допомогти визначити нові механізми патогенетичного впливу й розробити нові антигіпертензивні препарати [10].

Крім того, за даними деяких досліджень, хлорталідон (ХТД) має значущі плейотропні ефекти, не обов'язково спільні з іншими діуретиками, на агрегацію тромбоцитів, транскрипцію генів, ангіогенез і проникність судин. Показано, що хлорталідон, як сильний інгібітор карбоангідрази серед діуретиків, що застосовуються для лікування АГ, зменшує агрегацію тромбоцитів і проникність судин і сприяє ангіогенезу набагато ефективніше, ніж препарати тіазидів, що мають мінімальний вплив на активність карбоангідрази [11].

Отже, основним механізмом дії діуретиків при АГ є вазодилатація і зниження чутливості судинної стінки до вазопресорних агентів. Хлорталідон, на відміну від чистих тіазидів, має додаткові механізми дії, які можуть збільшувати його ефективність як щодо контролю АТ, так і для запобігання серцево-судинним ускладненням.

Фармакокінетичні відмінності хлорталідону. У табл. 1 наведені фармакокінетичні характеристики тіазидних і тіазидоподібних діуретиків. Тіазиди й тіазидоподібні діуретики мають високу біодоступність. Завдяки значній ліпофільності й помірній здатності зв'язуватися з білками вони глибоко проникають в органи й тканини. Гідрохлортіазид (ГХТЗ) і хлорталідон слабо метаболізуються в печінці й виводяться із сечею в майже незмінному вигляді. Індапамід майже повністю метаболізується в печінці, і лише невелика частина активного препарату виводиться нирками. Крім того, хлорталідон має значний обсяг розподілу за рахунок проникнення в еритроцити. При цьому вивільнення з еритроцитів у плазму здійснюється дискретно й повільно, що забезпечує поступову екскрецію нирками й градуйовану дію на канальці [12].

Після одноразових пероральних доз гідрохлортіазид досягав пікових концентрацій за ≈ 2 год і мав період напіввиведення від ≈ 6,5 до 9 год. Період напіввиведення гідрохлортіазиду передбачає, що препарат слід давати двічі на день. Порівняно з гідрохлортіазидом хлорталідон має більш тривалий період напіввиведення, майже 42 години (діапазон 2 –48 годин). Як видно з табл. 1, хлорталідон має переваги щодо тривалості ефекту й періоду напіввиведення, отже, якщо пацієнт з якихось причин пропустив прийом препарату, це не матиме критичних наслідків.

Дози й антигіпертензивний ефект хлорталідону. Підходи до дозування тіазидів еволюціонували паралельно з поглибленням нашого розуміння їх механізму дії і залежності між дозою і ефектом. Початкове використання високих доз ґрунтувалося на уявленні про те, що ефективність даних лікарських засобів прямо пов'язана з кількістю натрію, що виділяється нирками, і зменшенням об'єму плазми крові. Більша доза передбачала більш виражене зниження АТ. Сьогодні тіазиди використовують в значно менших дозах, і термін «тіазид у малій дозі» став синонімом гідрохлортіазиду в дозі 12,5–25 мг/день або еквівалентної дози іншого тіазиду. Низькі дози тіазидів знижують АТ одразу приблизно в 50 % пацієнтів. Збільшення дози гідрохлортіазиду з 12,5 до 25 мг/день може привести до зростання ефекту ще у 20 % пацієнтів. Гідрохлортіазид у дозі 50 мг/день призводить до помітного зниження АТ у 80–90 % пацієнтів.

Аналіз наявних досліджень показує, що ефект 50 мг гідрохлортіазиду приблизно еквівалентний 25–37 мг хлорталідону. Іншими словами, це передбачає, що еквівалентні дози хлорталідону, як правило, повинні становити 50–75 % від типових доз гідрохлортіазиду [13].

У дослідженні SHEP (дослідження систолічної гіпертензії в літніх осіб) низька доза хлорталідону (12,5 мг/день) сприяла підтриманню контролю АТ протягом декількох років більше ніж у 50 % пацієнтів. Оскільки більш високі дози діуретиків викликають масивну втрату електролітів, їх рутинне застосування для лікування АГ вважають недоцільним.

Вплив різних доз хлорталідону на рівень АТ і вміст калію подано на рис. 6. Як видно з рис. 6, прийом цього препарату в дозі 25 мг протягом 12 тижнів зумовлював зниження систолічного АТ (САТ) на 11 мм рт.ст.; збільшення дози принципово не впливало на антигіпертензивний ефект, проте спостерігалося більш суттєве знижується вміст калію (–0,4 ммоль при прийомі 25 мг ХТД і –0,7 ммоль — при застосуванні ХТД у дозі 50–75 мг) [14].

Актуальність вибору дози тіазидних діуретиків можна оцінити, беручи до уваги вплив різних доз

Таблиця 1. Порівняння фармакокінетичних властивостей тіазидних і тіазидоподібних діуретиків

Препарат	Добова доза, мг	Біодоступність, %	Початок ефекту, год	Пік ефекту, год	Тривалість ефекту, год	Період напіввиведення, год
Хлортіазид	500–2000	30–50	1–2	4–5	6–12	1,5–2
Гідрохлортіазид	**12,5–100**	**65–75**	**1,5–2**	**2–5**	**8–18**	**2,5–3**
Хлорталідон	**25–200**	**60–70**	**2**	**4–8**	**72**	**25–48**
Метолазон*	0,5–10	80–90	1–2	2–8	36–48	18–24
Індапамід*	**1,5–5**	**90**	**1,5–2**	**2–4**	**18–36**	**8–16**

Примітка: жирним шрифтом виділені препарати, зареєстровані в Україні; * — є ретардні форми препарату.

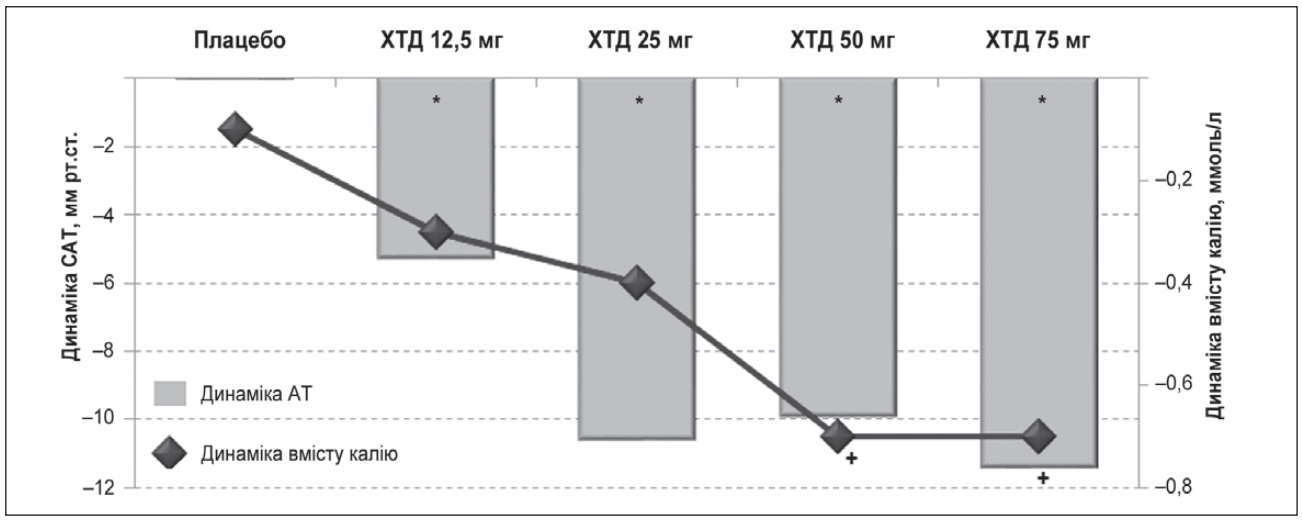


Рисунок 6. Вплив різних доз хлорталідону на рівень систолічного АТ і вміст калію в сироватці крові через 12 тижнів постійного прийому препарату

Примітки: * — статистично значуща відмінність (p < 0,05) зміни САТ порівняно з плацебо; + — статистично значуща відмінність (p < 0,05) зміни сироваткового калію порівняно з плацебо (адаптовано з Materson B.J. et al. [14])

цих препаратів на смертність від серцево-судинних захворювань і захворюваність на них, а також криву реакції «доза — ефект» з точки зору антигіпертензивної ефективності й метаболічних ефектів. Що стосується першого, то метааналіз клінічних досліджень показав, що внаслідок терапії діуретиками в низьких (від 12,5 до 25 мг/добу хлорталідону або гідрохлоротіазиду) і високих дозах (50 мг/добу або більше) ступені зниження АТ були подібними, і ці дози мали еквівалентну користь щодо зменшення інсульту, застійної серцевої недостатності, серцево-судинної захворюваності й загальної смертності, але лише терапія низькими дозами діуретиків достовірно знижувала частоту коронарних ускладнень [15]. Отже, на поточний момент домінує концепція оптимальної дози тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, що рекомендує застосовувати низькі клінічно ефективні дози.

Порівняння антигіпертензивної ефективності гідрохлортіазиду й хлорталідону

У дослідженні M.E. Ernst зі співавт. за даними добового моніторування АТ показали, що хлорталідон достовірно більш ефективний у зниженні АТ, ніж гідрохлортіазид [16]. Гідрохлортіазид не забезпечував контроль АТ протягом доби, у той час як хлорталідон підтримував добрий контроль АТ у ранкові години й зберігав його до моменту прийому наступної дози препарату. Подібні дані було наведено в більш пізньому дослідженні A.K. Pareek зі співавт., які показали, що після 12 тижнів прийому препаратів гідрохлортіазид не забезпечував ефективного добового контролю АТ, який спостерігався при прийомі хлорталідону (рис. 7) [17].

У систематичному огляді 9765 публікацій було виявлено 14 рандомізованих досліджень, що включали

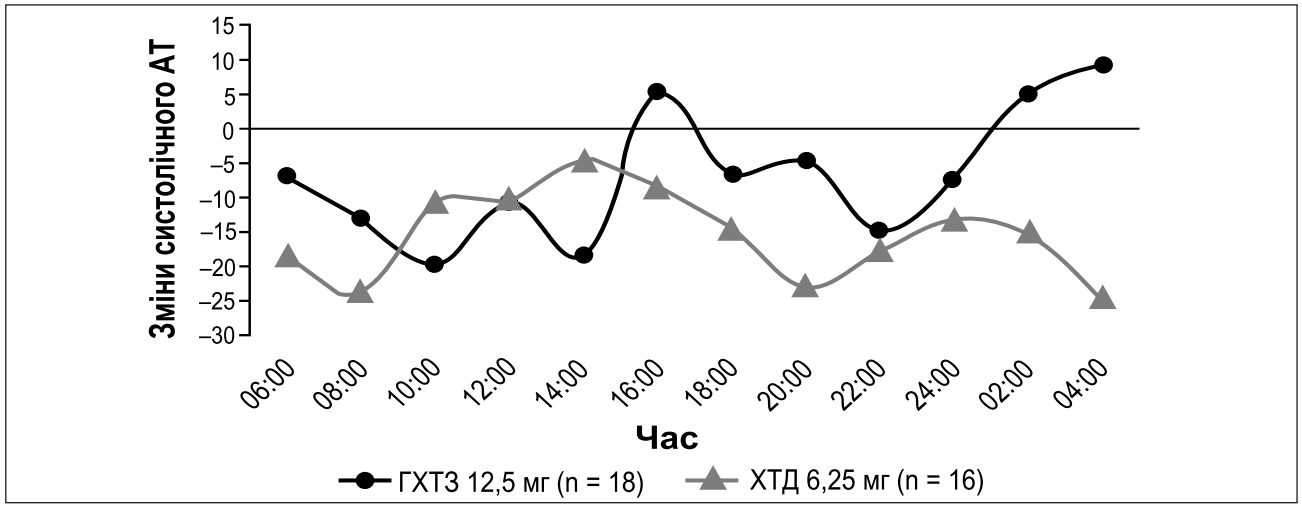


Рисунок 7. Порівняльні дані добового моніторування АТ на 12-му тижні лікування хлорталідоном і гідрохлортіазидом (адаптовано із Pareek A.K., Messerli F.H., Chandurkar N.B. [17])

Назва дослідження	Середня різниця	Середня помилка	Верхня границя	Нижня границя	P
Ernst	–6,300	5,096	–16,289	3,689	0,216
Kwon	–6,000	4,559	–14,935	2,935	0,188
Pareek	–2,540	2,227	–6,905	1,825	0,254
	–3,620	1,863	–7,271	0,031	0,052

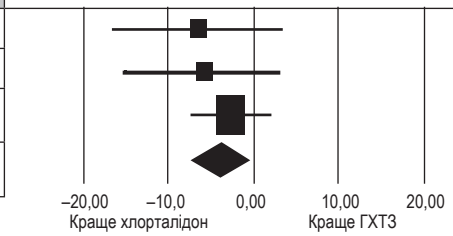


Рисунок 8. Середня різниця в зниженні АТ за даними добового моніторування АТ у порівняльних дослідженнях між хлорталідоном і гідрохлортіазидом, за даними метааналізу (адаптовано з Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B. [18])

883 пацієнтів, які порівнювали гідрохлортіазид з індапамідом і хлорталідоном за антигіпертензивною ефективністю й метаболічними ефектами. Для правильного порівняння дози діуретика в кожній групі було визначено 3 рівні дози. При метааналізі випадкових рандомізованих досліджень індапамід і хлорталідон знижували систолічний АТ більше, ніж гідрохлортіазид: на –5,1 мм рт.ст. (95% довірчий інтервал від –8,7 до –1,6; P = 0,004) і –3,6 мм рт.ст. (95% довірчий інтервал від –7,3 до 0,0; P = 0,05) відповідно. Для обох порівнянь спостерігалася мінімальна неоднорідність, що мала місце під час випробувань, і не було доказів упередженості публікацій [18]. Дані наведені на рис. 8.

При проведенні аналізу в рамках дослідження MRFIT (Інтервенційне дослідження множинних факторів ризику) в групі хворих, випадково розподілених до впливу «спеціального втручання», переважне використання хлорталідону було пов'язане з більш низькою смертністю, ніж переважне використання гідрохлортіазиду. Однак призначення того чи іншого діуретика не було відповідним чином рандомізовано, і дизайн дослідження не дозволив надійно відокремити ефекти діуретиків від ефектів інших одночасних втручань [16].

Отже, відомі на поточний момент дані підтверджують більш потужний, тривалий і стабільний антигіпертензивний ефект хлорталідону порівняно з гідрохлортіазидом.

Вплив хлорталідону на центральний АТ та індекс аугментації. Останніми роками важливу роль відводять впливу антигіпертензивного лікування не тільки на АТ, виміряний на плечовій артерії, але й на центральний АТ та індекс аугментації. Причому вплив на останні вважають більш важливим, оскільки він більш точно відображає вплив тиску на органи-мішені. У дослідженні L.A. Fernandes зі співавт. було показано, що через 6 місяців лікування хлорталідоном у дозі 25 мг у комбінації з амілоридом 5 мг у дорослих з гіпертонічною хворобою 1-ї стадії достовірно знижувалася величина центрального САТ (123,3 ± 14,2 мм рт.ст. проти 113,4 ± 111,4 мм рт.ст., P = 0,0103) та індексу аугментації (87,7 ± 9,6 проти 83,8 ± 8,9; P = 0,0289), тоді як у групі лозартану в дозі 50 мг (двічі на день) не було виявлено достовірних змін як величини центрального САТ, так і індексу аугментації. Отже, лікування хлорталідоном/амілоридом, але не лозартаном протягом 6 місяців приводило до достовірного зменшення центрального систолічного АТ та індексу аугментації [19]. Дані наведено на рис. 9.

Вплив терапії АГ хлорталідоном на ризик серцево-судинних ускладнень. Ефективність хлорталідону при лікуванні АГ було оцінено в декількох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, у тому числі тих, що фінансувалися з незалежних від фармацевтичної індустрії джерел: програма вияв-

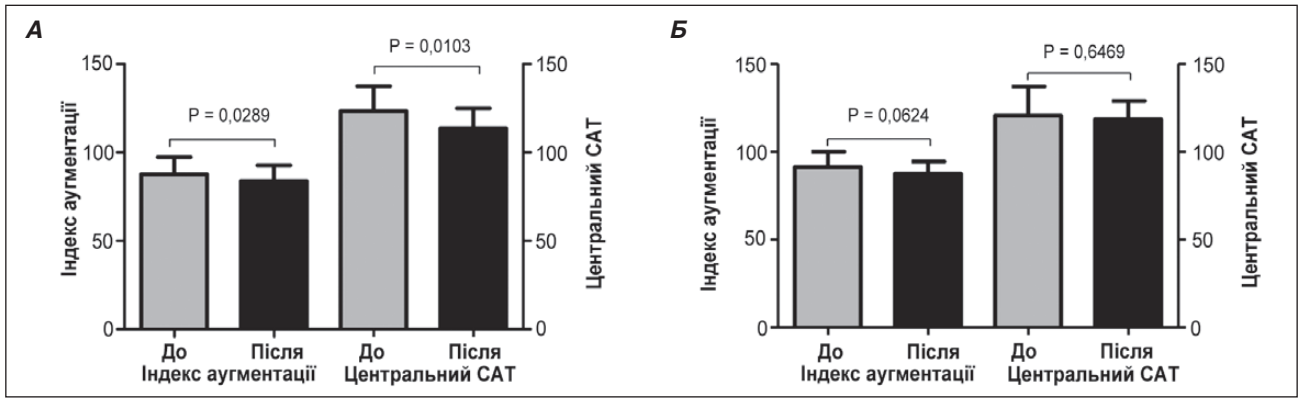


Рисунок 9. Зміни величини центрального систолічного АТ та індексу аугментації при лікуванні хлорталідоном (А) і лозартаном (Б). Пояснення в тексті (адаптовано з Fernandes L.A., Cestario E.D., Cosenso-Martin L.N. [19])

лення й подальшого спостереження за гіпертензією (Hypertension Detection and Follow-Up Program — HDFP), дослідження з втручанням множинних факторів ризику (Multiple Risk Factor Intervention Trial — MRFIT), програма систолічної гіпертензії в людей похилого віку (Systolic Hypertension in the Elderly Program — SHEP) і дослідження антигіпертензивного й гіполіпідемічного лікування для запобігання серцевим нападам (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial — ALLHAT), і неодноразово було показано, що він зменшує захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань у стандартних клінічних дозах.

У дослідженні MRFIT у 9 клініках, у яких переважно спочатку призначали гідрохлортіазид, спостерігалася більша на 44 % смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС), тоді як тенденція щодо смертності була сприятливою в 6 клініках, які переважно застосовували хлорталідон. Керуючий комітет дослідження MRFIT рекомендував переключити всіх учасників з гідрохлортіазиду на хлорталідон. Після цього при застосуванні хлоталідону та ж група хворих мала на 28 % нижчий ризик смерті від ІХС [20]. Надалі було проведено ретроспективний аналіз кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які брали участь у дослідженні MRFIT. Виявилося, що продовження лікування діуретиками (як хлорталідоном, так і гідрохлортіазидом) супроводжувалося кращим виживанням без подій порівняно з групою пацієнтів, які припинили прийом препаратів. Однак при порівнянні ефекту хлорталідону й гідрохлортіазиду виявилося, що краще на 21 % виживання без подій було в групі хлорталідону (P = 0,0016), в основному за рахунок впливу на частоту розвитку інфаркту міокарда, аортокоронарного шунтування й захворювань периферичних артерій. Дослідники зробили висновок, що для тривалого прийому, імовірно, перевагу слід віддавати тіазидоподібним діуретикам, зокрема хлорталідону [21].

У дослідженні ALLHAT порівнювали чотири різних типи терапії: дигідропіридинові антагоністи кальцію (амлодипін), ІАПФ (лізиноприл), альфаблокатори (доксазозин) і тіазидоподібні діуретики (хлорталідон). Це було найбільше в історії антигіпертензивної терапії дослідження, що включало понад 42 тисячі пацієнтів. На відміну від сотень інших досліджень із сурогатними кінцевими точками це дослідження мало на меті встановити впив терапії на жорсткі клінічні кінцеві точки: частоту виникнення серцево-судинних, судинно-мозкових ускладнень і смерті. Первинною кінцевою точкою були фатальні коронарні події і нефатальний інфаркт міокарда, вторинними кінцевими точками були: загальна смертність, фатальний і нефатальний інсульт, комбінована коронарна точка, комбінована серцево-судинна захворюваність. Планувалося спостереження від 4 до 8 років. Середній строк спостереження становив приблизно 5 років. Попередній звіт показав, що хлорталідон був кращим за доксазозин у запобіганні серцево-судинним подіям, особливо серцевій недостатності, і ця гілка дослідження була закрита. Усі препарати порівняння достовірно знижували рівень АТ, хоча ступінь зниження не був еквівалентним: зниження АТ у групі хлорталідону було дещо більшим, ніж у групі лізиноприлу; амлодипін знижував діастолічний АТ дещо більше за систолічний АТ, але з тенденцією до меншого ефекту порівняно із хлорталідоном. Через 5 років спостереження контроль АТ (< 140/90 мм рт.ст.) був досягнутий приблизно у двох третин учасників, приблизно однаковою мірою в усіх групах. Частота розвитку первинної кінцевої точки в групах порівняння не різнилися, так само між групами не різнилася величина загальної смертності. Хлорталідон переважав амлодипін у запобіганні розвитку серцевої недостатності, але різниці в частоті коронарних подій між групами не було. Хлорталідон переважав лізиноприл щодо ступеня зниження АТ, запобігання інсульту, комбінованої серцево-судинної захворюваності й серцевої недостатності. Результати дослідження ALLHAT навели докази того, що тіазидоподібні діуретики повинні бути препаратами початкового вибору терапії АГ, особливо якщо обирати між препаратами, з якими їх тестували в цьому дослідженні. На сьогодні, коли ми на початку застосовуємо комбінацію з двох препаратів майже для всіх пацієнтів, ці результати свідчать на користь вибору тіазидоподібних діуретиків до застосування початкової комбінації [22]. Докази випробування ALLHAT та інших клінічних досліджень підтверджують, що ні альфа-адреноблокатори, ні ІАПФ, ні блокатори кальцієвих каналів не перевершують тіазидоподібні діуретики як початкову терапію для зменшення серцево-судинного або ниркового ризику. Отже, дані доказової медицини на поточний момент надають незаперечливі докази необхідності застосування тіазидоподібних діуретиків на першому кроці терапії АГ.

Цукровий діабет і застосування хлорталідону. Існують застереження щодо застосування діуретиків через можливі несприятливі метаболічні ефекти, зокрема порушення обміну глюкози. Так, відомо, що тривалий прийом тіазидних діуретиків збільшує ризик розвитку цукрового діабету на 5–7 %, але це не впливає на їх ефективність у запобіганні кардіоваскулярним ускладненням. Чи є підстави відмовлятися від призначення тіазидних і тіазидоподібних діуретиків?

В учасників дослідження ALLHAT із метаболічним синдромом до включення в дослідження за 4 роки спостереження частота нових випадків цукрового діабету (глюкоза натще > 126 мг/дл) становила 17,1 % для хлорталідону, 16,0 % для амлодипіну (P = 0,49, хлорталідон проти амлодипіну) і 12,6 % для лізиноприлу (P < 0,05; лізиноприл проти хлорталідону). Для тих, хто не мав метаболічного синдрому, частота розвитку

діабету становила 7,7 % для хлорталідону, 4,2 % для амлодипіну та 4,7 % для лізиноприлу (P < 0,05 для обох порівнянь). У пацієнтів з метаболічним синдромом не було різниці у відносних ризиках щодо розвитку серцево-судинних ускладнень у групі амлодипіну порівняно з хлорталідоном. У тих, хто не мав метаболічного синдрому, у групі амлодипіну був вищий ризик розвитку серцевої недостатності (СР = 1,55; 95% ДІ 1,25–1,35]). У пацієнтів з метаболічним синдромом порівняно з лізиноприлом хлорталідон був кращим щодо частоти розвитку серцевої недостатності (1,31; 95% ДІ 1,04–1,64) і серцево-судинної захворюваності (1,19; 95% ДІ 1,07–1,32). Значної взаємодії між групою лікування і метаболічним синдромом не відзначено [23].

Аналіз даних дослідження ALLHAT показав, що середні рівні глюкози в плазмі крові натще зростали під час спостереження в усіх групах лікування. На другий рік у тих пацієнтів, які були рандомізовані до групи хлорталідону, спостерігалось найбільше збільшення (+8,5 мг/дл [0,47 ммоль/л] проти +5,5 мг/дл [0,31 ммоль/л] для амлодипіну та +3,5 мг/дл [0,19 ммоль/л] для лізиноприлу). За 2 роки коефіцієнти ризику щодо розвитку діабету порівняно з лізиноприлом (0,55; 95% ДІ 0,43–0,70) або амлодипіном (0,73; 95% ДІ 0,58–0,91) були значно нижчими, ніж у групі хлорталідону (1,0; P < 0,01). Не було значущої асоціації зміни вмісту глюкози в плазмі крові натще через 2 роки з подальшим розвитком коронарних подій, інсульту, серцево-судинною захворюваністю, загальною смертністю або кінцевою стадією хвороби нирок [24].

У давньому дослідженні SHEP із початку 90-х років, що тривало 5 років, брали участь пацієнти похилого й старечого віку з ізольованою систолічною АГ. Вивчали ефективність хлорталідону порівняно з плацебо. Протягом періоду спостереження на тлі прийому хлорталідону значно знижувалася кількість серцево-судинних подій. Через 5 років обидві когорти хворих почали лікувати однаково. Через 14,5 року після закінчення дослідження в групі хворих, які під час випробування отримували плацебо, загальна смертність становила: серед пацієнтів з початковим цукровим діабетом — 54 %, із цукровим діабетом, що розвинувся в процесі спостереження, — 47 %, без цукрового діабету — 40 %. У групі ХТД аналогічні показники становили 47, 39 і 40 % відповідно [25]. Дані наведено на рис. 10.

При *post hoc* аналізі дослідження ALLHAT, а також при подальшому спостереженні протягом 4 років дослідили вплив розвитку цукрового діабету на загальну смертність на тлі прийому хлорталідону, амлодипіну й лізиноприлу. Загалом розвиток цукрового діабету асоціювався зі збільшенням ризику смерті на 31 %. Однак, якщо проаналізувати групи окремо, виявилося, що в групі хлорталідону розвиток діабету практично не впливав на показник смертності. У групі амлодипіну на тлі розвитку цукрового діабету показник смертності збільшувався майже вдвічі, а в групі лізиноприлу — на 31 % [26]. Дані наведені в табл. 2.

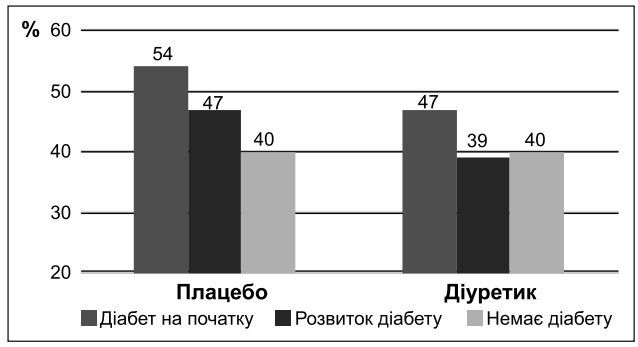


Рисунок 10. Показник загальної смертності в підгрупах хворих, включених у дослідження SHEP-X, через 14,5 року продовженого спостереження залежно від розвитку нових випадків цукрового діабету (адаптовано з Kostis et al. [25])

Таблиця 2. Вплив розвитку нових випадків цукрового діабету на загальну смертність* у хворих у дослідженні ALLHAT. Регресійний аналіз за Коксом (Wright J.T. Jr, Probstfield J.L., Cushman W.C. et al. [26])

Групи	Розвиток ЦД/без ЦД	
	СР (95% ДІ)	P
Усі	1,31 (0,95–1,81)	0,10
Хлорталідон	1,05 (0,66–1,67)	0,83
Амлодипін	1,92 (1,07–3,44)	0,03
Лізиноприл	1,31 (0,64–2,70)	0,46

Примітка: * — у хворих без діабету на початку дослідження; ЦД — цукровий діабет; СР — співвідношення ризиків.

Показники було стандартизовано за віком, расою, статтю, курінням, початковим рівнем глюкози, індексом маси тіла, рівнем артеріального тиску, терапією статинами й бета-блокаторами.

Було проаналізовано дані 22 418 учасників дослідження ALLHAT з початковим діабетом, діабетом, що виник протягом дослідження (7,5 % при лікуванні хлорталідоном, 5,6 % — амлодипіном і 4,3 % — лізиноприлом), або без діабету протягом перших 2 років спостереження, які в подальшому спостерігалися протягом 7 років (2,9 року до кінця дослідження і ще 4 додаткові роки після його закінчення). Первинним результатом була смерть від серцево-судинних захворювань (від ІХС, інсульту, серцевої недостатності або інших серцево-судинних причин). Пацієнти в групі хлорталідону з індукованим діабетом порівняно з його відсутністю мали такий самий ризик смерті від серцево-судинних захворювань (коефіцієнт ризику (КР) 1,04; 95% ДІ 0,74–1,47), смерті від усіх причин (КР 1,04; 95% ДІ

0,82 –1,30) і смерті від несерцево-судинних причин (КР 1,05; 95% ДІ 0,77–1,42). У групах амлодипіну або лізиноприлу при виникненні цукрового діабету ці показники були достовірно вищими (діапазон КР 1,22–1,53). Пацієнти з діабетом, який виник протягом спостереження, мали підвищений ризик ІХС порівняно з тими, у кого діабет був відсутній (КР 1,46; 95% ДІ 1,09–1,96), однак у тих, хто отримував хлорталідон, був значно нижчий ризик, ніж у групі лізиноприлу (КР 1,18 проти 2,57; P = 0,04) [27]. Ці дані наведені на рис. 11.

Отримані дані свідчать про те, що пов'язаний із прийомом тіазидоподібного діуретика цукровий діабет мав менш несприятливий довгостроковий вплив на ризик серцево-судинних ускладнень, ніж діабет, що розвивався під час прийому інших антигіпертензивних препаратів. Тобто гіперглікемія, що виникає при тривалому прийомі тіазидних діуретиків, імовірно, обумовлена не розвитком або прогресуванням порушення чутливості тканин організму до глюкози і не має такого негативного прогностичного ефекту у випадках, коли цукровий діабет виникає спонтанно.

Вплив хлорталідону на функцію нирок при АГ. У вже згаданому дослідженні ALLHAT у когорті хворих, які мали різні початкові показники функції нирок, а саме швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (≥ 90 мл/хв/1,73 м^2; 60–90 мл/хв/1,73 м^2; ≤ 60 мл/хв/1,73 м^2), вивчали вплив порівнюваних препаратів на основні кінцеві точки — нефатальний ІМ і фатальні серцево-судинні події. За результатами аналізу між трьома групами учасників достовірної різниці не виявлено, тобто хлорталідон, який застосовувався для лікування хворих на АГ, мав такий же позитивний вплив на функцію нирок, серцево-судинні ускладнення і смертність, що й ІАПФ лізиноприл [28]. Дані наведені в табл. 3.

Традиційно вважають, що при зниженні ШКФ ≤ 40 мл/хв/1,73 м^2 тіазидні й тіазидоподібні діуретики можуть не дати належного сечогінного ефекту, і їх рекомендують замінити на петльові діуретики. Вважають, що знижена ШКФ обмежує надходження натрію в дистальні канальці, тому тіазидним діуретикам немає на що впливати. Однак у хворих зі зниженою функцією нирок зазвичай є проблема контролю АТ. У дослідженні R. Agarwal

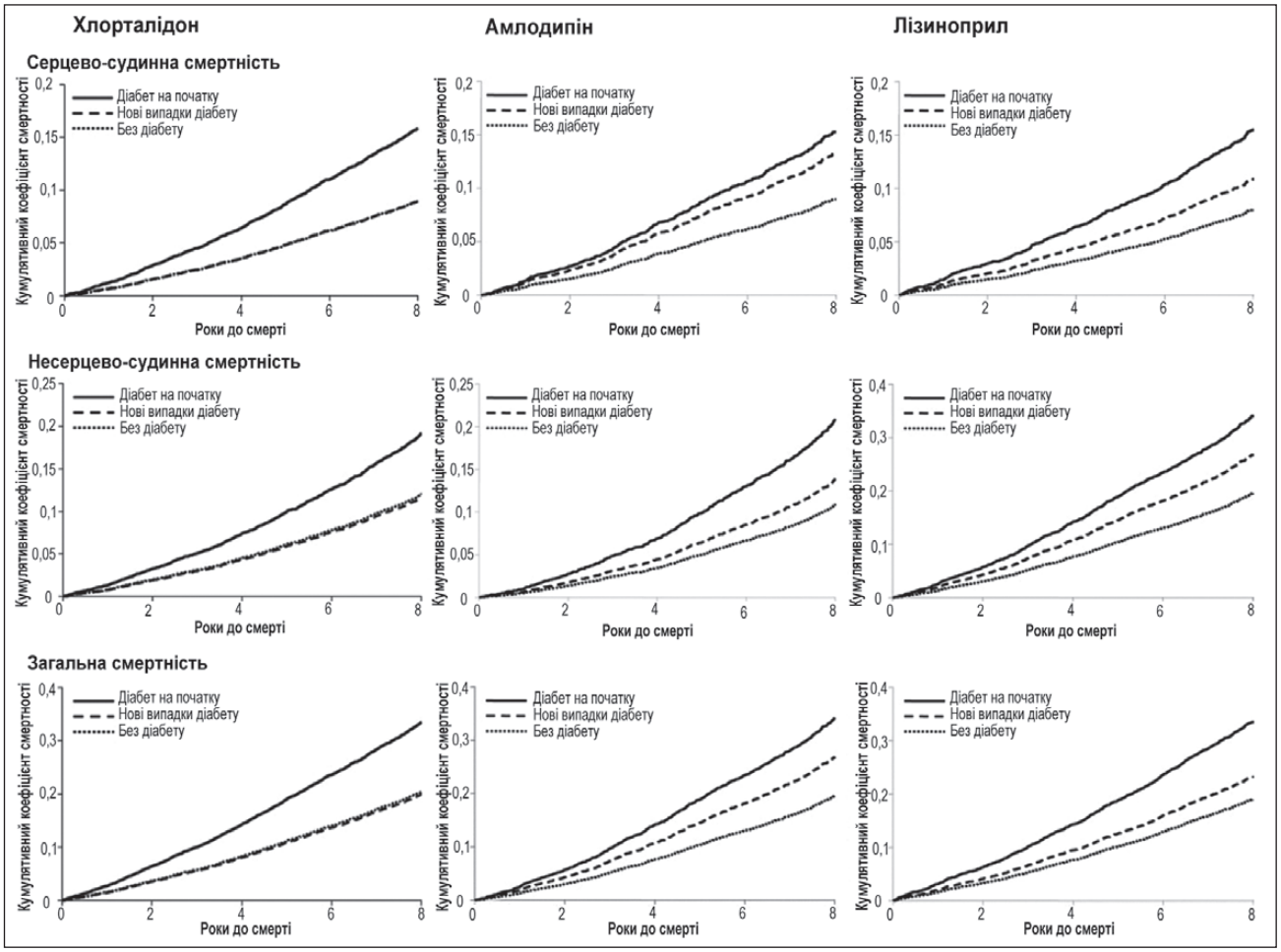


Рисунок 11. Показники смертності від серцево-судинних причин, несерцево-судинних причин і від усіх причин залежно від наявності й розвитку нових випадків цукрового діабету в групах лікування хлорталідоном, амлодипіном і лізиноприлом у дослідженні ALLHAT (адаптовано із Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L. et al. [27])

Таблиця 3. Частота розвитку кінцевих подій у хворих з різною початковою функцією нирок залежно від лікування в дослідженні ALLHAT (адаптовано із Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. [28])

Показник	6-річна частота розвитку на 100 хворих		
Фатальна й нефатальна ІХС	**Група хлорталідону**	**Група амлодипіну**	**Група лізиноприлу**
Загалом	11,5	11,3	11,4
ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,72 м²	8,7	7,6	9,0
ШКФ 60–89 мл/хв/1,72 м²	10,9	10,9	10,6
ШКФ < 60 мл/хв/1,72 м²	15,2	16,0	15,1

зі співавт. (2014) пацієнтам з початковим рівнем ШКФ 20–45 мл/хв/1,73 м² до базової терапії додавали хлорталідон протягом 12 тижнів. Препарат додатково сприяв достовірному зниженню САТ і діастолічного АТ (ДАТ), тобто тіазидоподібний діуретик хлорталідон можна призначати хворим зі зниженою функцією нирок з метою підсилення антигіпертензивного ефекту [29]. Дані наведено на рис. 12. Згідно з інструкцією до застосування хлорталідону його дозу не слід зменшувати до рівня ШКФ < 10 мл/хв/1,72 м².

Вплив лікування АГ хлорталідоном на перебіг супутньої ішемічної хвороби серця. Відомо, що ББ і БКК використовуються як антиангінальні препарати і вони зменшують частоту нападів стенокардії. Якщо проаналізувати прогноз виживання в таких хворих, то препарати груп ІАПФ і ББ мають позитивний вплив на цей показник. Також відомо, що БКК не погіршують прогноз у пацієнтів з ІХС. А як щодо діуретиків?

Post hoc аналіз дослідження ALLHAT порівнював довгострокові клінічні результати в пацієнтів, яким був призначений амлодипін (n = 9048) або лізиноприл (n = 9 054), і тих, яким був призначений хлорталідон (n = 15 255), стратифікованих за статусом наявності ІХС до початку дослідження. Через 4–8 років рандомізоване лікування було припинено. Загальне спостереження (активне лікування + пасивне спостереження з використанням національних баз даних щодо смертності й госпіталізації) становило 8–13 років. Для більшості результатів серцево-судинних захворювань, термінальної стадії ниркової недостатності і загальної смертності не було відмінностей між рандомізованими групами лікування незалежно від початкового статусу ІХС. Частота серцево-судинних захворювань була достовірно вищою в групі лізиноприлу порівняно з хлорталідоном, а частота серцевої недостатності була значно вищою для амлодипіну порівняно з хлорталідоном у пацієнтів з ІХС і без неї (КР 1,10; P < 0,001 і КР 1,38; P < 0,001 відповідно). Під час тривалого спостереження були виявлені достовірні результати відповідно до взаємодії статусу ІХС (P = 0,012) з амлодипіном і хлорталідоном щодо смерті від серцево-судинних захворювань та ІХС у пацієнтів з ІХС на початку дослідження (КР 0,88; P = 0,04 і КР 0,84; P = 0,04 відповідно) і в пацієнтів без неї (КР 1,06; P = 0,15 і 1,08; P = 0,17 відповідно). Результати збільшеної смертності від інсульту в групі лізиноприлу порівняно з хлорталідоном (КР 1,2; P = 0,03) і госпіталізації внаслідок серцевої недостатності в групі амлодипіну порівняно з хлорталідоном (КР 1,12; P = 0,01) під час тривалого спостереження не відрізнялися за базовим статусом ІХС. Дані наведені

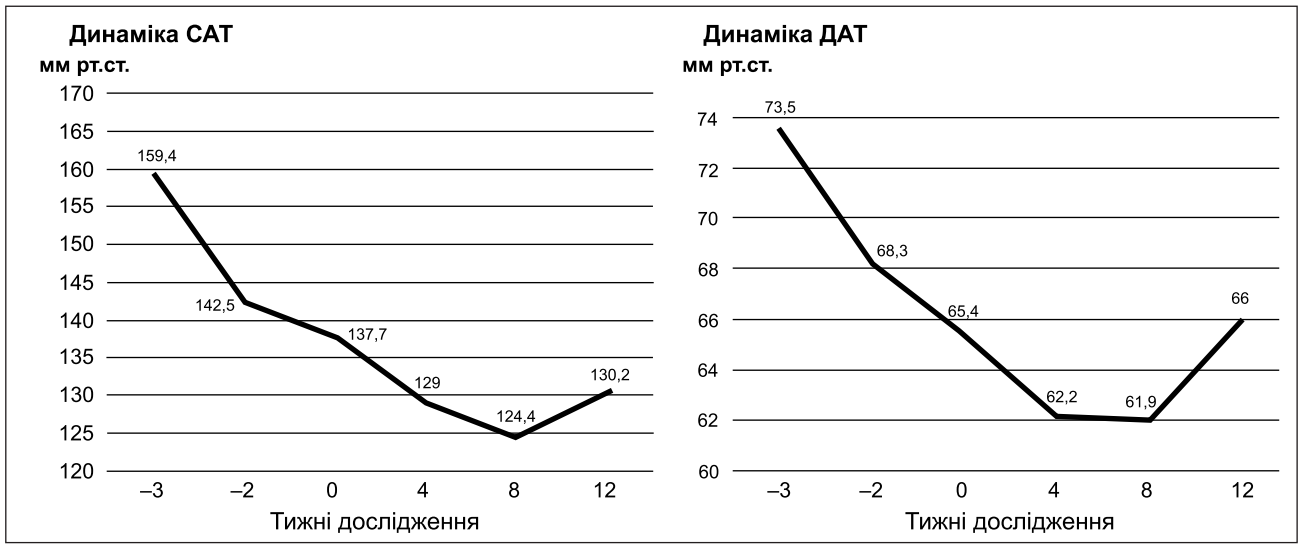


Рисунок 12. Динаміка рівня АТ у хворих із хронічною хворобою нирок при додаванні до терапії хлорталідону (адаптовано з Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K., Ammous F. [29])

на рис. 13. Автори зробили висновок, що ці результати не дають жодних підстав для зміни рекомендації включати тіазидоподібний діуретик у правильній дозі (такий як хлорталідон у дозі від 12,5 до 25 мг/добу) у початкову антигіпертензивну терапію для більшості хворих на АГ, у тому числі із супутньою ІХС [30].

Комбінована антигіпертензивна терапія як основа початкового лікування АГ. У багатьох хворих на АГ для досягнення бажаного рівня АТ необхідно використовувати кілька лікарських засобів. Включення в подібні комбінації тіазидів дозволяє досягти терапевтичного синергізму й одночасно мінімізує кількість побічних ефектів. Тіазиди потенціюють дію інших антигіпертензивних засобів при використанні в комбінації з ними, зазвичай викликаючи додаткове зниження АТ. Включення в схему лікування тіазидів мінімізує расові відмінності в ефектах, що спостерігаються при використанні інгібіторів РААС. У свою чергу, інгібітори РААС зменшують вираженість гіпокаліємії і метаболічних порушень, що можуть бути викликані тіазидами.

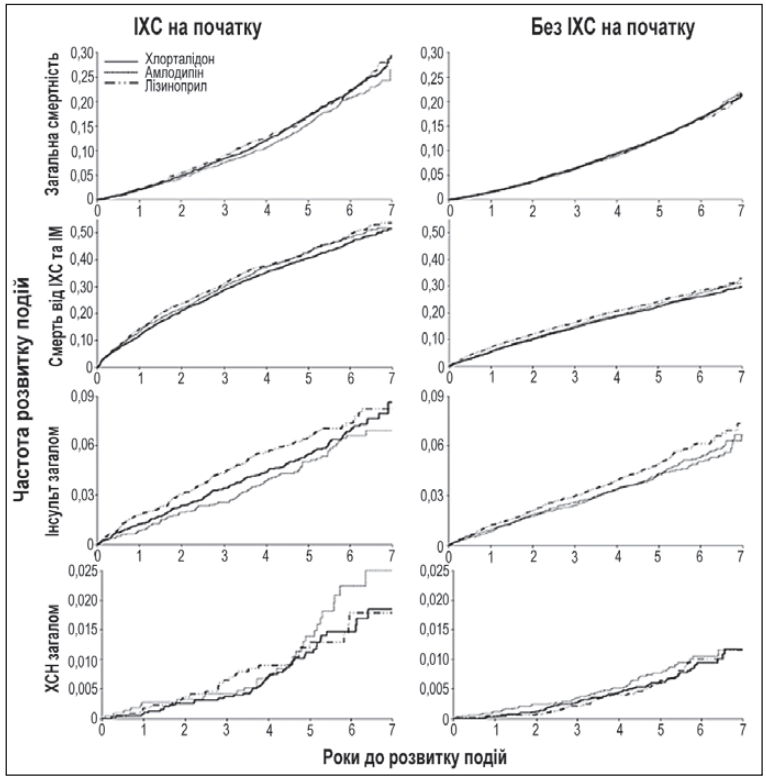


Рисунок 13. Вплив різного типу лікування на смертність і захворюваність у хворих з ІХС на початку та без неї в дослідженні ALLHAT (адаптовано з Alderman M.H., Davis B.R., Piller L.B. et al. [30])

Відповідно до актуальних рекомендацій ESC/ESH щодо ведення хворих на неускладнену АГ розпочинати терапію слід з подвійної комбінації ІАПФ або БРА + БКК або діуретик (рис. 14) [31].

На другому кроці, при неефективності подвійної комбінації, рекомендовано призначити потрійну комбінацію (блокатор РААС, БКК і діуретик), бажано в одній таблетці. Третій крок передбачає, що при неефективності потрійної комбінації слід додати четвертий препарат, частіше — спіронолактон або інший діуретик, альфа- або бета-блокатор. Отже вибір між діуретиком і БКК існує тільки на початку лікування. Аналіз європейських рекомендацій дозволив сформулювати певні критерії щодо вибору діуретика або БКК як другого препарату. Критерії, на які слід звертати увагу під час вибору БКК або діуретика як другого компонента початкової терапії, наведено в табл. 4.

	Крок 1 Початкова терапія Подвійна комбінація	ІАПФ або БРА + БКК або діуретик	Монотерапія може застосовуватись у хворих низького ризику та з АГ I ст. або в осіб дуже похилого віку (> 80 років) і ослаблених пацієнтів
	Крок 2 Потрійна комбінація	ІАПФ або БРА + ББК + діуретик	
	Крок 3 Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби	Резистентна АГ Додати спіронолактон (25–50 мг) або інший діуретик, альфа- або бета-адреноблокатор	Розглянути доцільність направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження
		Бета-адреноблокатори розглядати на будь-якому етапі за наявності показань для їх застосування: ІХС, ХСН, після ІМ, фібриляція передсердь, молоді жінки, які вагітні або планують вагітність	

Рисунок 14. Стратегія лікування хворих на АГ відповідно до європейських настанов 2018 року (адаптовано з Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. [31])

Таблиця 4. Вибір другого компонента початкової антигіпертензивної терапії на користь діуретика або БКК (адаптовано з Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. [31])

Діуретик	БКК
Гіпергідратація	Метаболічні порушення
Набряки на ногах	Подагра
Тахікардія, тахіаритмії	ІХС (стенокардія)
Гіперкаліємія	Атеросклероз
Хронічна серцева недостатність	ХОЗЛ
Вибір пацієнта	ХХН
Непереносимість БКК	Вибір пацієнта
	Непереносимість діуретиків

Примітка: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легенів.

Роль терапії хлорталідоном у запобіганні резистентній АГ і її лікуванні. Було проведено ретроспективний аналіз дослідження ALLHAT щодо розвитку резистентної АГ при лікуванні різними препаратами першого ряду. Під час візиту хворих на етапі 2 роки спостереження в тих, у кого систолічний АТ був ≥ 140 мм рт.ст. або діастолічний АТ був ≥ 90 мм рт.ст., визначали резистентну до лікування АГ. 14 684 учасників відповідали указаним критеріям, і їх дані були проаналізовані. Серед учасників дослідження, яким призначили хлорталідон, амлодипін або лізиноприл, стійку до лікування АГ мали 9,6; 11,4 і 19,7 % відповідно. Дані наведені на рис. 15. Отже, у дослідженні ALLHAT, у якому титрували ліки до досягнення цільового рівня АТ, у групі призначення хлорталідону рідше розвивалася резистентна до лікування АГ [32].

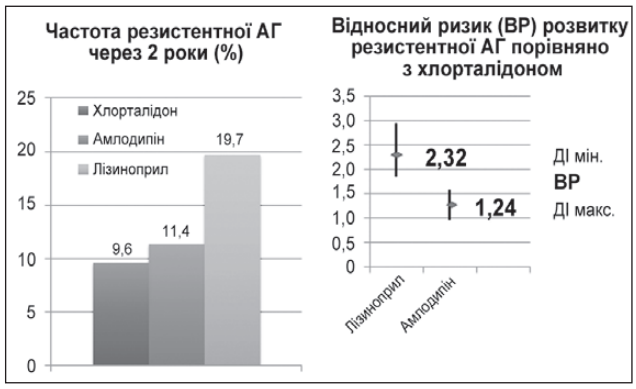


Рисунок 15. Частота розвитку резистентної АГ у дослідженні ALLHAT залежно від лікування (адаптовано з Bangalore S. et al. [32])

Наведені результати дослідження ALLHAT були враховані при написанні рекомендацій Американської асоціації серця та інших інституцій щодо лікування резистентної АГ. Рекомендовано призначати тіазидоподібні діуретики у максимальних переносимих дозах для запобігання розвитку резистентної АТ. Крім цього, при лікуванні резистентної АГ після впровадження змін способу життя, виключення вторинних АГ і підтвердження прихильності до лі-

Рисунок 16. Рекомендації Американської асоціації серця щодо початкової терапії резистентної гіпертензії. Пояснення в тексті (адаптовано із Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. [33])

кування пацієнтам, які приймають тіазидні діуретики, рекомендовано замінити їх на тіазидоподібні, такі як хлорталідон або індапамід [33]. Дані рекомендації наведені на рис. 16.

Роль терапії хлорталідоном у запобіганні розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН). Критерії діагностики ХСН були попередньо визначені в протоколі дослідження ALLHAT. Дані фракції викиду (ФВ), оціненої за допомогою контрастної вентрикулографії, ехокардіографії чи радіонуклідного дослідження, були доступні в 910 з 1367 госпіталізованих пацієнтів (66,6 %) через кінцеві точки, що відповідали критеріям дослідження. Для вивчення відмінностей у лікуванні ХСН (загалом, зі зниженою і збереженою ФВ) використовувались регресійні моделі Кокса, скориговані з урахуванням початкових характеристик. Оцінювали рівень смертності від ХСН. З тих, хто мав дані про ФВ, 44,4 % мали збережену і 55,6 % — знижену ФВ. Хлорталідон знижував ризик розвитку ХСН зі збереженою ФВ порівняно з амлодипіном, лізиноприлом або доксазозином; коефіцієнти ризику становили 0,69 (95% ДІ 0,53–0,91; P = 0,009), 0,74 (95% ДІ 0,56–0,97; P = 0,032) і 0,53 (95% ДІ 0,38–0,73; P < 0,001) відповідно. Хлорталідон знижував ризик розвитку ХСН зі зниженою ФВ порівняно з амлодипіном або доксазозином; коефіцієнти ризику становили 0,74 (95% ДІ 0,59–0,94; P = 0,013) і 0,61 (95% ДІ 0,47–0,79; P < 0,001) відповідно. Хлорталідон був подібним до лізиноприлу за частотою розвитку ХСН зі зниженою ФВ (КР 1,07; 95% ДІ 0,82–1,40; P = 0,596). Отже, за даними дослідження ALLHAT, хлорталідон достовірно зменшував частоту госпіталізації хворих унаслідок розвитку ХСН як із збереженою, так і зі зниженою ФВ порівняно з амлодипіном і доксазозином. Хлорталідон також знижував частоту госпіталізації хворих унаслідок розвитку ХСН у хворих зі збереженою ФВ порівняно з лізиноприлом [34]. Дані наведені на рис. 17.

Вплив антигіпертензивної терапії на ризик переломів тазостегнового суглоба і кісток таза в осіб похилого віку. Зв'язок між терапією трьома різними антигіпертензивними препаратами й ризиком перелому тазостегнового суглоба й кісток таза в осіб похилого віку в дослідженні ALLHAT: 22 180 учасників спостерігалися протягом 8 років (під час дослідження), а 16 622 із них спостерігалися додатково ще протягом 5 років після завершення дослідження. Учасників, яким призначили амлодипін і лізиноприл, об'єднали в одну групу й порівнювали з групою, що одержувала хлорталідон. Кінцевими критеріям оцінки були госпіталізація з приводу переломів тазостегнового суглоба й кісток таза. Співвідношення ризиків у групі хлорталідону порівняно з групою амлодипіну або лізиноприлу становило: під час дослідження скориговане СР — 0,79 (ДІ 95% 0,63 –0,98), при подальшому спостереженні після закінчення дослідження скориговане СР — 0,87 (ДІ 95%, 0,74–1,03) [35]. Дані наведено на рис. 18.

Частота виникнення гіпокаліємії і гіперкаліємії при лікуванні хлорталідоном хворих на АГ. Як уже було показано раніше, частота розвитку гіпокалі-

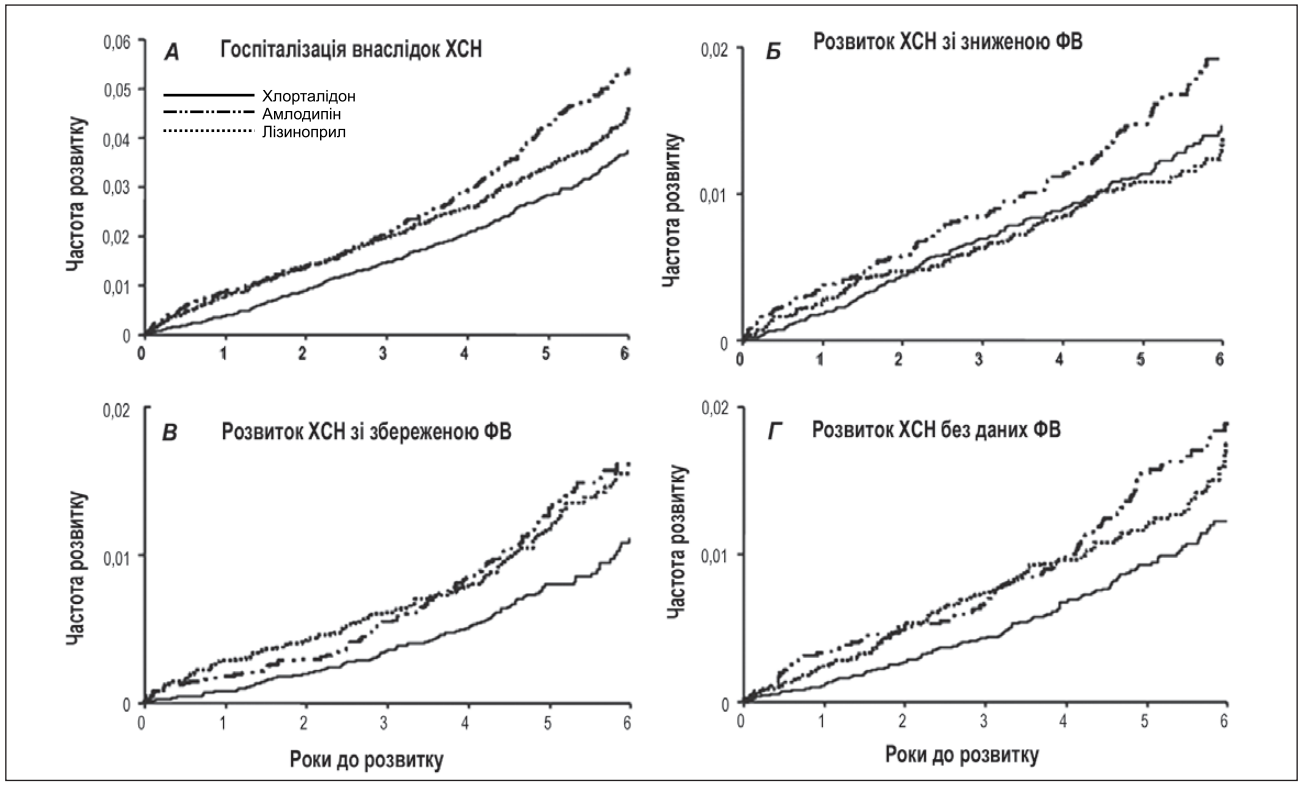


Рисунок 17. Частота розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих на АГ у дослідженні ALLHAT залежно від лікування (адаптовано з Davis B.R., Kostis J.B. et al. [34])

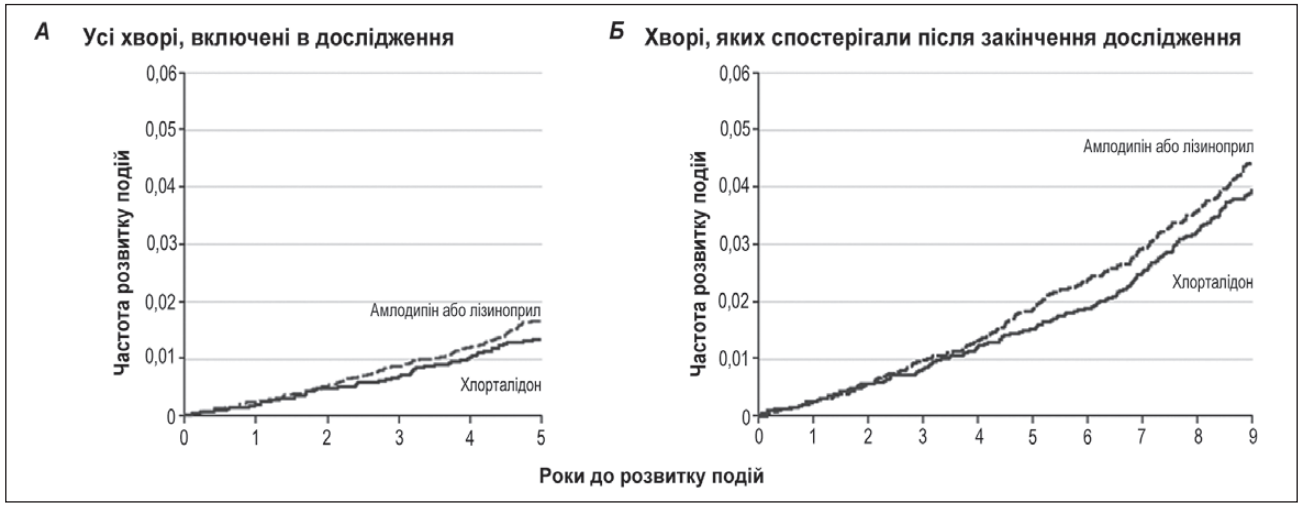


Рисунок 18. Вплив антигіпертензивної терапії на переломи в дослідженні ALLHAT: А) частота розвитку переломів стегна й таза в усіх хворих, включених у дослідження; В) частота розвитку переломів стегна й таза у хворих, спостереження за якими продовжили після закінчення дослідження (адаптовано з Puttnam R., Davis B.R., Pressel S.L. [35])

ємії при терапії хлорталідоном є дозозалежною, вона різко виникає при застосуванні доз менше за 50 мг (рис. 6). Аналіз даних дослідження ALLHAT показав, що помірний рівень гіпокаліємії протягом одного року (3,2–3,4 ммоль/л) в основному спостерігався в групі хлорталідону (9,5 % порівняно з 1,7 % у групі амлодипіну і 0,8 % у групі лізиноприлу). Розвиток гострої гіпокаліємії (< 3,2 ммоль/л) спостерігався нечасто (3,5 % у групі хлорталідону). Для порівняння: гіперкаліємія (K^+ > 5,4 ммоль/л) в основному розвивалась у пацієнтів групи лізиноприлу (3,6 %) і була менш поширеною серед хворих групи хлорталідону (1,2 %). Препарати калію було призначено 10 % учасників дослідження [36].

Частота виникнення побічних ефектів при лікуванні хлорталідоном хворих на АГ. Для того щоб визначитися з переліком і частотою побічних ефектів, ми використали ресурс www.pdr.net, який є найбільш відомим у світі сайтом, що надає професійним медичним працівникам доступ до найбільш повної інформації про ліки, доступні в США. Частота зареєстрованих тяжких і середньої тяжкості побічних ефектів і час їх появи при тривалому прийомі хлорталідону за даними цього ресурсу подана в табл. 5.

Таблиця 5. Частота зареєстрованих тяжких і середньої тяжкості побічних ефектів хлорталідону при тривалому прийомі (за даними https://www.pdr.net/drug-summary/Chlorthalidone-chlorthalidone-1961.605 [37])

Побічний ефект	Період настання	Частота (%)
1	2	3
Тяжкі		
Ниркова недостатність (неспецифічна)	Відстрочений	Невідома
Азотемія	Відстрочений	Невідома
Панкреатит	Відстрочений	Невідома
Агранулоцитоз	Відстрочений	Невідома
Панцитопенія	Відстрочений	Невідома
Апластична анемія	Відстрочений	Невідома
Синдром Стівенса — Джонсона	Відстрочений	Невідома
Токсичний епідермальний некроліз	Відстрочений	Невідома
Ексфоліативний дерматит	Відстрочений	Невідома
Васкуліт	Відстрочений	Невідома
Середньої тяжкості		
Гіперкальціємія	Відстрочений	Невідома
Метаболічний алкалоз	Відстрочений	Невідома

Закінчення табл. 5

1	2	3
Гіпокаліємія	Відстрочений	Невідома
Гіпонатріємія	Відстрочений	Невідома
Гіпохлоремія	Відстрочений	Невідома
Гіповолемія	Відстрочений	Невідома
Глюкозурія	Відстрочений	Невідома
Гіперглікемія	Відстрочений	Невідома
Гіперурикемія	Відстрочений	Невідома
Подагра	Відстрочений	Невідома
Гіперхолестеринемія	Відстрочений	Невідома
Гіпертригліцеридемія	Відстрочений	Невідома
Гіпертензія	Швидко	Невідома
Ортостатична гіпотензія	Відстрочений	Невідома
Гіпербілірубінемія	Відстрочений	Невідома
Жовтяниця	Відстрочений	Невідома
Запори	Відстрочений	Невідома
Ксантопсія	Відстрочений	Невідома
Тромбоцитопенія	Відстрочений	Невідома
Лейкопенія	Відстрочений	Невідома
Імпотенція (еректильна дисфункція)	Відстрочений	Невідома

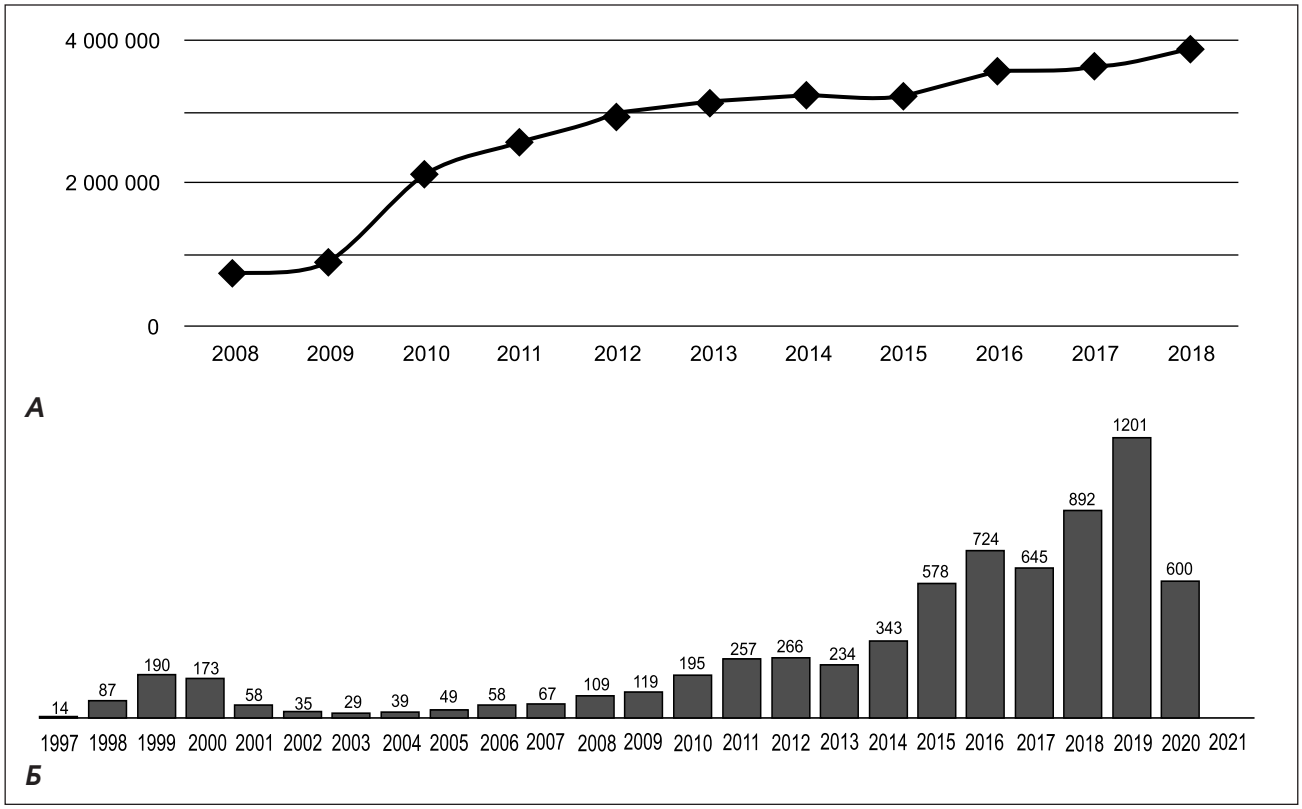


Рисунок 19: А) річна частота призначень таблеток хлорталідону в США протягом останніх років. (адаптовано з https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Chlorthalidone [38]); Б) кількість звітів про побічні ефекти хлорталідону, що подаються протягом року (1997–2020) (адаптовано з https://www.ehealthme.com/drug/chlorthalidone/side-effects/ [39])

З огляду на відсутність чіткої цифрової інформації (через низьку частоту < 1 %) щодо побічних ефектів хлорталідону ми звернулися до іншого ресурсу — https://clincalc.com/DrugStats, який забезпечує безкоштовний доступ до оцінок даних про використання ліків, що відпускаються за рецептом, для пацієнтів у Сполучених Штатах і дозволяє оцінити основні показники використання ліків, що включають: річну частоту призначень, середню вартість, річну частоту рапортування про побічні ефекти тощо.

На рис. 19 наведено доступні дані щодо частоти призначення хлорталідону (відпускається тільки за рецептом) і кількості звітів про побічні ефекти хлорталідону, що подаються протягом року.

У 2018 році частота призначень хлорталідону в США сягнула майже 4 мільйонів пацієнтів, тоді як кількість звітів про побічні ефекти становила 892 випадки (< 0,025 %). Такі дані свідчать про низьку частоту виникнення побічних ефектів при хронічному прийомі хлорталідону і його високу безпечність для пацієнтів.

* * *

У березні 2021 року на українському фармацевтичному ринку з'явився новий лікарський засіб Таклор, таблетки по 25 мг № 30 виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум») — перший вітчизняний монопрепарат з молекулою хлорталідону. Таклор має доведену біоеквівалентність і розширює вибір препаратів для ефективного контролю артеріального тиску.

Висновки

Дані доказової медицини свідчать, що тіазидні й тіазидоподібні діуретики — ефективні антигіпертензивні препарати, які дозволяють як ефективно контролювати рівень АТ, так і запобігати розвитку серцево-судинних ускладнень АГ. Дані доказової медицини свідчать про те, що використання тіазидоподібних діуретиків, таких як хлорталідон, має переваги перед застосуванням гідрохлортіазиду.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Titze J., Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2010. 19(4). 385-392.

2. Kirabo A. A new paradigm of sodium regulation in inflammation and hypertension. Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol. 2017. 313(6). R706-R710.

3. Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. for Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. Lancet. 2009. 374(9689). 525-33.

4. Chang T.I., Evans G., Cheung A. et al. for the SPRINT Study Research Group. Correlates of Baseline Thiazide-Type Diuretic Prescription in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Hypertension. 2016. 67. 550-555.

5. Suchard M.A., Schuemie M.J., Krumholz H.M. et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. Lancet. 2019 Nov 16. 394(10211). 1816-1826.

6. Ellison D.H., Velázquez H., Wright F.S. Thiazide-sensitive sodium chloride cotransport in early distal tubule. Am. J. Physiol. 1987. 253. F546-F554.

7. Winer B.M. The antihypertensive actions of benzothiadiazines. Circulation. 1961. 23. 211-218.

8. Ram C.V., Garrett B.N., Kaplan N.M. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. Arch. Intern. Med. 1981. 141. 1015-1019.

9. Numabe A., Uehara Y., Hirawa N. et al. Effects of thiazide diuretic on vascular eicosanoid system of spontaneously hypertensive rats. J. Hypertens. 1989. 6. 493-499.

10. Zhu Z., Zhu S., Liu D., Cao T., Wang L., Tepel M. Thiazide-like diuretics attenuate agonist-induced vasoconstriction by calcium desensitization linked to Rho kinase. Hypertension. 2005. 45. 233-239.

11. Woodman R., Brown C., Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. Hypertension. 2010. 56(3). 463-70.

12. Sica D.A. Chlorthalidone: has it always been the best thiazide-type diuretic? Hypertension. 2006. Vol. 47. P. 321-322.

13. Carter B.L., Ernst M.E., Cohen J.D. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension (Dallas, Tex: 1979). 2004. 43. 4-9.

14. Materson B.J., Oster J.R., Michael U.F. et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension. Efficacy of a lower dose. Clin. Pharmacol. Ther. 1978. 24(2). 192-198.

15. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004. 277. 739-745.

16. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J. et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension. 2006. 47. P. 352-358.

17. Pareek A.K., Messerli F.H., Chandurkar N.B. et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J. Am. Coll. Cardiol. 2016. 67(4). 379-389.

18. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B., Tandon S., Sica D.A. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. Hypertension. 2015. 65(5). 1041-1046.

19. Fernandes L.A., Cestario E.D., Cosenso-Martin L.N. et al. Chlorthalidone Plus Amiloride Reduces the Central Systolic Blood Pressure in Stage 1 Hypertension Patients. Cardiol. Res. 2016. 6. 196-201.

20. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation. 1990. 82(5). 1616-28.

21. Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R. et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. Hypertension. 2011. 57. P. 689-694.

22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002. 288. 2981-2997.

23. Black H.R., Davis B., Barzilay J. et al for Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Diabetes Care. 2008. 31(2). 353-360.

24. Barzilay J.I., Davis B.R., Cutler J.A. et al. for ALLHAT Collaborative Research Group. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch. Intern. Med. 2006. 166(20). 2191-2201.

25. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S. et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 95. P. 29-35.

26. Wright J.T. Jr, Probstfield J.L., Cushman W.C. et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses. Archives of Internal Medicine. 2009. 169(9). 832-842.

27. Barzilay J.I., Davis B.R., Pressel S.L. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. Circ. Cardiovasc. Qual. Outcome. 2012. 5. 153-162.

28. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Stratified by Baseline Glomerular Filtration Rate. Ann. Intern. Med. 2006. 144. 172-180.

29. Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K., Ammous F. Chlorthalidone for poorly controlled hypertension in chronic kidney disease: an interventional pilot study. Am. J. Nephrol. 2014. 39(2). 171-182.

30. Alderman M.H., Davis B.R., Piller L.B. et al. for ALLHAT Collaborative Research Group. Should Antihypertensive Treatment Recommendations Differ in Patients With and Without Coronary Heart Disease? (from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT]). Am. J. Cardiol. 2016. 117(1). 105-115.

31. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2018. 36. 1953-2041.

32. Bangalore S., Davis B.R., Cushman W.C. et al. for ALLHAT Collaborative Research Group. Treatment-Resistant Hypertension and Outcomes Based on Randomized Treatment Group in ALLHAT. Am. J. Med. 2017. 130(4). 439-448.e9.

33. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2018. 72(5). e53-e90.

34. Davis B.R., Kostis J.B. et al. for ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Circulation. 2008. 25. 118(22). 2259-2267.

35. Puttnam R., Davis B.R., Pressel S.L. et al. for ALLHAT Collaborative Research Group. Association of 3 Different Antihypertensive Medications With Hip and Pelvic Fracture Risk in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2017. 177(1). 67-76.

36. Alderman M.H., Piller L.B., Ford C.E. et al. for Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension. 2012. 59(5). 926-933.

37. https://www.pdr.net/drug-summary/Chlorthalidone-chlorthalidone-1961.605.

38. https://clincalc.com/DrugStats/Drugs/Chlorthalidone.

39. https://www.ehealthme.com/drug/chlorthalidone/side-effects.

Отримано/Received 05.04.2021
Рецензовано/Revised 20.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 26.04.2021

Information about author
Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4091-4910

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

The role of diuretics in the treatment of hypertension: a focus on chlorthalidone (lecture)

Abstract. The lecture discusses the role of thiazide and thiazide-like diuretics, in particular chlorthalidone, in the modern treatment of arterial hypertension. The modern concepts about the mechanism of action of thiazide diuretics and chlorthalidone are presented. Differences in the degree of antihypertensive effect of hydrochlorothiazide and chlorthalidone are discussed. The results of large randomized trials SHEP, MRFIT, ALLHAT were analyzed, in which chlorthalidone therapy significantly reduced the risk of developing cardiovascular and cerebrovascular complications of hypertension. The effect of thiazide diuretics on glucose metabolism and the impact of carbohydrate metabolism disorders during treatment with chlorthalidone on the risk of cardiovascular complications was considered. The lecture also discusses the effect of chlorthalidone therapy on kidney function, the possibility of its use in chronic kidney disease. The data are presented on the prevention of resistant hypertension and chronic heart failure during long-term therapy of hypertension with chlorthalidone. The frequency and terms of the development of side effects of hypertension therapy with thiazide-like diuretics were also analyzed.

Keywords: diuretics; arterial hypertension; treatment; chlorthalidone

Покращення прогнозу у ваших руках

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ХЛОРТАЛІДОН!*

Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету, коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонаміду або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкальціємія, резистентна до терапії гіпокаліємія або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищені рівня холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіперглікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судоми.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.03.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

ОЗАЛЕКС®

Розувастатин

ВЕЛИКИЙ ТА МОГУТНІЙ

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

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

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

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

УДК 615.035.37:616.1 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.2.2021.231854

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

Субаналіз дослідження ОЗІРКА: ефективність препарату Озалекс (розувастатин) у пацієнтів із цукровим діабетом

Резюме. ***Актуальність.*** *Цукровий діабет (ЦД) залишається одним із найважливіших факторів серцево-судинного ризику, що значно погіршує прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Провідну роль серед препаратів для лікування таких пацієнтів відіграють статини з їх потужним впливом на розвиток і прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Ми використали базу даних дослідження ОЗІРКА та провели додатковий субаналіз впливу розувастатину в пацієнтів із ЦД та дисліпідемією.* ***Мета:*** *вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією та ЦД.* ***Матеріали та методи.*** *Проспективне відкрите популяційне дослідження. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проходив із червня по листопад 2020 року.* ***Результати.*** *Загалом у дослідження включили 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, із яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця. Приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали від ЦД 2-го типу. Ми спостерігали достовірне зниження рівнів загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів у пацієнтів із ЦД. Крім того, відмічалася тенденція до підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності в цій групі пацієнтів. Загалом можна відзначити, що відбулося достовірне поліпшення показників ліпідограми в пацієнтів із ЦД — рівень загального холестерину знизився на 28 %, рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності — на 34 %, тригліцеридів — на 24 %. Призначення розувастатину жодним чином не погіршувало контроль глюкози у групі пацієнтів із ЦД, більше того, навіть у групі осіб без ЦД також не спостерігалося жодного негативного впливу розувастатину.* ***Висновки.*** *Загалом можна сказати, що препарат Озалекс у дозі від 10 до 20 мг є оптимальним для початку статинотерапії на етапі первинної ланки надання медичної допомоги пацієнтам із ЦД.*

Ключові слова: *цукровий діабет; артеріальна гіпертензія; дисліпідемія; розувастатин*

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) залишається одним із найважливіших факторів серцево-судинного ризику, що значно погіршує прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією. Тому в наш час проблема лікування ЦД вийшла далеко поза межі компетенції ендокринологів: кардіолог, терапевт та сімейний лікар — кожен спеціаліст в Україні майже щодня зустрічає подібних пацієнтів у своїй клінічній практиці. І в цьому випадку нашим основним завданням буде підібрати найбільш оптимальну та високоефективну терапію, яка дозволить, з одного боку, знизити рівень кардіоваскулярного ризику, а з іншого — не ускладнювати перебіг цього тяжкого захворювання, не буде впливати негативно на метаболізм глюкози.

Провідну роль серед подібних препаратів відіграють статини з їх потужним впливом на розвиток і прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Більше того, для пацієнтів із ЦД перевагу у виборі

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoyu@gmail.com
For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com

препарату для старту статинотерапії слід віддавати високоефективним потужним молекулам із доведеними кардіопротективними властивостями, призначаючи їх від середніх до високих доз [1]. Усім цим умовам відповідає препарат розувастатин. Однак на практиці в лікаря можуть виникнути деякі сумніви, що не дозволяють зробити вибір на користь молекули розувастатину, або ж обрати меншу дозу, або відмовитися від подальшої титрації препарату. Більшість із цих міфів були сформовані за результатами невеликих і відверто спекулятивних метааналізів [2]. Однак у великих рандомізованих дослідженнях ніякої шкоди або розвитку серйозних побічних ефектів на фоні терапії розувастатином доведено не було [3]. Більше того, було показано, що при прийомі статинів у пацієнтів із ЦД відбувається достовірне поліпшення контролю основних показників ліпідограми, поліпшення прогнозу та зниження ризику кардіоваскулярних подій [4].

Щоб остаточно розвіяти ці міфи і продемонструвати ефективність терапії розувастатином в українській популяції, ми використали базу даних дослідження ОЗІРКА та провели додатковий субаналіз впливу розувастатину в пацієнтів із ЦД та дисліпідемією.

Мета: вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією та ЦД.

Матеріали та методи

Проспективне відкрите популяційне дослідження. Набір пацієнтів проходив із березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року. Критерії включення пацієнтів у дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 років і старше з лабораторно підтвердженими порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Етапи дослідження:

1. Відбір пацієнтів, що включав збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження, оцінку даних інструментальних та лабораторних методів дослідження з точки зору відповідності критеріям включення/невключення в дослідження.

2. Лікування. Після включення в дослідження і проведення необхідних інструментальних і лабораторних методів дослідження пацієнт отримував препарат Озалекс (розувастатин) у рекомендованих дозах. Протягом дослідження, за необхідності, проводилася корекція доз або схеми терапії. Також пацієнтам обирали препарати супутньої терапії за необхідності.

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

Супутнє лікування. З урахуванням супутніх захворювань у пацієнта лікар міг обирати препарати супутньої терапії. При виборі антигіпертензивної й антитромбоцитарної терапії лікар міг використовувати препарти виробництва компанії «Кусум Фарм» (Україна): Хіпотел (телмісартан), Семлопін (амлодипін), Клосарт (лозартан), Лоспірин (ацетилсаліцилова кислота), Платогріл (клопідогрель), Метамін (метформін) та інші.

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

Методи оцінки результатів. Статистичну обробку даних було виконано за допомогою програмного забезпечення SPSS 26.0. Для оцінки середніх величин був використаний розрахунок середніх величин та стандартної похибки середніх величин ($M \pm m$), для оцінки основних характеристик включених пацієнтів додатково проводився розрахунок довірчого інтервалу значень. Для оцінки достовірності динаміки у групах терапії використовували метод порівняння середніх для парних вибірок, для оцінки достовірності різниці між групами — методи порівняння середніх величин для незалежних вибірок. Був визначений правильний розподіл величин у вибірці, а тому для подальших розрахунків використовували t-критерій Стьюдента.

Результати

Загалом у дослідження включили 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, із яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця.

У табл. 2 наведена початкова характеристика пацієнтів, включених у дослідження. У середньому це були пацієнти більш старшого віку, з ожирінням, тенденцією до підвищення рівня глюкози крові натще або з уже існуючим цукровим діабетом, з артеріальною гіпертензією та гіперхолестеринемією. Як правило, такі пацієнти відносяться до групи високого ризику й потребують на початку лікування статинотерапії високоефективними препаратами [5]. Отже, вибір препарату Озалекс 10 та 20 мг у таких пацієнтів був цілком обґрунтованим.

У загальній групі відзначалося достовірне зниження рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів (рис. 1).

Якщо поглянути на динаміку у групах терапії розувастатином 10 і 20 мг (табл. 3), можна побачити достовірне зниження рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів уже після першого місяця терапії, воно залишалося достовірним до кінця періоду спостереження. У групі терапії Озалекс 20 мг наприкінці терапії рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів були достовірно нижчими, ніж у групі Озалекс 10 мг (достовірність на рівні $p < 0,001$ для різниці між групами для усіх вищезазначених показників), що говорить про те, що більш високі дози розувастатину дозволяють краще контролювати показники ліпідного спектра крові і їх варто

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Процедури	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Антропометрія (вимірювання зросту, маси тіла, ІМТ)	+	–	–
Вимірювання маси тіла, ІМТ	–	+	+
Оцінка супутніх захворювань	+	–	–
Оцінка супутньої терапії	+	+	+
Вимірювання офісних АТ і ЧСС	+	+	+
Лабораторне дослідження глюкози крові натще	+	+	+
Лабораторне дослідження ліпідного профілю	+	+	+
Призначення препарату Озалекс	+	–	–
Титрація дози препарату Озалекс	–	+	+

Таблиця 2. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Середнє значення (M ± m)	95% довірчий інтервал
Чоловіки/жінки, %	46,4/53,6	–
Вік, роки	61,86 ± 0,08	61,70–62,02
Маса тіла, кг	83,13 ± 0,10	82,93–83,34
ІМТ, кг/м^2	29,10 ± 0,07	28,96–29,23
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	155,37 ± 0,14	155,09–155,65
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,15 ± 0,09	91,98–92,33
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,01	5,68–5,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,68 ± 0,01	6,65–6,70
ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18

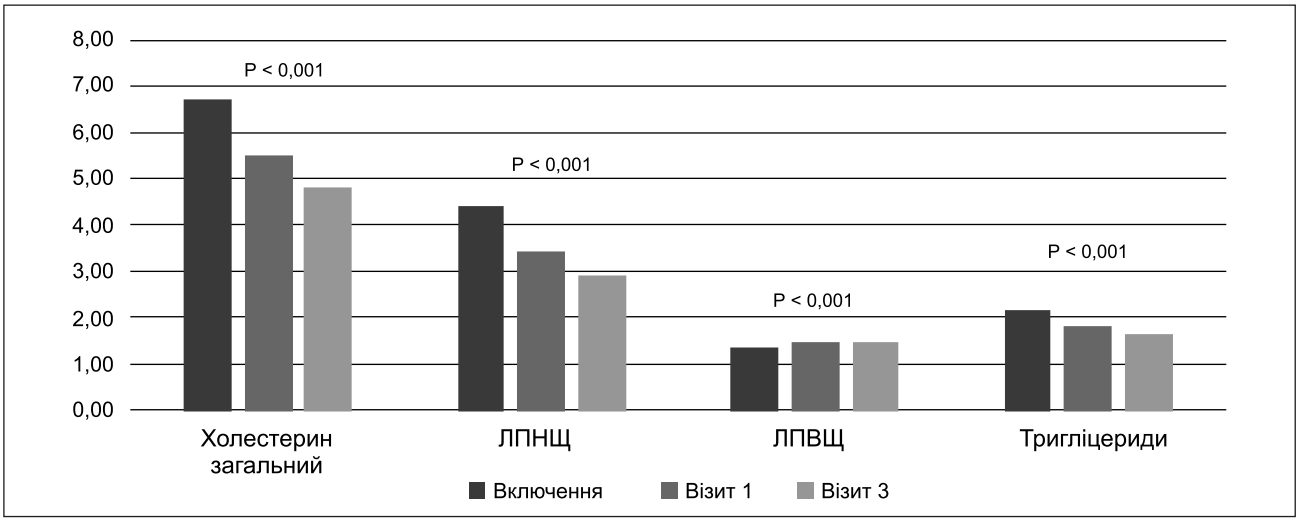


Рисунок 1. Динаміка показників ліпідограми у загальній групі протягом дослідження (n = 17 530)

Таблиця 3. Динаміка показників ліпідного спектра крові у групах Озалекс 10 мг і Озалекс 20 мг, M ± m

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

обирати для лікування пацієнтів високого ризику, особливо із супутніми захворюваннями (наприклад, із ЦД).

Саме із ЦД пов'язана найбільша кількість кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із дисліпідемією, але на практиці можна побачити, що пацієнту із ЦД досить часто призначають статини в менш ефективних дозах. Більше того, існують необґрунтовані пересторогі щодо ймовірного порушення контролю глікемії на фоні прийому розувастатину, а тому саме цю високоефективну молекулу недостатньо часто призначають пацієнтам високого ризику із ЦД або порушенням толерантності до глюкози. Щоб розібрати це питання з наукової точки зору, дослідницька команда вирішила провести додатковий аналіз дослідження ОЗІРКА з метою детальної оцінки ефективності та безпеки терапії розувастатином у пацієнтів із ЦД. Для цього ми розподілили загальну популяцію пацієнтів, включених у дослідження ОЗІРКА, на групи хворих із ЦД та без нього (рис. 2).

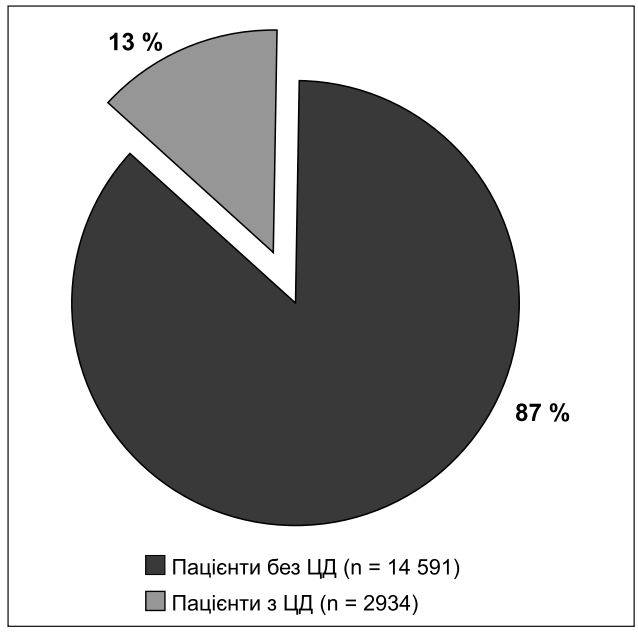


Рисунок 2. Структура пацієнтів із ЦД у загальній групі

Як видно з рис. 2, приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали на ЦД 2-го типу, що цілком відображає умови реальної клінічної практики, оскільки частота ЦД як супутньої патології в Україні залишається достатньо високою. Як уже йшлося раніше, багато пацієнтів із ЦД до початку дослідження вже приймали інсулін. Оскільки це могло вплинути на результати аналізу (таких пацієнтів за вихідними даними зіставляти із загальною популяцією буде некоректно, оскільки, очевидно, інсулін призначений більш тяжкій категорії хворих), було прийняте рішення не включати їх у цей додатковий аналіз. До аналізу ввійшли пацієнти, які приймали пероральну цукрознижувальну терапію, у яких вже був діагноз ЦД 2-го типу до початку дослідження, а також пацієнти, яким був установлений діагноз уперше виявленого діабету під час першого візиту та призначена таблетована цукрознижувальна терапія. Основу такої терапії становив метформін у різних дозах, у той час як на глімепірид та препарати сульфонілсечовини припадало менше ніж по половині відсотка призначень, а тому впливом цих препаратів можна нехтувати. У цьому дослідженні лікарям дозволялося призначати метформін та титрувати його дози протягом дослідження, орієнтуючись на рівні глюкози в період спостереження. У табл. 4 подана вихідна характеристика груп пацієнтів із ЦД та без діабету.

Як видно з табл. 4, пацієнти із ЦД були з більшою масою тіла (на 5,11 %, p < 0,001) та більш високим рівнем офісного АТ (на 7,78/3,16 мм рт.ст., p < 0,0001) на початку дослідження. Рівень глюкози крові в них на початку дослідження був вищим за такий у контрольній групі (на 45 %, p < 0,0001), а також вищими були показники загального холестерину (на 3 %, p < 0,001), холестерину ЛПНЩ

Таблиця 4. Порівняльна характеристика пацієнтів із ЦД та без нього на початку дослідження

Показник	Група із ЦД (n = 2934)	Група без ЦД (n = 14591)	P
Чоловіки/жінки, %	45/55	47/53	< 0,0001
Маса тіла, кг	87,39 ± 0,27	82,28 ± 0,11	< 0,0001
ІМТ, кг/м^2	30,46 ± 0,15	28,83 ± 0,08	< 0,0001
САТ, мм рт.ст.	161,86 ± 0,36	154,08 ± 0,15	< 0,0001
ДАТ, мм рт.ст.	94,79 ± 0,22	91,63 ± 0,10	< 0,0001
Глюкоза натще, ммоль/л	7,70 ± 0,04	5,29 ± 0,01	< 0,0001
Загальний холестерин, ммоль/л	6,86 ± 0,02	6,65 ± 0,02	< 0,0001
ЛПНЩ, ммоль/л	4,56 ± 0,04	4,39 ± 0,01	< 0,0001
ЛПВЩ, ммоль/л	1,37 ± 0,02	1,33 ± 0,01	< 0,0001
Тригліцериди, ммоль/л	2,30 ± 0,02	2,14 ± 0,01	< 0,0001

(на 4 %, p < 0,001) і тригліцеридів (на 7 %, p < 0,001). Поєднання таких факторів ризику значно погіршує прогноз у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Як ми бачимо, за своїми вихідними параметрами ці пацієнти відносяться до групи високого ризику, а отже, їм варто призначати багатокомпонентну терапію з урахуванням усіх факторів ризику — антигіпертензивну, статинотерапію та цукрознижувальну терапію високоефективними препаратами. У даному дослідженні лікарям пропонували призначати генеричний препарат метформіну Метамін, виробництва «Кусум Фарм», у дозі 500 або 850 мг, а також титрувати препарат протягом дослідження. Структура призначення метформіну подана на рис. 3.

Як видно з рис. 3, близько 60 % пацієнтів із цукровим діабетом приймали терапію метформіном протягом дослідження. Очевидно, що всім хворим рекомендували модифікацію способу життя та немедикаментозну терапію для контролю рівня глюкози крові натще, а в 40 % пацієнтів лікарі вважали це достатнім для контролю глікемії натще. Це цілком відображає результати реальної клінічної практики, коли для контролю глюкози крові пацієнтам із вперше виявленим ЦД спершу рекомендують дієту та інші методи контролю глюкози, а лише згодом, за неефективності цих методів, призначають таблетовану терапію. Як уже йшлося раніше, у нашому дослідженні було багато пацієнтів, яким діагноз ЦД був установлений уперше, тож цілком зрозуміло, чому таким пацієнтам не була призначена медикаментозна терапія від самого початку. Більше того, середній рівень глюкози крові натще в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становив у середньому 7,7 ммоль/л, а тому, цілком ймовірно, що в цій групі були пацієнти із незначним підвищенням рівня глюкози крові, для яких методи немедикаментозного зниження рівня глюкози крові натще й дієта могли бути досить дієвими засобами.

На рис. 4 подана динаміка рівня глюкози крові натще у групі пацієнтів із ЦД протягом дослідження. Як ми бачимо, у всій групі відбулося достовірне зниження рівня глюкози крові, а отже, можна сказати,

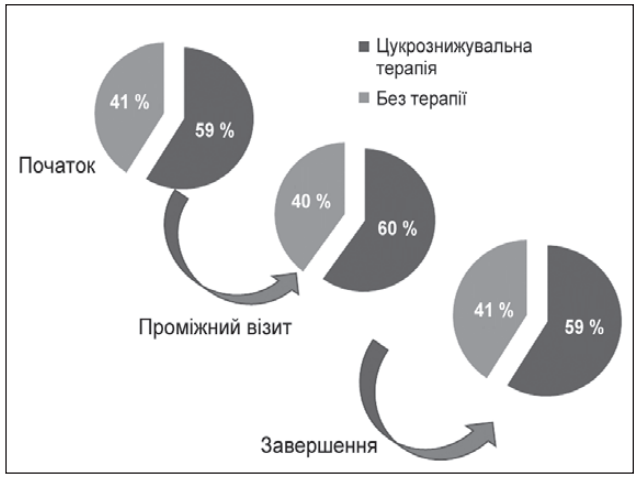


Рисунок 3. Призначення метформіну протягом дослідження

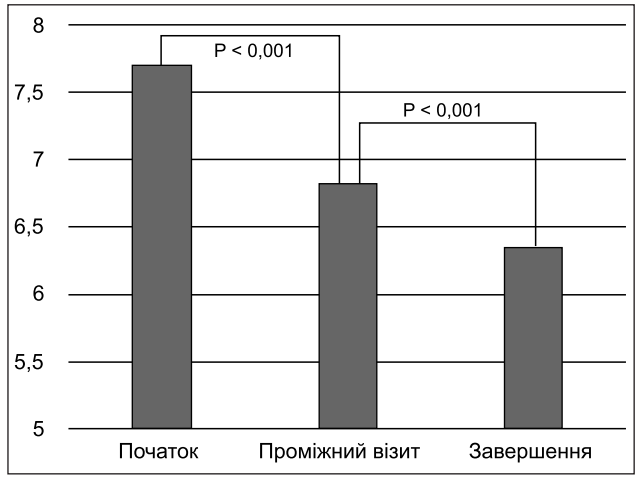


Рисунок 4. Динаміка зниження рівня глюкози в групі пацієнтів із ЦД

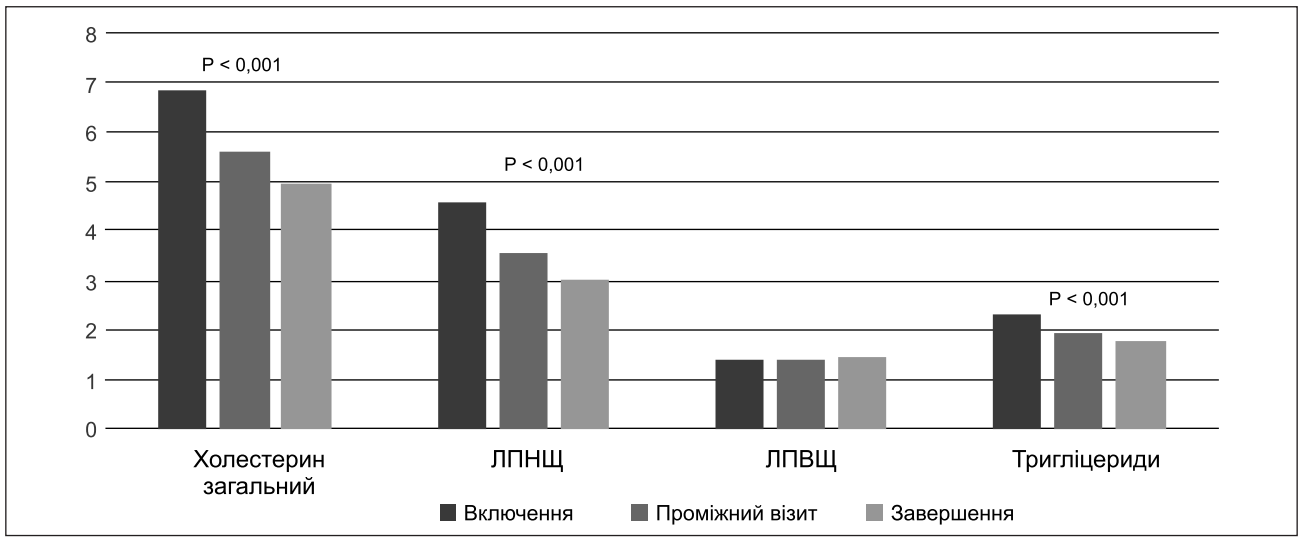


Рисунок 5. Динаміка показників ліпідограми у групі пацієнтів із ЦД

що призначена терапія метформіном або модифікація способу життя та дієта виявилися ефективними. Більше того, фінальний рівень глюкози крові натще становив приблизно 6,35 ммоль/л, отже, можна сказати, що був досягнутий задовільний контроль глікемії в цій групі.

На рис. 5 подана динаміка показників ліпідного спектра крові протягом дослідження у групі ЦД. У цілому, як і у загальній групі, ми спостерігали достовірне зниження рівнів загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів у пацієнтів із ЦД. Крім того, відмічалася тенденція до підвищення рівня ЛПВЩ у цій групі пацієнтів. Можна відзначити, що відбулося достовірне покращення показників ліпідограми в пацієнтів із ЦД, однак середній рівень ЛПНЩ у кінці дослідження становив 3,01 ммоль/л, що вище за рекомендовані цільові значення: 2,6 ммоль/л — для пацієнтів помірного ризику, менше від 1,8 ммоль/л — для пацієнтів високого ризику і менше від 1,4 ммоль/л — для пацієнтів дуже високого ризику [5]. Це говорить про те, що пацієнтам було показано збільшити дозу розувастатину протягом дослідження, однак, як уже йшлося раніше, частота титрації дози в загальній популяції була відносно невисокою.

Тим не менше, як видно з рис. 6, зниження рівнів загального холестерину і ЛПНЩ у цій групі пацієнтів було значущим і достовірним (рівень загального холестерину знизився на 28 %, холестерину ЛПНЩ — на 34 %, тригліцеридів — на 24 %), а отже, вибір препарату на користь розувастатину в пацієнтів із ЦД, очевидно, є оптимальним.

Однак на практиці досить часто лікарі остерігаються призначати розувастатин пацієнтам із ЦД. Причиною для цього можуть бути результати старого метааналізу, що продемонстрував погіршення профілю глюкози на фоні терапії розувастатином [3]. І тут варто одразу зазначити, що ці результати викликали багато суперечок у світовій науковій спільноті, багато запитань було щодо методології проведення метааналізу, а також коректності тлумачення окремих даних, згодом ці дані взагалі були спростовані результатами великих досліджень [5]. У нашому дослідженні, як ми вже бачили, терапія розувастатином жодним чином не погіршила контролю глікемії, навпаки, наприкінці дослідження вдалося досягти ефективного контролю рівня глюкози крові. Однак у нашому дослідженні ці пацієнти приймали високоефективну терапію та дотримувалися рекомендацій із модифікації способу життя, що могло вплинути на рівні глюкози протягом дослідження. Для того щоб оцінити, як впливає прийом розувастатину на рівень глюкози крові натще, ми провели додатковий аналіз динаміки глікемії натще протягом дослідження у групі пацієнтів без ЦД, які не приймали такої терапії (рис. 7).

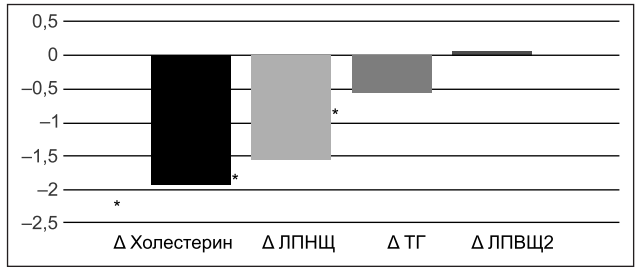


Рисунок 6. Зміна показників ліпідного профілю протягом дослідження в пацієнтів із ЦД

Примітка: * — p < 0,0001.

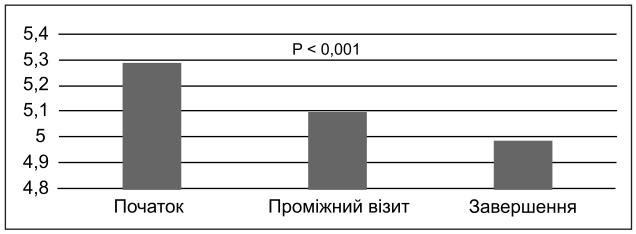


Рисунок 7. Динаміка глюкози у групі пацієнтів без ЦД

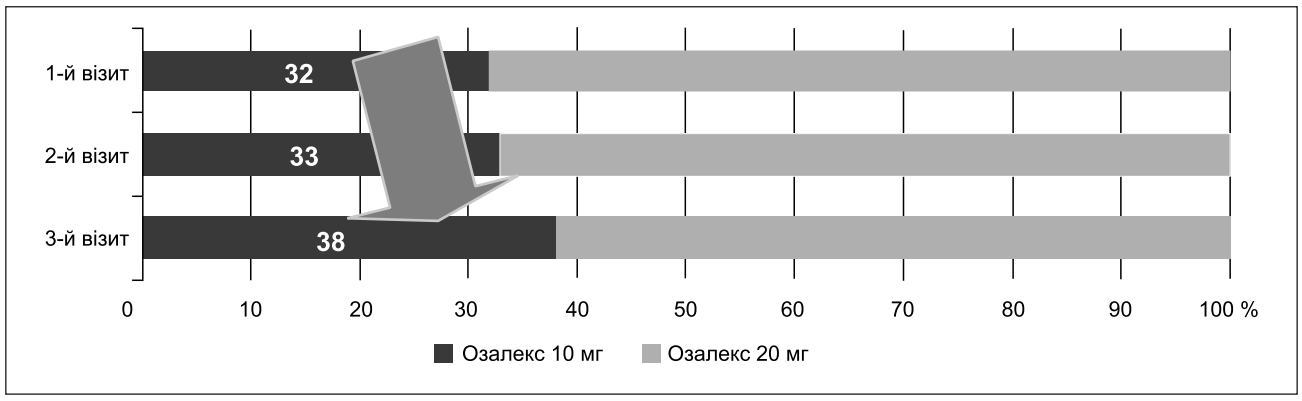


Рисунок 8. Структура призначення статинів у групі пацієнтів із ЦД

Можна було б припустити, що якщо розувастатин дійсно впливає на порушення толерантності до глюкози, то саме в цій групі пацієнтів цей ефект має бути найбільшим. Однак, як можна побачити з рис. 7, навіть у цій групі пацієнтів без цукрового діабету, які не приймали цукрознижувальну терапію, відбулося достовірне зниження рівня глюкози крові натще з 5,29 до 4,99 ммоль/л. Зниження рівня глюкози крові в цій групі можна пояснити прихильністю пацієнтів до методів модифікації способу життя, здоровим харчуванням, зниженням ваги тіла та поліпшенням толерантності до вуглеводів на цьому фоні. Однак усе одно можна сказати, що призначення розувастатину жодним чином не погіршувало контроль глюкози у групі пацієнтів із цукровим діабетом, більше того, навіть у групі осіб без діабету та відповідно без цукрознижувальної терапії також не спостерігалося жодного негативного впливу розувастатину. Тобто розувастатин жодним чином не впливав на профіль глюкози в усіх групах.

На рис. 8 подана структура призначення статинів у пацієнтів із ЦД протягом дослідження. Як видно з діаграми, близько третини пацієнтів із ЦД приймали розувастатин у дозі 10 мг, дозу якого не збільшували на другому візиті. Більше того, незважаючи на хорошу переносимість і відсутність негативного впливу на профіль глюкози, а також те, що оптимального контролю ЛПНЩ для цієї групи пацієнтів не було досягнуто, у кінці дослідження деяким пацієнтам із ЦД додатково було зменшено дозу Озалексу з 20 до 10 мг. Ми повинні пам'ятати про те, що пацієнти з ЦД, АГ та дисліпідемією відносяться до групи високого ризику, таким пацієнтам слід не боятися призначати статини в більш високих дозах для того, щоб більш ефективно контролювати фактори серцево-судинного ризику й поліпшити прогноз.

Обговорення

Розувастатин достовірно ефективно знижував рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів у пацієнтів із цукровим діабетом. На етапі первинної ланки надання медичної допомоги препарат Озалекс 10 і 20 мг можна використовувати не лише для контролю ліпідограми, а й для поліпшення прогнозу в пацієнтів із ЦД.

У пацієнтів із ЦД зниження основних показників ліпідограми спостерігалося після першого місяця прийому препарату Озалекс і зберігалося до кінця періоду спостереження подібно до основної групи. Однак у кінці дослідження близько 5 % пацієнтів, які приймали розувастатин 20 мг, за рекомендацією лікаря усе ж повернулися до дози 10 мг. Про жодні важливі побічні явища не повідомлялося ані у групі пацієнтів із ЦД, ані у контрольній групі. А тому вибір меншої дози для подальшого тривалого лікування можна пояснити пересторогою лікарів, а відсутність збільшення дози — лікарською інерцією.

Однак результати нашого аналізу показали, що розувастатин у дозі від 10 до 20 мг не погіршив контроль глюкози в пацієнтів із ЦД. Це достовірне зниження рівня глікемії натще в таких пацієнтів протягом дослідження можна пояснити тим, що лікарі протягом періоду спостереження могли призначати цукрознижувальну терапію або ж збільшувати її дозу при неефективності контролю глюкози натще. Саме тому ми вирішили перевірити динаміку рівня глюкози натще у групі пацієнтів без ЦД, які таку терапію не приймали. Очевидно, якби розувастатин негативно впливав на контроль глюкози, ми помітили б негативну динаміку глікемії натще в цій групі. Однак ми виявили достовірне зниження рівня глюкози крові натще на 5,7 % ($p < 0,001$), що можна пояснити як модифікацією способу життя пацієнтів під пильним наглядом лікуючого лікаря, що також було помітно з достовірного зниження ІМТ в основній групі, так і впливом іншої терапії. Отже, можна стверджувати, що розувастатин не лише безпечний, а й найбільш оптимальний препарат для тривалої терапії в пацієнтів із ЦД.

Пацієнти в дослідженні добре переносили розувастатин. Наприкінці дослідження близько 93 % пацієнтів у групі ЦД продовжували прийом препарату. У цьому дослідженні багатьом пацієнтам (22,4 %) призначали метформін (Метамін) виробництва компанії «Кусум Фарм» (Україна), який так само

продемонстрував свою ефективність як цукрознижувальний препарат.

Загалом можна сказати, що препарат Озалекс у дозі від 10 до 20 мг є оптимальним для початку статинотерапії на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

Висновки

1. Препарат Озалекс — це високоефективний генеричний препарат розувастатину, є оптимальним для початку холестеринзнижувальної терапії в пацієнтів із ЦД на етапі первинної ланки надання медичної допомоги.

2. Препарат розувастатину жодним чином не погіршував обмін глюкози. Більше того, як у групі пацієнтів із ЦД, які приймали цукрознижувальну терапію, так і в групі пацієнтів без ЦД (контрольній групі) відбулося достовірне зниження рівня глікемії натще.

3. Препарат Озалекс характеризувався хорошою прихильністю пацієнтів та переносимістю, про значимі побічні події, що б потребували відміни препарату або зниження його дози протягом періоду лікування, не повідомлялося.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Nelson A.J., Rochelau S.K., Nicholls S.J. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. Endocrinol. Metab. Clin. 2018 Mar. 47(1). 153-173.

2. Park Z.H., Juska A., Dyakov D., Patel R.V. Statin-associated incident diabetes: a literature review. Consult Pharm. 2014. 29(5). 317-34.

3. Simsek S., Schalkwijk C.G., Wolffenbuttel B.H.R. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes — the CORALL study. Diabet Med. 2012 May. 29(5). 628-31.

4. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G., Libby P., Glynn R.J. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012 Aug 11. 380(9841). 565-71.

5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2020. 41(1). 111-188.

Отримано/Received 04.03.2021
Рецензовано/Revised 23.03.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, on behalf of the OZIRKA investigators
State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Subanalysis of the OZIRKA study: efficacy of Ozalex (rosuvastatin) in patients with diabetes mellitus

Abstract. ***Background.*** Diabetes mellitus (DM) remains one of the most important cardiovascular risk factors significantly worsening the prognosis in patients with hypertension and dyslipidemia. The leading role among drugs for the treatment of such patients belongs to statins with their powerful influence on the development and progression of atherosclerosis and its complications. We used the OZIRKA study database and performed additional subanalysis to study the effects of rosuvastatin in patients with diabetes and dyslipidemia. Purpose: to study the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia and DM. ***Materials and methods.*** It was a prospective open population study. The recruitment of patients was conducted from March to December 2019. The analysis of the study data was conducted from June to November 2020. ***Results.*** A total of 20,000 patients from all over Ukraine were included in the study. The full follow-up period was completed by 18,100 patients, of whom 17,530 had all the necessary data, they were included in the final analysis. The mean follow-up period was 2.2 months. Approximately 13 % of patients included in the study had DM type 2. We observed a significant reduction in total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride levels in patients with diabetes. In addition, there was a tendency to an increase in the level of high-density lipoproteins in this group of patients. In general, it can be noted that there was a significant improvement in lipid profile in patients with diabetes: the level of total cholesterol decreased by 28 %, LDL cholesterol — by 34 %, triglycerides — by 24 %. Administration of rosuvastatin did not impair glucose control in any way in the group of patients with DM; moreover, even in the group of people without DM, there was no negative effect of rosuvastatin on fasting glucose level. ***Conclusions.*** In general, we can recommend Ozalex in a dose of 10 to 20 mg as an optimal start of statin therapy at the stage of primary care for patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus; arterial hypertension; dyslipidemia; rosuvastatin

Лікарі-дослідники ОЗІРКА:
Атаманова Валентина,
Березняк Олена, Боднар Юрій,
Боднар Яна, Бондаренко Руслана,
Бондарь Наталія, Брік Андрій,
Бурба Віктор, Васильєва Наталія,
Владимирова Алла, Волошин Ольга,
Воробець Наталія,
Галат Інна, Глушко Ірина,
Голубовська Ольга, Городецька Світлана,
Григоренко Юлія, Гуменюк Тимофій,
Гуцул Мирослав,
Дністрянський Володимир,
Драч Мирослав, Єленик Валентина,

Журавльов Микита,
Журавльова Оксана,
Заставська Олена,
Зелінська Наталія, Зубович Наталія,
Іванова Зоя,
Кабак Олена, Каверина Марина,
Карпенко Людмила, Козяр Ольга,
Комінко Оксана, Коротиш Ольга,
Костиря Павло, Коцаба Наталія,
Коцюр Ганна, Кравець Анатолій,
Кравинська Олена, Крива Людмила,
Кривенко Катерина, Кузьмук Юлія,
Лаппо Ірина,
Ларічева Леся, Левицька Олена,
Лисенко Катерина,
Макаров Сергій,
Малиш Юрій, Матіяш Наталія,
Мельник Зоряна, Михайляк Наталія,
Мірза Інна, Мотикіна Наталія,
Нагорнюк Олена, Назаришина Ірина,
Небайкіна Лариса, Недовіс Мирослава,
Никитина Юлія,
Нікітюк Наталія, Ніколаєва Ніна,
Ніконенко Людмила, Оданець Тетяна,
Олашин Марія, Ополонська Наталія,
Осипова Олена, Осланова Галина,
Палій Олександра, Первушин Борис,
Петренко Владислав,
Піроженко Тетяна,
Пластун Олена, Подолець Дмитро,
Попатенко Павло, Раілко Олександра,
Ратушняк Наталія, Рибак Галина,
Рибченко Інна, Роєнко Ольга,
Рудь Валентина, Румак Інга,
Савєльєва Лариса, Савчак Ліна,
Самура Світлана, Сараєва Зоя,
Саюк Марія, Семенова Вікторія,
Сергієнко Олена, Старун Світлана,
Стефанишин Оксана,
Стець Тетяна,
Стремяновська Лариса,
Тетенко Наталія, Усенко Олександр,
Фисун Дмитро, Фурман Наталія,
Фущич Вікторія, Харченко Ганна,
Хорошковатий Андрій,
Чепурна Ірина, Чичин Оксана,
Чорнобай Надія, Чугуєв Юрій,
Чураєва Валентина, Шевченко Юрій,
Шматко Валентин, Штепа Юрій,
Юсип Любов, Яворська Галина,
Янченко Андрій,
Яремчук Марина ■

АРТЕРІАЛЬНА® ГІПЕРТЕНЗІЯ

УДК 616.12-008.331.1+616.72-002.78 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.2.2021.231855

Сіренко Ю.М.[1], Рековець О.Л.[1], Крушинська Н.А.[2], Торбас О.О.[1], Кушнір С.М.[1], Примак Г.Ф.[1], Граніч В.М.[1], Поліщук С.А.[1], Сидоренко П.І.[1], Пономарева Г.В.[1]
[1]ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна
[2]Київський державний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Артеріальна жорсткість та синдром обструктивного апное сну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією на фоні терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах

Резюме. ***Актуальність.*** *Синдром обструктивного апное сну (СОАС), особливо тяжкого ступеня, пов'язаний із фатальними та нефатальними серцево-судинними подіями. СОАС та артеріальна гіпертензія (АГ) мають достовірні взаємозв'язки, і дана супутня патологія є дуже поширеною та пов'язана зі збільшеним ризиком серцево-судинних захворювань. Однією з причин є підвищена жорсткість артерій. Неінвазивним показником жорсткості артерій є швидкість поширення пульсової хвилі в аорті, що рекомендована сучасними настановами для оцінки серцево-судинного ризику.* ***Метою*** *дослідження було оцінити зміни жорсткості артерій у пацієнтів з АГ та СОАС та можливості її корекції при лікуванні постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапія).* ***Матеріали та методи.*** *У дослідження були включені 185 пацієнтів із легкою та середньою АГ (49,8 ± 0,8 року), які були розподілені на групи: 1-ша — пацієнти, у яких був СОАС (n = 148), 2-га — пацієнти без СОАС (контрольна група, n = 37). Вони пройшли клінічне та спеціальне обстеження: сомнологічне дослідження за допомогою двоканального портативного монітора, оцінку денної сонливості за опитувальною шкалою Епворта, вимірювання офісного артеріального тиску та добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію, вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі. За 10 місяців подальшого дослідження були включені 105 пацієнтів, які були розподілені на 4 підгрупи: A — пацієнти із середнім та тяжким ступенями СОАС на CPAP-терапії (n = 23), B — пацієнти із середнім та тяжким ступенями СОАС без CPAP-терапії (n = 29), C — пацієнти з легким ступенем СОАС (n = 29), D — пацієнти без СОАС (контрольна група, n = 24). Усі пацієнти отримували подібну антигіпертензивну терапію відповідно до Рекомендацій ESC/ESC 2013 року.* ***Результати.*** *У пацієнтів з АГ та СОАС (середній індекс апное/гіпопное — 38,10 ± 2,51 події/год) порівняно з пацієнтами без СОАС (середній рівень АГІ — 3,02 ± 0,25 події/год) був значно вищий індекс маси тіла (35,20 ± 0,57 проти 30,60 ± 0,79 кг/м², P < 0,001), а також рівень глюкози в крові (107,2 ± 2,2 проти 98,0 ± 2,5 мг/дл, P = 0,045), рівень сечової кислоти (6,17 ± 0,10 проти 5,5 ± 0,3 мг/дл, P = 0,048) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (115,80 ± 2,39 проти 104,60 ± 4,56 г/м², P = 0,035). Протягом 10 місяців спостереження в пацієнтів з АГ та СОАС на фоні CPAP-терапії спостерігалося достовірне зниження швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу (із 12,20 ± 0,63 до 10,05 ± 0,43 м/с, P = 0,009), офісного систолічного артеріального тиску (від 143,80 ± 132,70 до 132,70 ± 2,33 мм рт.ст., P = 0,021) та офісного діастолічного артеріального тиску (від 93,80 ± 3,31 до 86,00 ± 3,19 мм рт.ст., P = 0,012). У пацієнтів центральний систолічний артеріальний тиск зменшився з 130,30 ± 3,97 до 119,70 ± 2,97 мм рт.ст., P = 0,012).* ***Висновки.*** *Поєднання терапії постійним позитивним тиском у дихальних шляхах та антигіпертензивної терапії покращує еластичність артерій та допомагає досягти цільового рівня артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну середнього та тяжкого ступенів.*

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія; обструктивне апное сну; постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; артеріальний тиск; жорсткість артерій; швидкість поширення пульсової хвилі*

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenzîâ»), 2021
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky A.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoyu@gmail.com
For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com

Вступ

Протягом останніх десятиліть синдром обструктивного апное сну (СОАС) був визнаний незалежним фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) і додатково спостерігалася висока поширеність СОАС у пацієнтів із рефрактерною АГ. СОАС — це розлад дихання, що характеризується повторюваним припиненням вентиляції під час сну, спричиненим недостатнім тонусом м'язів дихальних шляхів (гіпопное) та колапсом дихальних шляхів (апное). Апное та гіпопное характеризуються наявністю хропіння, зниженням рівня кисню в крові, фрагментацією сну, денною сонливістю [1].

Поширеність середнього та тяжкого ступенів розладів дихання сну, що характеризується показником «індекс апное/гіпопное сну» (АГІ) (виміряний як ≥ 15 події/год), серед 30–49-річних чоловіків становить 10 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 7–12), 17 % (95% ДІ 15–21) — серед 50–70-річних чоловіків, 3 % (95% ДІ 2–4) — серед 30–49-річних жінок та 9 % (95% ДІ 7–11) — серед 50–70-річних жінок [2]. Виявлення СОАС надзвичайно важливе в пацієнтів з АГ. Ці два стани часто співіснують (до 50 % пацієнтів з АГ мають супутню СОАС), і СОАС часто сприяє підвищенню АТ у пацієнтів із резистентною АГ [3]. СОАС може збільшити серцево-судинний ризик, ініціювати або сприяти прогресуванню АГ, розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та таких ускладнень, як серцева недостатність, аритмії, інфаркт міокарда та інсульт [4]. Однією з причин цього є підвищена жорсткість артерій. Але сучасних даних недостатньо, оскільки наявні дослідження включали різні категорії пацієнтів [5–10].

Діагноз СОАС установлювався за допомогою інструментальних методів обстеження: лабораторної полісомнографії та/або (амбулаторним) домашнім тестуванням із портативним монітором [11]. Портативний монітор може бути використаний для діагностики СОАС, коли він застосовується як частина комплексної оцінки сну в пацієнтів із високою достовірністю попереднього тестування середнього та тяжкого апное [12].

Лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах (CPAP-терапія) є найкращим методом лікування легкого, середнього та тяжкого ступенів СОАС, що повинен пропонуватися як варіант лікування для всіх пацієнтів із СОАС [12]. CPAP-терапія призначається для лікування середнього та тяжкого ступенів СОАС як стандартна терапія та легкого ступеня СОАС як варіант, а також як допоміжна терапія для зниження АТ у пацієнтів з АГ та СОАС [11]. Незважаючи на загальне використання на практиці, вплив CPAP-терапії на зміни жорсткості артерій у даних пацієнтів не досліджувався.

Метою дослідження було оцінити зміни жорсткості артерій у пацієнтів з АГ та СОАС та можливості її корекції за допомогою CPAP-терапії.

Матеріали та методи

Ми включили в дослідження 185 пацієнтів з АГ (49,8 ± 0,8 року), із них 36 (19,5 %) — жінки та 149 (80,5 %) — чоловіки, які перебували на лікуванні у відділі вторинних та легеневих гіпертензій у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України». Діагноз АГ установлювався при виявленні рівня офісного систолічного артеріального тиску (оф. САТ) > 140 мм рт.ст. та/або > 90 мм рт.ст. діастолічного артеріального тиску (ДАТ) [13] або при прийомі пацієнтом антигіпертензивної терапії. Ми виключили пацієнтів похилого віку (≥ 80 років), хворих із будь-якою другою вторинною формою АГ, з іншими формами порушення дихання, сну (хронічна обструктивна хвороба легень, бронхіальна астма, гіповентиляція, пов'язана з нервово-м'язовими розладами, виражена серцева недостатність), з інфарктом міокарда та інсультом протягом 3 місяців, декомпенсованим цукровим діабетом (HbA1c > 11 %), тяжкою хронічною хворобою нирок (визначається як швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв/1,73 м^2), постійною або стійкою фібриляцією передсердь, психічними розладами та пацієнтів, які зловживають алкоголем.

Суб'єктивну сонливість оцінювали методом опитування за шкалою сонливості Епворта (ESS) [14]. Параметри часу сну реєстрували за допомогою двоканального портативного монітора (SOMNOcheck micro, Weinmann, Німеччина), визначали насичення крові киснем (SpO_2), частоту серцевих скорочень вимірювали за допомогою пульсоксиметричного датчика (CMS 50B) та плетизмограми. Обструктивне апное визначали як припинення потоку повітря зі збереженням торакоабдомінальних рухів. АГІ визначали як кількість апное плюс епізоди гіпопное на годину сну. Індекс десатурації киснем вказує кількість десатурацій кисню за годину сну. Діагноз СОАС був підтверджений у пацієнтів із кількістю обструктивних подій (апное, гіпопное та пробудження, пов'язані з респіраторними подіями) більше 15 подій/год або більше 5 подій/год у пацієнтів, які повідомили про будь-яке з таких станів: денна сонливість, ненавмисні епізоди сну під час неспання, несвіжий сон, втома, безсоння, пробудження із затримкою дихання, задишкою або ядухою, що описувались пацієнтом або родичами [15, 16]. Як рекомендовано, тяжкість СОАС визначали як легку, коли АГІ становив ≥ 5 та < 15, середню — при АГІ ≥ 15 та ≤ 30 та тяжку — при АГІ > 30 за годину.

Добове моніторування артеріального тиску проводили за допомогою портативного приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) на недомінантному плечі протягом 24 годин за стандартною методикою. Вимірювання здійснювали з інтервалом у 15 хвилин протягом дня та кожні 30 хвилин протягом ночі. Для контролю якості методу ми розглянули щонайменше 70 % успішного вимірювання АТ у денний та нічний періоди [13].

Для оцінки жорсткості артерій та визначення швидкості пульсової хвилі ми використовували прилад SphygmoCor (AtCor Medical, Сідней, Австралія) та визначали центральний АТ за стандартним протоколом методом швидкісного аналізу пульсової хвилі та методом апланаційної тонометрії із зазначеним на пристрої програмним забезпеченням [17, 18]. Індекс аугментації (AIx) розраховували за стандартною формулою як різницю між другим (P2) і першим систолічним піковим тиском (P1), вираженим у відсотках від центрального пульсового артеріального тиску (цПАТ): AIx (%) = [(P2 – P1)/PP] × × 100. Усі значення AIx були скориговані за частотою серцевих скорочень 75 уд/ хв. Кілька оцінок AIx проводили щоразу і для статистичного аналізу використовували вимірювання з найвищим індексом оператора.

Усі ехокардіографічні вимірювання здійснювались відповідно до рекомендованих стандартів Американського товариства ехокардіографії за допомогою апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Виконані базові вимірювання розмірів лівого передсердя (ЛП), шлуночка в діастолі та систолі, а також товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки лівого шлуночка та розрахування маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ); для розрахунку індексу ММЛШ (ІММЛШ) ми використовували стандартні формули: розділили ММЛШ на площу поверхні тіла [19]. Фракцію викиду лівого шлуночка обчислювали методом Сімпсона: (діастолічний об'єм – систолічний об'єм)/діастолічний об'єм.

Усі пацієнти підгрупи отримували CPAP-терапію за допомогою установлювального пристрою протягом однієї ночі. Оптимальний тиск CPAP-терапії для кожного пацієнта був установлений на мінімальному рівні тиску повітря, необхідного для скасування хропіння, обструктивних респіраторних явищ та обмеження потоку повітря протягом 95 % ночі. Кожен пацієнт отримував стандартизовані вказівки на початку CPAP-терапії. Потім даний фіксований оптимальний тиск підтримувався за допомогою CPAP-маски протягом усього дослідження. Прихильність до CPAP-терапії автоматично вимірювалась за допомогою вбудованого програмного забезпечення, що відповідає стандартам CPAP-терапії, під час регулярного обстеження в період спостереження. Як правило, пацієнти вважаються адекватно прихильними до лікування CPAP-терапією, якщо середнє використання CPAP становило щонайменше 5 год/ніч.

Протокол дослідження був затверджений місцевим етичним комітетом ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду перед тим, як брати участь у дослідженні. Усі пацієнти пройшли клінічне та спеціальне обстеження. Отже, їх розподілили на групи: із СОАС (n = 148) та без СОАС (контрольна група, n = 37). Усім пацієнтам були призначені антигіпертензивні препарати відповідно до Рекомендацій ESH/ESC 2013 року для лікування артеріальної гіпертензії з урахуванням індивідуальних показань та переносимості різних засобів. Усім пацієнтам із середнім та тяжким ступенями СОАС рекомендували CPAP-терапію, що титрували в лабораторії сну до оптимального тиску. У 10-місячне подальше дослідження були включені 105 пацієнтів, які були розподілені на 4 підгрупи: A — пацієнти з АГ та СОАС на CPAP-терапії (n = 23), середній терапевтичний тиск — 8,30 ± 1,81 GPa; B — пацієнти з АГ та СОАС без CPAP-терапії (n = 29); C — пацієнти з АГ та легким ступенем СОАС (n = 29); D — пацієнти з АГ без СОАС (контрольна підгрупа, n = 24).

Статистичний аналіз

Весь статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS версії 21 (SPSS, Чикаго, Іллінойс). Для базового порівняння СОАС у контрольних групах та підгрупах із точки зору характеристик пацієнтів дані артеріального тиску та жорсткості артерій порівнювали за допомогою незалежних t-тестів, оскільки дані зазвичай розподілялись. Для кореляційного аналізу використовували ранговий тест Спірмена. Внутрішньогрупові зміни від вихідного рівня до кінця спостереження оцінювали за допомогою парного t-тесту. Значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати

У дослідження були включені 185 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Вони були розподілені на 2 групи: група із СОАС — 148 пацієнтів (середній АГІ — 38,1 ± 2,5 події/год) і контрольна група — 37 пацієнтів без СОАС (середній АГІ — 3,02 ± 0,25 події/год) ($P < 0,001$). Пацієнти обох груп були порівнянними за віком, зростом, рівнем загального холестерину та оф. САТ та ДАТ. Вихідні клінічні характеристики пацієнтів із групи СОАС та контрольної групи наведені в табл. 1.

У пацієнтів групи СОАС порівняно з контрольною групою були вищими індекс маси тіла (ІМТ) ($P < 0,001$), рівень сечової кислоти ($P = 0,048$), рівень глюкози натще ($P = 0,045$), поширеність цукрового діабету ($P < 0,02$) та оцінка денної сонливості за шкалою Епворта (ESS) ($P = 0,003$).

Пацієнти обох груп мали порівнянні рівні оф. САТ — 145,60 ± 1,67 проти 138,40 ± 3,66 мм рт.ст. ($P = 0,057$) і ДАТ — 93,60 ± 1,18 проти 89,10 ± ± 2,11 мм рт.ст. Ми припускаємо, що в дослідженні деякі пацієнти із СОАС мали масковану АГ.

На початку дослідження в пацієнтів групи СОАС спостерігався вищий показник швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу (ШППХел) — на 1,09 ± 0,44 м/с ($P = 0,014$) та цСАТ — на 8,22 ± 3,68 мм рт.ст. ($P = 0,027$) порівняно з пацієнтами без СОАС. У пацієнтів контрольної групи ШППХел незалежно корелювала з віком ($\beta = 0,347$; $P = 0,003$), але в той же час кореляцій у пацієнтів із СОАС не виявлено. ЦСАТ у пацієнтів

із СОАС був незалежно пов'язаний із розміром ЛП (β = 0,014; P = 0,016), ММЛШ (β = –0,036; P = 0,029) та тиском аугментації (АуТ) (β = 0,087; P = 0,022). У пацієнтів без СОАС таких кореляцій виявлено не було.

У 107 пацієнтів, яким була рекомендована СРАР-терапія, діагностовано середній та тяжкий ступені СОАС. 59 пацієнтів (із них 55,1 %) отримували СРАР-терапію із середнім терапевтичним тиском 7,87 ± 0,23 GPa; мінімальний тиск — 4,0 GPa, максимальний тиск — 12,0 GPa, медіана — 8,0 GPa. Після регресійного аналізу було встановлено, що прихильність до СРАР-терапії була незалежно пов'язана з масою тіла (β = 0,346; p = 0,005), індексом десатурації (β = 0,432; p = 0,010) та тривалістю хропіння (β = 0,369; P < 0,001). Через 10 місяців були проаналізовані дані 23 пацієнтів, у яких використовували СРАР-терапію, оскільки 36 із 59 пацієнтів відмовились від СРАР-терапії з різних причин.

У 10-місячне спостережне дослідження були включені 105 пацієнтів віком 51,96 ± 1,04 року; 22 особи (21 %) — жінки. Усі вони були розподілені на 4 підгрупи: А — пацієнти з АГ із СОАС на СРАР-терапії (n = 23); В — пацієнти з АГ та без СОАС-терапії (n = 29); С — пацієнти з АГ та легким ступенем СОАС (n = 29); D — пацієнти з АГ без СОАС (контрольна підгрупа, n = 24). Як антигіпертензивну терапію пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (55 пацієнтів — 52,4 %), антагоністи кальцію (51 пацієнт — 48,6 %), бета-адреноблокатори (66 пацієнтів — 62,9 %), діуретики (80 пацієнтів — 76,2 %), блокатори рецепторів ангіотензину (44 пацієнти — 41,9 %), засоби центральної дії (8 пацієнтів — 7,6 %), блокатори альфа-рецепторів (2 пацієнти — 1,9 %), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (7 пацієнтів — 6,7 %).

Характеристики пацієнтів підгруп на початку дослідження наведені в табл. 2, 3.

Пацієнти, які отримували СРАР-терапію (підгрупа А), характеризувалися більшим АГІ, індексом десатурації та нижчим рівнем середнього і мінімального SpO_2. Оскільки вони мали тяжкий ступінь СОАС, такі пацієнти особливо потребували лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах. Показники рівнів офісного АТ, центрального АТ, віку, ІМТ, ШППХ не відрізнялися між підгрупами А та В. Таким чином, пацієнти з АГ та СОАС підгруп А та В були порівнянними за клінічними характеристиками, особливо за віком, АТ та отримували подібну антигіпертензивну терапію.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів на початку дослідження

Показники	Група з АГ і СОАС, n = 148	Група контроля, n = 37	Р-достовірність
Вік, роки	50,60 ± 0,84	46,8 ± 2,1	НД
ІМТ, кг/м²	35,20 ± 0,57	30,60 ± 0,79	< 0,001
Вага, кг	107,20 ± 1,79	93,40 ± 2,54	< 0,001
ЧСС, уд/хв	69,20 ± 0,94	69,10 ± 1,91	НД
САТ, мм рт.ст.	145,60 ± 1,67	138,40 ± 3,66	НД
ДАТ, мм рт.ст.	93,60 ± 1,18	89,10 ± 2,11	НД
24САТ, мм рт.ст.	141,00 ± 1,64	131,60 ± 2,24	0,005
24ДАТ, мм рт.ст.	84,70 ± 1,11	79,50 ± 1,61	0,024
ШППХел, м/с	11,19 ± 0,20	10,10 ± 0,41	0,014
цСАТ, мм рт.ст.	133,40 ± 1,67	125,20 ± 3,41	0,027
ІММЛШ, г/м²	115,80 ± 2,39	104,60 ± 4,56	0,035
ММЛШ, г	262,50 ± 6,44	227,00 ± 11,12	0,011
АГІ, подій/год	38,10 ± 2,51	3,02 ± 0,25	< 0,001
Шкала Епворта (ESS)	9,76 ± 0,46	6,81 ± 0,64	0,003
Мінімальний рівень SpO_2, %	74,00 ± 1,07	84,80 ± 0,71	< 0,001
Індекс десатурації, подій/год	34,00 ± 2,63	2,73 ± 0,41	< 0,001
Хропіння, %	31,60 ± 2,21	13,00 ± 3,79	< 0,001
Креатинін, мг/дл	0,92 ± 0,03	0,98 ± 0,02	НД
Загальний холестерин, мг/дл	201,4 ± 4,6	218,8 ± 10,8	НД
Тригліцериди, мг/дл	270,4 ± 113,8	200,4 ± 60,4	НД
Глюкоза натще, мг/дл	107,2 ± 2,2	98,0 ± 2,5	0,045
Сечова кислота, мг/дл	6,17 ± 0,10	5,5 ± 0,3	0,048

Примітка: тут і в табл. 2–5: НД — недостовірно.

Пацієнти з легким ступенем СОАС (підгрупа С) та контрольної групи (підгрупа D) також були порівнянними за демографічними та клінічними параметрами на початку дослідження (вік, оф. САТ 143,5 ± 3,8 мм рт.ст. проти 140,3 ± 4,9 мм рт.ст.; оф. ДАТ 89,0 ± 2,7 мм рт.ст. проти 91,0 ± 2,8 мм рт.ст.), судинними характеристиками (ШППХ, цСАТ 132,83 ± 3,65 мм рт.ст. проти 128,38 ± 4,66 мм рт.ст.), характеристиками сну: вищим АГІ (9,10 ± ± 0,51 проти 3,20 ± 0,28 події/год), вищим індексом десатурації (5,33 ± 0,80 проти 2,75 ± 0,56 події/год) у підгрупі С проти підгрупи D.

Вплив СРАР-терапії на параметри, що вивчаються, та показники сну наведений у табл. 4. СРАР-терапія в поєднанні з антигіпертензивною терапією знизила рівні оф. АТ із досягненням цільових значень САТ у 65,2 % пацієнтів, а ДАТ — у 69,6 % пацієнтів та сприяла зниженню частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 7,70 ± 2,82 уд/хв. Крім того, через 10 місяців лікування пацієнти підгрупи на СРАР-терапії продемонстрували помітне поліпшення еластичних властивостей артерій зі значним зниженням ШППХел — із 12,20 ± 0,63 м/с до 10,05 ± 0,43 м/с, P = 0,009 із досягненням нормальних значень (< 10 м/с) у 14 (60,9 %) пацієнтів. Зміни рівнів цАТ були зіставлені зі змінами рівнів оф. АТ при значному зниженні цСАТ — на 10,50 ± 3,84 мм рт.ст. (P = 0,012) та цДАТ — на 7,61 ± 2,82 мм рт.ст. (P = 0,013). Подібне суттєве поліпшення відзначене для показників перфузії міокарда: збільшення SEVR (P = 0,006) та зменшення ED (P = 0,007).

Показники ШППХел знижуються більш помітно в пацієнтів із початково вищим рівнем даних показників. Після багатофакторного регресійного аналізу абсолютне значення зниження АуТ (β = 0,266, P < 0,001), початкового рівня сечової кислоти в сироватці (β = –0,347, P = 0,028), жіноча стать (β = –0,584, P = 0,001) та початковий AIx75 (β = 0,667, P = 0,001) були визначені як незалежні фактори, що сприяють зменшенню рівня цСАТ через 10 місяців СРАР-терапії в поєднанні з антигіпертензивною терапією.

На відміну від підгрупи А в пацієнтів підгрупи В (n = 29) рівень САТ також суттєво знизився — на 9,21 ± 4,10 мм рт.ст. (від 151,10 ± 4,59 до 141,90 ± 4,12 мм рт.ст., P = 0,033), але його середній рівень не перевищував цільовий рівень (< 140 мм рт.ст.) наприкінці періоду спостереження.

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів із середнім та тяжким ступенями СОАС із СРАР-терапією (підгрупа А) та без неї (підгрупа В) на початку дослідження

Показники	Підгрупа А, n = 23	Підгрупа В, n = 29	P-достовірність
Вік, роки	50,60 ± 1,87	54,20 ± 1,59	НД
Вага, кг	118,7 ± 4,8	105,10 ± 3,52	0,018
ІМТ, кг/м^2	37,70 ± 1,42	34,80 ± 1,11	НД
Глюкоза крові натще, мг/дл	112,6 ± 4,7	112,2 ± 6,8	НД
Сечова кислота, мг/дл	6,25 ± 0,29	6,00 ± 0,37	НД
САТ, мм рт.ст.	143,8 ± 4,1	151,10 ± 4,59	НД
ДАТ, мм рт.ст.	93,80 ± 3,31	95,10 ± 2,73	НД
ІММЛШ, г/м^2	109,60 ± 5,72	116,30 ± 5,69	НД
ЧСС, уд/хв	74,90 ± 2,94	65,60 ± 1,78	0,002
АГІ, подій/год	64,2 ± 6,8	33,37 ± 3,15	< 0,001
Мінімальний рівень SpO_2, %	64,96 ± 3,15	75,10 ± 2,06	0,009
Середній рівень SpO_2, %	88,97 ± 1,18	92,60 ± 0,46	0,003
Індекс десатурації, подій/год	61,30 ± 6,91	23,94 ± 3,27	< 0,001
ШППХел, м/с$^{-1}$	12,22 ± 0,63	11,17 ± 0,47	НД
ШППХм, м/с$^{-1}$	9,43 ± 0,30	9,03 ± 0,29	НД
АуТ, мм рт.ст.	6,48 ± 1,24	12,21 ± 1,46	0,005
цСАТ, мм рт.ст.	130,26 ± 3,97	140,21 ± 4,52	НД
цДАТ, мм рт.ст.	94,70 ± 3,31	95,39 ± 2,78	НД
цПАТ, мм рт.ст.	35,26 ± 2,50	44,46 ± 3,24	0,035
AIx, %	16,09 ± 2,43	26,54 ± 2,28	0,003
AIx75, %	15,87 ± 2,12	21,60 ± 2,47	НД
ED, %	37,26 ± 0,67	34,42 ± 0,79	0,009
SEVR, %	147,87 ± 4,19	163,88 ± 5,59	0,028

Таблиця 3. Характеристика пацієнтів підгруп C і D на початку дослідження

Показники	Підгрупа A, n = 23	Підгрупа B, n = 29	P-достовірність
Вік, роки	53,70 ± 2,14	48,5 ± 2,6	НД
Вага, кг	95,50 ± 3,87	95,25 ± 3,51	НД
ІМТ, кг/м^2	32,10 ± 1,09	31,10 ± 1,03	НД
Глюкоза крові натще, мг/дл	113,40 ± 4,72	113,01 ± 6,90	НД
Сечова кислота, мг/дл	6,25 ± 0,29	6,00 ± 0,37	НД
САТ, мм рт.ст.	143,5 ± 3,8	140,3 ± 4,9	НД
ДАТ, мм рт.ст.	89,0 ± 2,7	91,0 ± 2,8	НД
ІММЛШ, г/м^2	111,50 ± 5,27	104,70 ± 5,39	НД
ЧСС, уд/хв	65,7 ± 1,8	64,8 ± 1,9	НД
АГІ, подій/год	9,10 ± 0,51	3,20 ± 0,28	< 0,001
Мінімальний рівень SpO_2, %	81,30 ± 1,07	85,00 ± 0,89	0,032
Середній рівень SpO_2, %	93,80 ± 0,31	94,50 ± 0,29	НД
Індекс десатурації, подій/год	5,33 ± 0,80	2,75 ± 0,56	0,013
ШППХел, м/с$^{-1}$	10,94 ± 0,37	10,29 ± 0,37	НД
ШППХм, м/с$^{-1}$	9,00 ± 0,24	8,91 ± 0,36	НД
АуТ, мм рт.ст.	9,90 ± 1,28	8,71 ± 1,39	НД
цСАТ, мм рт.ст.	132,83 ± 3,65	128,38 ± 4,66	НД
цДАТ, мм рт.ст.	90,21 ± 2,73	92,00 ± 2,89	НД
цПАТ, мм рт.ст.	42,62 ± 2,16	36,38 ± 2,77	НД
AIx, %	22,17 ± 2,37	22,28 ± 2,16	НД
AIx75, %	18,19 ± 2,48	16,87 ± 1,98	НД
ED, %	33,92 ± 0,77	33,43 ± 0,74	НД
SEVR, %	166,19 ± 6,21	175,70 ± 5,85	НД

Таблиця 4. Зміни гемодинамічних показників після 10-місячного отримування CPAP-терапії в пацієнтів з АГ та середнім та тяжким ступенями СОАС

Показники	До лікування, n = 23	Після лікування, n = 23	P-достовірність
САТ, мм рт.ст.	143,8 ± 4,1	132,70 ± 3,19	0,021
ДАТ, мм рт.ст.	93,80 ± 3,31	86,00 ± 2,33	0,012
ЧСС, уд/хв	74,90 ± 2,94	67,20 ± 3,19	0,012
ШППХел, м/с	12,22 ± 0,63	10,05 ± 0,43	0,009
ШППХм, м/с	9,43 ± 0,30	8,71 ± 0,31	НД
цСАТ, мм рт.ст.	130,30 ± 3,97	119,70 ± 2,97	0,012
цДАТ, мм рт.ст.	94,70 ± 3,31	87,10 ± 2,36	0,013
цПАТ, мм рт.ст.	35,3 ± 2,5	33,70 ± 2,08	НД
АуТ, мм рт.ст.	6,48 ± 1,24	6,39 ± 1,42	НД
AIx, %	16,09 ± 2,43	17,3 ± 3,6	НД
AIx75, %	15,87 ± 2,12	13,52 ± 2,99	НД
ED, %	37,30 ± 0,67	34,50 ± 1,09	0,007
SEVR, %	147,90 ± 4,19	168,20 ± 7,39	0,006
АГІ, подій/год	64,20 ± 6,81	3,10 ± 0,65	< 0,001
Мінімальний рівень SpO_2, %	65,00 ± 3,15	85,80 ± 0,91	< 0,001
Середній рівень SpO_2, %	89,00 ± 1,18	95,50 ± 0,22	< 0,001
Індекс десатурації, подій/год	61,30 ± 6,91	8,00 ± 1,42	< 0,001

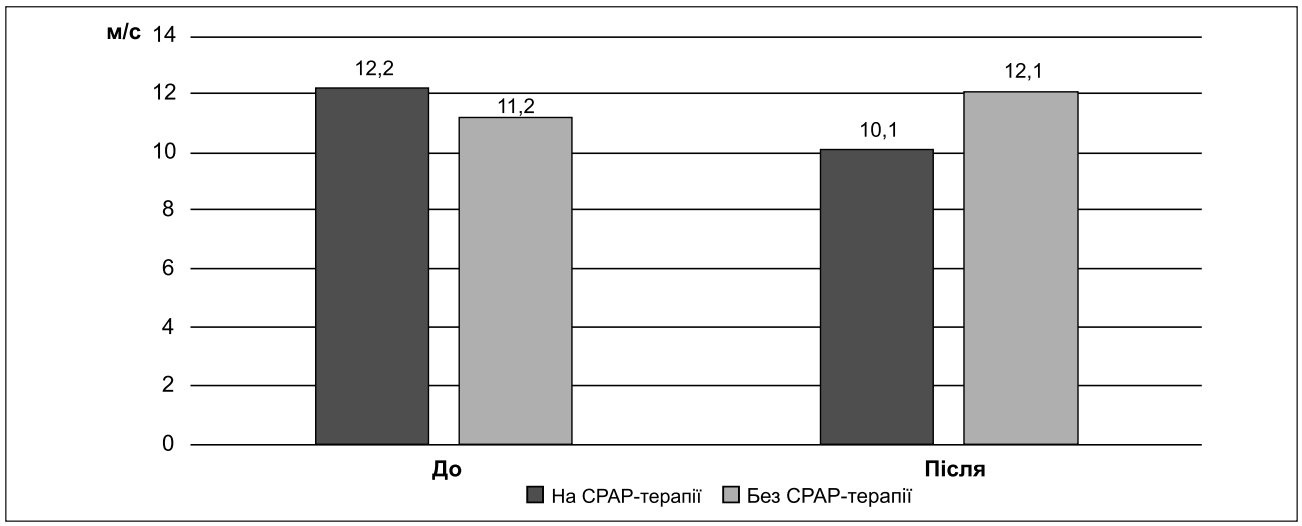


Рисунок 1. Зміни показників ШППХел у пацієнтів з АГ та СОАС через 10 місяців на CPAP-терапії та без неї

Цільові значення САТ були досягнуті в 17 (58,6 %) пацієнтів та в 13 (44,8 %) — значення ДАТ. Динаміка показників еластичних властивостей артерій у пацієнтів підгрупи В була протилежною пацієнтам підгрупи А: показники ШППХел достовірно збільшились — на 1,06 ± 0,48 м/с (від 11,17 ± 0,47 до 12,15 ± 0,49 м/с, P = 0,036) (рис. 1). У пацієнтів з АГ та СОАС на CPAP-терапії рівень показників ШППХел перевищував нормальне значення (< 10 м/с) у 21 (75,9 %) пацієнта. Достовірних змін в інших гемодинамічних параметрах не виявлено. Початковий рівень показників ШППХел (β = 1,098, P < 0,001) був незалежним фактором збільшення ШППХел після 10 місяців динамічного спостереження.

У пацієнтів підгрупи С (n = 29) протягом 10 місяців антигіпертензивної терапії динаміки оф. АТ не відзначали, а спостерігали незначне збільшення САТ (із 143,45 ± 3,77 до 145,93 ± 3,20 мм рт.ст., P = 0,58) і ДАТ (із 89,03 ± 2,70 до 90,31 ± 2,68 мм рт.ст., P = 0,687). Наприкінці подальшого спостереження САТ перевищив цільовий рівень у 18 (62,1 %) пацієнтів, а ДАТ — у 17 (58,6 %) пацієнтів. ШППХел суттєво збільшилася — на 1,14 ± 0,44 м/с (із 10,94 ± 0,37 до 12,18 ± 0,49 м/с, P = 0,015). Початковий рівень АуТ (β = 1,777, P = 0,031), вік (β = 0,867, P = 0,003) та початкове значення AIx (β = –1,507, P = 0,043) були визначені як незалежні фактори, що сприяють збільшенню показників ШППХел через 10 місяців подальшого спостереження.

У пацієнтів підгрупи D (n = 24) динаміка показників оф. АТ була недостовірною, але середнє значення САТ досягло цільового рівня (від 140,29 ± 4,92 до 138,50 ± 4,31 мм рт.ст., P = 0,643), а ДАТ трохи перевищив цільовий рівень (від 90,59 ± ± 2,79 до 90,92 ± 2,99 мм рт.ст., P = 0,990) у кінці спостереження. Цільові рівні оф. САТ були досягнуті в 15 (62,5 %) пацієнтів та оф. ДАТ — у 13 (54,2 %) пацієнтів. ШППХел зменшилася недостовірно — на 0,49 ± 0,40 м/с (із 10,29 ± 0,37 до 9,80 ± ± 0,45 м/с, P = 0,228) із досягненням нормального значення (< 10 м/с). Досягнення нормальних показників ШППХел відбулося в 14 (58,3 %) пацієнтів. Динаміка ШППХел недостовірно корелювала з будь-якими іншими факторами (табл. 5).

Як видно з табл. 5, зміни показників еластичних властивостей артерій були різними в різних підгрупах. Таким чином, у пацієнтів підгрупи А (на CPAP-терапії) спостерігалося достовірне покращення показників еластичних властивостей артерій за рахунок зменшення показників ШППХел через 10 місяців CPAP-терапії — із 12,22 ± 0,63 м/с до 10,05 ± 0,43 м/с, P = 0,009.

У той же час у пацієнтів підгрупи В з АГ та СОАС середнього та тяжкого ступенів після 10 місяців медикаментозної терапії показник ШППХел збільшився з 11,17 ± 0,47 м/с до 12,15 ± 0,49 м/с, P = 0,036. Така ж ситуація була в підгрупі С у пацієнтів із легким ступенем СОАС та на медикаментозній терапії: показник ШППХел збільшився з 10,94 ± 0,37 м/с до

Таблиця 5. Зміни показників ШППХел протягом 10 місяців лікування в пацієнтів підгруп A, B, C, D

ШППХел, м/с	До лікування	Після 10 місяців	P-достовірність
Підгрупа A, n = 23	12,22 ± 0,63	10,05 ± 0,43	0,009
Підгрупа B, n = 29	11,17 ± 0,47	12,15 ± 0,49	0,036
Підгрупа C, n = 29	10,94 ± 0,37	12,18 ± 0,49	0,015
Підгрупа D, n = 24	10,29 ± 0,37	9,80 ± 0,45	НД

12,18 ± 0,49 м/с, P = 0,015. У підгрупі D (контрольна група) не було різниці між показниками ШППХел.

Можна сказати, що комбінована антигіпертензивна терапія та CPAP-терапія призводять до поліпшення показників еластичних властивостей артерій у пацієнтів з АГ та СОАС.

Обговорення

Підвищення жорсткості артерій — це складний процес, що відображає стан здоров'я артерій і пов'язаний із розвитком та прогресуванням атеросклерозу в різних частинах артеріального русла [21]. Жорсткість артерій також пов'язана з прогресуванням уражень органів-мішеней, таких як ураження нирок, міокарда, ретинопатія та гіпоперфузія скелетних м'язів [22–24]. У сучасних рекомендаціях жорсткість артерій розглядається як предиктор серцево-судинних подій [25–30], таких як інфаркт міокарда, інсульт та серцева недостатність, незалежно від інших традиційних факторів ризику, включаючи артеріальну гіпертензію [31].

Багато факторів ризику та патофізіологічних механізмів, що пов'язують жорсткість артерій із серцево-судинними захворюваннями, існує у пацієнтів із СОАС, включаючи ожиріння та АГ. Параметри або жорсткість артерій допомагають розшарувати пацієнтів із низьким або високим серцево-судинним ризиком, якщо їх додати до традиційних факторів ризику, та виявити пацієнтів із підозрою на субклінічне пошкодження органів-мішеней [32–34].

Отже, підвищена жорсткість артерій може відігравати певну роль у підвищенні ризику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із СОАС. Рання діагностика жорсткості артерій дозволяє прогнозувати клінічне ураження органів-мішеней шляхом модифікації факторів серцево-судинного ризику. А оцінка жорсткості артерій у пацієнтів з АГ та СОАС може бути ефективним методом для моніторингу прогресування захворювання та ефективності лікування.

Існує кілька досліджень, що дозволяють оцінити жорсткість артерій у пацієнтів із СОАС, однак їх результати суперечливі, оскільки вони включали різних пацієнтів. Ураховуючи високу поширеність СОАС серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ми відібрали пацієнтів із діагностованою есенціальною артеріальною гіпертензією.

Так, у дослідженні A. Noda та ін. було показано, що АуТ та AIx були значно вищими в пацієнтів із СОАС, ніж у контрольній групі (9,0 ± 4,1 проти 6,4 ± 3,4 мм рт.ст.). АуТ також був достовірно більшим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (11,4 ± 3,5 мм рт.ст., n = 14, P < 0,001) або в нормотензивних пацієнтів із СОАС (7,9 ± 3,9 мм рт.ст., n = 31, P = 0,013), ніж у контрольній групі. А АуТ значно зменшився в 19 пацієнтів із СОАС, які отримували CPAP-терапію [35]. Таким чином, у даному дослідженні були зіставлені гіпертоніки з нормотензивними пацієнтами на відміну від нашого дослідження, де всі включені пацієнти мали АГ.

У дослідженні Claudi E. Korcarz було показано, що в пацієнтів із СОАС та без нього були схожі показники офісного та центрального САТ (122,8 ± ± 15,1 проти 119,1 ± 11,8 мм рт.ст., P = 0,100), офісного та центрального ДАТ (77,1 ± 9,4 проти 77,4 ± ± 8,6 мм рт.ст., P = 0,834) та ШППХел (9,06 ± 2,15 проти 8,51 ± 1,88 м/с; усіди P > 0,10), найімовірніше, тому що 61,2 % пацієнтів із СОАС та 32,5 % — без нього приймали антигіпертензивну терапію (P = 0,014). Крім того, у середньому в пацієнтів із порушенням дихання під час сну спостерігався легкий ступінь СОАС (17,6 ± 16,2 проти 2,2 ± 1,3 події/год). Був зроблений висновок про те, що негативний вплив індексу десатурації на показники ШППХ спостерігався серед нормотензивних осіб і посилювався зі старінням [36].

У нашому дослідженні пацієнти з АГ та СОАС порівняно з пацієнтами без СОАС мали значно вищий показник ШППХел та рівень цСАТ, і ми спостерігали погіршення даних показників протягом 10 місяців без належного лікування.

Drager et al. рандомізував 24 пацієнтів з тяжким ступенем СОАС без супутніх захворювань, які не отримували лікування або CPAP-терапії протягом 4 місяців. Після цього періоду лікування CPAP вони виявили достовірне зниження жорсткості артерій за оцінкою показників ШППХ (10,4 ± 1,0 проти 9,3 ± ± 0,9 м/с, P < 0,001) [37].

Kohler та співавт. в іншому рандомізованому клінічному дослідженні повідомили, що AIx достовірно зменшився з 14,5 до 9,1 % у пацієнтів із середнім та тяжким ступенями СОАС після 4 тижнів CPAP-терапії порівняно з фіктивною CPAP-терапією [38]. На противагу цьому Jones et al. не виявили значного зниження AIx (15,5 ± 11,9 % проти 16,6 ± 11,7 %, P = 0,08) у 43 пацієнтів з АГІ > 15 за годину через 12 тижнів CPAP-терапії або фіктивної CPAP-терапії. Важливим обмеженням цього дослідження і, можливо, причиною того, що в останньому дослідженні не було значного впливу CPAP-терапії на AIx, була дуже низька прихильність до CPAP-терапії — лише 3 години на ніч [39].

У нашому дослідженні поєднання CPAP-терапії та антигіпертензивної терапії призводило до досягнення цільового офісного рівня артеріального тиску на відміну від пацієнтів із СОАС без CPAP-терапії. Отже, якщо величина зниження систолічного АТ, що спостерігається в нашому дослідженні, все ще зберігається протягом тривалого періоду, це може покращити прогноз у пацієнтів з АГ.

Це дослідження додало нові дані до міркувань про потенційне значення СОАС та його CPAP-терапію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. По-перше, наші дані підтвердили, що СОАС сприяв підвищенню серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ через негативний серцево-метаболічний профіль та підвищену жорсткість артерій. По-друге, наші дані показали, що тривала CPAP-терапія в поєднанні з антигіпертензивним лікуванням зни-

жує жорсткість артерій та сприяє досягненню належного контролю артеріального тиску. По-третє, СОАС навіть легкого ступеня сприяв прогресуванню жорсткості артерій та перешкоджав досягненню цільового рівня артеріального тиску, незважаючи на антигіпертензивне лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

З огляду на це дані результати можуть мати клінічно значуще значення і справляти важливий економічний вплив на систему охорони здоров'я, оскільки існує висока поширеність обструктивного апное сну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [1, 2].

Сильними сторонами нашого дослідження є: набір достатнього обсягу вибірки пацієнтів, 10 місяців спостереження пацієнтів на CPAP-терапії та без неї, включення обраних пацієнтів без супутніх захворювань, як це зазвичай спостерігається в пацієнтів із гіпертонічною хворобою, та узагальнення результатів дослідження.

Це дослідження мало кілька потенційних обмежень. По-перше, це було одноцентрове пілотне дослідження. По-друге, пацієнти в підгрупі CPAP-терапії показали більш серйозний СОАС на вихідному рівні, виміряний АГІ, нижчий рівень SpO_2 і вищу денну сонливість, ніж підгрупа без СОАС.

Висновки

1. Наявність синдрому обструктивного апное сну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією пов'язана зі збільшенням жорсткості артерій еластичного типу, високим рівнем центрального систолічного артеріального тиску та гіршим досягненням цільового рівня артеріального тиску при медикаментозному лікуванні.

2. Поєднання CPAP-терапії з антигіпертензивним лікуванням у пацієнтів з АГ та синдромом обструктивного апное сну середнього та тяжкого ступенів покращило досягнення цільового рівня артеріального тиску та сприяло зменшенню жорсткості артерій і зниженню центрального артеріального тиску.

3. Синдром обструктивного апное сну в нашому дослідженні негативно впливав на жорсткість артерій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W.T., Costa F. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation. 2008, Sep 2. 118(10). 1080-1111. doi: 10.1161/CirculationAHA.107.189375. Epub 2008, Aug 25.

2. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., Palta M., Hagen E.W. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am. J. Epidemiol. 2013, May 1. 177(9). 1006-1014. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013, Apr 14.

3. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., Sousa M.G., de Paula L.K. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011. 58. 811-817. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788.

4. Floras J.S. Sleep apnea and cardiovascular risk. J. Cardiol. 2014 Jan. 63(1). 3-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.08.009. Epub 2013, Sep 29.

5. Baguet J.P., Nadra M., Barone-Rochette G., Ormezzano O., Pierre H. et al. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. Vasc. Health Risk Manag. 2009. 5. 1063-1073. Epub 2009, Dec 29. doi: 10.2147/vhrm.s8300.

6. Kaynak D., Göksan B., Kaynak H., Degirmenci N., Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? Eur. J. Neurol. 2003 Sep. 10(5). 487-493. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00658.x.

7. Baguet J.P., Hammer L., L vy P., Pierre H., Launois S. et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. Chest. 2005 Nov. 128(5). 3407-3412. doi: 10.1378/chest.128.5.3407.

8. Drager L.F., Bortolotto L.A., Lorenzi M.C., Figueiredo A.C., Krieger E.M. et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005, Sep 1. 172(5). 613-618. Epub 2005, May 18. doi: 10.1164/rccm.200503-340OC.

9. Tsioufis C., Thomopoulos K., Dimitriadis K., Amfilochiou A., Tousoulis D. et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. J. Hypertens. 2007 Jan. 25(1). 141-146. doi: 10.1097/HJH.0b013e32801092c1.

10. Protogerou A.D., Laaban J.P., Czernichow S., Kostopoulos C., Lekakis J., Safar M.E., Blacher J. Structural and functional arterial properties in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and cardiovascular comorbidities. J. Hum. Hypertens. 2008 Jun. 22(6). 415-422. Epub 2007, Dec 13. doi: 10.1038/sj.jhh.1002318.

11. Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. Jr, Friedman N., Malhotra A. et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J. Clin. Sleep Med. 2009, Jun 15. 5(3). 263-276. PMCID: PMC2699173.

12. Collop N.A., Anderson W.M., Boehlecke B., Claman D., Goldberg R. et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J. Clin. Sleep Med. 2007. 3. 737-747. PMCID: PMC2556918.

13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redo'n J., Zanchetti A. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the manage-

ment of arterial hypertension. TheTask Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension. 2013. 31. 1281-1357 doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

14. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991. 14. 540-545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.

15. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L., Quran S.F. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

16. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., Kuhlmann D.C., Mehra R., Ramar K., Harrod C.G. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline J. Clin. Sleep Med. 2017, Mar 15. 13(3). 479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.

17. SphygmoCor; AtCor Medical, Sydney, Australia (www.atcormedical.com).

18. Chen C.H., Nevo E., Fetics B., Pak P.H., Yin F.C., Maughan W.L., Kass D.A. et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure validation of generalized transfer function. Circulation. 1997. 95. 1827-1836. doi: 10.1161/01.cir.95.7.1827.

19. Roberto M. Lang, Michelle Bierig, Richard B. Devereux, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster Patricia A Pellikka et al. Recommendations for chamber quantification. Eur. J. Echocardiogr. 2006. 7. 79-108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.

20. Dustan H.P. 50th anniversary historical article: hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1999. 33. 595-597. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00069-8.

21. Cruickshank J.K., Rezailashkajani M., Goudot G. Arterial stiffness, fatness, and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? Hypertension. 2009 Apr. 53(4). 602-4. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128033. Epub 2009, Mar 9.

22. Ikonomidis I., Lekakis J., Papadopoulos C., Triantafyllidi H., Paraskevaidis I. et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2008 Jul. 21(7). 806-813. doi: 10.1038/ajh.2008.172. Epub 2008, May 22.

23. Triantafyllidi H., Arvaniti C., Lekakis J., Ikonomidis I., Siafakas N. et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2009 May. 22(5). 525-530. doi: 10.1038/ajh.2009.35. Epub 2009, Mar 5.

24. Mule G., Cottone S., Vadala A., Volpe V., Mezzatesta G., Mongiovì R., Piazza G., Nardi E., Andronico G., Cerasola G. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. Journal of Internal Medicine. 2004. 256. 22-29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01338.x.

25. Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R., Lee E.T., Galloway J.M. Tauqeer Ali, Jason G. Umans, Barbara V. Howard. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. Hypertension. 2007 Jul. 50(1). 197-203. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078.

26. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., Larson M.G., Pencina M.J. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham heart study. Circulation. 2010, Feb 2. 121(4). 505-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010, Jan 18.

27. Tine Willum Hansen, Jan A. Staessen, Christian Torp-Pedersen, Susanne Rasmussen, Lutgarde Thijs Hans Ibsen, Jørgen Jeppesen. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population. Circulation. 2006. 113. 664-670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342.

28. Inoue N., Maeda R., Kawakami H., Tomoki Shokawa, Hideya Yamamoto, Chikako Ito, Hideo Sasaki. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men Circ. J. 2009. Vol. 73. № 3. P. 549-553. doi: 10.1253/circj.cj-08-0492.

29. Laurent S., Alivon M., Beaussier H., Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. Ann. Med. 2012 Jun. 44. Suppl. 1. 93-97. doi: 10.3109/07853890.2011.653398.

30. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A., Monteduro C., Rosei C.A. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. J. Hypertens. 2010 Sep. 28(9). 1935-1943. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833b4a55.

31. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A., van Popele N.M., Bos M.L., Maarten A.D.H. Schalekamp, Roland Asmar, Robert S. Reneman, Arnold P.G. Hoeks, Monique M.B. Breteler, Jacqueline C.M. Witteman. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. Circulation. 2006, Feb 7. 113(5). 657-663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.

32. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Borlaug B.A., Rodeheffer R.J., Kass D.A. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation. 2005, Oct 11. 112(15). 2254-2262. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.

33. Ikonomidis I., Lekakis J., Stamatelopoulos K., Markomihelakis N., Kaklamanis P.G., Mavrikakis M. Aortic elastic properties and left ventricular diastolic function in patients with Adamantiades-Behcet's disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2004, Mar 17. 43(6). 1075-1081. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.042.

34. Eren M., Gorgulu S., Uslu N., Celik S., Dagdeviren B., Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. Heart. 2004 Jan. 90(1). 37-43. doi: 10.1136/heart.90.1.37.

35. Noda A., Nakata S., Fukatsu H., Yasuda Y., Miyao E., Miyata S., Yasuma F., Murohara T., Yokota M., Koike Y. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. Hypertens Res. 2008 Jun. 31(6). 1109-1114. doi: 10.1291/hypres.31.1109.

36. Korcarz C.E., Gepner A.D., Peppard P.E., Young T.B., Stein J.H. The Effects of Sleep-Disordered Breathing on Arterial Stiffness are Modulated by Age. Sleep. 2010 Aug. 33(8). 1081-1085. doi: 10.1164/rccm.200703-500OC.

37. Drager L.F., Bortolotto L.A., Figueiredo A.C., Krieger E.M., Lorenzi G.F. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. 176. 706-712. doi: 10.1164/rccm.200703-500OC.

38. Kohler M., Pepperell J.C., Casadei B., Craig S., Crosthwaite N., Stradling J.R., Davies R.J.O. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. Eur. Respir. J. 2008. 32. 1488-1496. doi: 10.1183/09031936.00026608.

39. Jones A., Vennelle M., Connell M., Graham McKillop, David E. Newby, Neil J. Douglas, Renata L. Riha. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. Sleep Med. 2013. 14. 1260-1265. doi: 10.1016/j.sleep.2013.08.786.

Отримано/Received 12.04.2021
Рецензовано/Revised 26.04.2021
Прийнято до друку/Accepted 07.05.2021

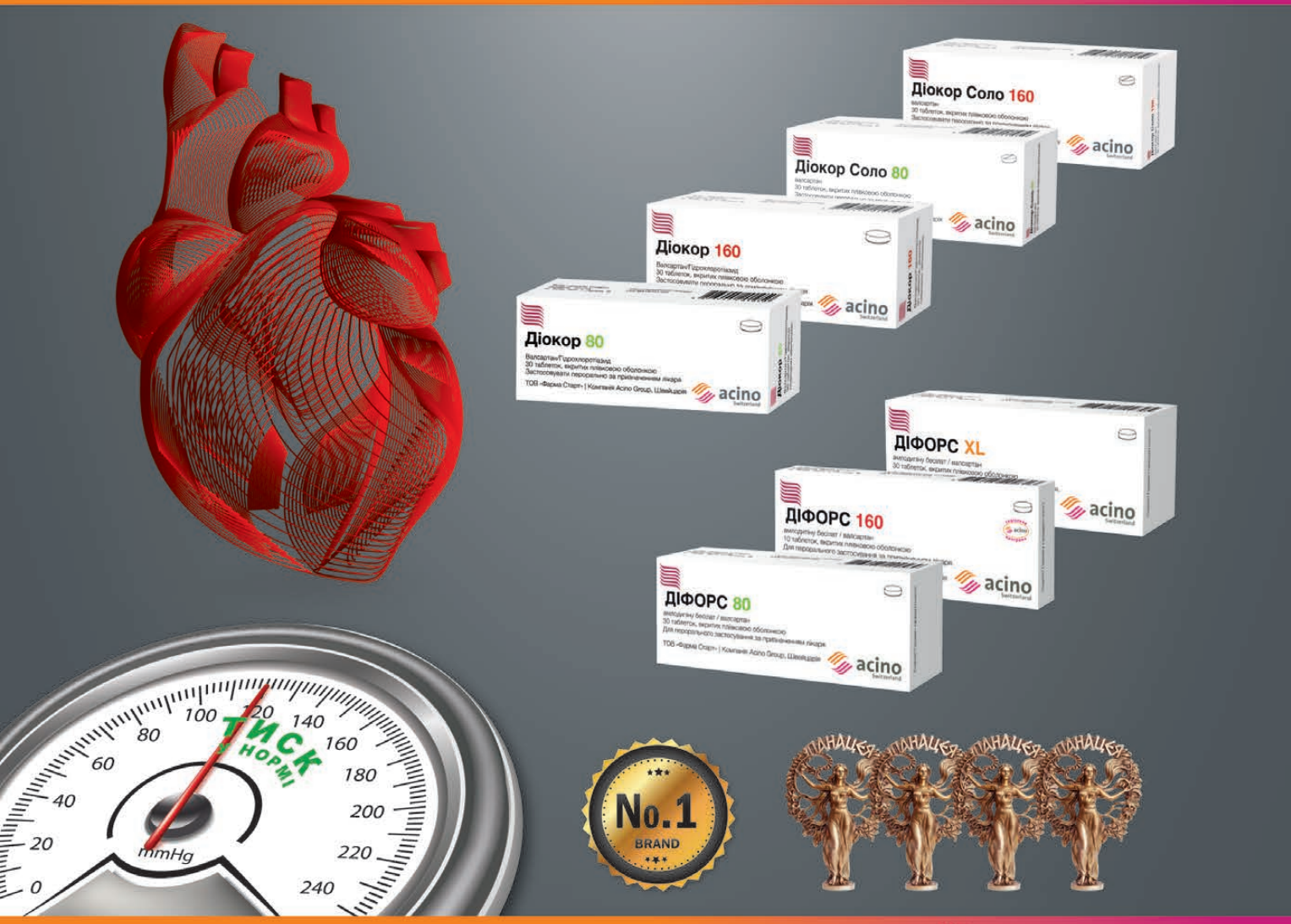
Yu.M. Sirenko[1], O.L. Rekovets[1], N.A. Krushynska[2], O.O. Torbas[1], S.M. Kushnir[1], G.F. Primak[1], V.M. Granich[1], S.A. Polishchuk[1], P.I. Sidorenko[1], G.V. Ponomareva[1]
[1]State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Arterial stiffness and obstructive sleep apnea in patients with arterial hypertension and continuous positive airway pressure therapy

Abstract. ***Background.*** Obstructive sleep apnea (OSA), especially severe, is related to fatal and non-fatal cardiovascular events. OSA and arterial hypertension (AH) have significant correlations, and this comorbidity is very common and is associated with an increased risk of cardiovascular diseases. One of the causes is an increased arterial stiffness. Aortic pulse wave velocity is a highly reproducible noninvasive indicator of arterial stiffness recommended in current guidelines for evaluation of cardiovascular risk. The purpose of the study was to assess the arterial stiffness changes in patients with AH and OSA and possibilities of its correction by continuous positive airway pressure (CPAP) therapy. ***Materials and methods.*** One hundred and eighty-five patients with mild and moderate AH (49.80 ± ± 0.80 years old) were enrolled in the study and divided into groups: group 1 — those who had OSA (n = 148), group 2 — individuals without OSA (controls, n = 37). They underwent clinical and special examination: unattended somnography by dual-channel portable monitor device, evaluation of daytime sleepiness by Epworth Sleepiness Scale, office and ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography and assessment of pulse wave velocity. The 10-month follow-up study included 105 patients, who were divided into 4 subgroups: A — those with moderate to severe OSA on CPAP (n = 23); B — individuals with moderate to severe OSA without CPAP (n = 29); C — patients with mild OSA (n = 29); D — people without OSA (controls, n = 24). All examinees received similar antihypertensive therapy according to 2013 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines. ***Results.*** Patients with AH and OSA (mean apnea-hypopnea index of 38.10 ± 2.51 events/h) compared to those without OSA (mean apnea-hypopnea index of 3.02 ± 0.25 events/h) had significantly higher body mass index (35.20 ± 0.57 kg/m^2 vs 30.60 ± 0.79 kg/m^2, P < 0.001), as well as blood glucose level (107.2 ± 2.2 mg/dl vs 98.0 ± 2.5 mg/dl, P = 0.045), uric acid level (6.17 ± 0.10 mg/dl vs 5.5 ± 0.3 mg/dl, P = 0.048) and left ventricular mass index (115.80 ± 2.39 g/m^2 vs 104.60 ± ± 4.56 g/m^2, P = 0.035). During 10 months of follow-up, patients with AH and OSA on CPAP therapy reported a significant decrease in pulse wave velocity in elastic arteries (from 12.20 ± 0.63 m/s to 10.05 ± 0.43 m/s, P = 0.009), office systolic blood pressure (from 143.8 ± 132.7 mm Hg to 132.70 ± ± 2.33 mm Hg; P = 0.021) and diastolic blood pressure (from 93.80 ± 3.31 mm Hg to 86.00 ± 3.19 mm Hg; P = 0.012). Central systolic blood pressure also decreased (from 130.30 ± ± 3.97 mm Hg to 119.70 ± 2.97 mm Hg; P = 0.012). ***Conclusions.*** Combination of continuous positive airway pressure therapy and antihypertensive treatment improves arterial elasticity and helps achieve target blood pressure in hypertensive patients with moderate to severe obstructive sleep apnea.
Keywords: arterial hypertension; obstructive sleep apnea; continuous positive airway pressure; blood pressure; arterial stiffness; pulse wave velocity

ДІОКОР ДІФОРС

НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ[1, 2]

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: VAlsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q1 2013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу **ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL).**
Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ С09D B01. Фармакологічні властивості. Діфорс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м2). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіперкаліємія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732. Реєстраційне посвідчення № UA/12365/01/01, № UA/12365/01/02, № UA/12365/01/03. Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу **ДІОКОР 80, ДІОКОР 160 (DIOCOR 80, DIOCOR 160).**
Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження артеріального тиску. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність ренину, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту; збільшення рівнів ліпідів крові, гіпомагніємія, гіперурикемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосуванні засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 16.05.2018 № 942. Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Зміни внесено. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978, № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

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.

acino

UA-DIOC-PUB-072020-022

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на результат

- Надійний контроль АТ[1]
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС[1, 3]
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН[2]
- 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. 1231 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 β1-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 діастоли. **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, UA-CONCO-00003.

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

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

MERCK acino

Швейцарські стандарти якості

Jones D.W., Whelton P.K., Allen N., Clark D. III, Gidding S.S., Muntner P., Nesbitt S., Mitchell N.S., Townsend R., Falkner B.;
on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Stroke Council

Лікування гіпертензії 1-ї стадії у дорослих з низьким 10-річним ризиком серцево-судинних захворювань: заповнення прогалин у рекомендаціях

Наукове твердження Американської асоціації серця

Резюме. *Високий артеріальний тиск (АТ) є основною причиною захворюваності та смертності від серцево-судинних хвороб. Пацієнти та клініцисти, які мають справу з артеріальною гіпертензією, отримали користь від даних рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в яких використовувалась оцінка розвитку ускладнень (подій). Одним із результатів цих випробувань стало розроблення доказових настанов. Прагнення використовувати докази, отримані в цих рандомізованих дослідженнях на основі подій, було наріжним каменем у розробленні рекомендацій щодо лікування. Однак у деяких ситуаціях дані досліджень на основі подій відсутні для допомоги у плані прийняття рішень щодо лікування як для тих, хто пише керівництва, так і для клініцистів. Це стосується лікування багатьох пацієнтів з гіпертензією 1-ї стадії. Метою цього наукового твердження є надання інформації, яка доповнює настанову щодо принципів клінічної практики з гіпертензії 2017 року для пацієнтів з нелікованою гіпертенізею 1-ї стадії (систолічний/діастолічний артеріальний тиск (АТ) 130–139/80–89 мм рт.ст.) з 10-річним ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання < 10 %, та осіб, які не досягають цільового рівня систолічного/діастолічного АТ (< 130/80 мм рт.ст.) через 6 місяців після рекомендованих у керівництві змін способу життя. Це твердження пропонує докази з інших джерел, крім рандомізованих контрольованих клінічних випробувань на основі подій, та пропонує варіанти терапії таких хворих для розгляду клініцистами.*
Ключові слова: *наукове твердження Американської асоціації серця; фактори ризику серцево-судинних захворювань; гіпертонія; фармакотерапія*

В останні десятиліття управління факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), включаючи артеріальну гіпертензію (АГ), поліпшилося завдяки даним рандомізованих контрольованих клінічних випробувань (РКВ), в яких використовували оцінку розвитку ускладнень (подій). Одним із результатів цих випробувань стало розроблення доказових настанов [1]. Прагнення використовувати докази з цих рандомізованих випробувань на основі подій стало наріжним каменем у розробленні рекомендацій щодо настановного лікування [2]. Однак у деяких ситуаціях дані досліджень на основі подій відсутні для допомоги у плані прийняття рішень щодо лікування як для тих, хто пише керівництва, так і для клініцистів. Це стосується лікування багатьох пацієнтів з АГ 1-ї стадії [1, 3].

Метою цього наукового твердження є надання інформації, яка доповнює настанову щодо принципів клінічної практики з гіпертензії 2017 року для пацієнтів з нелікованою гіпертенізею 1-ї стадії (систолічний/діастолічний артеріальний тиск (АТ) 130–139/80–89 мм рт.ст.) з 10-річним ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання < 10 %, та осіб, які не досягають цільового рівня систолічного/діастолічного АТ (< 130/80 мм рт.ст.) через 6 місяців після рекомендованих у керівництві змін способу життя. Це твердження пропонує докази з інших джерел, крім рандомізованих контрольованих клінічних випробувань на основі подій, та пропонує варіанти терапії таких хворих для розгляду клініцистами [4].

Високий АТ є основною причиною захворюваності та смертності від ССЗ у всьому світі. Глобальна поширеність систолічного АТ > 110 мм рт.ст. за останні 3 десятиліття зросла і в 2015 році спричинила 10 мільйонів смертей та 212 мільйонів років жит-

тя з інвалідністю в усьому світі, що в 1,4 раза більше порівняно з 1990 роком [5]. Особи, які страждають на АГ, мають більш високий ризик розвитку ССЗ протягом усього життя, і початок захворюваності на серцево-судинні хвороби в них настає на 5 років раніше, ніж у осіб з нормальним АТ [6, 7]. Серед дорослих осіб середнього віку підвищення рівня АТ на кожні 20 мм рт.ст. пов'язане з подвоєнням частоти смертності внаслідок інсульту, ішемічної хвороби серця та інших судинних причин [8]. Нещодавній аналіз групи дорослих в дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis — «Багатоетнічне дослідження атеросклерозу»), які мали рівень систолічного АТ 90–129 мм рт.ст. і низький ризик розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ), показав прогресивне збільшення рівня коронарного кальцію, традиційних факторів ризику ССЗ та частоту розвитку серцево-судинних ускладнень у осіб з більш високим рівнем систолічного АТ на початковому етапі [9]. Як зазначено в супровідній редакційній статті, це дослідження може визначити як ідеальний рівень систолічного АТ для запобігання раннім стадіям АССЗ 90 мм рт.ст. [10]. Серед дорослих американців з 2011 по 2014 рік 42,3 % мали нормальний рівень АТ (систолічний/діастолічний АТ < 120/80 мм рт.ст.), 12,1 % — підвищений АТ (120–129/< 80 мм рт.ст.), 13,7 % — АГ 1-ї стадії (130–139/80–89 мм рт.ст.), 7,7 % — АГ 2-ї стадії (≥ 140/90 мм рт.ст.), а 24,2 % приймали антигіпертензивні препарати [11]. Навіть серед осіб молодого віку в дослідженні CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults — «Ризик розвитку коронарних артерій у молодих дорослих») значна частка учасників цієї дворасової когорти віком до 40 років мала підвищений АТ (9 %), АГ 1-ї стадії (25 %) або АГ 2-ї стадії (13 %) [12]. Все очевидіше, що величини АТ вище рівня, який вважається нормальним (≥ 120/80 мм рт.ст.) у ранньому дорослому віці, асоціюються з більш високим довгостроковим ризиком ССЗ, навіть якщо розрахунковий 10-річний ризик у людини є низьким. АГ 1-ї стадії не тільки поширена серед дорослих осіб молодого та середнього віку — більшість із них переходять до АГ 2-ї стадії зі ще більшим ризиком розвитку АССЗ. Так, у Китаї серед дорослих осіб середнього віку (35–59 років) з АГ 1-ї стадії протягом 15 років 65 % прогресували до 2-ї стадії. Крім того, більше 26 % усіх смертей від ССЗ та 13 % усіх смертей були віднесені до АГ 1-ї стадії [13].

Рекомендації для дорослих і брак доказів із рандомізованих досліджень

У керівництві 2017 року з клінічної практики щодо АГ для дорослих при гіпертензії 1-ї стадії та 10-річному ризику розвитку ССЗ < 10 % рекомендовано лікування зміною способу життя. Також рекомендується повторювати вимірювання АТ через інтервали від 3 до 6 місяців. Для пацієнтів, які не досягають мети лікування < 130/80 мм рт.ст., подальші кроки щодо лікування не запропоновані [1]. Немає РКВ, в яких би оцінювали розвиток ССЗ у осіб із АГ 1-ї стадії та низьким 10-річним ризиком [14]. Оскільки вік є дуже сильним фактором ризику ССЗ, слід підкреслити, що багато з цих пацієнтів є особами молодого віку. Тривалий часовий період до першої події ССЗ та загальна низька частота розвитку випадків ССЗ для більшості молодих осіб потребуватимуть адекватних досліджень з великим обсягом вибірки або тривалим часовим горизонтом для виявлення відмінностей у важливих клінічних результатах. Пов'язані з цим витрати та логістичні труднощі роблять малоймовірним здійснення таких випробувань у сучасній ситуації щодо проведення досліджень. Ця ситуація подібна до гіперхолестеринемії, оскільки відзначаються ранній початок і прогресуюче зростання ризику ССЗ серед пацієнтів з гіперхолестеринемією та відсутність результатів широкомасштабних досліджень, які демонструють користь від лікування в популяціях із низьким ризиком. Внаслідок цих перешкод медичне співтовариство повинно спиратися на результати популяційних досліджень, досліджень медичних служб, клінічних випробувань із сурогатними кінцевими точками та висновки клінічних випробувань, проведених у групах високого ризику, для керівництва лікуванням у цій популяції [15]. Витрати значно зросли, оскільки клінічні випробування при ССЗ збільшилися в розмірах, обсязі та складності [16]. Запропоновані нові статистичні підходи для збільшення потужності та зменшення обсягу вибірки та вартості. До того ж великі прагматичні випробування, рандомізовані випробування на основі реєстрів і проведення випробувань з ураженням органів-мішеней як кінцевою точкою або проміжними кінцевими точками ССЗ є особливостями дизайну випробувань, що можуть надати можливість відповісти на клінічні питання, які раніше не мали відповідей. Такі нововведення можуть дозволити проведення доступних РКВ, що нададуть інформативні результати в молодих осіб із меншим ризиком розвитку АССЗ.

Контрасти педіатричних рекомендацій у підлітків

Керівництво щодо АГ у підлітків, рекомендоване Американською академією педіатрії в 2017 році (Клінічна практична настанова щодо скринінгу та лікування високого АТ у дітей та підлітків (AAP-CPG)), базується на доказах пошкодження органів-мішеней, пов'язаного із АГ (ПОМ) у підлітків, а також на доказах того, що рівні АТ у вищому діапазоні в підлітковому віці мають тенденцію до поступового зростання, що призводить до розвитку АГ у ранньому дорослому віці [19]. Отже, цілі лікування у цьому керівництві щодо АГ у підлітків базуються на зниженні ризику розвитку ПОМ та зменшенні ризику розвитку серцево-

судинних захворювань у зрілому віці. В цьому ж керівництві визначення АГ 1-ї стадії для підлітків ≥ 13 років є ідентичним визначенню настанови для дорослих 2017 року. Оптимальною метою лікування АТ для АГ 1-ї стадії у підлітків є систолічний/діастолічний АТ < 90-го процентиля або < 130/80 мм рт ст. залежно від того, що нижче. Початковим лікуванням, рекомендованим при АГ 1-ї стадії, за відсутності діабету або хронічних захворювань нирок, є нефармакологічна модифікація способу життя. Цей підхід до лікування включає надання консультацій щодо контролю маси тіла, дотримання здорової дієти, збільшення фізичної активності та покращення інших факторів ризику, що піддаються модифікації, а також моніторинг АТ протягом 6 місяців. Якщо після 6 місяців після зміни способу життя АТ не знижується до цільового рівня, рекомендується фармакологічне лікування. Настанова для дітей рекомендує отримати дані ехокардіограми як базового дослідження при розгляді необхідності фармакологічного лікування та надає детальні рекомендації щодо первинного вибору препарату та титрування препарату для досягнення цільового рівня АТ. У кількох публікаціях, в яких використовували визначення АГ із дитячих настанов для педіатричних груп, були виявлені більша поширеність АГ у дитячій популяції та підвищений АТ порівняно з попередніми рекомендаціями. Sharma та співавт. [20] повідомили, що діти, які були класифіковані за категорією АТ із використанням критеріїв дитячих настанов, мали інші асоційовані фактори ризику ССЗ, включаючи ожиріння, підвищений гемоглобін A1c та аномалії ліпідів; таким чином виявлялись діти з загальним ризиком ССЗ. Інше дослідження, яке вивчало застосування визначення із дитячих настанов для дитячих категорій АТ у когорті міста Богалуса (Луїзіана, США), виявило, що їх використання покращило прогнозування подальшого розвитку артеріальної гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка у ранньому дорослому віці [21]. Аналіз даних щодо АТ у підлітків віком від 10 до 17 років у популяції первинної медичної допомоги на базі громади продемонстрував, що серед осіб з постійно підвищеним АТ прогресування до АГ протягом 2-річного періоду спостерігалася у 5,9 % [22]. Нещодавно Yang та співавт. [23] оприлюднили метааналіз 12 відповідних когортних досліджень підвищеного АТ у дітей та підлітків та проміжних показників або жорстких кінцевих точок у зрілому віці. У цьому дослідженні підвищений АТ у дитячому віці визначався як рівень АТ > 90-го процентиля або ≥ 120/80 мм рт.ст. Дослідники встановили, що підвищений АТ у дитячому віці асоціювався зі збільшенням жорсткості артерій у зрілому віці, яка була виміряна за швидкістю пульсової хвилі (коефіцієнт ризику (КР) 1,83, 95% ДІ 1,39–2,40), товщини інтима-медіа у сонних артеріях (КР 1,60, 95% ДІ 1,29–2,00) та гіпертрофією лівого шлуночка (КР 1,40, 95% ДІ 1,20–1,64). Незважаючи на деякі обмеження в цих проспективних дослідженнях, вони надають переконливі докази того, що без втручань АГ або підвищений АТ у юності є прогресуючим розладом, що призводить до розвитку проміжних маркерів ССЗ.

Ефективність і виклики лікування зміною способу життя

Зміни способу життя, спрямовані на досягнення більш здорової дієти, зменшення споживання натрію, посилення споживання калію, збільшення фізичної активності та підтримання стриманості або помірності вживання алкоголю, є наріжним каменем профілактики та лікування АГ [1]. Дослідження TOHP (Trials of Hypertension Prevention — «Дослідження з профілактики гіпертензії») продемонструвало ефективність лікування зміною способу життя для зниження АТ і профілактики АГ. Однак навіть за оптимальних умов, в яких поведінкове консультування проводить досвідчена команда, бажаних результатів складно досягти та зберегти з часом. Друга фаза TOHP передбачала консультації щодо змін способу життя протягом як мінімум 36 місяців спостереження у 1787 дорослих віком від 30 до 54 років, які за новою класифікацією відносяться до АГ 1-ї стадії та мали індекс маси тіла, що становив від 110 до 165 % від ідеального [24]. Базове споживання натрію (≈ 4200 мг/добу) було зменшено на 42, 32 та 27 % через 6, 18 та 36 місяців у групі осіб, яким призначалося лише зменшення споживання натрію, та на 36, 25 і 19 % у тих, кому призначали як зниження споживання натрію, так і схуднення. Для відповідних наступних візитів початкова маса тіла (в середньому ≈ 207 фунтів (93 кг)) була зменшена на 4,7, 2,1 і 0,2 % у групі схуднення та 4,3, 2,3 і 0,3 % в осіб, яким призначали поєднання зменшення маси тіла та зниження споживання натрію. Хоча результати як зменшення споживання натрію, так і втрати маси тіла в цьому дослідженні були значно кращими порівняно з групою звичайної допомоги, вони підкреслюють труднощі досягнення та підтримання поведінкових втручань, спрямованих на зниження АТ.

Подібні дані були отримані в дорослих із високим ризиком розвитку ССЗ. Наприклад, у рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному на 5145 дорослих віком від 45 до 75 років (у середньому 59 років) з діабетом та індексом маси тіла ≥ 25 кг/м^2 (середня маса тіла становила 223 фунти (100 кг)), особи, які були рандомізовані у групу поведінкового втручання щодо втрати маси тіла, мали масу тіла на ≈ 8, 6 і 2,6 % меншу, ніж пацієнти контрольної групи, через 12 місяців, 2 роки та в кінці дослідження (медіана спостереження — 9,6 року) [25].

Ще складнішим є досягнення широкого прийняття та впровадження заходів щодо зміни способу

життя в клінічному лікуванні АГ. Ефект зниження АТ внаслідок індивідуальних змін способу життя, таких як лише зниження споживанню натрію, зазвичай є меншим, ніж його досягнення за допомогою прийому ліків. Краще зниження АТ вимагає використання більш складних поведінкових втручань, спрямованих більш ніж на 2 фактори, таких як комбінація зниження рівня натрію та втрати маси тіла [26]. Також занепокоєння викликає те, що дослідження втручання у спосіб життя, на відміну від медикаментозних, зазвичай були зосереджені на зміні АТ і забезпечували лише непрямі докази зменшення випадків ССЗ або інших кінцевих точок [1, 24, 27, 28].

Після проведення TOHP та інших досліджень щодо втручання у спосіб життя, дослідження дієтичного втручання DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension — «Дієтичний підхід до зупинки гіпертонії») додатково продемонструвало вплив дієти на АТ [29]. Учасники були рандомізовані на використання дієти, багатої фруктами та овочами, або на комбіновану дієту, яка містила фрукти й овочі і молочні та інші продукти зі зниженим вмістом жиру та загальним зменшенням споживання жиру (дієта DASH), або дієту без втручання. Порівняно з контрольною групою в осіб, які отримували дієту DASH, спостерігалося статистично значуще зниження АТ. Дієта DASH була ефективною незалежно від початкового статусу АГ або раси/етнічної приналежності. У наступному дослідженні щодо впливу харчування, яке вивчало вплив дієти DASH та зменшення споживання натрію як окремо, так і в поєднанні, кожне з втручань знижувало АТ, причому найбільший ефект спостерігався в осіб, які були рандомізовані як для дієти DASH, так і для зменшення споживання дієтичного натрію [30]. Ефект зниження АТ був більшим у пацієнтів із початковою АГ порівняно з тими, які її не мали, та у чорношкірих порівняно з усіма іншими учасниками. У поведінковому рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному у 810 дорослих з АГ 1-ї та 2-ї стадії, в якому було 3 групи учасників, втручання, спрямовані на фізичну активність, зниження маси тіла, зменшення споживання натрію та зменшення споживання алкоголю, кожне окремо або у поєднанні з дієтою DASH, знизили рівень АТ порівняно з групою, в якій лише надавали поради [31]. Додавання дієти DASH призвело до дещо більшого зниження АТ через 6 (первинний результат), 27 та 18 місяців, але різниця не були статистично значущою [32].

Незважаючи на згадані раніше виклики, досягнення та підтримка зміни способу життя є принципово важливими зусиллями щодо зменшення ризику серцево-судинних захворювань, пов'язаного з підвищеним АТ. Різні поєднання нездорової дієти, що призводить до збільшення маси тіла, надмірного споживання натрію, недостатнього споживання калію, недостатньої фізичної активності та надмірного вживання алкоголю, є причиною високого АТ та АГ у більшості дорослих, а зміна способу життя є основною стратегією профілактики та лікування гіпертензії [1]. Модель хронічної допомоги (The Chronic Care Model) та інші сучасні парадигми найкращої практики для профілактики та контролю АГ наголошують на значенні багаторівневої системи, зосередженої на поінформованому, активному пацієнті, здатному до суттєвого самоменеджменту при сильній підтримці ініціативної групи, родини та друзів, відповідній структурі постачальників медичних послуг, а також системі підтримки громади. Всі вони організовані для сприяння успіху лікування [33, 34]. Зміни способу життя, що є ключовою складовою моделі хронічного догляду, можуть бути полегшені шляхом визначення чемпіона, який добре обізнаний у техніках зміни поведінки, використання інформаційних технологій для навчання пацієнтів, підтримки та моніторингу досягнення початкової мети та довгострокового дотримання рекомендованих здорових змін поведінки та створення сприятливого середовища в медичних закладах, житлі пацієнта та громаді. На національному рівні такі ініціативи, як обмін інформацією про здоров'я з метою пропаганди здорового способу життя, пропозиції щодо поліпшення маркування та переробки продуктів харчування, просування певних продуктів харчування, шкільних та інших програм харчування, фізичної активності та медичного страхування, що роблять акцент на здоровому способі життя, є важливими доповненнями до системи надання допомоги.

Інші докази

Довічний ризик ССЗ

До публікації Керівництва з клінічної практики щодо АГ для дорослих 2017 року обсерваційні дослідження продемонстрували градуйовану залежність рівня систолічного АТ від 114 до 140 мм рт.ст. із ризиком розвитку майбутніх ССЗ (коронарні ускладнення, серцева недостатність, інсульт, транзиторна ішемічна атака), серцево-судинною смертністю та загальною смертністю зі збільшенням частоти подій у діапазоні від 20 до 50 % [7, 8, 35]. Більш високі коефіцієнти ризику мали особи з високим рівнем АТ (130/80–140/90 проти 120/80–130/80 мм рт.ст.), смертність від ССЗ порівняно з загальною смертністю та систолічний АТ порівняно з діастолічним АТ.

З часу опублікування Керівництва з клінічної практики щодо АГ для дорослих 2017 року було опубліковано три звіти щодо осіб молодого віку, стратифікованих у когорти відповідно до переглянутих визначень АГ, які підтвердили ці взаємозв'язки рівня тиску та ССЗ у великих когортах з різною етнічною популяцією (табл. 1). У дослідженні CARDIA Yano та співавт. продемонстрували, що чорношкірі та білошкірі чоловіки і жінки з підвищеним АТ або АГ 1-ї стадії мали частоту ССЗ на ≈ 70 % вищу, ніж особи з нормальним рівнем АТ [35]. Дослідження у

Південній Кореї за участю 2,5 мільйона дорослих віком від 18 до 39 років на початковому етапі, за якими спостерігали протягом 10–13 років, виявило на 25 % вищий рівень випадків ССЗ в осіб, які не отримували лікування при 1-й стадії АГ на вихідному рівні, порівняно з тими, у кого був нормальний АТ [36]. Нещодавнє дослідження, проведене в Китаї, виявило подібні результати [37]. Для всіх цих досліджень зафіксовані ССЗ зазвичай відзначались у віці < 55 років.

Довічний ризик прогресування гіпертензії

У США поширеність АГ зростає з віком, і в 2011–2014 рр. 82 % дорослих ≥ 75 років мали АГ [11]. Значення АТ у дитинстві є сильним предиктором рівня АТ у зрілому віці. Наприклад, у Bogalusa Heart Study (Дослідження серця у Богалусі) спостерігалась сильна кореляція між значенням АТ у дітей та підлітків віком від 5 до 14 років та рівнем АТ, виміряним через 15 років (r = 0,36–0,50 для систолічного АТ та r = 0,20–0,42 для діастолічного АТ з деякими коливаннями залежно від віку, раси та статі) [38].

Тривалі спостережні дослідження в США показали високу кумулятивну частоту АГ протягом усього життя. Коли в дослідженні CARDIA АГ визначали як систолічний АТ ≥ 130 мм рт.ст., а діастолічний АТ ≥ 80 мм рт.ст. або при прийомі антигіпертензивних препаратів, сукупна поширеність АГ у віці від 18 до 55 років становила 76, 76, 55 та 40 % у чорношкірих чоловіків, чорношкірих жінок, білошкірих чоловіків та білошкірих жінок відповідно [39]. Навіть серед учасників дослідження CARDIA з рівнем систолічного АТ < 110 мм рт.ст. і діастолічним АТ < 70 мм рт.ст. віком від 18 до 30 років у 64 % дорослих чорношкірих та 33 % дорослих білошкірих осіб у віці до 55 років розвинулась АГ. У дослідженні MESA, в якому визначали АГ як рівень систолічного АТ ≥ 140 мм рт.ст., а діастолічного АТ ≥ 90 мм рт.ст. або при застосуванні антигіпертензивних препаратів, прогнозована 40-річна сукупна частота АГ у віці від 45 до 85 років становила 93, 92, 86 та 84 % серед чорношкірих, латиноамериканських, білих та китайських учасників відповідно [40].

Попередні дослідження припускають, що вікове підвищення АТ, що спостерігається в США, може і не бути неминучим. У дослідженні INTERSALT, проведеному серед 52 осіб із 32 країн та 5 континентів, спостерігалася значна гетерогенність рівнів АТ у різних місцях [41]. У 4 різних популяціях (індіанці яномомо та сінгу з Бразилії, сільське населення в Кенії та в Папуа — Новій Гвінеї) не спостерігалось збільшення середніх рівнів систолічного або діастолічного АТ з 20 до 59 років. Навіть у США далеко не в усіх дорослих спостерігається підвищення АТ зі збільшенням віку. При аналізі даних дослідження CARDIA 21 % учасників мали низьку стабільну

Таблиця 1. Підсумкові значення коефіцієнтів ризику для серцево-судинних, коронарних ускладнень та інсульту в 3 публікаціях

Категорії АТ за рекомендаціями АНА — 2017	Son із співавт. [36]		Yano з співавт. [35]	Wu з співавт. [37]
	Чоловіки	Жінки		
ССЗ				
Нормальний	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення
Підвищений	1,07 (1,03–1,11)	1,13 (1,05–1,22)	1,67 (1,01–2,77)	0,8 (0,28–2,30)
1-ша ст. АГ	1,25 (1,21–1,28)	1,27 (1,21–1,34)	1,75 (1,22–2,53)	1,82 (1,12–2,94)
2-га ст. АГ	1,76 (1,70–1,81)	1,85 (1,71–2,01)	3,49 (2,42–5,05)	3,54 (2,18–5,77)
ІХС				
Нормальний	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення
Підвищений	1,05 (1,00–1,10)	1,04 (0,93–1,16)	1,95 (1,01–3,77)*	NA
1-ша ст. АГ	1,23 (1,19–1,27)	1,16 (1,08–1,25)	1,56 (0,94–2,59)*	NA
2-га ст. АГ	1,68 (1,61–1,75)	1,46 (1,29–1,66)	2,80 (1,66–4,72)*	NA
Інсульт				
Нормальний	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення	Референтне значення
Підвищений	1,10 (1,03–1,17)	1,23 (1,12–1,36)	1,87 (0,73–4,79)*	0,80 (0,24–2,70)
1-ша ст. АГ	1,30 (1,25–1,36)	1,37 (1,29–1,46)	1,70 (0,86–3,34)*	1,79 (1,03–3,11)
2-га ст. АГ	1,99 (1,90–2,09)	2,18 (1,97–2,41)	4,39 (2,32–8,31)*	3,21 (1,82–5,68)

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АТ — артеріальний тиск; АНА — Американська асоціація серця; ІХС — ішемічна хвороба серця; ССЗ — серцево-судинна захворюваність.

траєкторію АТ, що визначається низьким рівнем АТ на початковому етапі з незначним збільшенням АТ або його відсутністю протягом більше 25 років спостереження [39]. У цій групі середній рівень систолічного АТ збільшився з 101 до 104 мм рт.ст., а середнє значення діастолічного АТ зросло з 62 до 64 мм рт.ст. протягом 25 років, лише 3 % учасників почали приймати антигіпертензивні ліки. За даними дослідження CARDIA, здорова поведінка, включаючи більш низький індекс маси тіла та вищу прихильність до типу дієти DASH, була пов'язана з меншим ризиком розвитку АГ протягом 30 років спостереження [39].

Ураження органів-мішеней у молодих хворих низького ризику

Дані проспективних когортних досліджень починаючи з дитинства дають уявлення про початок ССЗ у ранньому дорослому віці. Під час аналізу траєкторій АТ за даними 5 проспективних когортних досліджень щодо показників стану серцево-судинної системи, включаючи АТ, Allen та співавт. [42] виявили асоціацію зниження стану серцево-судинного здоров'я зі збільшенням товщини інтима-медіа каротидної артерії в ранньому дорослому віці. Інші повідомлення вказують на те, що початок АГ у ранньому дорослому віці призводить до значного ризику розвитку ПОМ порівняно з початком АГ у більш пізньому віці. Попередній аналіз траєкторії на основі даних когорт дослідження CARDIA виявив 5 різних траєкторій усередненого АТ ([систолічний АТ + діастолічний АТ]/2). Порівняно з найнижчою траєкторією у двох групах найвищими траєкторіями АТ були більші КР розвитку показника коронарної кальцифікації ≥ 100. Скориговані КР для 2 груп із вищим початковим рівнем АТ становили 2,28 (95% ДІ 1,24–4,18) та 3,70 (95% ДІ 1,66–8,20) відповідно. Подібні результати були отримані і для траєкторій АТ при ізольованій систолічній АГ [43]. Ці останні публікації, засновані на аналізі тривалих досліджень у когортах осіб молодого віку з АГ 1-ї стадії, демонструють підвищений ризик передчасних несприятливих наслідків ССЗ. Для розроблення показників ризику, придатних для молодих осіб, що полегшують ідентифікацію індивідуумів, які навіть при АГ 1-ї стадії мають підвищений ризик передчасних несприятливих наслідків ССЗ, потрібні додаткові дослідження. Клінічні випробування також необхідні для розроблення оптимального лікування АГ 1-ї стадії в осіб молодого віку. Додаткові дані щодо коефіцієнтів ризику в молодих осіб з підвищеним АТ та АГ 2-ї стадії наведені в табл. 1 [36–38].

Уповільнення прогресування гіпертензії

Як зазначалося вище, велика кількість доказів підтримує нефармакологічні втручання з метою профілактики АГ та контролю АТ. На додаток до таких втручань у кількох рандомізованих дослідженнях було показано, що в пацієнтів з прегіпертензією фармакологічна терапія може запобігти прогресуванню АГ (терміни, що застосовуються під час дослідження).

У програмі TROPHY (Trial of Preventing Hypertension — «Дослідження для запобігання гіпертензії») 772 дорослі з рівнем систолічного АТ 130–139 мм рт.ст. або діастолічним АТ 85–89 мм рт.ст. були рандомізовані до прийому 16 мг кандесартану на добу або плацебо. Вивчався розвиток АГ, яку визначали за середнім показником систолічного АТ ≥ 140 мм рт.ст. або діастолічного АТ ≥ 90 мм рт.ст. протягом 3 візитів або за рівнем систолічного АТ ≥ 160 мм рт.ст. або діастолічного АТ ≥ 100 мм рт.ст. протягом щонайменше 1 контрольного візиту, розвитком ПОМ або інших причин для початку фармакологічного лікування [44]. Протягом 2 років у 13,6 % осіб, рандомізованих на прийом кандесартану, та в 40,4 % осіб, які приймали плацебо, розвинулась АГ. Лікування кандесартаном було припинено через 2 роки, а за розвитком АГ спостерігали ще 2 роки. Протягом усього 4-річного періоду спостереження у меншої частки учасників, рандомізованих на прийом кандесартану протягом 2 років, порівняно з особами, які приймали плацебо, розвинулася АГ: 53,2 проти 63,0 %. Таким чином, згідно з даними цього дослідження, було підраховано, що 4 особи потребуватимуть фармакологічного лікування протягом 2 років, щоб запобігти 1 новому випадку розвитку АГ. Одним із важливих висновків цього дослідження стало те, що була визначена необхідність продовження антигіпертензивної терапії з метою запобігання виникненню АГ на більш тривалий термін.

Принаймні в 2 інших РКВ було продемонстровано, що фармакологічна терапія може зменшити ризик розвитку АГ. У дослідженні PREVER-Prevention (Prevention of Hypertension in Patients with Prehypertension — «Профілактика артеріальної гіпертензії у пацієнтів із предгіпертензією») дорослі з систолічним АТ 120–139 мм рт.ст. або діастолічним АТ 80–89 мм рт.ст. (рівні, що відповідають підвищеному АТ та АГ 1-ї стадії в Керівництві з клінічної практики щодо АГ для дорослих 2017 року) після 3 місяців втручання щодо змін способу життя були рандомізовані на прийом хлорталідону/амілориду або плацебо [45]. У цьому дослідженні сукупна частота випадків гіпертонії, визначена як середній систолічний АТ ≥ 140 мм рт.ст. або середній діастолічний АТ ≥ 90 мм рт.ст. протягом 2 візитів, становила 11,7 % серед учасників групи хлорталідону/амілориду проти 19,5 % в осіб, які були рандомізовані на прийом плацебо. Крім того, у групі втручання спостерігалося зменшення електрокардіографічних показників маси міокарда лівого шлуночка, що підтверджує концепцію того, що антигіпертензивна медикаментозна терапія запобігає субклінічній патофізіологічній реакції на підвищений АТ та АГ 1-ї стадії. У дослідженні PHARAO (Prevention

of Hypertension With the ACE-Inhibitor Ramipril in Patients With High-Normal BP — «Профілактика артеріальної гіпертензії за допомогою інгібітора АПФ раміприлу у пацієнтів з високим рівнем АТ») пацієнти з рівнем систолічного АТ 130–139 мм рт.ст. були рандомізовані на прийом раміприлу або плацебо [46]. Протягом 3 років у 30,7 % осіб, які були рандомізовані в групу раміприлу, проти 42,9 % осіб, які були рандомізовані в групу плацебо, розвинулась АГ, яку визначали за середнім рівнем систолічного АТ ≥ 140 мм рт.ст. або діастолічного АТ ≥ 90 мм рт.ст. В іншому дослідженні за участю дорослих осіб віком від 18 до 36 років з діастолічним АТ < 85 мм рт.ст., обоє батьки яких мали АГ, значення систолічного та діастолічного АТ при амбулаторному моніторингу АТ були нижчими через 1 рік серед учасників, рандомізованих в групу прийому 8 мг кандесартану (–3,9 та –3,4 мм рт.ст. для систолічного та діастолічного АТ відповідно), тоді як доказів його зниження для учасників, рандомізованих в групу плацебо (0,3 та 0,6 мм рт.ст. для систолічного та діастолчного АТ відповідно), не було [47]. Про число учасників, у яких розвинулась АГ, не було повідомлено. Ці РКВ вказують на те, що фармакологічне лікування може бути ефективним для зниження АТ при АГ 1-ї стадії та запобігання прогресуванню до подальшого підвищення рівня АТ.

Пропозиції на майбутні дослідження

Проведення РКВ у молодих дорослих із визначенням тяжких ССЗ (смерть, нефатальний інфаркт міокарда та інсульт) було б складним з огляду на відносно низьку частоту цих наслідків у дорослих < 40 років. Таке випробування вимагало б дуже великої за обсягом вибірки і спостереження, тривалішого ніж звичайні 5 років. Слід розглядати альтернативні дизайни досліджень. Первинні результати можуть бути пов'язані із АТ, зокрема прогресування до АГ 2-ї стадії, кумулятивний вплив підвищеного АТ, проміжні маркери ССЗ або прогресування до ПОМ.

Нові випробування могли б базуватися на конструкціях, що застосовуються у програмах TROPHY, PHARAO та PREVER-Prevention, надаючи їм можливість оцінювати додаткові серцеві результати, такі як ехокардіографічні маркери маси лівого шлуночка та функції серця, частота виявлення/прогресування коронарного кальцію та судинні кінцеві точки, зокрема вікове збільшення швидкості пульсової хвилі та товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії або зменшення гомілково-плечового індексу. Амбулаторний моніторинг АТ та домашній моніторинг АТ також можуть бути включені як кінцеві точки.

Узагальненість попередніх випробувань для молодих дорослих була поставлена під сумнів, насамперед через низький ризик ССЗ. Практично неможливо повторити великі рандомізовані дослідження в кожній невивченій групі. Деталізоване узагальнення повинно враховуватися при розробленні нових випробувань, а критерії включення повинні забезпечувати долучення різноманітної популяції, яка могла б забезпечити оцінку результатів у віковому діапазоні від 20 до 50 років, а також включати основні расові та етнічні підгрупи, так само як і жіночу популяцію, зокрема осіб, у яких в анамнезі спостерігалась АГ під час вагітності.

Інформаційні технології та соціальні медіа є найкращими формами спілкування для осіб молодого віку. Інформаційні технології можуть також покращити моніторинг АТ та інших перемінних, що є об'єктом дослідження. Долучення до планів догляду фармацевтичних працівників, медичних сестер та інших медичних працівників у громадах може покращити рівень обізнаності щодо АГ та прихильності до лікування. Інші потенційні стратегії включають використання прагматично структурованої національної мережі, в якій відповідні пацієнти можуть бути залучені до клінічних випробувань з подальшим застосуванням хмарних технологій та впровадження алгоритмів контролю якості, які полегшують завантаження та відстеження даних дослідження [48, 49]. Пошук стимулів для практик щодо приєднання до такої мережі та для участі пацієнтів зі збільшенням рівня дотримання вимог протоколу потенційно міг би бути доповнений сукупністю орієнтованих на результати пацієнта дослідників, фахівців із оцінки результатів, прагматичних дослідників і зацікавлених сторін (постачальників первинної медичної допомоги та пацієнтів), які на сьогодні вже існують.

Міркування для клінічної практики

Як рекомендовано у Керівництві з клінічної практики щодо АГ для дорослих 2017 року, пацієнтам з АГ 1-ї стадії, які мають оціночний 10-річний ризик АССЗ < 10 %, слід проводити лікування за допомогою нефармакологічної терапії (змін способу життя) та повторно проводити оцінку АТ протягом 3–6 місяців [1]. Слід інформувати пацієнтів, що багато з них можуть досягти цільового АТ без використання ліків, шляхом енергійного впровадження змін способу життя.

У всіх пацієнтів з АГ 1-ї стадії, які не досягли цільового АТ (< 130/80 мм рт.ст.) протягом 6 місяців, лікування зміною способу життя слід продовжувати, а також розглянути додавання ліків 4 класів, рекомендованих у керівництві 2017 року [1]. Для пацієнтів, в яких у підлітковому віці (або в дитинстві) була виявлена АГ та була призначена антигіпертензивна медикаментозна терапія, слід враховувати початкові показання, які були використані для старту медикаментозного лікування, та необхідність продовжувати прийом антигіпертензивних препаратів і зміни способу життя при досягненні молодого дорослого віку [50].

Серед молодих дорослих з АГ 1-ї стадії, яка не контролюється за допомогою змін способу життя,

особливу увагу слід приділити застосуванню антигіпертензивних препаратів в осіб із сімейним анамнезом передчасних ССЗ [51], АГ в анамнезі під час вагітності [52] або особистим анамнезом передчасного народження [53].

Молодим дорослим з АГ 1-ї стадії слід приділити пильну увагу питанням прихильності до лікування. Рекомендації щодо стратегій дотримання для покращення прихильності до лікування та контролю АГ доступні у Керівництві з клінічної практики щодо АГ для дорослих 2017 року [1]. У напружених практиках з обмеженим часом у постачальників послуг і недостатнім досвідом у техніках зміни поведінки для консультування щодо зміни способу життя дуже бажано виділити спеціально навченого/сертифікованого члена команди або непрактикуючого консультанта.

Як рекомендовано в настанові Американського колегії кардіологів/Американської асоціації серця у 2019 році щодо первинної профілактики ССЗ, у пацієнтів з 10-річним ризиком < 10 % рівень ризику повинен оцінюватися кожні 4–6 років [54].

Як зазначалося вище, доказова база для цих тверджень ґрунтується насамперед на даних спостережень. За відсутності даних рандомізованих контрольованих досліджень та відсутності плану проведення таких досліджень клініцисти можуть використовувати своє клінічне судження при розгляді можливості вибору антигіпертензивних ліків для цих пацієнтів.

Список літератури

1. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Hypertension. 2018. 71. e140-e144]. Hypertension. 2018. 71. e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

2. Gibbons R.J., Smith S., Antman E. American College of Cardiology/American Heart Association clinical practice guidelines: part I: where do they come from? Circulation. 2003. 107. 2979-2986. doi: 10.1161/01.CIR.0000063682.20730.A5.

3. Clark D. 3rd, Hall M.E., Jones D.W. Dilemma of blood pressure management in older and younger adults. Hypertension. 2020. 75. 35-37. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14125.

4. Victora C.G., Habicht J.P., Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. Am. J. Public Health. 2004. 94. 400-405. doi: 10.2105/ajph.94.3.400.

5. Yusuf S., Joseph P., Rangarajan S., Islam S., Mente A., Hystad P., Brauer M., Kutty V.R., Gupta R., Wielgosz A. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middleincome, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020. 395. 795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.

6. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., Mohmmad H., Ng M., Biryukov S., Marczak L., Alexander L., Estep K., Abate K.H. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015. JAMA. 2017. 317. 165-182. doi: 10.1001/jama.2016.19043.

7. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1 • 25 million people. Lancet. 2014. 383. 1899-1911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1.

8. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies [published correction appears in Lancet. 2003. 361. 1060]. Lancet. 2002. 360. 1903-1913. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.

9. Whelton S.P., McEvoy J.W., Shaw L., Psaty B.M., Lima J.A.C., Budoff M., Nasir K., Szklo M., Blumenthal R.S., Blaha M.J. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. JAMA Cardiol. 2020. 5. 1011-1018. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1731.

10. Jones D.W. What is a normal blood pressure? JAMA Cardiol. 2020. 5. 1018-1019. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1742.

11. Muntner P., Carey R.M., Gidding S., Jones D.W., Taler S.J., Wright J.T. Jr, Whelton P.K. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. Circulation. 2018. 137. 109-118. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.

12. Yano Y., Reis J.P., Colangelo L.A., Shimbo D., Viera A.J., Allen N.B., Gidding S.S., Bress A.P., Greenland P., Muntner P. et al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with cardiovascular events later in life. JAMA. 2018. 320. 1774-1782. doi: 10.1001/jama.2018.13551.

13. Qi Y., Han X., Zhao D., Wang W., Wang M., Sun J., Liu J., Li Y., Gao S., Hao Y. et al. Long-term cardiovascular risk associated with stage 1 hypertension defined by the 2017 ACC/AHA hypertension guideline. J. Am. Coll. Cardiol. 2018. 72. 1201-1210. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.056.

14. Hinton T.C., Adams Z.H., Baker R.P., Hope K.A., Paton J.F.R., Hart E.C., Nightingale A.K. Investigation and treatment of high blood pressure in young people: too much medicine or appropriate risk reduction? Hypertension. 2020. 75. 16-22. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820.

15. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? J. Am. Coll. Cardiol. 2010. 56. 627-629. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.057.

16. Solomon S.D., Pfeffer M.A. The future of clinical trials in cardiovascular medicine. Circulation. 2016. 133. 2662-2670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020723.

17. Macpherson H. Pragmatic clinical trials. Complement Ther. Med. 2004. 12. 136-140. doi: 10.1016/j.ctim.2004.07.043.

18. Lauer M.S., D'Agostino R.B. Sr. The randomized registry trial: the next disruptive technology in clinical research? N. Engl. J. Med. 2013. 369. 1579-1581. doi: 10.1056/NEJMp1310102.

19. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R., de Ferranti S.D., Dionne J.M., Falkner B., Flinn S.K. et al; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2017. 140. e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.

20. Sharma A.K., Metzger D.L., Rodd C.J. Prevalence and severity of high blood pressure among children based on the 2017 American Academy of Pediatrics guidelines. JAMA Pediatr. 2018. 172. 557-565. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0223.

21. Du T., Fernandez C., Barshop R., Chen W., Urbina E.M., Bazzano L.A. 2017 Pediatric hypertension guidelines improve prediction of adult cardiovascular outcomes. Hypertension. 2019. 73. 1217-1223. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12469.

22. Kharbanda E.O., Asche S.E., Dehmer S.P., Sinaiko A.R., Ekstrom H.L., Trower N., O'Connor PJ. Impact of updated pediatric hypertension guidelines on progression from elevated blood pressure to hypertension in a community-based primary care population. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2019. 21. 560-565. doi: 10.1111/jch.13539.

23. Yang L., Magnussen C.G., Yang L., Bovet P., Xi B. Elevated blood pressure in childhood or adolescence and cardiovascular outcomes in adulthood: a systematic review. Hypertension. 2020. 75. 948-955. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14168.

24. Cook N.R., Appel L.J., Whelton P.K. Weight change and mortality: long-term results from the Trials of Hypertension Prevention. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2018. 20. 1666-1673. doi: 10.1111/jch.13418.

25. Wing R.R., Bolin P., Brancati F.L., Bray G.A., Clark J.M., Coday M., Crow R.S., Curtis J.M., Egan C.M., Espeland M.A. et al.; Look Ahead Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2013. 369. 145-54.

26. Whelton P.K., Appel L.J., Espeland M.A., Applegate W.B., Ettinger W.H. Jr, Kostis J.B., Kumanyika S., Lacy C.R., Johnson K.C., Folmar S. et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE): TONE Collaborative Research Group. JAMA. 1998. 279. 839-846. doi: 10.1001/jama.279.11.839.

27. Cook N.R., Cutler J.A., Obarzanek E., Buring J.E., Rexrode K.M., Kumanyika S.K., Appel L.J., Whelton P.K. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). BMJ. 2007. 334. 885-888. doi: 10.1136/bmj.39147.604896.55.

28. Cook N.R., Appel L.J., Whelton P.K. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. Circulation. 2014. 129. 981-989. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006032.

29. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Svetkey L.P., Sacks F.M., Bray G.A., Vogt T.M., Cutler J.A., Windhauser M.M. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. N. Engl. J. Med. 1997. 336. 117-1124. doi: 10.1056/NEJM199704173361601.

30. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R. 3rd, Simons-Morton D.G. et al., DASH Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet. N. Engl. J. Med. 2001. 344. 3-10. doi: 10.1056/NEJM199704173361601.

31. Appel L.J., Champagne C.M., Harsha D.W., Cooper L.S., Obarzanek E., Elmer P.J., Stevens V.J., Vollmer W.M., Lin P.H., Svetkey L.P. et al.; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA. 2003. 289. 2083-2093. doi: 10.1001/jama.289.16.2083.

32. Elmer P.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., Simons-Morton D., Stevens V.J., Rohm Young D., Lin P.-H., Champagne C., Harsha D.W., Svetkey L.P. et al.; PREMIER Collaborative Research Group Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. Ann. Intern. Med. 2006. 144. 485-495. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00007.

33. Carey R.M., Muntner P., Bosworth H.B., Whelton P.K. Prevention and control of hypertension: JACC health promotion series. J. Am. Coll. Cardiol. 2018. 72. 1278-1293. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.008.

34. Ockene J.K., Schneider K.L., Lemon S.C., Ockene I.R. Can we improve adherence to preventive therapies for cardiovascular health? Circulation. 2011. 124. 1276-1282. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968479.

35. Yano Y., Stamler J., Garside D.B., Daviglus M.L., Franklin S.S., Carnethon M.R., Liu K., Greenland P., Lloyd-Jones D.M. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. J. Am. Coll. Cardiol. 2015. 65. 327-335. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.060.

36. Son J.S., Choi S., Kim K., Kim S.M., Choi D., Lee G., Jeong S.M., Park S.Y., Kim Y.Y., Yun J.M. et al. Association of blood pressure classification in Korean young adults according to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines with subsequent cardiovascular disease events. JAMA. 2018. 320. 1783-1792. doi: 10.1001/jama.2018.16501.

37. Wu S., Song Y., Chen S., Zheng M., Ma Y., Cui L., Jonas J.B. Blood pressure classification of 2017 associated with cardiovascular disease and mortality in young Chinese adults. Hypertension. 2020. 76. 251-258. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14239.

38. Bao W., Threefoot S.A., Srinivasan S.R., Berenson G.S. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. Am. J. Hypertens. 1995. 8. 657-665. doi: 10.1016/0895-7061(95)00116-7.

39. Thomas S.J., Booth J.N. 3rd, Dai C., Li X., Allen N., Calhoun D., Carson A.P., Gidding S., Lewis C.E., Shikany J.M. et al. Cumulative incidence of hypertension by 55 years of age in Blacks and Whites: the CARDIA study. J. Am. Heart Assoc. 2018. 7. e007988. doi: 10.1161/JAHA.117.007988.

40. Carson A.P., Howard G., Burke G.L., Shea S., Levitan E.B., Muntner P. Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Hypertension. 2011. 57. 1101–1107. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168005.

41. Carvalho J.J., Baruzzi R.G., Howard P.F., Poulter N., Alpers M.P., Franco L.J., Marcopito L.F., Spooner V.J.,

Dyer A.R., Elliott P. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. Hypertension. 1989. 14. 238-246. doi: 10.1161/01.hyp.14.3.238.

42. Allen N.B., Siddique J., Wilkins J.T., Shay C., Lewis C.E., Goff D.C., Jacobs D.R. Jr, Liu K., Lloyd-Jones D. Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. JAMA. 2014. 311. 490-497. doi: 10.1001/jama.2013.285122.

43. Allen N.B., Krefman A.E., Labarthe D., Greenland P., Juonala M., Kähönen M., Lehtimäki T., Day R.S., Bazzano L.A., Van Horn L.V. et al. Cardiovascular health trajectories from childhood through middle age and their association with subclinical atherosclerosis. JAMA Cardiol. 2020. 5. 557-566. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0140.

44. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M., Weber M.A., Michelson E.L., Kaciroti N., Black H.R., Grimm R.H. Jr, Messerli F.H., Oparil S. et al.; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N. Engl. J. Med. 2006. 354. 1685-1697. doi: 10.1056/NEJMoa060838.

45. Fuchs S.C., Poli-de-Figueiredo C.E., Figueiredo Neto J.A., Scala L.C., Whelton P.K., Mosele F., de Mello R.B., Vilela-Martin J.F., Moreira L.B., Chaves H. et al. Effectiveness of chlorthalidone plus amiloride for the prevention of hypertension: the PREVER: Prevention Randomized Clinical Trial. J. Am. Heart Assoc. 2016. 5. e004248. doi: 10.1161/JAHA.116.004248.

46. Lüders S., Schrader J., Berger J., Unger T., Zidek W., Böhm M., Middeke M., Motz W., Lübcke C., Gansz A. et al.; PHARAO Study Group The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. J. Hypertens. 2008. 26. 1487-1496. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.

47. Skov K., Eiskjaer H., Hansen H.E., Madsen J.K., Kvist S., Mulvany M.J. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. Hypertension. 2007. 50. 89-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089532.

48. Norris K.C., Duru O.K., Alicic R.Z., Daratha K.B., Nicholas S.B., McPherson S.M., Bell D.S., Shen J.I., Jones C.R., Moin T. et al.; CURE-CKD Investigators. Rationale and design of a multicenter chronic kidney disease (CKD) and atrisk for CKD electronic health records-based registry: CURE-CKD. BMC Nephrol. 2019. 20. 416. doi: 10.1186/s12882-019-1558-9.

49. Marsolo K.A., Brown J.S., Hernandez A.F., Hammill B.G., Raman S.R., Syat B., Platt R., Curtis L.H. Considerations for using distributed research networks to conduct aspects of randomized trials. Contemp. Clin. Trials Commun. 2020. 17. 100515. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100515.

50. Gidding S.S., Whelton P.K., Carey R.M., Flynn J., Kaelber D.C., Baker-Smith C. Aligning adult and pediatric blood pressure guidelines. Hypertension. 2019. 73. 938–943. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12653.

51. Williamson C., Jeemon P., Hastie C.E., McCallum L., Muir S., Dawson J., Walters M., Sloan W., Morrison D., Dominiczak A.F. et al. Family history of premature cardiovascular disease: blood pressure control and long-term mortality outcomes in hypertensive patients. Eur. Heart J. 2014. 35. 563-570. doi: 10.1093/eurheartj/eht539.

52. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. Heart. 2004. 90. 1499-1504. doi: 10.1136/hrt.2004.035444.

53. Crump C., Winkleby M.A., Sundquist K., Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. Am. J. Epidemiol. 2011. 173. 797-803. doi: 10.1093/aje/kwq440.

54. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J.W. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in Circulation. 2019. 140. e649-e650; Circulation. 2020. 141. e60; and Circulation. 2020. 141. e774]. Circulation. 2019. 140. e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.

Переклад проф. Ю. Сіренка

Оригінал статті доступний в журналі: Hypertension. 2021. 77. 00–00. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000195

D.W. Jones, P.K. Whelton, N. Allen, D. Clark III, S.S. Gidding, P. Muntner, S. Nesbitt, N.S. Mitchell, R. Townsend, B. Falkner; on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Stroke Council

Management of stage 1 hypertension in adults with a low 10-year risk for cardiovascular disease: filling a guidance gap
A scientific statement from the American Heart Association

Abstract. High blood pressure (BP) is the leading cause of worldwide cardiovascular disease morbidity and mortality. Patients and clinicians dealing with hypertension have benefited from the evidence of event-based randomized controlled clinical trials. One result from those trials has been the development of evidence-based guidelines. The commitment to using evidence from these event-based randomized trials has been a cornerstone in the development of guideline treatment recommendations. However, in some situations, evidence from event-based trials is not available to guideline writers or clinicians for assistance in treatment decision making. Such is the case for the management of many patients with stage 1 hypertension. The purpose of this scientific statement is to provide information complementary to the 2017 Hypertension Clinical Practice Guidelines for the patient with untreated stage 1 hypertension (systolic BP/diastolic BP, 130–139/80–89 mm Hg) with a 10-year risk for atherosclerotic cardiovascular disease < 10 % who fails to meet the systolic BP/diastolic goal (< 130/80 mm Hg) after 6 months of guideline-recommended lifestyle therapy. This statement provides evidence from sources other than event-based randomized controlled clinical trials and offers therapy options for consideration by clinicians.

Keywords: AHA Scientific Statements; heart disease risk factors; hypertension; pharmacotherapy

Сіренко Ю.М., Міщенко Л.А., Радченко Г.Д., Купчинська О.Г., Рековець О.Л.
Робоча група Асоціації кардіологів України

Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування — 2020. Стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією

Стратифікація серцево-судинного ризику у пацієнтів з АГ

Максимально корисною є стратегія, що базується на визначенні загального ризику. Під останнім розуміють ризик ускладнень, що має даний хворий внаслідок підвищення АТ і наявності супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней (табл. 1) та основних факторів ризику, наведених нижче.

Фактори (крім АТ), які застосовують для стратифікації загального серцево-судинного ризику:

1. Демографічні або лабораторні параметри:

— чоловіча стать;

— вік (у чоловіків — ≥ 55 років, у жінок — ≥ 65 років);

— тютюнопаління — поточне або в анамнезі;

— дисліпідемія: загальний ХС > 4,9 ммоль/л, або ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, або ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л (чоловіки), < 1,2 ммоль/л (жінки), ТГ > 1,7 ммоль/л;

— глюкоза в плазмі крові натще 5,6–6,9 ммоль/л;

— порушення толерантності до глюкози;

— цукровий діабет;

— зростання рівня сечової кислоти вище від референтних значень;

— надмірна маса тіла (індекс маси тіла ≥ 25 кг/м^2) або ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м^2);

— абдомінальне ожиріння (окружність талії > 102 см у чоловіків і > 88 см у жінок);

— сімейний анамнез передчасного розвитку серцево-судинних захворювань (до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок);

— ранній початок менопаузи;

— ЧСС у стані спокою > 80 уд/хв.

2. Пов'язане з АГ асимптомне ураження органів-мішеней:

— артеріальна жорсткість: пульсовий тиск (у пацієнтів похилого віку) ≥ 60 мм рт.ст.;

— каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі > 10 м/с;

— гіпертрофія ЛШ за даними ЕКГ та/або ЕхоКГ (індекс маси ЛШ > 115 г/м^2 у чоловіків, > 95 г/м^2 у жінок, індекс маси міокарда ЛШ — маса міокарда ЛШ/площа поверхні тіла (г/м^2) або індекс маси ЛШ > 50 г/м^2 у чоловіків, > 47 г/м^2 у жінок, індекс маси міокарда ЛШ — маса міокарда ЛШ/зріст^2 (г/м^2)); площу поверхні тіла можна використовувати у пацієнтів з нормальною масою тіла;

— гомілково-плечовий індекс < 0,9;

— ХХН III стадії (рШКФ 30–59 мл/хв/1,72 м^2)*;

— мікроальбумінурія 30–300 мг/добу, якщо III стадія, або співвідношення «альбумін/креатинін» 30–300 мг/г, 3,4–34 мг/ммоль;

— тяжка ретинопатія (геморагічний ексудат, набряк диска зорового нерва).

3. Встановлене серцево-судинне захворювання або захворювання нирок:

— ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака;

— наявність атеросклеротичної бляшки 50 % у сонній артерії при візуалізації;

— ІМ, стенокардія, коронарна реваскуляризація (ЧПКВ або АКШ);

— СН включно зі збереженою ФВ ЛШ;

— ХХН IV стадії (рШКФ < 30 мл/хв/1,72 м^2)*;

— протеїнурія (> 300 мг/добу);

— симптомне ураження периферичних артерій;

— тяжка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диска зорового нерва);

— ФП на фоні органічного ураження серця.

*Примітка: * — електронний калькулятор для розрахунку ШКФ за формулою CKD-EPI — на сайті www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (або використовувати відповідну програму для смартфона).*

© «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

Виділяють чотири групи ризику розвитку серцево-судинних ускладнень:

1. Низький ризик (ризик 1) мають хворі з АГ 1-го ступеня без факторів ризику. До цієї групи відносять лише жінок, оскільки чоловіча стать сама по собі є фактором ризику серцево-судинних захворювань. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань і ускладнень у найближчі 10 років становить 15 %.

2. Помірний ризик (ризик 2) — АГ 1-го ступеня з факторами ризику та АГ 2-го ступеня, не більше 2 факторів ризику або вони відсутні. Немає ураження органів-мішеней і серцево-судинних ускладнень. Ризик їх розвитку у найближчі 10 років становить 15–20 %.

3. Високий ризик (ризик 3) мають пацієнти з АГ II стадії. До цієї групи відносять також хворих з АГ I стадії за наявності цукрового діабету або високого тиску (АГ 2-го або 3-го ступеня), які не мають ускладнень АГ. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у найближчі 10 років — більше 20 %.

4. Дуже високий ризик (ризик 4) — пацієнти з АГ III стадії. До цієї групи ризику відносять також хворих з АГ II стадії + цукровий діабет і хворих будь-якої стадії з тяжким ураженням нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2). Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень або смерті в найближчі 10 років перевищує 30 %.

Стандарти діагностики АГ

Обстеження пацієнта з підвищеним АТ проводиться з метою: 1) підтвердження діагнозу АГ; 2) встановлення можливих причин вторинної АГ; 3) стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень, виявлення ураження органів-мішеней і супутніх клінічних станів.

Вимірювання АТ

Золотим стандартом скринінгу, діагностики та оцінки ефективності терапії АГ є традиційне вимірювання АТ в умовах медичного закладу (офісне вимірювання АТ).

Правила вимірювання АТ:

— вимірювання АТ починають після 3–5-хвилинного відпочинку пацієнта в положенні сидячи, мінімум 2 вимірювання АТ з інтервалом 1–2 хв (3-тє додаткове — у разі значної різниці між першими двома вимірюваннями), й обчислюють середнє арифметичне значення. При первинній оцінці пацієнта вимірювання АТ проводять на обох руках і визначають домінантну (рука з вищим рівнем АТ), на якій у подальшому буде вимірюватися АТ;

— для вимірювання АТ використовують манжетки відповідного розміру: стандартна (ширина 12–13 см, довжина 35 см), велика (окружність плеча пацієнта > 32 см) і маленька манжетка (для дітей віком молодше 5 років); манжету розміщують посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2–2,5 см вище від ліктьової ямки, а між манжетою та поверхнею плеча проходив палець;

— у разі використання аускультативного методу вимірювання АТ визначають I фазу (появу) і V фазу (зникнення) тонів Короткова, що відповідають САТ і ДАТ;

Таблиця 1. Класифікація серцево-судинного ризику залежно від факторів ризику, ступеня, стадії захворювання, ураження органів-мішеней і наявності серцево-судинного або ниркового захворювання

Стадія АГ	Інші фактори ризику, ураження органів-мішеней або захворювання	Ступінь підвищення АТ			
		Високий нормальний САТ 130–139 або ДАТ 85–89 мм рт.ст.	Ступінь 1 САТ 140–159 або ДАТ 90–99 мм рт.ст.	Ступінь 2 САТ 160–179 або ДАТ 100–109 мм рт.ст.	Ступінь 3 САТ ≥ 180 або ДАТ ≥ 110 мм рт.ст.
Стадія 1 (неускладнена)	Немає факторів ризику	Низький	Низький	Помірний	Високий
	1 або 2 фактори ризику	Низький	Помірний	Помірний — високий	Високий
	≥ 3 факторів ризику	Низький — помірний	Помірний — високий	Високий	Високий
Стадія 2 (безсимптомне захворювання)	Ураження органів-мішеней, хронічна хвороба нирок (ХХН), цукровий діабет без ураження органів-мішеней	Помірний — високий	Високий	Високий	Високий — дуже високий
Стадія 3 (симптомне захворювання)	Симптомне серцево-судинне захворювання, ХХН ≥ 4, цукровий діабет із ураженням органів-мішеней	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Таблиця 2. Діагностичні критерії АГ за даними офісних і позаофісних вимірювань АТ

Категорія	САТ, мм рт.ст.		ДАТ, мм рт.ст.
Офісний АТ	≥ 140	та/або	≥ 90
Амбулаторний АТ			
Середній денний (неспання)	≥ 135	та/або	≥ 85
Середній нічний (під час сну)	≥ 120	та/або	≥ 70
24-годинний	≥ 130	та/або	≥ 80
Домашній АТ	≥ 135	та/або	≥ 85

— вимірювання АТ на 1-й та 3-й хвилині після переходу в ортостаз необхідно обов'язково проводити в осіб похилого віку, а також у хворих з цукровим діабетом і в усіх випадках наявності ортостатичної гіпотензії (зниження САТ на 20 мм рт.ст. і більше або ДАТ на 10 мм рт.ст. і більше) або при підозрі на неї.

Важливим доповненням до традиційного офісного є вимірювання АТ поза межами медичного закладу — амбулаторне добове і домашнє моніторування АТ. Вони надають можливість точніше оцінити рівень АТ на основі оцінки більшої кількості вимірювань в обставинах реального життя пацієнта, а його результати є більш точними предикторами серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ. Основними показаннями для амбулаторного добового та домашнього моніторування АТ є підозра на «гіпертензію білого халата», масковану або нічну гіпертензію, гіпотензію, значна міжвізитна варіабельність АТ при офісних вимірюваннях і резистентна АГ.

Діагностичні критерії АГ, за даними різних типів вимірювання АТ, наведені в табл. 2.

Оцінка факторів ризику серцево-судинних захворювань: обов'язковим є визначення вмісту в венозній крові глюкози, загального ХС та ТГ, при можливості — ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ.

Оцінка ураження органів-мішеней

Серце: ЕКГ є обов'язковою для всіх пацієнтів; додаткові дослідження (ЕхоКГ, навантажувальні тести, холтерівське моніторування ЕКГ) проводяться за показаннями, що визначаються при фізикальному обстеженні та за даними ЕКГ. ЕхоКГ для всіх є бажаною на етапі первинної ланки й обов'язковою на етапі вторинної допомоги.

Артерії: допплерографія сонних і периферичних артерій, визначення швидкості пульсової хвилі та гомілково-плечовий індекс можуть застосовуватися як додаткові дослідження.

Нирки: визначення сироваткового креатиніну і розрахунок ШКФ (кліренсу креатиніну)*, загальний аналіз сечі рекомендовані всім пацієнтам з АГ, за необхідності додатково — оцінка екскреції альбуміну з сечею, УЗД нирок.

*Примітка: * — електронний калькулятор для розрахунку ШКФ за формулою CKD-EPI — на сайті www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (або використовувати відповідну програму для смартфона).*

Діагностика вторинних АГ

Вторинна АГ — це АГ, причина якої може бути виявлена та яка може бути вилікувана втручанням, специфічним для цієї причини. Настороженість щодо підозри та раннього виявлення вторинних причин АГ є важливою, оскільки втручання можуть сприяти одужанню, особливо в молодих пацієнтів (наприклад, хірургічна корекція коарктації аорти, ниркова ангіопластика у молодих пацієнтів з фібромускулярною дисплазією ниркової артерії, усунення ендокринної причини АГ (наприклад, шляхом видалення аденоми надниркової залози) або медикаментозне лікування моногенного розладу зсобом, що впливає на специфічний іонний канал, чутливий до препарату (наприклад, селективне застосування амілориду при синдромі Ліддла)). Відтермінована діагностика та лікування вторинної АГ (втручання, за допомогою яких можливо вилікувати причину вторинної АГ), будуть менш ефективними (тобто не зможуть позбавити потреби в антигіпертензивному лікуванні), тому що тривала АГ призводить до ушкодження судин та інших органів, які підтримують підвищений АТ, але втручання все ж таки є важливим, оскільки часто сприятиме набагато кращому контролю АТ за допомогою меншого числа антигіпертензивних препаратів.

Поширеність вторинної АГ становить 5–15 % серед осіб з АГ. Скринінг усіх хворих на АГ щодо виявлення вторинної АГ є неможливим або економічно неефективним, однак існують певні загальні характеристики хворих, які вказують на те, що вони з більшою ймовірністю можуть мати вторинну АГ, і в них після підтвердження підвищеного рівня АТ методом амбулаторного моніторування АТ (АМАТ) слід провести такий скринінг.

Особливості хворих, які дають можливість запідозрити вторинну АГ:

— молоді пацієнти (< 40 років) з АГ 2-го ступеня або початком АГ будь-якого ступеня в дитинстві;

— гостре погіршення (поява) АГ у пацієнтів з раніше документованою хронічно стабільною нормотензією;

— резистентна АГ;

— тяжка АГ (3-й ступінь) або невідкладний стан при АГ;

— наявність виражених уражень органів-мішеней, обумовлених АГ;

— клінічні або біохімічні ознаки наявності у хворого ендокринних причин АГ або хронічної хвороби нирок;

— клінічні ознаки наявності синдрому обструктивного апное сну;

— симптоми, підозрілі на феохромоцитому, або сімейний анамнез феохромоцитоми.

Вторинну АГ варто запідозрити в першу чергу в пацієнтів із резистентним перебігом хвороби.

Резистентна АГ

АГ визначається як резистентна до лікування, якщо рекомендована стратегія терапії не дозволяє знизити рівень офісного САТ і ДАТ до < 140 мм рт.ст. та/або < 90 мм рт.ст. відповідно, а неадекватний контроль АТ підтверджується при АМАТ або домашньому моніторуванні АТ (ДМАТ) у хворих, прихильність до терапії у яких була верифікована. Рекомендована стратегія лікування повинна включати відповідні заходи щодо зміни способу життя та лікування оптимальними або найкраще переносимими дозами трьох або більше препаратів, які зазвичай повинні включати діуретик, інгібітор АПФ або БРА та блокатори кальцієвих каналів. Також необхідно виключити псевдорезистентну АГ і вторинні причини АГ. Резистентна АГ відзначається приблизно у 10 % пацієнтів із АГ. У близько 50 % пацієнтів з діагнозом резистентної АГ відзначають псевдорезистентність, а не істинну резистентну АГ.

Рекомендоване таке лікування резистентної АГ:

— посилення заходів щодо способу життя, особливо обмеження вживання солі < 5 г/добу;

— додавання до існуючого лікування низьких доз спіронолактону, або

— подальше доповнення діуретичної терапії при непереносимості спіронолактону призначенням еплеренону, або амілориду, або більш високих доз тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, або призначення петльового діуретика (при ШКФ < 30 мл/хв), або

— додаткове призначення до попередньої терапії бісопрололу, доксазозину, препарату центральної дії чи будь-якого антигіпертензивного препарату інших груп, які ще не застосовувалися та не заборонені для поєднаного застосування.

Псевдорезистентна АГ

Перш ніж зробити висновок про те, що у пацієнта має місце резистентна АГ, повинні бути оцінені та виключені кілька можливих причин псевдорезистентної АГ:

1) погана прихильність до лікування є частою причиною псевдорезистентної АГ, яка відзначається у ≤ 50 % пацієнтів, коли її оцінюють за допомогою моніторингу терапевтичних препаратів (у крові або сечі), і безпосередньо пов'язана з кількістю призначених таблеток;

2) феномен «білого халата» (при якому офісний рівень АТ підвищений, але АТ контролюється за даними АМАТ або ДМАТ) не є рідкісним у цих пацієнтів; отже, перш ніж підтвердити діагноз резистентної АГ, рекомендовано підтвердити офісну АГ методом АМАТ або ДМАТ;

3) неправильна методика вимірювання офісного АТ, включаючи використання манжет, що є занадто малими відносно окружності руки, може призвести до хибного визначення високого АТ;

4) виражена кальцифікація плечової артерії, особливо у хворих похилого віку з сильно кальцифікованими артеріями;

5) клінічна інерція, внаслідок чого призначають неадекватні дози або нераціональні комбінації антигіпертензивних препаратів.

Інші причини резистентної АГ:

1) фактори способу життя, зокрема ожиріння або значне збільшення маси тіла, надмірне споживання алкоголю та натрію;

2) вживання вазопресорів або натрійзатримувальних речовин, препаратів, призначених для інших станів, крім АГ, деяких засобів рослинного походження або рекреаційних препаратів і субстанцій (кокаїн, анаболічні стероїди тощо) (табл. 3, 6);

3) обструктивне апное сну (зазвичай, але не завжди пов'язане з ожирінням);

4) невиявлені форми вторинної АГ (табл. 3);

5) виражене ураження органів-мішеней, обумовлене АГ, зокрема ХХН або підвищення жорсткості великих артерій.

Резистентна АГ пов'язана зі старшим віком (особливо > 75 років), чоловічою статтю, негроїдною расою африканського походження, вищим початковим рівнем АТ на час діагностики АГ, більш високими цифрами АТ, які виявляються протягом життя пацієнта, частими амбулаторними візитами, ожирінням, цукровим діабетом, атеросклеротичним захворюванням та ураженням органів-мішеней, що обумовлене АГ, ХХН і рівнем коронарного ризику протягом 10 років за Фремінгемською шкалою > 20 %.

Діагностичний підхід при резистентній АГ

Діагностика резистентної АГ:

1) анамнез пацієнта, включаючи особливості способу життя, алкоголь і дієтичне споживання натрію, прийом ліків або субстанцій, що можуть впливати на контроль АТ, а також історію сну;

2) характер і дозування антигіпертензивної терапії;

3) фізикальний огляд з особливим акцентом на виявлення ураження органів-мішеней, обумовлене АГ, та ознак вторинної АГ;

4) підтвердження резистентності до лікування шляхом позаофісного вимірювання АТ (наприклад, АМАТ або ДМАТ);

5) лабораторні тести для виявлення порушень вмісту електролітів (гіпокаліємія), пов'язаних факторів ризику (цукровий діабет), ураження органів (розвинена дисфункція нирок) та вторинної АГ;

6) підтвердження прихильності до антигіпертензивної терапії.

Таблиця 3. Резистентна АГ: характеристики, вторинні причини та підтримуючі фактори

Характеристики хворих із резистентною АГ	Вторинні причини резистентної АГ	Ліки та субстанції, що можуть бути причиною підвищення АТ
Демографія: — похилий вік (особливо > 75 років); — ожиріння; — негроїдна раса; — надмірне споживання солі; — початково високий АТ із подальшою хронізацією неконтрольованої АГ	Найбільш часті причини: — первинний альдостеронізм; — атеросклеротична реноваскулярна хвороба; — синдром обструктивного апное сну; — ХХН	Призначені ліки: — оральні контрацептиви — симпатоміметичні засоби (деконгестанти, засоби для лікування застуди); — НПЗП; — циклоспорин; — еритропоетин; — стероїди (у тому числі преднізолон і гідрокортизон); — деякі препарати для лікування раку
Супутні захворювання: — ураження органів-мішеней, обумовлене АГ: ГЛШ та/або ХХН; — цукровий діабет; — атеросклеротичне ураження судин; — жорсткість аорти та ізольована систолічна АГ	Нечасті причини: — феохромоцитома; — фібромускулярна дисплазія; — коарктація аорти; — хвороба Кушинга; — гіперпаратиреоз	Субстанції, які не призначають: — рекреаційні засоби (у тому числі кокаїн, амфетаміни, анаболічні стероїди); — надмірне споживання локриці; — засоби рослинного походження (ефедра та ма хуанг)

Пацієнти повинні пройти обстеження для виявлення вторинної причини АГ, насамперед щодо первинного альдостеронізму або атеросклеротичного стенозу ниркової артерії, особливо в осіб похилого віку або з ХХН. Необхідно враховувати слабку прихильність до лікування, але її виявлення у звичайній клінічній практиці може бути досить складним. Деякі методи є простими у використанні, але мають обмежену цінність (наприклад, стандартизовані опитувальники), тоді як інші, такі як скринінг на вміст лікарських засобів у сечі або крові, демонструють значні перспективи, але ще не доступні для широкого використання.

Причини вторинної АГ, клінічного перебігу та скринінгових тестів наведені в табл. 4, а типовий віковий розподіл цих причин — в табл. 5. Огляд цих таблиць показує, що більшість скринінгових процедур можливо розпочати з аналізів крові та сечі, УЗД органів черевної порожнини й ЕхоКГ. Направлення до спеціалізованого центру рекомендоване для проведення додаткових досліджень для підтвердження можливого діагнозу вторинної АГ, який підозрюють, та клінічного лікування. Інші причини вторинної АГ внаслідок прийому ліків та субстанцій, а також рідкісні моногенні причини, описані нижче, наведені в табл. 6, 7.

Препарати та інші субстанції, що можуть викликати вторинну АГ

Прийом ліків та інших речовин може призвести до підвищення АТ і викликати підозру на вторинну АГ (табл. 6). Збір анамнезу щодо прийому ліків є важливим при розгляді діагнозу вторинної АГ. Лікарські засоби, зокрема НПЗП або глюкокортикоїди, можуть протидіяти ефекту зниження АТ при прийомі антигіпертензивних препаратів у хворих, які вже лікуються від АГ, що може зумовити втрату контролю АТ.

Генетичні причини вторинної АГ

Генетичні причини вторинної АГ зазвичай обумовлені порушенням одного гена. Рекомендації щодо генетичного тестування при АГ наведені в табл. 8. Генетичні причини є рідкісними, але важливими причинами вторинної АГ, тому що виявлення причини може визначати специфічну медикаментозну терапію (табл. 7). Загальні особливості цих генетичних розладів полягають у тому, що вони зазвичай обумовлюють наявність АГ у дітей, підлітків або осіб молодого віку, а також більшість моногенних розладів викликають АГ через підвищення реабсорбції натрію в ниркових канальцях. Вони зазвичай асоціюються зі зниженою концентрацією або активністю реніну у плазмі крові, що є нетиповим для молодих пацієнтів, особливо тих, які приймають антигіпертензивні препарати (наприклад, блокатори ренін-ангіотензинової системи, блокатори кальцієвих каналів або діуретики), що, як очікується, підвищують концентрацію або активність реніну у плазмі крові. Таким чином, виявлення зниженої концентрації або активності реніну у плазмі крові, особливо під час прийому блокаторів ренін-ангіотензинової системи, блокаторів кальцієвих каналів або діуретиків, повинно викликати підозру на вторинну АГ через стан, що зумовлює затримку солі в організмі людини. Важливо, що, зокрема, блокатори бета-адренорецепторів, НПЗП, альфа-метилдопа або клонідин пригнічують концентрацію або активність реніну у плазмі крові. Прийом цих препаратів слід припинити (якщо це клінічно можливо) принаймні за 2 тижні до визначення концентрації або активності реніну у плазмі крові.

Таблиця 4. Типові причини вторинної АГ

Причина	Поширеність серед хворих на АГ, %	Симптоми та ознаки	Скринінгові дослідження
Синдром обструктивного апное сну	5–10	Хропіння; ожиріння (може бути і в худих), ранковий головний біль, денна сонливість	Шкала Епворта, амбулаторна полісомнографія
Хвороба паренхіми нирок	2–10	Переважно безсимптомний перебіг, цукровий діабет, гематурія, протеїнурія, ніктурія, анемія, множинний полікістоз нирок у дорослих	Креатинін плазми, електроліти, рШКФ, смужковий тест сечі на кров, протеїн, відношення «альбумін/креатинін» у сечі, УЗД нирок
Реноваскулярні захворювання			
Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання	1–10	Старший вік, поширений атеросклероз (особливо ЗПА, цукровий діабет, паління, рецидиви флеш-набряку легень, систолічний шум у черевній порожнині	Дуплексне допплерівське ультразвукове дослідження або КТ- чи МРТ-ангіографія
Фібромускулярна дисплазія		Молодший вік, частіше у жінок, систолічний шум у черевній порожнині	
Ендокринні причини			
Первинний альдостеронізм	5–15	Переважно безсимптомний перебіг; м'язова слабкість (рідко)	Альдостерон і ренін у плазмі та їх відношення, гіпокаліємія (у меншості), гіпокаліємія може знижувати рівень альдостерону
Феохромоцитома	< 1	Епізодичні симптоми: пароксизмальна АГ, потужний головний біль, підвищена пітливість, тремор верхніх кінцівок, блідість; АТ може підвищуватись після прийому ліків (у тому числі блокаторів бета-рецепторів, метоклопраміду, симпатоміметиків, опіоїдів, трициклічних антидепресантів)	Метанефрини у фракціонованій плазмі або сечі
Синдром Кушинга	< 1	Місяцеподібне обличчя, центральне ожиріння, атрофія шкіри, стрії на нижній частині живота, підшкірні крововиливи; цукровий діабет; хронічний прийом стероїдів	Вільний кортизол у 24-годинній пробі сечі
Хвороби щитоподібної залози (гіпер- та гіпотиреоз)	1–2	Симптоми гіпер- або гіпотиреозу	Вміст тиреоїдних гормонів
Гіперпаратиреоз	< 1	Гіперкальціємія, гіпофосфатемія	Паратиреоїдний гормон, кальцій
Інші причини			
Коарктація аорти	< 1	Зазвичай виявляється у дитинстві або підлітковому віці, різниця рівня АТ (≥ 20/10 мм рт.ст.) між верхніми та нижніми кінцівками або між правою та лівою руками та відстрочена радіально-феморальна пульсація, низький КПІ, шум між лопатками, дефекти нижніх країв ребер при рентгенівському дослідженні грудної клітки	ЕхоКГ

Примітки: ЗПА — захворювання периферичних артерій; КПІ — кісточково-плечовий індекс; рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

Лікування вторинних АГ

Синдром обструктивного апное сну (СОАС). Пацієнтам із СОАС рекомендують зменшити масу тіла, уникати спати на спині. Стандартна антигіпертензивна терапія без відновлення прохідності дихальних шляхів малоефективна. Одним із основних методів лікування СОАС є застосування мікропроцесорних апаратів, що створюють постійний позитивний тиск у дихальних шляхах та забезпечують надходження повітря в легені пацієнта, — CPAP-терапія. Хворим із СОАС, в яких не відзначають зниження АТ у нічний час (non-dipper), рекомендований вечірній прийом антигіпертензивних препаратів.

У пацієнтів із ХОЗЛ блокатори бета-адренорецепторів можуть негативно впливати на початково знижену функцію легень, знижують ефективність бета-агоністів тривалої дії та ускладнюють можливість розрізнити бронхіальну астму та ХОЗЛ. Застосування кардіоселективних блокаторів β_1-адренорецепторів у пацієнтів із ХОЗЛ довело свою безпеку при АГ. Діуретики можуть знижувати рівень калію в плазмі крові (на додаток до гіпокаліємічного ефекту глюкокортикоїдів та агоністів β_2-адренорецепторів), збільшувати затримку вуглекислого газу (включаючи гіпоксію, пов'язану з метаболічним алкалозом, у пацієнтів із гіповентиляцією), збільшувати гематокрит і погіршувати секрецію слизу у бронхах. Таким чином, діуретики не рекомендовані для широкого застосування у хворих на АГ із ХОЗЛ.

Для медикаментозного лікування пацієнтів із ХОЗЛ як препарати вибору рекомендовані блокатори кальцієвих каналів, БРА, або інгібітори АПФ, або комбінація блокаторів кальцієвих каналів і блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Якщо зниження АТ є незадовільним, залежно від наявності

Таблиця 5. Поширеність і типові причини вторинної АГ відповідно до віку

Вікова група	Частка, %	Типові причини
Молодші діти (< 12 років)	70–85	— Хвороби паренхіми нирок — Коарктація аорти — Моногенні порушення
Підлітки (12–18 років)	10–15	— Хвороби паренхіми нирок — Коарктація аорти — Моногенні порушення
Молоді дорослі (19–40 років)	5–10	— Хвороби ниркової паренхіми — Фібромускулярна дисплазія (особливо в жінок) — Недіагностоване моногенне порушення
Дорослі середнього віку (41–65 років)	5–15	— Первинний альдостеронізм — Обструктивне апное сну — Синдром Кушинга — Феохромоцитома — Хвороби паренхіми нирок — Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання
Дорослі похилого віку (> 65 років)	5–10	— Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання — Хвороби паренхіми нирок — Хвороби щитоподібної залози

Таблиця 6. Лікарські засоби та субстанції, що можуть підвищувати АТ

Оральні контрацептивні засоби	Особливо ті, що містять естроген; викликають АГ в ~ 5 % жінок, зазвичай м'яку, але може бути і тяжка
Дієтичні таблетки (для схуднення)	Наприклад, фенілпропаноламін і сибутрамін
Назальні деконгестанти	Наприклад, фенілефрину гідрохлорид, нафазоліну гідрохлорид
Стимулюючі засоби	Амфетамін, кокаїн, екстазі; ці засоби викликають частіше гостру, ніж хронічну АГ
Локриця	Хронічне надмірне споживання локриці імітує гіперальдостеронізм шляхом стимуляції мінералокортикоїдних рецепторів і пригнічення метаболізму кортизолу
Імуносупресивні засоби	Наприклад, циклоспорин А (такролімус чинить менший ефект на АТ, а рапаміцин майже не впливає на АТ) та стероїди (кортикостероїди та гідрокортизон)
Антиангіогенні засоби для лікування раку	Антиангіогенні засоби, такі як інгібітори VEGF (зокрема, бевацизумаб), інгібітори тирозинкінази (у тому числі сунітиніб) та сорафеніб
Інші препарати та субстанції, що можуть підвищувати АТ	Анаболічні стероїди, еритропоетини, НПЗП, засоби рослинного походження (ефедра та ма хуанг)

інших супутніх захворювань можна розглянути призначення тіазидів або тіазидоподібних діуретиків та блокаторів β_1-селективних адренорецепторів.

Захворювання паренхіми нирок. Пацієнтам із ХХН, якщо рівень їх офісного АТ становить > 140/90 мм рт.ст., рекомендоване обмеження натрію (< 5 г/добу кухонної солі) та призначення медикаментозного лікування. Для досягнення цільових рівнів АТ при ХХН необхідна комбінована терапія, яка повинна розпочинатися комбінацією блокатора ренін-ангіотензинової системи (інгібітор АПФ/сартан) із блокаторами кальцієвих каналів або діуретиком. Комбінація двох блокаторів ренін-ангіотензинової системи не рекомендована. Слід замінювати тіазидні діуретики на петльові, коли величина рШКФ становить < 30 мл/хв/1,73 м^2. Контроль дисліпідемії статинами (переваги надаються аторвастатину в максимальних або максимально переносимих дозах до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) — для пацієнтів високого ризику, або ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) — для пацієнтів дуже високого ризику, або ≥ 50 % від початкового рівня для обох груп пацієнтів), відмова від паління, контроль глікемії (цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну < 7,0 %). Хворим на ХХН, у яких не відзначають зниження АТ у нічний час (non-dipper), рекомендована стратегія вечірнього прийому антигіпертензивних препаратів.

Атеросклеротичне ураження ниркових артерій. За наявності АГ слід використовувати інгібітори АПФ або сартани, за необхідності в комбінації з антагоністами кальцію та/або діуретиками, з регулярною оцінкою функції нирок (рівень креатиніну крові та ШКФ (за CKD-EPI)). Блокатори ренін-ангіотензинової системи протипоказані при білатеральному ураженні ниркових артерій, ураженні судини єдиної нирки, атрофії контралатеральної нирки, ШКФ < 30 мл/хв/м^2.

Застосування статинів у максимальних/максимально переносимих дозах до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) — для пацієнтів високого ризику, або ХС ЛПНЩ < 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) — для пацієнтів дуже високого ризику, або ≥ 50 % від початкового рівня — для обох груп пацієнтів; відмова від паління; контроль глікемії; ацетилсаліцилова кислота 75–100 мг/добу після досягнення цільового рівня АТ.

Реваскуляризація є резервним методом лікування у таких випадках:

— рецидивуюча гостра серцева недостатність і набряк легень;

— рецидивуюча нестабільна стенокардія;

— прогресуюче зниження функції нирок;

Таблиця 7. Рідкісні генетичні причини вторинної АГ

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

Таблиця 8. Генетичне тестування при АГ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Генетичні дослідження повинні розглядатися у спеціалізованих центрах для пацієнтів, у яких є підозри на рідкісні моногенні причини вторинної АГ, або для хворих на феохромоцитому	IIa	B
Рутинне генетичне тестування при АГ не рекомендоване	III	C

— недостатня ефективність медикаментозної антигіпертензивної терапії або її непереносимість.

Фібромускулярна дисплазія. При безсимптомному перебігу та відсутності АГ стан вважається доброякісним, специфічне лікування не проводиться. Рекомендований інструментальний контроль у динаміці в ділянці судинного ураження. Для зниження ризику тромбозів у таких пацієнтів може застосовуватися антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота 75–100 мг/добу). За наявності АГ слід використовувати інгібітори АПФ або сартани, за необхідності в комбінації з антагоністами кальцію та/або діуретиками (тіазидними/тіазидподібними), при ШКФ < 30 мл/хв/м^2 призначаються петльові діуретики з регулярною оцінкою функції нирок (рівень креатиніну крові та ШКФ (за CKD-EPI)).

Блокатори ренін-ангіотензинової системи протипоказані у таких випадках:

— при білатеральному ураженні ниркових артерій;

— ураженні судини єдиної нирки;

— атрофії контралатеральної нирки;

— ШКФ < 30 мл/хв/м^2.

За відсутності ефекту від терапії АГ та при зниженні функції нирок або розвитку інших ускладнень рекомендована черезшкірна балонна ангіопластика, частіше без стентування ниркових артерій, однак за наявності уражень може бути використане стентування.

Аденома надниркових залоз. При однобічному процесі (альдостеронпродукуюча аденома або однобічна гіперплазія) показана лапароскопічна адреналектомія. У післяопераційний період визначається рівень альдостерону й активного реніну у крові. Відміняється прийом препаратів калію, спіронолактону, знижуються дози антигіпертензивних засобів (під контролем АТ). Зниження АТ відбувається протягом 1–12 міс. після операції.

При білатеральному ураженні або відмові пацієнта від оперативного втручання — лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. Препаратом вибору є спіронолактон. Початкова доза — 25 мг/добу. Максимальною вважається доза 200 мг/добу. Якщо розвиваються ускладнення, пацієнта переводять на еплеренон у початковій дозі 25 мг. Блокатори ренін-ангіотензинової системи та блокатори кальцієвих каналів знижують АТ, але не впливають на гіперпродукцію альдостерону.

При сімейному гіперальдостеронізмі рекомендується з метою пригнічення секреції АКТГ (адренокортикотропного гормону) призначати глюкокортикоїди (дексаметазон 0,125–0,25 мг/добу або преднізолон 2,5–5 мг/добу) перед сном у найнижчій ефективній дозі під контролем рівня калію у крові та АТ. У частки хворих додатково необхідне призначення спіронолактону.

Феохромоцитома. Лікування — хірургічне. Рекомендована лапароскопічна техніка. У випадку двобічного ураження при спадкових формах можливе виконання субтотальної адреналектомії. Лікування в період до оперативного втручання: препаратом вибору є блокатори альфа-адренорецепторів (доксазозин) для пригнічення ефектів циркулюючих катехоламінів протягом 3–4 тижнів і більше. Також рекомендовані блокатори кальцієвих каналів тривалої дії.

Синдром Кушинга. Основний метод лікування — трансфеноїдальна аденомектомія. При тотальній і двобічній адреналектомії необхідна пожиттєва замісна терапія глюкокортикостероїдами. Однобічна адреналектомія показана при пухлині надниркової залози (глюкостерома, карцинома), а також при АКТГ-незалежній макронодулярній гіперплазії надниркових залоз, первинній пігментній мікронодулярній хворобі надниркових залоз.

Тиреотоксикоз. Мета лікування — стійка нормалізація рівня тиреоїдних гормонів. Лікування АГ базується на застосуванні блокаторів бета-адренорецепторів, краще неселективних, оскільки вони можуть впливати на синтез тироксину та трийодтироніну. Також можна застосовувати недигідропіридинові антагоністи кальцію, діуретики та інгібітори АПФ або сартани.

Гіпотиреоз. Лікування — пожиттєва замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів. Мета терапії — підтримання рівня ТТГ у межах цільових значень 0,4–4,0 мкОд/мл. АГ терапія — інгібітори АПФ або сартани, дигідропіридинові антагоністи кальцію, діуретики; блокатори альфа-адренорецепторів (за необхідності).

Гіперпаратиреоз. Хірургічне лікування — видалення аденоми паращитоподібної залози або субтотальна паратиреоїдектомія при спадковій гіперплазії паращитоподібної залози. Медикаментозне лікування АГ проводиться за загальноприйнятими правилами. Переваги надають діуретикам, особливо петльовим.

Коарктація аорти. Медикаментозне лікування у пацієнтів з коарктацією аорти неефективне. Це абсолютне показання для хірургічного втручання. Після хірургічної корекції АТ знижується протягом кількох років. Препаратами вибору для лікування АГ після операції є інгібітори АПФ/сартани, антагоністи кальцію, блокатори бета-адренорецепторів.

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія

Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 р. № 384. Діагноз — АГ.

Код МКХ-10: I10–I15.

Мета — впровадження медико-організаційних та лікувально-діагностичних підходів, що відповідають положенням доказової медицини, у процес надання медичної допомоги пацієнтам з АГ в Україні.

Епідеміологічна інформація. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ Украї-

ни, станом на 01.01.2015 р. в Україні зареєстровані 10 450 502 хворі на АГ, що становить 29,8 % дорослого населення країни.

Для закладів, що надають первинну медичну допомогу

Організація надання медичної допомоги

Первинна медична допомога надається лікарями загальної практики — сімейними лікарями та дільничними лікарями-терапевтами в амбулаторіях, амбулаторіях загальної практики — сімейної медицини, сільських лікарських амбулаторіях, фельдшерських пунктах, фельдшерсько-акушерських пунктах (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385), у центрах первинної медико-санітарної допомоги, амбулаторіях загальної практики — сімейної медицини, фельдшерсько-акушерських пунктах, фельдшерських пунктах в амбулаторних умовах (на прийомі у лікаря, у денному стаціонарі) або за місцем проживання (перебування) пацієнта (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 05.10.2011 р. № 646).

Первинна профілактика

Первинна профілактика АГ розглядається з позиції загальної профілактики серцево-судинних захворювань і полягає у виявленні та корекції доведених факторів ризику: тютюнопаління, гіперхолестеринемії, надмірної маси тіла, недостатньої фізичної активності, зловживання алкоголем.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові всім пацієнтам на прийомі:

— вимірювання АТ;

— виявлення факторів ризику, оцінка загального серцево-судинного ризику;

— надання рекомендацій щодо дотримання здорового способу життя.

Діагностика

Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів з АГ проводиться з метою виявлення підвищеного АТ, ідентифікації можливих причин високого АТ (виявлення вторинної АГ); стратифікації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень: оцінка ступеня АГ; виявлення факторів ризику, супутньої патології, що негативно впливає на перебіг АГ (ІХС, цукровий діабет, ХХН); виявлення ураження органів-мішеней; визначення стадії АГ; виявлення ускладнень АГ.

Необхідні дії лікаря щодо діагностики АГ

Обов'язкові

Вимірювання АТ при кожному зверненні до лікаря у стандартних умовах мінімум 2 рази упродовж прийому. При першому зверненні АТ вимірюють на обох руках. При виявленні різниці в рівні АТ на руках для подальших вимірювань використовують руку з більш високим АТ. Проведення лікарського огляду всім пацієнтам: фізикальне обстеження; оцінка неврологічного статусу; офтальмоскопія очного дна пацієнтам із САТ > 160 мм рт.ст. та пацієнтам з офтальмологічною та неврологічною симптоматикою.

Лабораторні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, визначення рівня глікемії, рівня загального ХС, креатиніну з обчисленням ШКФ за формулою CKD-EPI* або за формулою Кокрофта — Голта слід проводити всім пацієнтам при первинному зверненні. За неможливості виконання досліджень у закладах первинної медичної допомоги слід направити пацієнта до закладу, що надає вторинну медичну допомогу.

Реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях.

Визначення факторів ризику та попередня оцінка загального серцево-судинного ризику.

При вторинній АГ, резистентній АГ, АГ у пацієнтів молодого віку (до 40 років), у період вагітності з АГ — направлення для проведення обстеження до закладів, що надають вторинну медичну допомогу.

Бажані

Лабораторні обстеження: визначення АлАТ, ТГ, ТТГ, сечової кислоти, мікроальбумінурії. Інструментальні обстеження: проведення УЗД серця (ЕхоКГ, допплер-КГ); УЗД екстракраніальних судин шиї; УЗД нирок.

Лікування

Мета лікування пацієнта з АГ — досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок досягнення та підтримання для всіх категорій хворих на АГ єдиного цільового рівня АТ при офісному вимірюванні < 140/90 мм рт.ст. (з акцентуванням уваги на жорсткій необхідності його досягнення). Якщо на фоні антигіпертензивної терапії досягнутий більш низький рівень АТ (< 130/80 мм рт.ст.), а терапія добре переноситься, немає жодних побічних ефектів з боку самопочуття хворого або якості життя, схему лікування не варто коригувати; проводиться модифікація факторів ризику, ефективне лікування супутніх клінічних станів. У табл. 9 наведені рекомендації щодо початку лікування залежно від початкового рівня офісного АТ.

Коментарів щодо початку немедикаментозного і медикаментозного лікування небагато. Важливо, що розглядається необхідність лікування і за наявності показань при високому нормальному рівні АТ. Встановлюються більш чіткі межі для оцінки ефективності немедикаментозної терапії у пацієнтів низького та помірного ризику — 3–6 міс. Визначено мету для досягнення контролю АТ у часі — 3 міс.

---

*Примітка: * — електронний калькулятор для розрахунку ШКФ за формулою CKD-EPI — на сайті www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (або використовувати відповідну програму для смартфона).*

Немедикаментозні методи лікування

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Усім пацієнтам з АГ слід проводити корекцію наявних факторів ризику і модифікацію способу життя згідно з рекомендаціями щодо профілактики, наведеними вище.

Рекомендувати дотримання дієти з обмеженням споживання кухонної солі, солодощів, насичених жирів і збільшенням вживання фруктів/овочів.

Заохочувати пацієнтів до самоконтролю АТ та інших факторів ризику, постійно підтримувати стратегію поведінки, спрямовану на підвищення прихильності до виконання рекомендацій лікаря.

Медикаментозні методи лікування

Тактика призначення пацієнту медикаментозної терапії залежить від рівня загального серцево-судинного ризику та рівня САТ і ДАТ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Для лікування АГ застосовують антигіпертензивні препарати з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Препарати I ряду — тіазидні або тіазидоподібні діуретики, інгібітори АПФ, БРА, антагоністи кальцію, блокатори бета-адренорецепторів та їх комбінації. NB! Не слід поєднувати інгібітори АПФ і БРА або прямі блокатори реніну разом. Перевага для початку терапії надається дво- та трикомпонентній антигіпертензивній терапії, у першу чергу в вигляді фіксованих комбінацій. У разі неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають антагоністи альдостерону. Якщо й надалі немає досягнення цільового рівня АТ, то призначають інші препарати II ряду (блокатори альфа-адренорецепторів, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, прямі блокатори реніну (але їх не поєднують разом з інгібіторами АПФ або БРА), прямі вазодилататори, алкалоїди раувольфії). До досягнення цільового АТ при призначенні антигіпертензивної терапії планові візити пацієнта до лікаря з метою оцінки переносимості, ефективності й безпеки лікування, а також контролю виконання пацієнтом отриманих рекомендацій проводяться 1 раз на місяць. Після досягнення цільового рівня АТ з урахуванням його стійкого утримання — повторний огляд лікаря 1 раз на 3–6 міс.

Усім пацієнтам групи високого/дуже високого ризику слід обов'язково додатково призначати (за відсутності протипоказань) медикаментозну корекцію дисліпідемії — статини у стандартних дозах. Пацієнтам із встановленим діагнозом серцево-судинного захворювання за відсутності протипоказань після досягнення ефективного контролю АТ (рівень АТ < 140/90 мм рт.ст.) додатково призначається ацетилсаліцилова кислота в дозі 75–100 мг.

Медикаментозне лікування супутніх захворювань (ІХС, цукровий діабет та ін.) проводиться відповідно до чинних медико-технологічних документів.

При недосягненні цільового АТ слід:

— впевнитися, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому препаратів;

— провести корекцію терапії.

При неефективності медикаментозної терапії (за умови призначення препаратів в адекватних дозах) — направлення до закладів охорони здоров'я, які надають вторинну медичну допомогу.

Таблиця 9. Початок антигіпертензивної терапії (зміни способу життя та медикаментозна терапія) при різних рівнях початкового офісного АТ

Високий нормальний АТ 130–139/85–89 мм рт.ст.	Ступінь 1-й АТ 140–159/90–99 мм рт.ст.	Ступінь 2-й АТ 160–179/100–110 мм рт.ст.	Ступінь 3-й АТ ≥ 180/110 мм рт.ст.
Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя
Розглядати медикаментозне лікування у хворих дуже високого ризику за наявності серцево-судинного захворювання, особливо ІХС	Негайне призначення медикаментозного лікування хворим високого та дуже високого ризику, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, ХХН або ураженням органів-мішеней	Негайне призначення медикаментозного лікування всім хворим	Негайне призначення медикаментозного лікування всім хворим
	Призначення медикаментозного лікування хворим низького/помірного ризику, без серцево-судинних захворювань, ХХН або ураження органів-мішеней після 3–6 міс. запровадження змін способу життя і відсутності контролю АТ	Мета — контроль АТ протягом 3 міс.	Мета — контроль АТ протягом 3 міс.

Лікування неускладнених гіпертензивних кризів проводиться в амбулаторних умовах у разі можливості моніторингу стану пацієнта. При неможливості моніторингу та/або розвитку ускладненого гіпертонічного кризу пацієнт якнайшвидше направляється до закладів, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу.

Бажані дії: у разі неефективності медикаментозної терапії виконувати амбулаторний моніторинг АТ або моніторинг АТ у домашніх умовах.

Характеристики очікуваних кінцевих результатів лікування

Стійке зниження АТ до цільового. Зменшення вираженості скарг хворого з боку серцево-судинної системи. Корекція факторів серцево-судинної системи. Корекція факторів серцево-судинного ризику.

Тривалість лікування

Амбулаторне лікування проводиться безперервно протягом життя.

Критерії якості лікування

Стабілізація АТ у межах цільового. Відсутність ускладнень гіпертонічної хвороби.

Диспансерний нагляд

Диспансерний нагляд проводиться за всіма пацієнтами з АГ для профілактики розвитку ускладнень (обов'язково при низькому та середньому ризику серцево-судинних ускладнень та у випадку неможливості забезпечення проведення диспансерного нагляду за пацієнтами групи високого/дуже високого ризику у закладах, що надають вторинну амбулаторну медичну допомогу за умови забезпечення лікаря закладу, який надає первинну медичну допомогу, відповідними рекомендаціями). Досягнення і підтримка цільового рівня АТ потребує тривалого лікарського спостереження з регулярним конт-ролем виконання пацієнтом рекомендацій щодо зміни способу життя і дотримання режиму прийому призначених антигіпертензивних засобів, а також корекції терапії, залежно від ефективності, безпеки і переносимості лікування. Важливе значення мають корекція та моніторинг інших факторів ризику та супутніх клінічних станів: гіперхолестеринемії, цукрового діабету тощо.

Освітні заходи щодо способу життя

Рекомендованим є широке залучення пацієнтів з АГ до школи здоров'я, програм спеціалізованого медсестринського патронату. За наявності шкідливих звичок — відмова від тютюнопаління, обмеження вживання алкоголю.

Реабілітаційні заходи

Відмова від праці в нічний час, нормалізація сну, режиму праці та відпочинку. Рекомендована оптимізація фізичної активності. Не рекомендуються перебування під прямими сонячними променями, переохолодження й перегрівання.

Для закладів, що надають вторинну амбулаторну медичну допомогу

Організація надання медичної допомоги

Вторинна медична допомога на амбулаторному рівні надається лікарями-спеціалістами в діагностичних центрах, поліклініках (центральна міська, міська, центральна районна) (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385), у центрах з медичних консультацій та діагностики (консультативно-діагностичних центрах), спеціалізованих медичних центрах (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 05.10.2011 р. № 646).

Профілактика

У закладах, що надають вторинну медичну допомогу, проводяться заходи вторинної профілактики, спрямовані на уповільнення прогресування ураження органів-мішеней та запобігання розвитку ускладнень АГ. Як і заходи первинної профілактики, вони полягають у досягненні цільового рівня АТ і корекції доведених факторів ризику (див. вище).

Діагностика

Діагностичні заходи, що проводяться у закладах, які надають вторинну медичну допомогу, спрямовані на уточнення діагнозу, діагностику вторинної АГ, виявлення причин резистентної АГ та/або злоякісного перебігу АГ, виявлення супутньої патології, що негативно впливає на перебіг АГ, серцево-судинних ускладнень, стратифікацію ризику з використанням методик та обстежень, що не можуть бути проведені в закладах первинної медичної допомоги. Для пацієнтів, які вперше направлені до закладів, що надають вторинну медичну допомогу, термін обстеження не повинен перевищувати 30 днів.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Оцінка результатів діагностичних заходів, проведених у закладах первинної медичної допомоги. Збір анамнезу, лікарський огляд та обстеження, спрямовані на виявлення ознак вторинної АГ, уточнення ступеня ураження органів-мішеней, наявності супутніх захворювань і факторів ризику.

Фізикальне обстеження з обов'язковим вимірюванням АТ на обох руках, на ногах та визначенням гомілково-плечового індексу, з оцінкою неврологічного статусу.

Консультація спеціалістів проводиться відповідно до переважання проявів ускладнень АГ, наявних факторів ризику та супутніх захворювань.

Обсяг додаткових обстежень визначається спеціалістом, який проводить консультування пацієнта з АГ.

До переліку обстежень входять: обов'язкові лабораторні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, доповнений визначенням мікроальбумінурії (за добу); рівень глікемії, калію, натрію, сечової кислоти, АлАТ, АсАТ, білірубіну; рівень креатиніну з розрахунком ШКФ за формулою CKD-EPI*

*Примітка: * — електронний калькулятор для розрахунку ШКФ за формулою CKD-EPI — на сайті www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (або використовувати відповідну програму для смартфона).*

або Кокрофта — Голта. За наявності показань: аналіз сечі методом Нечипоренка (або Аддіса — Каковського, або Амбурже); коагулограма (МНВ, фібриноген, тромбіновий час); визначення катехоламінів (метанефринів) у сечі; глікемічний профіль, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну, ТТГ (при змінах ТТГ — рівня трийодтироніну та тироксину), реніну, альдостерону, ренін-альдостеронового співвідношення, кортизолу (у крові та добовій сечі), паратгормону, соматотропного гормону.

Обов'язкові інструментальні обстеження: реєстрація ЕКГ в 12 відведеннях; УЗД серця (ЕхоКГ, допплер-КГ); УЗД нирок; офтальмоскопія; гомілково-плечовий індекс АТ; домашнє або амбулаторне добове моніторування АТ; УЗД екстракраніальних судин шиї, у тому числі допплерографія сонних артерій; допплерографія ниркових артерій.

За наявності показань: КТ, МРТ головного мозку, обстеження черевної порожнини (при показаннях — із контрастним підсиленням).

Бажані: повний ліпідний профіль (загальний ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ); полісомнографія; за наявності показань — радіоізотопна ренографія/реносцинтиграфія; консультація невролога; визначення швидкості поширення пульсової хвилі.

Лікування

Проводиться корекція терапії пацієнтам, у яких не вдалося досягти цільового АТ та корекції факторів ризику в закладах, що надають первинну медичну допомогу. При виявленні причини АГ (вторинної АГ) проводиться етіотропна та патогенетична терапія. Призначається планова терапія вагітним з АГ.

Немедикаментозні методи лікування

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові: рекомендації щодо заходів корекції факторів ризику надаються лікарями-спеціалістами відповідно до вказаних вище.

Медикаментозні методи лікування

Тактика призначення медикаментозної терапії залежить від рівня загального серцево-судинного ризику, рівня САТ і ДАТ, наявності серцево-судинних ускладнень та супутньої патології.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Для лікування АГ використовуються антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (тіазидні або тіазидоподібні діуретики, інгібітори АПФ, БРА, антагоністи кальцію, блокатори бета-адренорецепторів) та їх комбінації. *NB!* Не поєднувати інгібітори АПФ і БРА або прямі блокатори реніну разом. Перевага надається дво- та трикомпонентній антигіпертензивній терапії, у першу чергу в вигляді фіксованих комбінацій. У разі неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають антагоністи альдостерону. Якщо й надалі немає досягнення цільового рівня АТ, призначають інші препарати II ряду (блокатори альфа-адренорецепторів, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, прямі блокатори реніну (але їх не поєднують разом з інгібіторами АПФ або БРА), прямі вазодилататори, алкалоїди раувольфії). Регулярне лікарське спостереження проводиться до досягнення цільового рівня АТ з інтервалом 1 раз на місяць. Після досягнення цільового рівня АТ з урахуванням його стійкого утримання — повторний огляд лікаря 1 раз на 3–6 міс.

За відсутності протипоказань після уточнення діагнозу та ступеня ризику пацієнтам високого та дуже високого ризику призначається медикаментозна корекція дисліпідемії — статини у стандартних дозах, пацієнтам з діагнозом серцево-судинного захворювання або ХХН призначається ацетилсаліцилова кислота.

Медикаментозне лікування супутніх захворювань здійснюється відповідно до чинних медико-технологічних документів.

У разі недосягнення цільового АТ слід упевнитися, що пацієнт виконує рекомендації щодо прийому препаратів, провести домашній моніторинг АТ, провести корекцію терапії.

При неефективності медикаментозної терапії — направити пацієнта на консультацію до відповідного спеціалізованого центру (відділення).

Лікування неускладнених гіпертензивних кризів проводиться в амбулаторних умовах за можливості моніторингу стану пацієнта. У разі неможливості моніторингу, розвитку ускладненого гіпертонічного кризу пацієнт якнайшвидше направляється до закладів, що надають вторинну стаціонарну медичну допомогу.

Бажані: у разі неефективності медикаментозної терапії, а також при підозрі на епізоди гіпотензії — амбулаторне добове моніторування АТ.

Диспансерний нагляд

Проводиться всім пацієнтам з ускладненим перебігом АГ для забезпечення профілактики ускладнень. Проведення спостереження пацієнтів потребує забезпечення наступності ведення пацієнта лікарями закладів, що надають первинну і вторинну медичну допомогу.

Регулярне лікарське спостереження проводиться до досягнення цільового рівня АТ — з інтервалом 1 раз на місяць, після досягнення — 1 раз на 6–12 міс. Пацієнтам з високим і дуже високим ризиком, тим, кому призначено лише немедикаментозне лікування, особам з низькою прихильністю до лікування доцільно проводити спостереження з частотою не менше ніж 1 раз на 3 міс. При диспансерному спостереженні проводяться: моніторинг рівня АТ та факторів ризику, контроль виконання рекомендацій лікаря, підтримка мотивації та

корекція рекомендацій і призначень; лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі) та реєстрацію ЕКГ доцільно проводити 1 раз на рік за умови відсутності показань. За наявності показань проводяться додаткові обстеження, обсяг та частоту яких визначає лікар-спеціаліст. Бажано проводити моніторинг рівня загального ХС, глюкози та креатиніну у крові.

Для закладів, що надають вторинну стаціонарну допомогу

Організація надання медичної допомоги

Вторинна медична допомога на стаціонарному рівні надається лікарями-спеціалістами у дільничних лікарнях, лікарнях (республіканська, обласна, центральна міська, міська, центральна районна, районна) (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385), у багатопрофільних лікарнях (клінічних лікарнях) інтенсивного лікування, лікарнях відновного (реабілітаційного) лікування, лікарнях (клінічних лікарнях) планового лікування, спеціалізованих центрах (номенклатура згідно з наказом МОЗ України від 05.10.2011 р. № 646).

Догоспітальний етап

Надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі здійснюється службою швидкої медичної допомоги, бригадами пунктів невідкладної медичної допомоги для дорослого та дитячого населення (відповідно до наказу МОЗ України від 29.08.2008 р. № 500 «Заходи щодо удосконалення надання екстреної медичної допомоги населенню в Україні»), відділеннями невідкладної (екстреної) медичної допомоги лікарень (номенклатура відповідно до наказу МОЗ України від 01.06.2009 р. № 370 «Про єдину систему надання екстреної медичної допомоги»).

Показання до госпіталізації

Ускладнений гіпертонічний криз — екстрена госпіталізація з урахуванням ускладнення, яке розвинулося, транспортування пацієнта у профільний стаціонар.

Неускладнений гіпертонічний криз при неможливості моніторингу стану пацієнта у закладах, що надають первинну медичну допомогу, — госпіталізація у профільний стаціонар.

Вагітність з еклампсією/прееклампсією — госпіталізація у профільний стаціонар.

Госпіталізація

Мета госпіталізації пацієнта за екстреними (невідкладними) показаннями: стабілізація стану, запобігання розвитку ускладнень, досягнення стабільного зниження АТ до безпечного рівня. Після досягнення стабілізації стану пацієнта, а також при плановій госпіталізації проводяться: а) обстеження з метою уточнення діагнозу, визначення ступеня ураження органів-мішеней, виявлення серцево-судинних ускладнень; б) призначення адекватної терапії/корекція планової терапії; в) заходи реабілітації.

Госпіталізація у плановому порядку до профільного відділення закладу, який надає вторинну медичну допомогу, проводиться у таких випадках:

— при загостренні супутніх хронічних захворювань, станів, що ускладнюють перебіг АГ;

— при необхідності проведення обстеження, яке неможливо забезпечити в амбулаторно-поліклінічних умовах;

— для призначення адекватної терапії та/або корекції терапії при неможливості здійснення в амбулаторно-поліклінічних умовах (тяжкий стан пацієнта, наявність комплексної патології тощо);

— для проведення комплексного лікування, у тому числі оперативних втручань з використанням сучасних високоефективних технологій;

— для проведення заходів реабілітації пацієнтам з ускладненим перебігом АГ;

— для надання комплексної медичної допомоги пацієнтам з резистентною АГ.

Максимальний термін очікування на планову госпіталізацію не має перевищувати 2 міс. з моменту направлення.

Діагностика

Заходи діагностики у пацієнтів, госпіталізованих за екстреними (невідкладними) показаннями, проводяться одночасно з заходами інтенсивної терапії.

Заходи діагностики проводяться з метою визначення можливих причин підвищення АТ (у тому числі вторинної АГ), стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень та смерті: оцінка ступеня АГ, виявлення факторів ризику, виявлення супутньої патології, що негативно впливає на перебіг АГ (ІХС, СН, цукровий діабет, ХХН), виявлення ураження органів-мішеней, виявлення серцево-судинних та інших ускладнень АГ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові

Збір анамнезу, фізикальний огляд та обстеження, спрямовані на виявлення ознак вторинної АГ, уточнення ступеня ураження органів-мішеней, наявності супутніх захворювань і факторів ризику.

При фізикальному обстеженні проводяться вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на ногах та визначення гомілково-плечового індексу, аускультація серця, легень, аорти, судин шиї, проєкції ниркових артерій, пальпація органів черевної порожнини, оцінка неврологічного статусу.

Консультація профільних спеціалістів проводиться відповідно до проявів ускладнень АГ, наявних факторів ризику та супутніх захворювань.

Обсяг додаткових обстежень визначається профільним спеціалістом, який проводить консультування пацієнта з АГ.

Лабораторні обстеження

Обов'язкові: загальний аналіз крові та сечі, визначення мікроальбумінурії (за добу); рівень глікемії, калію, натрію, сечової кислоти, АлАТ, АсАТ, білірубіну; рівень креатиніну за розрахунком ШКФ за формулою CKD-EPI* або (при неможливості) за формулою Кокрофта — Голта.

За наявності показань: аналіз сечі методом Нечипоренка (або Аддіса — Каковського, або Амбурже); коагулограма (МНВ, фібриноген, тромбіновий час); визначення катехоламінів (метанефринів) у сечі; глікемічний профіль, визначення рівня глікозильованого гемоглобіну; ТТГ (при його змінах — трийодтироніну та тироксину), реніну, альдостерону, ренін-альдостеронового співвідношення, кортизолу (в крові та добовій сечі), паратгормону, соматотропного гормону.

Інструментальні обстеження

Обов'язкові: реєстрація ЕКГ у 12 відведеннях, УЗД серця (ЕхоКГ, допплер-КГ), УЗД нирок, офтальмоскопія, визначення гомілково-плечового індексу АТ, домашнє або амбулаторне добове моніторування АТ, УЗД екстракраніальних судин шиї, у тому числі допплерографія сонних артерій, допплерографія ниркових артерій.

За наявності показань: КТ, МРТ головного мозку, обстеження черевної порожнини (при показаннях із контрастним підсиленням), ангіографія.

Бажані: повний ліпідний профіль (загальний ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ); полісомнографія; радіоізотопна ренографія/реносцинтиграфія при показаннях; консультація невролога; визначення швидкості поширення пульсової хвилі.

Лікування

Мета лікування пацієнта з АГ у закладах, які надають вторинну стаціонарну медичну допомогу: стабілізація стану при госпіталізації за невідкладними показаннями, а також досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок досягнення та підтримання у всіх категорій хворих на АГ єдиного цільового рівня АТ при офісному вимірюванні < 140/90 мм рт.ст. (з акцентом уваги на гострій необхідності його досягнення). За умови, якщо на фоні антигіпертензивної терапії досягнутий більш низький рівень АТ (< 130/80 мм рт.ст.), а терапія добре переноситься, немає жодних побічних ефектів з боку самопочуття хворого або якості життя, схему лікування не варто коригувати.

Немедикаментозні методи лікування

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові: заходи немедикаментозної корекції проводяться лікарем стаціонару з урахуванням консультацій профільних спеціалістів відповідно до зазначених вище.

Медикаментозні методи лікування

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові: лікування ускладнених і неускладнених гіпертонічних кризів проводиться відповідно до алгоритму. Для подальшого лікування пацієнтів з АГ після дообстеження та стабілізації стану використовуються антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів), блокатори бета-адренорецепторів, БРА) та їх комбінації. *NB!* Не слід поєднувати інгібітори АПФ і БРА або прямі блокатори реніну разом. У закладах, що надають вторинну медичну допомогу, частіше призначається дво- та трикомпонентна антигіпертензивна терапія, у першу чергу в вигляді фіксованих комбінацій. У разі неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають антагоністи альдостерону. Якщо й надалі немає досягнення цільового рівня АТ, то призначають інші препарати II ряду (блокатори альфа-адренорецепторів, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, прямі блокатори реніну (але їх не поєднують разом з інгібіторами АПФ або БРА), прямі вазодилататори, алкалоїди раувольфії). Усім пацієнтам групи високого/дуже високого ризику обов'язково додатково призначати (за відсутності протипоказань):

— медикаментозну корекцію дисліпідемії — статини у стандартних дозах;

— особам з діагнозом серцево-судинного захворювання або ХХН за відсутності протипоказань додатково призначається ацетилсаліцилова кислота.

Лікування супутніх хронічних захворювань і станів, що ускладнюють перебіг АГ (ІХС, СН, цукровий діабет та ін.) проводиться відповідно до чинних медико-технологічних документів.

Бажані: для визначення ефективності антигіпертензивної терапії слід проводити добовий моніторинг АТ.

Хірургічне лікування

Хірургічне лікування вторинних АГ призводить у частки пацієнтів до повного одужання, а в інших — до зменшення тяжкості перебігу захворювання, зниження частоти ускладнень і скорочення кількості антигіпертензивних препаратів, необхідних для контролю досягнення цільового АТ.

---

*Примітка: * — електронний калькулятор для розрахунку ШКФ за формулою CKD-EPI — на сайті www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator (або використовувати відповідну програму для смартфона).*

За наявності показань до хірургічного лікування пацієнт направляється на консультацію до відповідного спеціаліста.

Оперативні втручання за показаннями проводяться після консультативного висновку спеціаліста.

За наявності показань до хірургічного лікування вторинних АГ пацієнта слід направити:

— при вторинних ендокринних АГ — до спеціаліста з ендокринної хірургії;

— при реноваскулярних вторинних АГ — до спеціаліста з інтервенційної кардіології чи радіології або до серцево-судинного хірурга;

— за наявності показань до хірургічного лікування за іншими спеціальностями (серцево-судинна хірургія, нейрохірургія, урологія та ін.) — до фахівця відповідного профілю.

На сьогодні лікування резистентної АГ за допомогою радіочастотної абляції не рекомендоване для широкого загалу пацієнтів у клінічній практиці та залишене виключно у вигляді клінічних досліджень у високоспеціалізованих закладах.

Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період

Лікар стаціонару надає пацієнту виписку з історії хвороби із зазначенням діагнозу, результатів проведеного лікування та обстеження, а також рекомендаціями щодо лікування та диспансерного нагляду в закладах, що надають первинну медичну допомогу. У разі необхідності у виписці зазначають терміни повторної планової госпіталізації.

Реабілітація

Проводиться пацієнтам з ускладненим перебігом АГ, наявністю серцево-судинних захворювань, після оперативного втручання та перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або гострого ІМ. ■

Взаємозв'язок споживання риби з ризиком серцево-судинних захворювань та смерті в осіб із серцево-судинними захворюваннями або без них у 58 країнах світу

Reference: Mohan D., Mente A., Dehghan M. et al. Associations of Fish Consumption With Risk of Cardiovascular Disease and Mortality Among Individuals With or Without Vascular Disease From 58 Countries. JAMA Intern Med. Published online March 08, 2021. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0036

Важливість. У різних когортних дослідженнях були отримані суперечливі дані щодо користі споживання риби, основного джерела довголанцюгових ω-3 жирних кислот, та ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та смерті. Крім того, було невідомо, чи існувала користь не тільки в пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, а й в осіб без них.

Мета. Вивчити, чи відрізняється взаємозв'язок між споживанням риби та ризиком ССЗ або смерті в осіб із серцево-судинними захворюваннями або без них.

Дизайн, налаштування та учасники. У цей зведений аналіз даних включили 191 558 осіб із 4 когортних досліджень — 147 645 осіб (139 827 без ССЗ та 7818 — із ССЗ) із 21 країни дослідження Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), 43 413 пацієнтів із ССЗ із 3 проспективних досліджень з 40 країн. Скориговані коефіцієнти ризику (КР) розрахували за допомогою багаторівневої регресії Кокса окремо для кожного дослідження, а потім об'єднали за допомогою метааналізу випадкових ефектів. Цей аналіз проводили з січня по червень 2020 року.

Оцінка даних. Кількість спожитої риби реєстрували за допомогою перевірених анкет харчування. В одній із когорт пацієнтів із ССЗ для оцінки споживання окремих видів риби використовували окремий якісний опитувальник харчування.

Основні результати та їх оцінка. Смертність та основні випадки ССЗ (включаючи інфаркт міокарда, інсульт, застійну серцеву недостатність або раптову смерть).

Результати. Загалом до цього аналізу були включені 191 558 учасників, середній вік (СВ) — 54,1 (8,0) року (91 666 (47,9 %) чоловіків). Протягом 9,1 року спостереження в дослідженні PURE було виявлено, що порівняно із меншим споживанням риби або відсутністю споживання риби (50 г/місяць) споживання 350 г/тиждень або більше не було пов'язане з ризиком серйозних ССЗ (КР 0,95; 95% ДІ 0,86–1,04) або загальної смерті (КР 0,96; 95% ДІ 0,88–1,05). Навпаки, у 3 когортах пацієнтів із ССЗ показник КР для серйозних ССЗ (КР 0,84; 95% ДІ 0,73–0,96) та загальної смерті (КР 0,82; 95% ДІ 0,74–0,91) виявився найнижчим при споживанні щонайменше 175 г/тиждень (або приблизно 2 порції/тиждень) порівняно із 50 г/місяць або менше, подальшого явного зниження КР при споживанні 350 г/тиждень або більше не спостерігалося. Споживання риби з більшою кількістю ω-3 жирних кислот достовірно асоціювалося з нижчим ризиком ССЗ (КР 0,94; 95% ДІ 0,92–0,97 на кожні 5 г приросту), тоді як споживання інших видів риби було нейтральним щодо цих ефектів (продемонстровано в 1 когорті пацієнтів із ССЗ). Взаємозв'язок між споживанням риби та кожним результатом варіював залежно від статусу ССЗ, при цьому нижчий ризик був виявлений у пацієнтів із ССЗ, але в загальній популяції (для основних ССЗ $I2 = 82,6$, $p = 0,02$; для смерті $I2 = 90,8$, $p = 0,001$).

Висновки та актуальність. Результати цього об'єднаного аналізу 4 когортних досліджень показали, що мінімальне споживання риби 175 г (приблизно 2 порції) на тиждень пов'язане з меншим ризиком серйозних ССЗ та смерті в пацієнтів із вже існуючими ССЗ, але не в загальній популяції. Користь від вживання риби (особливо жирної) слід оцінювати у рандомізованих клінічних дослідженнях пацієнтів із ССЗ.

Дапагліфлозин знижує середньодобовий центральний АТ та швидкість поширення пульсової хвилі в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Reference: Papadopoulou E., Loutradis C., Tzatzagou G. et al. Dapagliflozin decreases ambulatory central blood pressure and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, Journal of Hypertension. 2021. 39 (4). 749-758. doi: 10.1097/HJH.0000000000002690

Мета. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) зменшують частоту серцевої недостатності та смерті в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Жорсткість артерій є важливим фактором ризику серцевої недостатності та загальної смертності. Метою цього дослідження була оцінка впливу дапагліфлозину на рівень середньодобового брахіального та центрального артеріального тиску (АТ) та параметри жорсткості артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Методи. Це подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження, у яке були включені 85 дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які приймали монотерапію або комбіновану терапію двома з них: метформін, препарати

сульфонілсечовини, інгібітори DPP-4 або інсулін. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 у групи перорального прийому дапагліфлозину 10 мг на день або плацебо протягом 12 тижнів. Учасникам дослідження проводили 24-годинне амбулаторне моніторування АТ за допомогою приладу Mobil-O-Graph NG на початку та в кінці дослідження.

Результати. Початкові демографічні, клінічні та лабораторні показники були однаковими у двох групах. Протягом періоду спостереження середньодобові рівні брахіального САТ/ДАТ (129,0 ± ± 12,6/77,3 ± 7,3 мм рт.ст. проти 123,2 ± 12,4/75,1 ± ± 6,4 мм рт.ст.; p < 0,001/p = 0,008) та центрального САТ/ДАТ (117,4 ± 10,5/78,9 ± 7,3 мм рт.ст. проти 113,3 ± 8,8/77,3 ± 6,5 мм рт.ст.; p = 0,002/p = 0,047) достовірно знизилися у групі дапагліфлозину, але не в групі плацебо. Відповідне зниження середньодобового брахіального САТ (–5,8 ± 9,5 мм рт.ст. проти –0,1 ± 8,7 мм рт.ст., p = 0,005) та центрального САТ (–4,1 ± 8,0 мм рт.ст. проти –0,7 ± 7,8 мм рт.ст.; p = 0,046) виявилося більшим на фоні прийому дапагліфлозину, ніж у групі плацебо. Показник середньодобового стандартизованого за частотою серцевих скорочень індексу аугментації достовірно знизився на фоні прийому дапагліфлозину та недостовірно у групі плацебо. Важливим була наявність достовірної різниці в динаміці середньодобової швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) (–0,16 ± 0,32 проти 0,02 ± 0,27; p = 0,007) на користь дапагліфлозину. В узагальнених лінійних змішаних моделях, у які включили рівень середньодобового брахіального САТ як випадкову коваріату, скориговані граничні середні значення динаміки середньодобового центрального САТ та динаміки середньодобової ШППХ між групами відрізнялися недостовірно.

Висновок. Терапія дапагліфлозином достовірно знизила середньодобові рівні брахіального та центрального АТ та ШППХ у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Поліпшення цих параметрів може суттєво сприяти позитивному ефекту інгібіторів НЗКТГ-2 на серцево-судинну систему.

Ефективність антигіпертензивної терапії та високоінтенсивних інтервальних тренувань в осіб з АГ і метаболічним синдромом

Reference: Ramirez-Jimenez M., Morales-Palom, F., Moreno-Cabañas A., Alvarez-Jimenez L., Ortega J.F. and Mora-Rodriguez R. Effects of antihypertensive medication and high-intensity interval training in hypertensive metabolic syndrome individuals. Scand. J. Med. Sci. Sports. 2021. Accepted Author Manuscript. https://doi.org/10.1111/sms.13949

Для лікування пацієнтів з АГ та високим серцево-судинним ризиком (на фоні метаболічного синдрому — МС) призначають одночасно як фармакологічну, так і нефармакологічну терапію. Однак залишалося невідомим, чи дійсно поєднання прийому антигіпертензивних препаратів (АГП) та модифікації способу життя (тобто регулярні тренування) могли б призвести до кращого контролю амбулаторного артеріального тиску (АТ). Для перевірки цієї гіпотези у дослідження включили тридцять шість осіб з АГ та МС, які тривало приймали АГП, орієнтовану на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). До та після 4-місячного періоду інтервального тренування високої інтенсивності (ВІІТ) учасники пройшли дві фази дослідження в подвійному сліпому рандомізованому порядку: а) плацебо-контрольоване дослідження, суть якого полягала у відміні АГП на 3 дні; б) дослідження, у якому учасники приймали звичайні дози АГП. Протягом кожної з фаз виконували 24-годинне моніторування рівня середнього АТ (АТсер) та оцінювали основні результати дослідження. Вторинні результати включали активність реніну (АПР) та альдостерону в плазмі крові на підтвердження відміни блокатора РААС, а також аналізували співвідношення екскреції альбуміну й креатиніну в сечі (ЕАК) із метою оцінки функції нирок. У результаті був продемонстрований основний ефект АГП і ВІІТ, що полягав у зниженні середньодобового АТсер (–5,7 мм рт.ст., p < 0,001 та –2,3 мм рт.ст., p = 0,007 відповідно). Хоча жодної взаємодії між прийомом АГП та ВІІТ щодо впливу на середньодобові значення АТсер не спостерігалося (p = 0,240). Був продемонстрований основний вплив АГП щодо збільшення АПР (p < 0,001), але жодного впливу на концентрацію альдостерону в плазмі крові (p = 0,423) не було. ВІІТ не достовірно покращувало рівень гормонів РААС або ЕАК. Отже, АГП та ВІІТ справляють незалежні додаткові ефекти щодо зниження рівня АТ. Ці висновки підтверджують доцільність поєднання звичної антигіпертензивної терапії з регулярними фізичними вправами з метою зниження рівня АТ в осіб з АГ та МС.

Артеріальна гіпертензія та морфологічні порушення камер серця

Reference: Fuchs A., Kühl J.T., Sigvardsen P.E. et al. Arterial hypertension and morphologic abnormalities of cardiac chambers: results from the Copenhagen General Population Study. Journal of Hypertension. 2021. 39(4). 703-710. doi: 10.1097/HJH.0000000000002705

Мета. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) гіпертензивне ураження органів-мішеней може проявлятися у вигляді дилатації та/або ремоделювання камер серця. Такий метод візуалізації, як комп'ютерна томографія серця, останнім часом є важливим методом морфологічної оцінки камер серця. Автори дослідили гіпотезу про те, що в загальній популяції поширеність порушення нор-

мальної структури камер серця дійсно пов'язана з клінічними категоріями АГ.

Методи. У дослідження включили 4747 осіб, середній вік яких становив 60 років (діапазон 40–93), 46 % із них були чоловіки, які проходили 320-зрізову комп'ютерну томографію в Копенгагенському дослідженні загальної популяції. Клінічними категоріями АГ були: нормотензивні особи (n = 2484), неліковані гіпертоніки (n = 1301), контрольована АГ (n = 412) та неконтрольована АГ (n = 550). Окрім дилатації лівого та правого шлуночків оцінювали порушення структури камер серця у вигляді концентричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), ексцентричної гіпертрофії ЛШ, концентричної гіпертрофії ЛШ або збільшення лівого передсердя.

Результати. Аномалії структури камер серця спостерігалися у 23 % всієї популяції. Поєднання порушення структури ЛШ та лівого передсердя спостерігалося рідко (< 2 %). Концентричне ремоделювання ЛШ (10 %) виявилося найбільш поширеною аномалією й найчастіше зустрічалося в осіб з АГ. Дилатація ЛШ та правого шлуночка не були пов'язані з АГ. Найвища частота аномалій структури камер спостерігалася в осіб із підвищеним рівнем АТ на фоні АГТ (40 %) або без неї (32 %), на відміну від частоти в осіб із нормальним рівнем АТ на фоні антигіпертензивної терапії (27 %) або без лікування (14 %), p < 0,0001.

Висновок. У загальній популяції для когорт нелікованих або неадекватно лікованих осіб з АГ була продемонстрована найбільша поширеність дилатації та ремоделювання камер серця. Ці дані свідчать про сильний взаємозв'язок між підвищеним рівнем АТ та розвитком гіпертензивного ураження органів-мішеней.

Статини у пацієнтів похилого віку після ішемічного інсульту – що можна очікувати?

Reference: Lefeber G.J., Knol W., Souverein P.C. et al. Statins After Ischemic Stroke in the Oldest: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink Database. Stroke 2021. Strokeaha120030755. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33563018

Відбувалася дискусія, чи слід призначати статини людям похилого віку, автори цього дослідження оцінювали наслідки від терапії статинами в пацієнтів після ішемічного інсульту віком > 80 років. Із загальної когорти 5000 пацієнтів віком 65 років і старше були відібрані 3157 осіб віком > 80 років. Усі пацієнти були госпіталізовані з приводу першого ішемічного інсульту між 1999 і 2016 роками; групами порівняння були пацієнти, які приймали статини понад 2 роки (прийом розпочатий після першого ішемічного інсульту), та пацієнти, які не приймали статини або приймали < 2 років. У пацієнтів, які приймали статини більше ніж 2 роки, ризик повторного інсульту, інфаркту міокарда та серцево-судинної смертності був нижчим — аВР 0,80 (0,62–1,02), а також достовірно знизилась смертність — аВР 0,67 (0,57–0,80). Ці результати були перекладені і на кількість пацієнтів, яким необхідно було призначити терапію (НПТ), — 64 для комбінованої кінцевої точки повторного інсульту, інфаркту міокарда, серцево-судинної смертності, НПТ 19 — для смерті від усіх причин після медіани періоду спостереження 3,9 року. Ці результати підтвердили перевагу призначення статинів пацієнтам похилого віку (віком > 80 років), госпіталізованих із приводу першого ішемічного інсульту.

Вірусні інфекції та статини: вплив на виживання

Reference: Franco-Pelàez J.A., Esteban-Lucia L., Zambrano Chacòn M. et al. Statin use is associated with reduced mortality after respiratory viral infection. ERJ. Open Res. 2021. 7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33569498

Пандемія COVID-19 спричинила зростання інтересу до плейотропних ефектів статинів, що не пов'язані із зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності. У цьому одноцентровому ретроспективному обсерваційному дослідженні оцінювали взаємозв'язок між прийомом статинів та смертністю від респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у госпіталізованих іспанських пацієнтів. У даному дослідженні всі пацієнти з позитивною ПЛР на ГРВІ (2 жовтня 2017 р. — 20 травня 2018 р.) увійшли в подальше однорічне спостереження. Основною кінцевою точкою цього дослідження була смертність. У дослідження включили 448 пацієнтів; статини приймали 154 (34,4 %) пацієнти. Пацієнти, які приймали статини, були старшими та мали більшу кількість супутніх захворювань. Протягом 1 року спостереження померли 67 пацієнтів; із них 17 (11,05 %) осіб приймали статини і 50 (17,1 %) тих, хто статини не приймав. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу Кокса було встановлено, що прийом статинів достовірно асоціювався із кращим виживанням: ВР 0,47 (0,26–0,83; p = 0,01). За результатами однофакторного аналізу оцінки схильності (101 пацієнт, який приймав статини, проти 101 пацієнта, який не приймав статини), також спостерігалося краще виживання: ВР 0,32 (0,14–0,72; p = 0,006). Основним фактором продемонстрованої переваги було зниження несерцево-судинної смертності: ВР 0,31 (0,13–0,73; p = 0,004). Автори дійшли висновку, що хронічний прийом статинів асоціювався із поліпшенням виживання при лабораторно підтвердженій ГРВІ. Ці висновки інтригують і потенційно підтримують використання статинів у пацієнтів із ГРВІ, включаючи інфекції ГРВІ-CoV-2.

Спільна оплата препаратів та прихильність до статинів

Research in social & administrative pharmacy. 2021. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33558155

Спільна оплата (оплата за кошт пацієнтів + оплата з державного фонду) статинів може потенційно знизити прихильність пацієнтів до статинів порівняно з повною реімбурсацією за державний кошт. У даному австралійському дослідженні оцінювали вплив збільшення частки спільної оплати на частоту госпіталізацій із приводу гострого коронарного синдрому (ГКС) та інсульту. Пацієнти, які розпочали прийом статинів у 2004 та 2005 роках, були розподілені у групу прихильних до статинів і групу пацієнтів, які припинили або зменшили прийом статинів у перші 6 місяців після збільшення частки власних доплат. Первинною кінцевою точкою була дворічна частота госпіталізацій із приводу ГКС чи інсульту. Із 207 066 пацієнтів, які розпочали прийом статинів до збільшення власної доплати, 12,5 % змінили дозування статинів, 3,3 % припинили прийом статинів, а 84,2 % продовжували приймати ліки. Протягом 2 років були зафіксовані 4343 госпіталізації з приводу ГКС чи інсульту. У пацієнтів, які припинили прийом статинів, було відзначене збільшення частоти госпіталізації на 18 % (0,1–40 %). Цей ризик досягав 54–63 % у чоловіків < 70 років порівняно з пацієнтами, які продовжували приймати статини. Ці висновки підкреслюють важливість постійного прийому статинів у молодих чоловіків. Відміна препарату може негативно вплинути на рівні захворюваності та смертності, а також може потенційно нівелювати економію доплат через збільшення витрат, пов'язаних із госпіталізацією при ГКС та ускладненнями, пов'язаними з інсультом.

Різний вплив артеріального тиску на появу фібриляції передсердь у жінок у пре- та постменопаузальному періоді

Reference: Kim Yun Gi, Han Kyung-Do, Kim Do Young et al. Different Influence of Blood Pressure on New-Onset Atrial Fibrillation in Pre- and Postmenopausal Women. A Nationwide Population-Based Study. Hypertension. 2021. Originally published 15 Mar 2021. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16513

Характеристики перебігу артеріальної гіпертензії в жінок у пре- та постменопаузальному періоді відрізняються. Артеріальна гіпертензія є відомим фактором ризику виникнення фібриляції передсердь (ФП), але взаємозв'язок із різними періодами менопаузи залишався не вивченим. Автори публікації використали дані загальнонаціональної когорти населення в Кореї та дослідили, чи додавала менопауза свій внесок до несприятливого впливу підвищення артеріального тиску на появу ФП. У це дослідження включали осіб, які пройшли як скринінг стану здоров'я відповідно до загальнонаціональної програми, так і національну програму скринінгу на рак. Загалом були обстежені 3 280 834 жінки із 23 770 070 осіб/рік, які увійшли у подальше спостереження. Менопауза спостерігалася в 1 439 161 жінки. Взаємозв'язок ризику появи ФП та рівня артеріального тиску характеризувався лінійною залежністю в жінок у пременопаузі ($p < 0,001$ як для систолічного, так і для діастолічного артеріального тиску). Ризик появи ФП збільшувався на 58,8 % при рівні систолічного артеріального тиску ≥ 160 мм рт.ст. порівняно з референтною групою (100 мм рт.ст. ≤ систолічний АТ < 110 мм рт.ст.) у групі пременопаузи. Однак послідовної кореляції між рівнем артеріального тиску та ризиком появи ФП у жінок у постменопаузі не спостерігалося. Зростання ризику появи ФП, яка була спричинена підвищенням рівня артеріального тиску, було більш вираженим у пацієнтів, які не приймали антигіпертензивні препарати (для взаємодії $p < 0,001$). На завершення зазначено, що підвищення артеріального тиску, особливо систолічного артеріального тиску, виявилося важливим фактором ризику виникнення ФП у жінок у пременопаузі. Для жінок у постменопаузі було продемонстроване достовірне ослаблення взаємозв'язку між рівнем артеріального тиску та ризиком появи ФП. Підвищення рівня систолічного артеріального тиску характеризувалося більш вираженим впливом на появу ФП у жінок, які не приймали антигіпертензивні препарати.

Чи викликають β-блокатори депресію?

Reference: Riemer T.G., Fuentes L.E.V., Algharably E.A.E. et al. Hypertension. 2021. Originally published, 15 Mar 2021. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16590

β-блокатори залишаються одними з найбільш важливих препаратів для лікування серцево-судинних захворювань. Однак існувала думка, що вони можуть бути причиною різних психічних побічних явищ (ППЯ), зокрема депресії, яка також впливає на серцево-судинну захворюваність та смертність. Автори здійснили систематичний пошук подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, у яких вивчали β-адреноблокатори, та проаналізували ризик розвитку ППЯ або відміни терапії через ППЯ. У дослідженні оцінили частоту появи ППЯ та частоту відміни препаратів та порівняли їх стосовно кількості пацієнтів, які зазнали ризику. У дослідженні β-адреноблокатори порівняли з плацебо або іншим активним лікуванням та розрахували коефіцієнти шансів для окремих ППЯ та відміни препарату. Загалом були відібрані 285 досліджень, які задо-

вольняли критеріям пошуку та в які були включені 53 533 пацієнти. Ризик упередженості був визнаний високим у 79 % досліджень. І хоча депресія виявилася найбільш поширеним ППЯ із загальною кількістю 1600 випадків, її поява в групі β-адреноблокаторів не траплялася частіше, ніж у групі плацебо (коефіцієнт шансів 1,02 [95% ДІ 0,83–1,25]). Прийом β-блокаторів також не був пов'язаний із їх відміною внаслідок депресії (коефіцієнт шансів 0,97 [95% ДІ 0,51–1,84]). Подібні результати також були продемонстровані і при порівнянні β-адреноблокаторів з іншими активними препаратами. Інші ППЯ включали незвичні сни, безсоння та розлади сну, які, імовірно, були пов'язані з терапією β-блокаторами. На завершення можна сказати, що результати цього аналізу даних великомасштабних подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень не підтвердили наявність взаємозв'язку між прийомом β-адреноблокаторів та депресією. Також не було виявлено впливу β-блокаторів на частоту інших ППЯ, за винятком можливих порушень сну. Отже, занепокоєння щодо впливу β-адреноблокаторів на психологічне здоров'я не повинно впливати на рішення щодо їх призначення у клінічній практиці.

Ризик прогресування до цукрового діабету у людей похилого віку із переддіабетом

Reference: Rooney M.R., Rawlings A.M., Pankow J.S. et al. Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults With Prediabetes. JAMA. Intern. Med. 2021. 181(4). 511-519. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.8774

Питання до вивчення. Який ризик появи цукрового діабету в дорослих осіб із переддіабетом (діагностичний критерій — рівень глікозильованого гемоглобіну 5,7–6,4 %, рівень глюкози крові натще 100–125 мг/дл, або і того і іншого) у загальній популяції?

Висновки. У цьому когортному дослідженні, у яке включили 3412 осіб похилого віку (середній вік [SD] 75,6 [5,2] року), поширеність переддіабету була високою і достовірно відрізнялася залежно від того, який саме діагностичний критерій використовували; частота становила 29 % при використанні як критерію рівня глікозильованого гемоглобіну від 5,7 % до 6,4 % та рівня глюкози натще від 100 до 125 мг/дл, до 73 % — при використанні як критерію рівня глікозильованоого гемоглобіну від 5,7 до 6,4 % та рівня глюкози натще від 100 до 125 мг/дл. Виявилося, що протягом 6 років спостереження смерть або регресія від переддіабету до нормоглікемії спостерігалися частіше, аніж прогресування до діабету.

Значення. Визначити, яке діагностичне значення має переддіабет в осіб похилого віку.

Важливість. Термін «переддіабет» використовували для позначення осіб із підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету. Однак патогенез та перебіг переддіабету в осіб старшого віку до цього моменту було вивчено недостатньо.

Завдання. Порівняти різні діагностичні критерії переддіабету та охарактеризувати рівні ризику, пов'язані з переддіабетом та цукровим діабетом, в осіб похилого віку в загальній популяції.

Дизайн, методи та учасники. У цей проспективний когортний аналіз включили дані 3412 дорослих осіб без діагнозу цукрового діабету, які брали участь у дослідженні «Ризик атеросклерозу в популяції» (Atherosclerosis Risk in Communities Study, набір пацієнтів 2011–2013 рр.) З учасниками контактували кожні пів року до 31 грудня 2017 року, а також усі учасники здійснювали наступний візит між 1 січня 2016 року та 31 грудня 2017 р. (медіана спостереження [діапазон] 5,0 [0,1–6,5] року).

Визначення. Наявність у пацієнта переддіабету визначали або за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від 5,7 до 6,4 %, або за збільшенням рівня глюкози натще (ГН) (рівень ГН 100–125 мг/дл), або і тим і іншим.

Основні результати та їх оцінка. Випадок вперше виявленого цукрового діабету (діагноз лікаря, прийом цукрознижувальних препаратів, рівень HbA1c ≥ 6,5 % або рівень ГН ≥ 126 мг/дл).

Результати. Загалом у дослідженні були 3412 учасників без цукрового діабету (середній вік (СВ) 75,6 [5,2] року; 2040 (60 %) жінок; 572 (17 %) представники негроїдної раси), які здійснили п'ятий візит (набір проводили у 2011–2013 рр.). Із 3412 учасників, які були включені в дослідження, 2497 учасників або здійснили подальші візити, або померли. Протягом 6,5 року періоду спостереження були зареєстровані 156 випадків вперше виявленого цукрового діабету (118 були діагностовані лікарями) та 434 смерті. Загалом у 1490 учасників (44 %) рівні HbA1c були від 5,7 до 6,4 %, у 1996 (59 %) — підвищення ГН, 2482 (73 %) відповідали критеріям HbA1c або ГН, а 1004 (29 %) відповідали як критеріям HbA1c, так і критеріям ГН. Серед учасників, у яких як критерій використовували рівень HbA1c від 5,7 до 6,4 % на початку дослідження, у 97 осіб (9 %) відбулося прогресування захворювання до цукрового діабету, у 148 осіб (13 %) — регрес до нормоглікемії (HbA1c < 5,7 %), а 207 (19 %) учасників померли. Серед учасників, у кого як критерій використовували вихідний рівень ГН, у 112 (8 %) учасників відбулося прогресування захворювання до цукрового діабету, у 647 (44 %) — регрес до нормоглікемії (ГН < 100 мг/дл), а 236 (16 %) учасників померли. Із тих, у кого вихідний рівень HbA1c менше за 5,7 %, у 239 (17 %) збільшився рівень HbA1c від 5,7 до 6,4 %, а у 41 (3 %) розвинувся діабет. З тих, у кого вихідний рівень ГН менше 100 мг/дл, у 80 (8 %) відбулося збільшення (ГН 100–125 мг/дл), а у 26 (3 %) розвинувся діабет.

Висновки та актуальність. За результатами цього когортного дослідження було продемонстровано,

що в літніх осіб у загальній популяції поширеність переддіабету була високою; однак протягом періоду спостереження регрес до нормоглікемії або смерть спостерігалися частіше, ніж прогресування до цукрового діабету. Ці результати свідчать про те, що переддіабет, ймовірно, не є надійним діагностичним критерієм в осіб старшого віку.

Вплив інтенсивного контролю артеріального тиску на жорсткість аорти в дослідженні SPRINT-HEART

Reference: Upadhya B., Pajewski N.M., Rocco M.V. et al. and for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive Blood Pressure Control on Aortic Stiffness in the SPRINT-HEART Originally published 29 Mar 2021. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16676

У підгрупі 337 учасників (середній вік 64 ± 9 років; 45 % жінки) дослідження SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial, у якому учасники були рандомізовані у групу інтенсивного лікування (цільовий САТ < 120 мм рт.ст.) та групу стандартного лікування (< 140 мм рт.ст.), автори дослідили вплив інтенсивного зниження АТ на показники жорсткості артерій. У дослідженні визначали швидкість поширення пульсової хвилі на сегменті від сонної до стегнової артерії, що є затвердженим глобальним показником жорсткості артерій, за допомогою ехокерованого допплера на початку дослідження та під час повторного візиту через 18 місяців. Еластичність аорти, її розтяжність та піддатливість вимірювали за допомогою магнітно-резонансної томографії серця. Протягом періоду спостереження інтенсивне лікування призвело до більш вираженого зниження рівня САТ, причому різниця між групами становила 12,7 мм рт.ст. (95% ДІ 11,1–14,3 мм рт.ст.). Протягом подальшого спостереження було відзначено, що інтенсивне лікування достовірно сповільнювало збільшення швидкості поширення пульсової хвилі порівняно зі стандартною терапією (скориговане середнє значення = 9,0 м/с [95% ДІ 8,7–9,3] проти 10,0 м/с [9,6–10,3]; p < 0,001), більше того, цей ефект зберігався навіть після внесення поправок за рівнем середнього АТ. Інтенсивне лікування також призвело до зниження індексу аортальної ригідності (середнє значення найменших квадратів 1,38 мм рт.ст/мл на 1 м^2 [95% ДІ 1,34–1,41] проти 1,48 мм рт.ст/мл на 1 м^2) порівняно зі стандартним лікуванням. Достовірних відмінностей між групами щодо розтяжності та піддатливості аорти не спостерігалося. Автори дійшли висновку, що інтенсивне лікування достовірно сповільнює збільшення швидкості поширення пульсової хвилі та показника еластичності аорти. Сповільнення підвищення жорсткості аорти може бути одним із тих механізмів, які сприяли перевагам інтенсивного лікування АТ, що були продемонстровані в дослідженні SPRINT.

Поздовжні зміни вхідного імпедансу, швидкості імпульсної хвилі та відбиття хвилі в популяції осіб середнього віку

Reference: Campos-Arias D., De Buyzere M.L., Chirinos J.A., Rietzschel E.R., Segers P. Longitudinal Changes of Input Impedance, Pulse Wave Velocity, and Wave Reflection in a Middle-Aged Population: The Asklepios Study. Hypertension. 2021 Apr. 77(4). 1154-1165. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16149. Epub 2021 Jan 25.

Зміни, яких зазнає артеріальна система внаслідок процесу старіння, широко вивчалися, однак залишалися недостатньо описаними. А індивідуальні закономірності динаміки вхідного імпедансу та параметрів відбиття хвилі не оцінювались взагалі. Дослідження Asklepios — це поздовжнє популяційне дослідження, у яке включали здорових (на початку дослідження) осіб середнього віку; 974 чоловіки та 1052 жінки пройшли процедуру апланаційної тонометрії та ультразвукового дослідження судин двічі з інтервалом 10,15 ± 1,40 року. Оцінювали швидкість поширення пульсової хвилі у сегменті сонна — стегнова артерія, вхідний імпеданс аорти та параметри відбиття пульсової хвилі, що аналізували за допомогою лінійних моделей змішаних ефектів з метою оцінки їх поздовжніх траєкторій та детермінант. Загалом ефективне 10-річне збільшення швидкості поширення пульсової хвилі виявилося меншим, ніж це очікувалося за результатами першого проміжного аналізу даних, а також було встановлено, що швидкість поширення пульсової хвилі зростає швидше у жінок, ніж у чоловіків. Цікавим виявилося те, що збільшення швидкості пульсової хвилі не було пов'язане із паралельним зменшенням ємності артеріального об'єму, особливо в молодих чоловіків. Характерний імпеданс кореня аорти зменшувався з віком у молодших осіб, тоді як у більш старших учасників дослідження він збільшувався. Ці зміни свідчать про те, що розширення та подовження аорти можуть відігравати важливу роль у визначенні вікових змін поздовжніх параметрів імпедансу в осіб середнього віку. Відбиття пульсової хвилі зменшувалося зі старінням, тоді як судинний опір зростав у жінок та зменшувався у чоловіків. Автори дійшли висновку, що ефективний вплив старіння на властивості артерій у популяції осіб середнього віку був недостатньо добре відображений у поперечних дослідженнях. У майбутніх дослідженнях слід оцінити взаємодію між геометричним ремоделюванням та жорсткістю стінок артерій як детермінант гемодинаміки

Підготувала О. Торбас

«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Покращення прогнозу у ваших руках

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ХЛОРТАЛІДОН!*

Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету, коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонаміду або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкальціємія, резистентна до терапії гіпокаліємія або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищені рівня холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіперглікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судоми.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.03.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM