

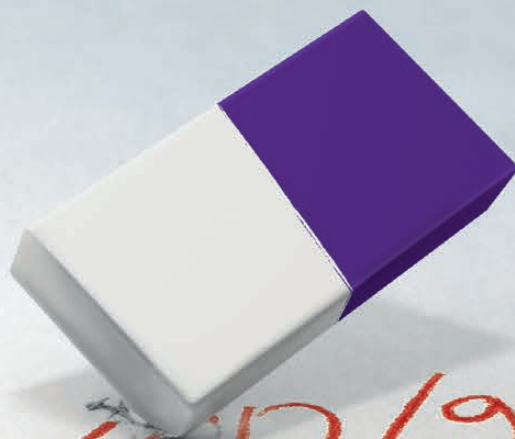
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Том 14, № 3, 2021

Том 14, № 3, 2021

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

КОЛИ ПОТРІБНА ПОДВІЙНА ДІЯ



120/90



НЕБІАР® ПЛЮС діюча речовина: небіолол, гідрохлортазид; 1 таблетка містить: небіололу (у формі небіололу гідрохлориду) — 5 мг; гідрохлортазиду — 12,5 мг. Селективні блокатори бета-адренорецепторів із тазидними діуретиками. Код АТХ C07B B12. Показання: лікування есенціальної гіпертензії. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу; підвищена чутливість до інших субстанцій; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність; побічні реакції: наведені окремо для кожної активної субстанції. Небіолол. Головний біль, запаморочення, нудота, діарея. Підвищена втомированість, набряки. Гідрохлортазид. Ортостатична гіпотензія, сухість у роті, нудота. Відпускається за рецептом лікаря. РП: № UA/17352/01/01 від 26.04.2019 до 26.04.2024. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (виробництво (фасування) з продукції in bulk фірми-виробника Балканфарма-Дупніца АД, Болгарія). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Заявник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Місцезнаходження заявника. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

НЕБІАР® діюча речовина: небіолол; 1 таблетка містить: небіололу (у формі небіололу гідрохлориду) — 5 мг. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Код АТХ C07A B12. Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність негострого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років. Протипоказання: підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів лікарського засобу; підвищена чутливість до інших субстанцій; печінкова недостатність або порушення функції печінки; анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); гостра серцева недостатність. Побічні реакції: головний біль, запаморочення, нудота, діарея. Підвищена втомиваність, набряки. Відпускається за рецептом лікаря. РП: № UA/17235/01/01 від 26.04.2019 до 26.04.2024. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (виробництво з продукції in bulk фірми-виробника АКТАВІС ЛТД, Мальта, фірми-виробника «Балканфарма-Дупніца» АД, Болгарія). Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Заявник: ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів НЕБІАР® ПЛЮС і НЕБІАР®, інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 04.02.2021 р.

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

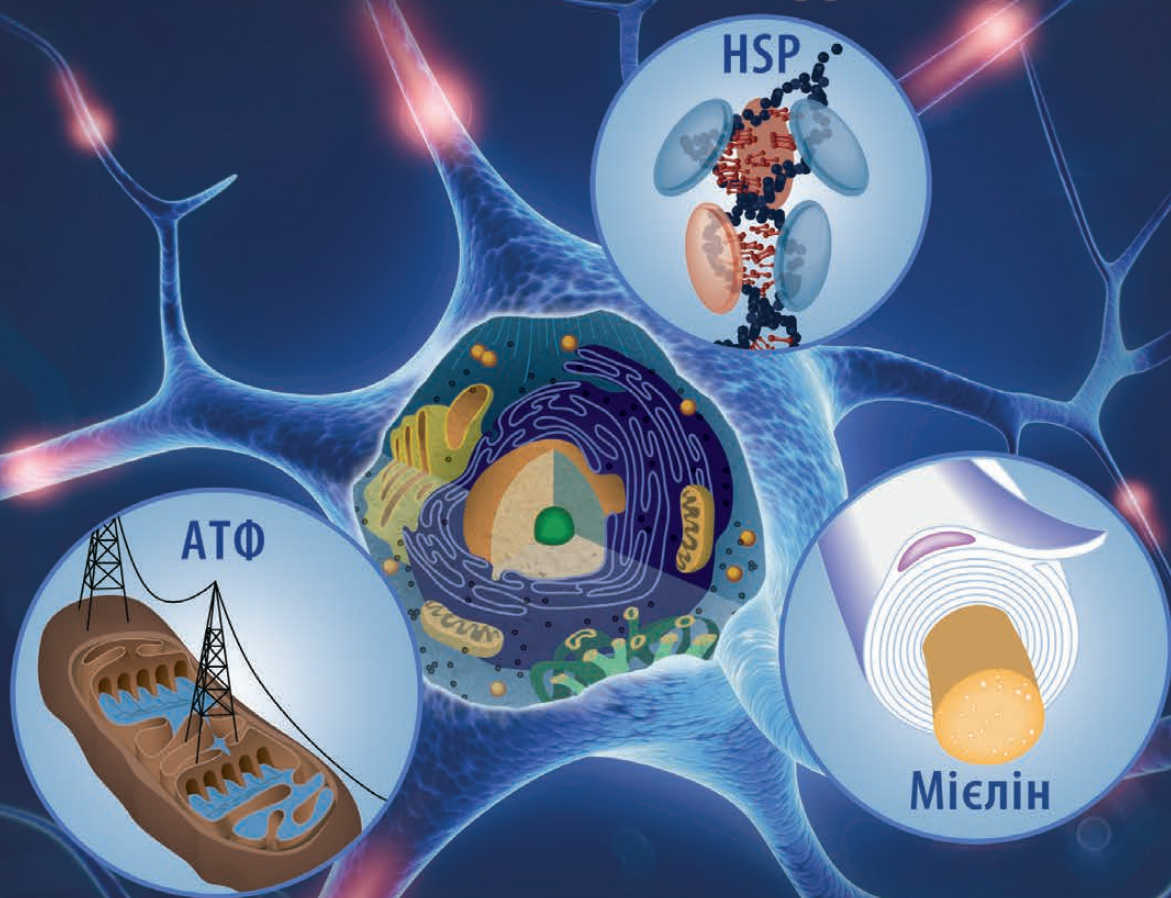
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

ARTERIUM

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродукуючої та блокує синтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозковині руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує регулюючий вплив на біосекреторну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропічна, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширенню діапазону адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психичній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічу з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійкими цефалгіями, млявими паралічами. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хореоретинопатія, 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 периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75160101 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, № 3, 2021

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



АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Arterial'naâ gipertenziâ

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 3, 2021

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

Передплатний індекс 99320



Засновник та видавець
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінено Н.В.

Адреси для звертань

Із питань передплати:

info@mif-ua.com
тел. +38 (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 Держав-
ною реєстраційною службою України 03.08.2007 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,77
Тираж 20 000 прим. Зам. 2021-аг-77.

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

Тел. +38 (067) 325-10-26.

E-mail: medredactor@i.ua

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

<http://hypertension.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

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

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Сіренко
Юрій Миколайович

Редакційна рада

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

Відповідальний секретар

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

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

© Заславський О.Ю., 2021

Від мрії до надії

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

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Леркамен®

Лерканідипін

Лерканідипін

**забезпечує стійке зниження артеріального тиску*,
покращує кліренс креатиніну і зменшує
мікроальбумінурію у пацієнтів з патологією нирок***



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Леркамен® 10 та Леркамен® 20

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг. **Показання.** Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Жінки репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективну контрацепцію. Обструкція судин, що виходять із лівого шлуночка. Нелікована застійна серцева недостатність. Нестабільна стенокардія. Тяжкі порушення функції печінки або нирок. Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.

Спосіб застосування та дози. Таблетки Леркамену® приймати перорально, 1 раз на добу, принаймні за 15 хвилин до їди.

Побічні реакції. Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$): головний біль, запаморочення, серцебиття, приливи, периферичні набряки. Рідкі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідкі ($< 1/10000$) побічні реакції наведено в інструкції для медичного застосування препаратів.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів; затверджені наказами МОЗ України — Леркамен® 10 від 05.12.2018 № 2260 зі змінами від 06.04.2020, наказ № 777, Леркамен® 20 від 30.11.2020 № 2759.

*Guido Grassi et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Oct-Dec; 8(4): 155-165. Зверніть увагу: лерканідипін протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв), у тому числі пацієнтам, які знаходяться на діалізі.



за ліцензією RECORDATI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ

Адреса: Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

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

UA_Ler_01_2021_V1_Advert.
Затверджено 28.04.21.

ЗМІСТ

CONTENTS

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

EDITOR'S PAGE

Звернення головного редактора 9

Appeal of editor-in-chief 9

ОГЛЯД

REVIEW

Титова Н.С.

N.S. Titova

Олмесартану медоксоміл —
ефективний сартан з унікальними
додатковими ефектами:
огляд доказової бази 11

Olmesartan medoxomil
is an effective sartan with unique
additional effects: a review
of the evidence base 11

*Доценко М.Я., Шехунова І.О.,
Боев С.С., Герасименко Л.В.,
Молодан О.В.,
Малиновська О.Я.*

*N.Ya. Dotsenko, I.A. Shekhunova,
S.S. Boev, L.V. Herasymenko,
A.V. Molodan,
A.Ya. Malinovskaya*

Гіпертензивна ретинопатія:
клінічні аспекти 22

Hypertensive retinopathy:
clinical aspects 22

Чистик Т.В.

T.V. Chistykh

Небіар® Плюс: нові можливості
комбінованої терапії артеріальної
гіпертензії 29

Nebiar® Plus: new options
of combination therapy
for hypertension 29

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

Науково-практична конференція
«Міжнародний досвід у діагностиці
та лікуванні артеріальної гіпертензії
в Україні» (21–23 травня 2021 року,
м. Одеса) 34

Research-to-practice conference
“International experience
in the diagnosis and treatment
of hypertension in Ukraine”
May 21–23, 2021, Odessa) 34

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL RESEARCHES

Коваль О.А., Павленко О.Н.,
Пешехонова О.М., Адамський В.С.,
Романенко С.В.

O.A. Koval, O.N. Pavlenko,
O.M. Peshekhonova, V.S. Adamskyi,
S.V. Romanenko

Ефективність і безпечність урапідилу
в пацієнтів з гіпертонічними кризами,
ускладненими гострим коронарним
синдромом 41

Effectiveness and safety
of urapidil in patients
with hypertensive crisis complicated
acute coronary syndrome 41

Батушкін В.В., Головацька Л.О.,
Нестеренко Л.О.

V.V. Batushkin, L.O. Holovatska,
L.O. Nesterenko

Особливості розвитку гіпотензивної дії
багатокомпонентного рослинного
препарату Карвеліс у пацієнтів
середнього віку з неускладненою
артеріальною гіпертензією 51

Peculiarities of development
of antihypertensive action
of multicomponent herbal drug Carvelis
in middle-aged patients with
uncomplicated arterial hypertension 51

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Антигіпертензивні препарати,
що перетинають гематоенцефалічний
бар'єр, покращують пам'ять 60

Antihypertensive drugs
that cross the blood-brain barrier
improve memory 60

Відмова від ультраобробленої їжі
може допомогти вирішити
проблему ожиріння 61

Avoiding ultra-processed foods
can help solve the problem
of obesity 61

Оцінка обізнаності пацієнтів щодо терапії
статинами 62

Assessment of patient education
about statin therapy 62

Зниження інтенсивності терапії статинами
або її відсутність пов'язані з вищими
показниками смертності в пацієнтів
з перенесеними ішемічним інсультом
або транзиторною ішемічною
атакою 63

Deintensification or no statin
treatment is associated
with higher mortality
in patients with ischemic
stroke or transient
ischemic attack 63

В аналізі дослідження ASPREE
не було показано негативного впливу
статинів на деменцію та когнітивні
функції 64

The analysis of the ASPREE
trial did not show a negative effect
of statins on dementia
and cognitive function 64

Фізична активність — найкраща терапія
першої лінії при підвищенні
рівня артеріального тиску,
холестерину 66

Physical activity
is the best first-line treatment
for elevated blood pressure,
cholesterol 66

Створення рекомендацій
щодо втручання iPhone 12
в роботу імплантованих
серцевих приладів 67

Creating recommendations
on iPhone 12 interference
with implantable cardiac heart
devices 67

**НА ДОПОМОГУ
КЛІНІЦИСТУ**

**TO HELP
CLINICIANS**

Чазова И.Е., Блинова Н.В.,
Невзорова В.А., Жернакова Ю.В.,
Савенков М.П., Ощепкова Е.В.,
Остроумова О.Д., Кисляк О.А.,
Бойцов С.А.

*I.E. Chazova, N.V. Blinova,
V.A. Nevzorova, J.V. Zhernakova,
M.P. Savenkov, E.V. Oshchepkova,
O.D. Ostroumova, O.A. Kisliak,
S.A. Boytsov*

Консенсус экспертов Российского
медицинского общества по артериальной
гипертензии: артериальная гипертензия
и COVID-19 69

Russian Medical Society
for Arterial Hypertension
Expert Consensus: Hypertension
and COVID-19 69

Вимоги до оформлення статей 80

Guidelines for submitting articles 80

Медична книга 82

Medical book 82



Громадське Об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація» Ukrainian Antihypertensive Society

03680, МСП м.Київ-151, вул. Народного ополчення, 5
Тел.: +38 044 249-70-40 Факс: +38 044 249-70-41

5, Narodnoho opolchenia Str., Kyiv, Ukraine, 03680
Tel: +38 044 275-66-22 Fax.: +38 044 249-70-41

Сайт: www.hypertension.at.ua

Site: www.hypertension.at.ua

Шановні колеги!

Цим листом Громадське об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація» засвідчує, що журнал «Артеріальна гіпертензія», ISSN 2224-1485 (print), ISSN 2307-1095 (online), реєстраційне свідоцтво КВ № 13036-1920Р. Видано Міністерством юстиції України 03.08.2007 р., є афілійованим виданням Громадського об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація».

Голова ГО «Всеукраїнська
антигіпертензивна асоціація»,
д.мн., проф.



Сіренко Ю.М.

Шановні читачі!

Ну от закінчилася весна, що довго не була тепла, й почалося спекотне літо. Також спостерігається видимий відступ коронавірусної пандемії, принаймні в більшості країн Європи, а також в Україні. Лунають бравурні звіти про успіхи вакцинації в Україні. Але я думаю, що розслабитися зарано. Можливі варіанти, найбільш несприятливі з них пов'язані з різними новими небезпечними мутаціями коронавірусу на кшталт штаму «дельта». Найбільш неприємним, на моє переконання, є те, що за період пандемії ні населення, ні влада не змінили свого ставлення до медицини й медичних працівників. Медицина як була, так і залишилася ізгоєм, і всі розмови про покращення умов, збільшення заробітної плати та пріоритетність медичних професій так і залишилися розмовами. Більше того, я переконаний, успіхи в подоланні коронавірусу в нашій країні пов'язані не із вакцинацією, а із тим, що більшість населення малосимптомно і навіть симптомно уже перехворіла на цю хворобу, навіть не звертаючись до лікаря, і в нашій країні виробився більш-менш поширений колективний імунітет. При цьому серцево-судинні захворювання, які і надалі залишаються основною причиною смертності та інвалідизації населення, не тільки відійшли на другий план, а взагалі стали забуватися. Немає сенсу говорити про здоровий спосіб життя, профілактику та контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань. Це все вже давно поза порядком денним офіційної медицини. Ці мої роздуми абсолютно не означають, що необхідно відмовлятися від вакцинації. Я сам перехворів і, незважаючи на високий титр антитіл, знаходжусь на етапі між першою та другою дозою вакцини. Хочу нагадати, що пандемія піде, а серцево-судинні захворювання залишаться з нами. Не слід втрачати пильності та концентрації щодо важливого.

Незважаючи на карантинні обмеження, у травні в Одесі у змішаному режимі (онлайн і офлайн) нам вдалося провести щорічну триденну конференцію, присвячену артеріальній гіпертензії. Ми змінили її традиційну назву з «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» на «Міжнародний досвід у діагностиці і лікуванні артеріальної гіпертензії». Нам здається, вийшло непогано. Ми запросили до участі сімох провідних експертів із різних країн світу (США, Франція, Польща, Сербія, Болгарія), забезпечили не тільки трансляцію їх виступів, а й сесію запитань та відповідей та широку дискусію.



сію. Проект резолюції конференції та фотозвіт подані у матеріалах цього номера журналу.

У цьому номері ви знайдете традиційні матеріали: статті, огляди, лекції та дайджест новин. Не буду переказувати зміст — його легко знайти, перегорнувши цю сторінку.

Від себе хотів би додати декілька роз'яснень щодо деяких формальних змін, які стосуються нашого журналу. Я думаю, що це відомо нашим читачам, і ми на цьому завжди наголошували: журнал «Артеріальна гіпертензія» є результатом співпраці Видавничого дому «Заславський» і Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації. Однак сучасні вимоги до наукових журналів потребують деяких формальних кроків. Правління асоціації вирішило надати офіційну підтримку журналу (офіційний термін — endorsement), а також оголосити, що журнал є кооперованим виданням асоціації (офіційний термін — affiliated). Також ми звернулися до Міжнародного товариства судинного здоров'я (International Society of Vascular Health, <http://isvh.net/>) за подібною підтримкою, і нам обіцяли її надати. Така кооперація, на нашу думку, дозволить просунути журнал не тільки серед українських читачів, але і на міжнародній арені.

Як завжди, будемо вдячні вам за конструктивну критику, рекомендації, публікації, клінічні випадки.

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІРЕНКО** ■

Комбінацій – безліч ОБИРАЙ ПЕРЕМОЖНУ!



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

Склад: діючі речовини: оліметартану мадоксоміл; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану мадоксомілу 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг; або оліметартану мадоксомілу 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Оліметартану мадоксоміл, амлодіпін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09DX03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (хронічне захворювання нирок з креатиніном <30 мкмоль/л). Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчаних шляхів. Вагітність або планування вагітності. **Сумісне застосування лікарського засобу Севікар НСТ і препаратів, що містять аліскірен.** Протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). Через вміст у препараті амлодіпину як діючої речовини Севікар НСТ протипоказаний пацієнтам з: шоком (у тому числі кардіогенним шоком); тяжкою гіпотензією; порушенням відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення.

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

Склад: діючі речовини: оліметартану мадоксоміл; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану мадоксомілу 20 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг або оліметартану мадоксомілу 40 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A08. **Показання.** Есенціальна гіпертензія. Комбінований препарат Оліметек Плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише оліметартану мадоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (хронічне захворювання нирок з креатиніном <30 мкмоль/л). Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчаних шляхів. Вагітність або планування вагітності. **Сумісне застосування лікарського засобу Оліметек плюс і препаратів, що містять аліскірен.** Протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %).

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

Склад: діючі речовини: оліметартану мадоксоміл; амлодіпину бесилат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оліметартану мадоксомілу 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг; або оліметартану мадоксомілу 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Серцево-судинна система. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбінації опокаторів рецепторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B02. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. Севікар показаний пацієнтам, у яких монотерапія оліметартану мадоксомілом або амлодіпіним не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дігідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин. Вагітність та планування вагітності. Тяжка печінкова недостатність та непрохідність жовчаних шляхів. Одночасне застосування препаратів Севікар та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). Через наявність у складі амлодіпину препарат Севікар також протипоказаний пацієнтам, у яких: тяжка артеріальна гіпотензія; шок (включаючи кардіогенний шок); порушення відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, при стенозі аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза препарату Севікар — 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Севікар, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %) та запаморочення (4,5 %).

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

ZENTIVA

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

Олмесартану медоксоміл — ефективний сартан з унікальними додатковими ефектами: огляд доказової бази

Резюме. Доведено, що погано контрольована артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, ниркової недостатності й зростання смертності. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) є одним з п'яти класів препаратів для лікування АГ, що довели свою ефективність і безпеку, а крім того, дають додаткові органопротективні ефекти. Серед інших БРА олмесартану медоксоміл (ОЛМ) має унікальні особливості будови молекули й забезпечує додаткові ефекти. Більш виражена антигіпертензивна активність ОЛМ, стабільність антигіпертензивного ефекту протягом доби, плейотропні ефекти і добрий профіль переносимості як порівняно з представниками інших класів препаратів для лікування АГ, так і порівняно з іншими БРА доведені під час численних клінічних досліджень. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 р., фіксовані подвійні (Олметек Плюс, Севікар) і потрійна (Севікар НСТ) комбінації на основі ОЛМ показані більшості пацієнтів з АГ, що пояснюється кращою довгостроковою прихильністю до терапії і збільшенням частоти нормалізації артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; ренін-ангіотензин-альдостеронова система; блокатори рецепторів ангіотензину II; діуретики

Вступ

На сьогодні прийнято вважати, що рівень захворюваності й смертності, що пов'язані з кардіоваскулярним ризиком, значною мірою залежить від підвищення артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла, рівня глюкози й холестерину. Ці фактори ризику є одними з основних причин понад 60 % загальної смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ), хронічної хвороби нирок (ХХН) і цукрового діабету (ЦД). При цьому погано контрольована артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, інсульту, ниркової недостатності й зростання смертності [4, 31]. У віці 40–70 років при збільшенні рівня АТ понад 115/75 мм рт.ст. на 20/10 мм рт.ст. ризик ССЗ подвоюється [14]. Зниження систолічного артеріального тиску (САТ) на 10 мм рт.ст. зменшує ризик основних ССЗ на 20 %, ішемічної хвороби серця (ІХС) — на 17 %, інсульту — на 27 %, серцевої недостатності (СН) — на 28 %

і смертності від усіх причин — на 13 %. Зниження діастолічного АТ (ДАТ) до нормального рівня асоціюється з більш низьким ризиком повторного інсульту ($p = 0,026$) і смертності від усіх причин ($p = 0,009$) [27, 29].

У європейських рекомендаціях 2018 року для нормалізації і подальшого підтримання цільового рівня АТ як терапію першої лінії рекомендовано 5 основних класів антигіпертензивних препаратів (АГП): інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), бета-адреноблокатори (ББ), блокатори кальцієвих каналів (БКК) і діуретики (тіазидні й тіазидоподібні) [62]. Дані групи препаратів довели свою ефективність і безпеку в пацієнтів з АГ, однак існують стани, при яких той чи інший клас є пріоритетним.

Вибір на користь того чи іншого класу препаратів робиться для кожного конкретного пацієнта

з урахуванням ознак ураження органів-мішеней, характеру коморбідної патології. З огляду на еквівалентні антигіпертензивні властивості класи препаратів схожі за впливом на загальний ризик ССЗ, але можна відзначити деяке розходження в зниженні специфічних ризиків: діуретики зменшують ризик розвитку СН; БКК запобігають ризику розвитку інсульту й смерті від всіх причин, але поступаються в профілактиці ІХС; ББ менш ефективні для захисту від інсульту; БРА більш ефективні в лікуванні й профілактиці як СН, так і ХХН [45, 56].

Клас БРА — один з останніх класів АГП з достатньою доведеною базою і позитивним впливом на кінцеві клінічні точки, достатнім рівнем зниження й контролю артеріального тиску, з високим профілем безпеки й доброю переносимістю (порівняно з плацебо), що обумовлює найбільш високу прихильність до терапії і дозволяє призначати дану групу препаратів пацієнтам різних вікових категорій. Дійсно, призначення БРА асоціюється з достовірним зниженням стадії СН (–10 %), ризику розвитку інсульту (–9 %) і основних серцево-судинних подій — сукупності інсульту, ІХС, СН (–9 %) [13, 57]. Блокатори рецепторів ангіотензину II мають додаткові органопротективні властивості, що роблять їх особливо ефективними при ремоделюванні лівого шлуночка (ЛШ) при його гіпертрофії на тлі АГ і після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), здатні зменшувати вираженість мікроальбумінурії (МАУ), протеїнурії, порушень вуглеводного обміну, прогресування хронічної СН [15, 31]. Ці властивості особливо важливі для лікування пацієнтів з гіпертонічною і діабетичною нефропатією, оскільки зв'язок між АТ і прогресуванням ХХН із розвитком ниркової недостатності є прямолінійним [47].

Олмесартану медоксоміл — ефективний сартан з унікальними додатковими ефектами

Олмесартану медоксоміл (ОЛМ) є сьомим блокаторм рецепторів ангіотензину II, схваленим Управлінням з контролю за продуктами і лікарськими препаратами (FDA) для лікування АГ. БРА відзначаються загальноновизнаною антигіпертензивною активністю, і хоча вони мають багато спільних рис, ОЛМ має унікальні особливості будови молекули й дає додаткові ефекти. Як відомо, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) — це важливий гуморальний регулятор серцево-судинної системи. Ключовим ферментом РААС є ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), що забезпечує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II (рис. 1). Ангіотензин II є первинним ефекторним пептидом РААС, який, активуючи рецептор ангіотензину 1 (AT1), призводить до гострої вазоконстрикції і збільшення затримки натрію, об'єму рідини, секреції альдостерону й підвищення симпатичної активності, тоді як активація рецептора ангіотензину 2 (AT2) дає протилежні ефекти [8].

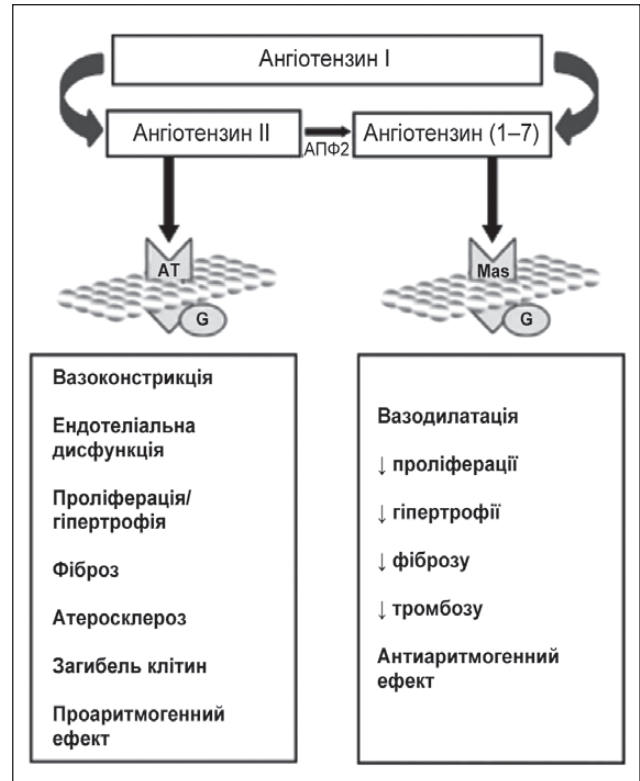


Рисунок 1

Дисрегуляція РААС значною мірою сприяє дезадаптивному ремоделюванню серця, гіпертрофії серця, апоптозу, фіброзу й ендотеліальній дисфункції, що призводять до термінальної стадії СН [21]. Відкриття у 2000 році ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) дозволило встановити, що РААС включає дві контррегуляторні підсистеми: АПФ/ангіотензин II і АПФ2/ангіотензин (1–7), а їх баланс — основний механізм підтримання серцево-судинного гомеостазу. АПФ2 — гомолог АПФ, що бере активну участь у перетворенні вазоактивного ангіотензину II в ангіотензин (1–7) шляхом зв'язування з G-білком рецептора (Mas), забезпечуючи тим самим контррегуляторну відповідь на нейрогормональну активацію [9].

Експериментально встановлено, що ОЛМ конкурентно інгібує зв'язування ангіотензину II зі специфічним рецептором AT1 з високим ступенем селективності і з більшою афінністю, ніж більшість інших БРА, не впливаючи на рецептори AT2 [19, 37]. Так, зв'язок олмесартану з рецептором AT1 у бичачій тканині в 12 500 разів вище, ніж з рецептором AT2 [42]. Дослідження *in vitro* продемонстрували виражену здатність ОЛМ до пригнічення опосередкованої ангіотензином II вазоконстрикції в аорті свині: фармакологічна активність ОЛМ була вище в 1,2 раза від активності кандесартану, в 4,2 раза — від активності валсартану, у 30,7 раза — від активності ірбесартану і в 203 рази — від активності лозартану [26]. При цьому слід підкреслити, що ефект ОЛМ є дозозалежним. Також важливо відзначити, що в пре-

парованих тканинах антагоністичний ефект ОЛМ щодо взаємодії ангіотензину II з AT1-рецепторами зростає зі збільшенням часу експозиції препарату в тканинах і триває принаймні протягом 90 хв після його виведення [33].

Цю здатність можна пояснити унікальним механізмом зв'язування з AT1-рецепторами ангіотензину II. Молекула ОЛМ, на відміну від інших сартанів, містить дві фенольні групи: OH- і α -COOH-групу [2, 36]. За допомогою так званого домену подвійного ланцюга (double chain domain) препарат здійснює контакт з двома сайтами специфічного рецептора, забезпечуючи стійкий гіпотензивний ефект. Решта представників класу БРА зазвичай зв'язуються виключно лише з доменом рецептора, що містить OH-групу. Цей механізм блокади рецептора ангіотензину II дозволяє ОЛМ реалізовувати більш пролонгований інгібуючий ефект, що вигідно відрізняє даний препарат від інших представників цього класу лікарських засобів [36].

ОЛМ має ще одну унікальну відмінність від інших БРА. Вважається, що сартани підвищують рівень плазматичного ангіотензину II, впливаючи на активність реніну, через відсутність негативного зворотного зв'язку. Блокуючи взаємодію ангіотензину II з його рецептором AT1, олмесартан дозозалежно пригнічує пресорні реакції, викликані ангіотензином II, в ізольованій тканині аорти морських свинок на внутрішньовенно введений ангіотензин II у нормотензивних щурів [3, 37].

Доведено, що одноразова доза ОЛМ 5–40 мг приводила до сталого збільшення рівня активності реніну в амбулаторній плазмі протягом 24 годин і зменшувала середні показники 24-годинної екскреції альдостерону із сечею у здорових добровольців, які були обмежені у вживанні натрію. Рівень збільшення активності реніну в плазмі був пропорційний ступеню зниження AT [25].

До 2001 року не було відомо, яким чином тривале застосування ОЛМ у хворих АГ призводило до зниження рівня плазматичного ангіотензину II [24]. Групою дослідників було показано, що ОЛМ, крім здатності блокувати рецептори ангіотензину II, підвищує експресію АПФ2 і тим самим збільшує рівень кардіального окису азоту й ендогенного ангіотензину (1–7), який є прямим конкурентом ангіотензину II і дає прямий вазодилатаційний ефект, що призводить до значного зниження артеріального тиску, а також обумовлює антипроліферативну дію і кардіопротекторні ефекти за рахунок зменшення рівня маркерів запалення, зворотного розвитку ремоделювання міокарда й судин, уповільнення прогресування і регресії атеросклерозу в різних категоріях пацієнтів, у тому числі із ЦД 2-го типу [7, 16].

Ця нова концепція дуже важлива для вивчення плейотропного механізму ОЛМ при ССЗ, що чинить захисну дію на органи-мішені, включно з ренопротекцією і антиатеросклеротичною активністю [60].

Фармакологічні властивості олмесартану медоксомілу

ОЛМ є проліками, що швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту після перорального прийому і за допомогою естераз швидко і повністю метаболізуються до фармакологічно активного метаболіту — олмесартану [11, 34]. Абсолютна біодоступність ОЛМ після однократного перорального прийому 20 мг у здорових добровольців становить 26 %, а пікові рівні концентрації в плазмі крові досягаються в середньому приблизно через 2 години (1,7–2,5 год). Концентрація олмесартану в плазмі досягає стабільного стану приблизно після 5 днів прийому ОЛМ один раз на день; середнє значення максимальної концентрації (C_{max}) на 10-й день у здорових добровольців, які отримували 20 мг/день, становить 0,51 мг/мл [48].

На всмоктування ОЛМ їжа не чинить істотного впливу [11]. Олмесартан тісно пов'язаний з білками плазми (99,7 %) і має невисокий обсяг розподілу. Середній об'єм розподілу одноразової внутрішньовенної дози ОЛМ (еквівалент 20 мг ОЛМ) для здорових добровольців становить 15–25 л, у той час як середній об'єм розподілу після пероральної дози 20 мг ОЛМ становить 35 л [48].

Після абсорбції олмесартан надалі не метаболізується й виводиться в основному з калом через жовчовивідні шляхи, елімінація одноразової міченої дози 20 мг ОЛМ через гепатобіліарну систему в здорових добровольців становить у середньому 77 % дози [32]. Решта 13 % дози виводиться із сечею, більша кількість — у перші 12 годин [79]. Загальний плазматичний кліренс становив 1,31 л/год після перорального прийому ОЛМ і внутрішньовенного введення олмесартану [48]. Нирковий кліренс після перорального введення явно не залежить від дози і коливається від 0,42 до 0,92 л/год. Середній період напіввиведення олмесартану варіює від 11,8 до 14,7 год після одноразового введення ОЛМ у дозі 10–320 мг/мл у здорових добровольців, що дозволяє приймати препарат один раз на день [32, 48].

Середнє значення максимальної концентрації олмесартану в літніх пацієнтів збільшується на 14 %, проте це збільшення не вважається клінічно значущим і, отже, не вимагає корекції дози в даній категорії пацієнтів [6, 11].

При зниженні швидкості клубочкової фільтрації середнє значення величини площі під кривою «концентрація — час» (AUC) олмесартану було підвищене порівняно з таким у здорових добровольців [6]. Отже, ОЛМ 20 мг/день є максимальною рекомендованою дозою в пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю, а пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю прийом препарату не рекомендується [11]. Олмесартан не метаболізується через систему цитохрому Р-450 (СYP), тому не має клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій з іншими препаратами (включно з варфарином, дигоксином, антацидами) [11].

Олмесартан: антигіпертензивна ефективність порівняно з іншими АГП

У численних великих рандомізованих багаточентрових клінічних дослідженнях ОЛМ зарекомендував себе як високоефективний препарат для лікування як помірної, так і тяжкої АГ. ОЛМ показав досить добру переносимість і безпеку, він не викликає гіпотензії першої дози й ортостатичної гіпотензії, відсутній феномен відміни при припиненні прийому препарату. Початкова стартова доза препарату — 10 мг/добу. Оскільки гіпотензивна дія ОЛМ дозозалежна, його призначають у дозах 10–40 мг/добу [55]. Метааналіз семи рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень тривалістю до 12 тижнів підтвердив дозозалежний антигіпертензивний ефект ОЛМ (діапазон доз 2,5–80 мг/день), у ньому оцінювали рівень зниження ДАТ і САТ на основі аналізу періоду напіввиведення ($n = 2693$ або $n = 3055$), причому всі дози були значно більш ефективними, ніж плацебо [24]. Ефект зниження рівня артеріального тиску спостерігався починаючи з 1-го тижня лікування ОЛМ і був максимальним вже через 2 тижні з оптимальними перевагами, які спостерігаються при дозах понад 5 мг/день (а саме 10, 20 і 40 мг/день; $p < 0,05$; статистичний аналіз відсутній для даних 80 мг/день) [35, 41]. При цьому число пацієнтів, які досягли цільового значення ДАТ (< 90 мм рт.ст.) і САТ (< 140 мм рт.ст.), після 8 тижнів лікування на дозі 40 мг становило 62 і 49 % відповідно порівняно з 28 і 20 % відповідно в групі плацебо [43].

У дослідженні Oparil et al. гіпотензивний ефект ОЛМ (доза 20 мг) порівнювали з ефектами інших сартанів в еквівалентних дозах: лозартану (50 мг), валсартану (80 мг) та ірбесартану (150 мг). У дослідженні взяли участь 588 пацієнтів з ДАТ 100–115 мм рт.ст. і денним ДАТ при амбулаторному моніторингуванні > 90 мм рт.ст. і < 120 мм рт.ст. [41]. Через 8 тижнів терапії ОЛМ на 11,5 мм рт.ст. знизив офісний ДАТ, у той час як у групі лозартану, валсартану й ірбесартану зменшення ДАТ становило 8,2; 7,9 і 8,9 мм рт.ст. відповідно. Зниження рівня САТ у групі ОЛМ також було більш значним порівняно з іншими сартанами (11,3 мм рт.ст. проти 9,5; 8,4 і 11 мм рт.ст. відповідно). Число пацієнтів, які відповіли на терапію ОЛМ (70 %), було також значно вищим порівняно з іншими препаратами: 63 % відповіли на ірбесартан, 56 % — на валсартан, 56 % — на лозартан і 53 % — на кандесартан. Аналогічні зміни спостерігали й при добовому моніторингуванні артеріального тиску. Середньодобовий САТ при використанні ОЛМ через 8 тижнів лікування знизився на 12,5 мм рт.ст. При терапії іншими препаратами динаміка САТ була не такою вираженою: для лозартану — 9 мм рт.ст., валсартану — 8,1 мм рт.ст., ірбесартану — 11,3 мм рт.ст. Автори зробили висновки, що ОЛМ у стартовій дозі більш ефективно знижує артеріальний тиск порівняно зі стартовими дозами інших представників класу БРА [49].

У раніше виконаних плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях було показано, що антигіпертензивна ефективність монотерапії як у стартовій (20 мг/добу), так і в максимальній дозі (40 мг/добу) ОЛМ не поступається такій при лікуванні іншими антигіпертензивними засобами. У метааналізі Fabia et al., який включив 27 плацебо-контрольованих досліджень, оцінювали гіпотензивний ефект низьких і високих доз сартанів та інших АГП у пацієнтів з АГ за допомогою добового моніторингування АТ у добовій дозі: лозартан — 50–100 мг, валсартан — 80–160 мг, ірбесартан — 150–300 мг, кандесартан — 8–16 мг, телмісартан — 40–80 мг, епросартан — 600–900 мг, ОЛМ — 20–40 мг, амлодипін (АМЛ) — 5–10 мг, еналаприл — 20–40 мг, гідрохлортиазид — 25–50 мг [14]. ОЛМ порівняно з іншими сартанами (лозартан, валсартан, ірбесартан, телмісартан, кандесартан і епросартан) у зазначених дозах мав найбільш виражений гіпотензивний вплив на величину офісного АТ, цілодобового, нічного АТ і АТ за останні 4–6 год ранкового вимірювання. Порівняно з іншими БРА ОЛМ виявляв ефективність у зниженні 24-годинного САТ ($p = 0,03$) і ДАТ ($p = 0,002$), денного АТ зі значною різницею лише для ДАТ ($p = 0,04$), нічного САТ ($p = 0,008$) і ДАТ ($p = 0,002$) і САТ ($p = 0,02$) і ДАТ ($p = 0,04$) протягом останніх 4 годин інтервалу дозування. Отже, ОЛМ дає додаткові переваги щодо контролю АТ порівняно з іншими БРА, оскільки дозволяє досить ефективно знижувати артеріальний тиск протягом 24 год [14, 52].

У 2013 році Minatoguchi et al. опублікували дані дослідження DOHSAM. Це рандомізований незасліплений протокол порівняння гіпотензивного ефекту кандесартану, валсартану, лозартану, телмісартану й ОЛМ у хворих з АГ [35]. Додатково ефект кандесартану порівнювався з АМЛ. Дослідження тривало 12 місяців, особлива увага приділялася рівню ранкового АТ перед прийомом чергової дози. Єдиним антагоністом рецепторів ангіотензину, перед яким кандесартан не показав переваг, був ОЛМ. У групах інших препаратів, включно з АМЛ, не вдавалося домогтися повноцінної 24-годинної нормалізації артеріального тиску. При порівнянні ОЛМ з телмісартаном Ageo et al. було виявлено суттєве зниження індексу НОМА-IR і рівня високочутливого С-реактивного білка (СРБ) в групі ОЛМ серед пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу. Другий препарат не мав істотного впливу на ці показники. Це дослідження підтверджує більш ранні дані Nakayama et al., які виявили, що ОЛМ у пацієнтів з АГ і ЦД дає більш виражений гіпотензивний і протизапальний ефекти порівняно з телмісартаном. Це важливо ще й тому, що доза ОЛМ була у 2 рази нижче, ніж телмісартану, і в 4 рази нижче, ніж валсартану (20, 40 і 80 мг відповідно), що, безумовно, вплинуло на меншу частоту побічних реакцій [35].

У дослідженні CHAOS, яке включало 60 амбулаторних клінічно стабільних пацієнтів з АГ після кардіохірургічного втручання, порівнювали ефектив-

ність ОЛМ з азилсартаном [50]. Однією з основних кінцевих точок було визначення рівня активності реніну в плазмі, ангіотензину II і альдостерону. Якщо протягом року цільовий рівень АТ (140/90 мм рт.ст.) не був досягнутий, до терапії додавали БКК. Так, у групі ОЛМ призначення останнього було потрібно 4 хворим, у групі азилсартану — 12 пацієнтам, що достовірно більше, ніж у групі ОЛМ ($p < 0,03$). Через 1 рік лікування індекс маси міокарда ЛШ у групі ОЛМ був вірогідно нижче ($p < 0,0001$), ніж у групі азилсартану. Цікавим є факт вірогідного зниження альдостерону ($p < 0,011$) і ангіотензину II ($p < 0,028$) в групі ОЛМ порівняно з такими в групі азилсартану. Автори дослідження зробили висновок, що така перевага обумовлена впливом ОЛМ на АПФ2, що збільшує утворення кардіального окислу азоту і ендogenous ангіотензину (1–7) унаслідок підвищеної експресії АПФ2. На основі отриманих даних автори зробили висновок, що ОЛМ знижує рівень ангіотензину II і альдостерону ефективніше, ніж азилсартан, забезпечуючи більш стабільний гіпотензивний ефект, а також викликає більш виражений регрес гіпертрофії ЛШ [50].

Плейотропні ефекти олмесартану медоксомілу

У низці клінічних досліджень були вивчені плейотропні ефекти ОЛМ. У проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні OLIVUS оцінювали вплив ОЛМ на регрес розвитку атеросклеротичних бляшок у пацієнтів зі стабільною формою стенокардії напруги ($n = 247$), яким після проведення черезшкірного коронарного втручання проводили внутрішньосудинне ультразвукове дослідження коронарних артерій (IVUS), з гемодинамічно незначущим атеросклерозом (стеноз $< 50\%$) [22]. За допомогою IVUS на початку й через 14 місяців спостереження оцінювали рівень просвіту коронарних судин, визначали відсоток обсягу атероми (PAV), зміни відсотка загального обсягу атероми (TAV).

До основного лікування, яке включало комбінацію ББ, БКК, діуретиків, нітратів, засобів контролю глікемії і/або статинів, пацієнтам додавали від 10 до 40 мг ОЛМ або плацебо. Групи були порівнянні за характеристиками пацієнтів і рівнем артеріального тиску, а також між контрольною групою ($n = 65$) і групою ОЛМ ($n = 70$) не було виявлено відмінностей в кінцевих точках — серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або нефатальний інсульт, коронарна реваскуляризація, частота госпіталізації з приводу застійної СН або погіршення функції нирок.

Додатково в дослідженні вивчався вплив ОЛМ на рівень біомаркерів атеросклерозу й взаємозв'язок між змінами їх рівня і ступенем прогресування атеросклеротичної бляшки. Зміна рівня високочутливого СРБ (мг/л) і адипонектину (мкг/мл) була достовірно більше в групі ОЛМ порівняно з групою

контролю (різниця між групами: 0,5 і $-0,7$; 95% довірчий інтервал: від 0,2 до $-0,8$ і від $-1,3$ до $-0,1$; $p = 0,001$ і 0,02 відповідно). Через 14 місяців активної терапії IVUS показав значне зниження TAV і значне відсоткове покращання PAV у пацієнтів, які приймали ОЛМ (5,4 % проти 0,6 % для TAV і 3,1 % проти $-0,7\%$ для PAV для плацебо проти групи ОЛМ відповідно, $p < 0,05$). Множинний регресійний аналіз показав, що початкові зміни загального об'єму атероми й відсоткового об'єму атероми мали статистично достовірний зв'язок з номінальною зміною СРБ у групі ОЛМ, що не спостерігалось в контрольній групі. ОЛМ знижував рівень високочутливого СРБ у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги, що корелювало зі зміною атеросклеротичної бляшки коронарної артерії (від 3 до $-0,1$; $p = 0,001$ і $p = 0,02$ відповідно). Дослідження OLIVUS продемонструвало, що ОЛМ уповільнює прогресування коронарного атеросклерозу в пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги незалежно від ступеня зниження АТ [22].

Вплив олмесартану медоксомілу на ендотеліальну дисфункцію, окиснювальний стрес і запалення

ОЛМ поряд з антигіпертензивним ефектом позитивно впливає на процеси атеросклерозу і рівень серцево-судинного ризику (ССР) у пацієнтів з АГ і атеросклерозом. У дослідженні EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) протягом 12 тижнів оцінювали вплив 20 мг ОЛМ на маркери запалення в пацієнтів з АГ порівняно з плацебо [18]. Через 6 тижнів лікування ОЛМ знижував рівень СРБ на 15 % ($p < 0,05$), фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) — на 8,9 % ($p < 0,02$), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) — на 14 % ($p < 0,05$), у групі плацебо достовірні зміни цих показників були відсутні. Через 6 тижнів усім пацієнтам додавали правастатин 20 мг/добу. У кінці дослідження комбінація ОЛМ + правастатин ще більше знижувала показники судинного запалення: СРБ — на 21,1 % ($p < 0,01$), ФНП- α — на 13,6 % ($p < 0,01$), ІЛ-6 — на 18 % ($p < 0,01$).

У 2010 році Lorenzen et al. виявив білок остеопонтин — плейотропний цитокін, якому надають ключове значення в прогресуванні атеросклерозу при АГ. На початку дослідження EUTOPIA рівень остеопонтину у хворих був 32,85 нг/мл, тоді як у здорових осіб групи контролю — 23,82 нг/мл ($p = 0,027$). На тлі ізольованого прийому правастатину динаміка була відсутня — його прийом приводив тільки до істотного зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності як у групі ОЛМ, так і в групі плацебо. Монотерапія ОЛМ і подвійна терапія з правастатином достовірно знижували рівень циркулюючого в сироватці остеопонтину порівняно з групою плацебо ($p < 0,001$). Рівень цього білка, крім того, позитивно корелював з маркерами клітинного запалення VCAM-1 (Vascular Cell Adhe-

sion Molecule 1) ($r = 0,27$), ICAM-1 (Intercellular Cell Adhesion Molecule 1) ($r = 0,18$), IL-6 ($r = 0,35$) і високочутливим СРБ ($r = 0,22$). Це дослідження підтвердило плейотропні ефекти ОЛМ [18].

Вплив олмесартану медоксомілу на периферичний атеросклероз

У рандомізованому клінічному дослідженні VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) було вивчено вплив ОЛМ (20–40 мг/добу) на процеси ремоделювання артерій нижніх кінцівок малого діаметра в пацієнтів (61 % чоловіків; вік від 38 до 67 років) з м'якою АГ ($n = 100$) порівняно з атенололом (50–100 мг/добу) [53]. У кінці дослідження, що тривало 12 місяців, терапія ОЛМ, на відміну від атенололу, привела до достовірного зниження відношення товщини судинної стінки до діаметра просвіту судини, що вказувало на зворотний розвиток гіпертрофії судинної стінки, пов'язаної з АГ.

Ці дані свідчать про ангіопротективні ефекти ОЛМ. Причому ці ефекти не залежали від антигіпертензивної дії, оскільки ступінь зниження артеріального тиску в обох препаратах виявився однаковим [53].

В іншому дослідженні MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) вивчалася динаміка показників атеросклеротичного ураження артерій — товщини комплексу інтима/медіа (ТКІМ) і обсягу атеросклеротичних бляшок у 165 пацієнтів (середній вік пацієнтів 62,3 року в групі ОЛМ і 62,1 року в групі атенололу) з АГ (САТ/ДАТ — 140–180/90–105 мм рт.ст.) на тлі терапії ОЛМ або атенололом протягом 2 років [54]. За даними 3D-ультразвукового дослідження вивчали зміни ТКІМ судинної стінки й об'єму атеросклеротичних бляшок на тлі прийому 20–40 мг ОЛМ порівняно з атенололом у дозі 50–100 мг через 28, 52 і 104 тижні безперервної терапії. ОЛМ достовірно зменшував показники ТКІМ сонних артерій, що підтверджувало вазопротекторний ефект цього препарату. ТКІМ і АТ зменшувалися однаково на тлі прийому ОЛМ і атенололу, але тільки при прийомі ОЛМ, а не атенололу спостерігалася зменшення на 11,5 мкл об'єму великих атеросклеротичних бляшок. За результатами аналізу холестерину терапія ОЛМ асоціювалася з більш вираженим зменшенням об'єму атеросклеротичних бляшок сонних артерій порівняно з атенололом незалежно від антигіпертензивного ефекту препаратів [54].

Нефропротекторний ефект олмесартану медоксомілу

Запобігання розвитку мікроальбумінурії було продемонстровано у великому дослідженні ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention). У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 4449 пацієнтів із ЦД 2-го типу [20]. Основна мета дослідження — вивчення

ефективності ОЛМ (40 мг/добу) для уповільнення або запобігання розвитку мікроальбумінурії протягом 3,2 року. Хворі рандомізовані на дві групи: в основній групі до базового лікування пацієнтів додавали ОЛМ (40 мг/добу), а в контрольній групі — плацебо. При цьому в контрольній групі як антигіпертензивну терапію застосовували всі класи препаратів, крім ІАПФ і БРА. В обох групах для досягнення цільових рівнів АТ ($< 130/80$ мм рт.ст.) могли додаватися будь-які АГП (крім ІАПФ і БРА). У дослідженні брали участь пацієнти як з АГ, так і без АГ.

Головний результат дослідження полягав у тому, що в групі ОЛМ частота виникнення МАУ була істотно нижче, ніж у групі хворих, які перебували на традиційній терапії. Ця різниця була вираженою (23 %) і достовірною (коефіцієнт імовірності виникнення мікроальбумінурії 0,77; 95% довірчий інтервал від 0,63 до 0,94; $p = 0,01$), а також була показана ефективність ОЛМ в уповільненні прогресування ниркової патології і збільшенні часу виникнення МАУ порівняно з плацебо в середньому на 146 днів [20].

Трохи менше пацієнтів у групі ОЛМ, ніж у групі плацебо, мали нефатальні серцево-судинні події — 81 з 2232 пацієнтів (3,6 %) порівняно з 91 з 2215 пацієнтів (4,1 %, $p = 0,37$), але було більше смертельних випадків від серцево-судинних подій — 15 пацієнтів (0,7 %) порівняно з 3 пацієнтами (0,1 %, $p = 0,01$). Ця різниця частково пояснюється великою кількістю пацієнтів з ІХС у групі ОЛМ, ніж у групі плацебо (11 з 564 пацієнтів [2,0 %] проти 1 з 540 [0,2 %], $p = 0,02$ відповідно). Отже, дослідження ROADMAP довело ефективність ОЛМ у запобіганні виникненню МАУ. Це було перше дослідження, у якому продемонстровано ранній нефропротекторний ефект БРА [20].

Комбінації олмесартану медоксомілу з іншими гіпотензивними препаратами

У більшості пацієнтів з АГ для контролю артеріального тиску необхідне призначення двох і більше антигіпертензивних засобів. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2018 р., монотерапія можлива тільки в пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня (САД < 150 мм рт.ст.), дуже літніх (≥ 80 років) або в пацієнтів зі старечою астеноїєю. Терапія інших груп пацієнтів повинна починатися з подвійної комбінації АГП в одній таблетці, що пояснюється кращою довгостроковою прихильністю до терапії і збільшенням частоти нормалізації артеріального тиску [62]. Важливим аргументом щодо вибору комбінації препаратів є багатофакторність патофізіологічних ланок розвитку АГ. Серед осіб з гіпертонією лише в невеликого числа виявляється тільки АГ, у більшості ж часто виявляються й інші чинники ССР, що впливає на вибір раціональної комбінації препаратів у даної категорії хворих.

У свою чергу, комбінації препаратів мають важливі переваги: вплив на різні патогенетичні ланки формування й прогресування АГ, що сприяє досягненню цільового рівня артеріального тиску; нівелювання несприятливих ефектів кожного препарату; можливість застосування більш низьких доз обох груп лікарських препаратів, що забезпечує зменшення кількості побічних ефектів; забезпечення більш ефективної органопротекції; зниження загального ССР [10, 62].

Для стартової гіпотензивної терапії рекомендованими комбінаціями залишаються поєднання блокаторів РААС (іАПФ або БРА) з діуретиками або БКК, переважно в одній таблетці (АІ). При цьому в низці рандомізованих клінічних досліджень (РКД) доведено перевагу саме фіксованих комбінацій АГП, метою яких є спростити терапію, зберегти її ефективність і підвищити комплаєнс пацієнтів [12, 59].

Діуретики є одним з провідних класів препаратів антигіпертензивної терапії, а їх ефективність щодо запобігання всім видам ССЗ, особливо щодо профілактики СН і причин смерті, підтверджена численними рандомізованими клінічними дослідженнями й метааналізами [12, 56]. У клінічній практиці при АГ широке застосування отримали тіазидні і тіазидоподібні діуретики, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями, механізмом, силою і тривалістю дії. Єдиними їх спільними загальними рисами є сульфгідрильна група в молекулах, а також їх загальний механізм і сечогінна дія. Саме в результаті застосування діуретиків під час РКД були отримані перші докази на користь необхідності постійного контролю артеріального тиску і можливості ефективного зниження ССР [63]. У даний час існує декілька тіазидних діуретиків, але гідрохлортіазид (ГХТЗ) продовжує залишатися найбільш популярним тіазидом, що використовується для лікування високого артеріального тиску. І це — незважаючи на кілька клінічних досліджень, у яких було задокументовано переваги хлорталідону щодо лікування АГ [12, 17].

Хоча вважають, що тіазидоподібні діуретики мають значні переваги перед тіазидами, у нещодавно закінченому крупномасштабному ретроспективному дослідженні, у якому порівнювали ефективність і безпеку хлорталідону і ГХТЗ як препаратів першої лінії для лікування АГ у 730 225 пацієнтів, G. Hipsak et al. показали, що ГХТЗ був таким же ефективним, як і хлорталідон, у запобіганні таким серцево-судинним ускладненням, як гострий ІМ, госпіталізація з приводу СН, ішемічний або геморагічний інсульт, а також комбінований результат ССЗ із перших 3 кінцевих точок і раптова серцева смерть. При цьому для хлорталідону спостерігався значно гірший профіль безпеки, тому що такі побічні явища, як нові випадки ЦД, гіпокаліємії, подагри і ХХН, зустрічалися достовірно рідше в групі, що одержувала ГХТЗ [23].

Основним фактором, що обґрунтовує дані переваги ГХТЗ перед хлорталідоном, є відмінність у фармакокінетиці. Період напіввиведення хлорталідону варіює від 40 до 72 год, у той час як для ГХТЗ цей показник становить 6–15 год. У популяціях пацієнтів з порушеннями ниркової функції уникнення призначення препаратів з тривалим періодом напіввиведення допомагає зменшити ймовірність побічних ефектів. Більш короткий період напіввиведення ГХТЗ потенційно міг би розглядатися як недолік відносно 24-годинного контролю артеріального тиску. Проте доведено, що комбінована терапія ОЛМ/ГХТЗ забезпечує підтримання антигіпертензивного ефекту протягом усього 24-годинного міждозового інтервалу в різних підгрупах пацієнтів [38, 51].

За даними ще одного метааналізу плацебо-контрольованих досліджень з використанням тіазидів, хлорталідону й індапаміду, ефективність ГХТЗ щодо серцево-судинних кінцевих точок була такою ж, як і тіазидоподібних діуретиків [46, 56]. Що ж стосується гіпотензивного ефекту, то як ГХТЗ, так і хлорталідон виявилися досить ефективними [30]. У вигляді монотерапії або в комбінації з калійзберігаючими препаратами ГХТЗ використовувався в РКД як антигіпертензивний засіб і також продемонстрував добру ефективність [44].

Гідрохлортіазид також широко застосовується в комбінації з іншими АГП [58]. ГХТЗ активує РААС, що обумовлює користь його спільного призначення з БРА й інгібіторами АПФ. Антигіпертензивна відповідь ГХТЗ відрізняється варіабельністю й закономірністю: чим вище вихідний рівень АТ, тим більше його зниження. Хоча в деяких пацієнтів препарат може бути ефективним у добовій дозі 12,5 мг, у складі комбінованої антигіпертензивної терапії активно використовується доза 25 мг [44].

У даний час для тривалої терапії виправдане використання лише низьких доз тіазидних діуретиків. У низьких дозах ГХТЗ є метаболічно нейтральним препаратом, тому не викликає суттєвих порушень вуглеводного й ліпідного обміну, значного підйому рівня сечової кислоти [39]. Другим варіантом зниження ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні ГХТЗ може бути його використання разом з ІАПФ або БРА. Інтерес становить фіксована комбінація ГХТЗ у поєднанні з потужним і високоефективним БРА тривалої дії ОЛМ. У численних РКД із застосуванням цієї комбінації була переконливо доведена, з одного боку, можливість зниження ризику гіпокаліємії, а з іншого — посилення ефективності діуретиків у даній комбінації [1].

Посилення гіпотензивного ефекту фіксованої комбінації ОЛМ/ГХТЗ порівняно з монотерапією низькими дозами оцінили в дослідженні OLMEST, у якому вивчалася ефективність і переносимість олмесартану в пацієнтів з м'якою і помірною АГ як у монотерапії, так і в комбінації з ГХТЗ, якщо це було необхідно для досягнення

цільових рівнів АТ [5]. Усі комбінації ОЛМ/ГХТЗ давали більше зниження артеріального тиску, ніж їх окремі компоненти, і добре переносилися пацієнтами.

В іншому дослідженні BENIFICIARY проводили оцінку ефективності добового амбулаторного АТ у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу при посиленні монотерапії ОЛМ (20–40 мг) комбінацією ОЛМ/ГХТЗ (40/12,5 і 40/25 мг) для досягнення цільового рівня АД $\leq 120/70$ мм рт.ст. Грунтуючись на цих результатах, розробили алгоритм лікування з використанням ОЛМ/ГХТЗ у 12-тижневому відкритому багатоцентровому дослідженні BeniSILVER; він виявився ефективним і досить безпечним у забезпеченні 24-годинного контролю артеріального тиску в літніх людей старше від 65 років з АГ [3, 28].

Отже, призначення фіксованої комбінації ОЛМ з ГХТЗ у низьких дозах (12,5–25 мг) у пацієнтів з АГ, що представлена на фармакологічному ринку препаратом Олметек плюс, забезпечує додатковий добрий контроль АГ протягом доби при сприятливій його переносимості в різних групах пацієнтів. Препарат Олметек плюс використовується для стартової терапії АГ при неефективності інших комбінацій або монотерапії.

Другий крок лікування АГ — потрібна комбінація в одній таблетці

Подвійна комбінація антигіпертензивних препаратів, згідно з результатами клінічних досліджень, може дозволити досягти контролю АТ приблизно у двох третин пацієнтів [31]. Пацієнтам, які не досягають адекватного зниження артеріального тиску на фоні подвійної комбінації або не досягають цільових цифр АТ на інших потрібних комбінаціях, пацієнтам високого й дуже високого ризику з початково високими значеннями АТ, коморбідним пацієнтам з низькими цільовими значеннями АТ (при ураженні нирок, ЦД) показане посилення терапії з призначенням трьох антигіпертензивних препаратів. За даними клінічних досліджень, потрібна комбінація забезпечує контроль АТ у > 80 % хворих, що істотно перевищує нинішні показники європейських країн серед пацієнтів, які отримують лікування [63]. При цьому, згідно з європейськими рекомендаціями лікування АГ за 2018 рік, як базова зберігає свій пріоритет потрібна комбінація блокаторів РААС, БКК і тіазидних діуретиків (АІ) в одній таблетці.

У низці досліджень було доведено, що включення третього компонента в комбінацію більш ефективно щодо посилення антигіпертензивної дії порівняно з тактикою, яка передбачає підвищення доз препаратів. Так, у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні TRINITY (Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide in Hypertensive Patients Study) у пацієнтів ($n = 2492$) віком ≥ 18 років (середній вік $55,1 \pm 10,9$ року) з ГХ, які отримували лікування двома антигіпертензивними засобами,

для досягнення нормалізації артеріального тиску використовували комбінації трьох препаратів [40]. S. Oparril et al. визначили, що на 12-му тижні лікування потрібна комбінація (ОЛМ 40 мг/АМЛ 10 мг/ГХТЗ 25 мг) мала клінічні переваги у вигляді значно більшого зниження середнього ДАТ і САТ у положенні сидячи порівняно з подвійними комбінаціями (ОЛМ 40 мг/ГХТЗ 25 мг і АМЛ 10 мг/ГХТЗ 25 мг) у пацієнтів, які мали середній і тяжкий ступінь АГ. А також значно більший відсоток пацієнтів, які отримували потрібне комбіноване лікування (69,9 %), досягли цільових показників АТ $< 140/90$ мм рт.ст. на 12-му тижні порівняно з подвійними комбінаціями (52,9; 53,4 і 41,1 % у групах, які отримували ОЛМ 40 мг/АМЛ 10 мг, ОЛМ 40 мг/ГХТЗ 25 мг і АМЛ 10 мг/ГХТЗ 25 мг відповідно, $p < 0,001$). Усі схеми лікування в цьому дослідженні, як правило, добре переносилися [40].

В іншому цільовому відкритому багатоцентровому дослідженні BP-CRUSH (4-та фаза) оцінювали ефективність переходу пацієнтів, які не контролювалися антигіпертензивною монотерапією, на комбінації фіксованих доз АМЛ і ОЛМ з подальшим додаванням ГХТЗ для 20-тижневого активного періоду лікування [61]. У дослідженні брали участь 1406 пацієнтів (середній вік $55,6 \pm 11,4$ року) з гіпертонічною хворобою, які мали неконтрольовані цифри АТ через місяць антигіпертензивної монотерапії (середній САТ 140–180 мм рт.ст. і ДАТ 100–110 мм рт.ст.) протягом 2 послідовних вимірювань під час скринінгу. Пацієнти, які не досягли цільових цифр АТ, були переведені на терапію з фіксованою дозою АМЛ/ОЛМ 5/20 мг. Кожні 4 тижні для досягнення цільового рівня АТ $< 120/70$ мм рт.ст. пацієнтам посилювали терапію збільшенням дози АМЛ/ОЛМ до 5/40 мг і 10/40 мг. Потім через 4 тижні пацієнтам до терапії АМЛ/ОЛМ 10/40 мг додавали ГХТЗ у дозі 12,5 мг або 25 мг. До кінця 12-го і 20-го тижнів сукупний відсоток пацієнтів, які досягли цільового рівня артеріального тиску, становив 71,3 і 84,8 % відповідно. Добовий моніторинг АТ ($n = 243$) показав, що ефективність терапії зберігалася 24 години. На 12-му і 20-му тижнях лікування 73,4 і 90,5 % пацієнтів відповідно досягли цільового рівня середньодобового амбулаторного АТ ($p < 0,01$). Також було виявлено, що на 12-му і 20-му тижнях терапії достовірно більша частка пацієнтів досягла цільового рівня ($< 135/85$ мм рт.ст.) середньоденного АТ (72,9 і 88,4 % пацієнтів відповідно) і середньонічного АТ (62,0 і 78,9 % пацієнтів відповідно). З 150 пацієнтів, які були на початку лікування, за даними добового моніторингу артеріального тиску, dippers, на 20-му тижні лікування 112 (74,7 %) залишилися dippers і 38 (25,3 %) стали non-dippers. У більшості випадків терапія переносилася задовільно, побічні явища, викликані лікуванням, спостерігалися переважно легкого й середнього ступеня тяжкості (53,0 %). Цей алгоритм терапії, що добре переносився, дозволив безпечно досягти в більшого відсотка пацієнтів з

неконтрольованою гіпертензією на монотерапії контролю над АТ на медикаментозному лікуванні комбінацією АМЛ/ОЛМ з додаванням ГХТЗ [61]. Отже, фіксована комбінація ОЛМ/АМЛ/ГХТЗ (Севікар НСТ) — новий препарат з покращеними властивостями, завдяки яким можливий більш якісний контроль артеріального тиску в пацієнтів з коморбідною патологією при задовільній безпеці й добрій переносимості, що забезпечує більш виражену дію, ніж кожен з компонентів у монотерапії або при їх поєднанні.

Висновки

1. Олмесартан — сьомий блокатор АТ1-рецептора АТІІ, що має унікальні особливості будови молекули (подвійний зв'язок з рецепторами, здатність потенціювати АПФ2), за рахунок чого забезпечує незалежно від ранкового або вечірнього прийому потужний добовий гіпотензивний ефект, який порівняно з іншими препаратами з групи сартанів настає достовірно раніше.

2. Олмесартан — препарат вибору в пацієнтів з помірною і вираженою АГ і коморбідною патологією, у тому числі в пацієнтів з ІХС, ЦД 2-го типу і хронічною хворобою нирок, оскільки має плеїотропні ефекти, а також кардіо-, ангіо- і ренопротективні властивості.

3. Включення другого і третього компонента в комбіновану терапію АГ є більш ефективним підходом щодо посилення антигіпертензивної дії порівняно з тактикою, що передбачає підвищення доз препаратів. Застосування в клінічній практиці фіксованих подвійних (Олметек плюс) і потрійних комбінацій (Севікар НСТ) дозволить збільшити прихильність пацієнтів до терапії, що значно покращить можливості ефективного лікування хворих на АГ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Бубнова М.Г. Блокатор рецепторов ангиотензина II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума: антигипертензивные и нефропротективные эффекты. Часть 1. Кардиосоматика. 2014. № 5 (3–4). С. 32–37.
2. Несукай Е.Г. Возможности сартанов в лечении артериальной гипертензии и коморбидных состояний: выбор олмесартана. Артериальная гипертензия. 2016. № 2(46). С. 11–20.
3. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л. Роль олмесартана в лечении артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2009. № 2(4).
4. Стрес і хвороби системи кровообігу. За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацької. Київ, 2015. 354 с.
5. Barrios et al. Blood pressure goal achievement with olmesartan medoxomil-based treatment: additional analysis of the OLMEBEST study. Vascular Health and Risk Management. 2009. Vol. 5. P. 723–729.
6. Bergmann K., Laeis P., Puchler K. et al. Olmesartan medoxomil: influence of age, renal and hepatic function on the pharmacokinetics of olmesartan medoxomil. J. Hypertens. 2001. Vol. 19. Suppl. 1. P. 33–40.
7. Brunner H.R. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. Clin. Ther. 2004. Vol. 26. Suppl. A. P. 28–32.
8. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. Circulation. 2001. Vol. 103(6). P. 904–912.
9. Chamsi-Pasha M.A.R., Shao Z., Tang W.H.W. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure. Curr. Heart Fail. Rep. 2014. Vol. 11. P. 58–63.
10. Chrysant S.G., Marbury T., Robinson T.S. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil compared with amlodipine for mild-to-moderate hypertension. J. Hum. Hypertens. 2003. Vol. 17. P. 425–432.
11. Daiichi Sankyo UK Limited. Olmetec Plus film-coated tablets; summary of product characteristics. <http://emc.medicines.org.uk> [Accessed 2006 Mar 6].
12. Dineva S., Uzunova K., Pavlova V. et al. Network meta-analysis of efficacy and safety of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in hypertensive patients. Blood Press. Monit. 2021. Vol. 26(2). P. 160–168.
13. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016. Vol. 87(10022). P. 957–967. [PubMed] [Google Scholar]
14. Fabia M.J., Abdilla N., Oltra R. et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. Journal of Hypertension. 2007. Vol. 25. № 7. P. 1327–1336. [PubMed] [Google Scholar]
15. Ferrario C.M. Cardiac remodeling and RAS inhibition. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2016. Vol. 10(3). P. 162–171. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Ferreira A.J., Santos R.A.S., Almeida A.P. Angiotensin-(1–7): cardioprotective effect in myocardial ischemia reperfusion. Hypertension. 2001. Vol. 38. P. 665–668.
17. Flack J., Sica D., Nesbitt S. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide as a preferred diuretic: is there a verdict yet. Hypertension. 2011. Vol. 57. P. 665–666.
18. Fliser D., Buchholz K., Haller H.; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUTOPIA) Investigators. Circulation. 2004. Vol. 110(9). P. 1103–1107.
19. Goodfriend T.L., Elliott M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists. N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334(25). P. 1649–1654.
20. Haller H., Viberti G.C., Mimran A. et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes — rationale and design of the Randomised Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention (ROADMAP) Study. J. Hypertens. 2008. Vol. 24(2). P. 403–408.
21. Hartup J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat. Rev. Cardiol. 2016. Vol. 14. P. 30–38.
22. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis:

evaluation by IntraVascular UltraSound) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55(10). P. 976-982.

23. Hripcsak G., Suchard M., Shea S. et al. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180(4). P. 542-551.

24. Ichikawa S., Takayama Y. Long-term effects of olmesartan, an Ang II receptor antagonist, on blood pressure and the reninangiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertension Res.* 2001. Vol. 24. P. 641-646.

25. Jones M.R., Sealey J.E., Laragh J.H. Effects of angiotensin receptor blockers on ambulatory plasma Renin activity in healthy, normal subjects during unrestricted sodium intake. *Am. J. Hypertension.* 2007. Vol. 20(8). P. 907-916.

26. Kakuta H., Sudoh K., Sasamata M. et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 2005. Vol. 25(1). P. 41-46.

27. Katsanos A.H., Filippatou A., Manios E. et al. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and metaregression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension.* 2017. Vol. 69(1). P. 171-179. [PubMed] [Google Scholar]

28. Kereiakes D.J., Neutel J.M. Seated Cuff Blood Pressure-Lowering Efficacy of an Olmesartan Medoxomil-Based Treatment Regimen in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs R and D.* 2011. Vol. 11(3). P. 251-257.

29. Kereiakes D.J., Neutel J.M., Stoakes K.A. et al. The effect of the olmesartan medoxomil-based treatment algorithm on 24-hour blood pressure in elderly patients aged 65 years and older. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2009. Vol. 11(8). P. 411-421. [PubMed] [Google Scholar]

30. Neff K.M., Nawarskas J.J. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone in the management of hypertension. *Cardiol. Rev.* 2010. Vol. 18(1). P. 51-56.

31. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 30-48. [PubMed] [Google Scholar]

32. Laeis P., Puchler K., Kirch W. The pharmacokinetic and metabolic profile of olmesartan medoxomil limits the risk of clinically relevant drug interaction. *J. Hypertens.* 2001. 19 Suppl. 1. P. 21-32.

33. Le M.T., Pugsley M.K., Vauquelin G. et al. Molecular characterisation of the interactions between olmesartan and telmisartan and the human angiotensin II AT1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 151(7). P. 952-62.

34. Ma S.F., Anraku M., Iwao Y. et al. Hydrolysis of angiotensin II receptor blocker prodrug olmesartan medoxomil by human serum albumin and identification of its catalytic active sites. *Drug Metab. Dispos.* 2005. Vol. 33(12). P. 1911-1919.

35. Minatoguchi S., Aoyama T., Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press.* 2013. Vol. 22 (Suppl. 1). P. 29-37.

36. Miura S., Fujino M., Hanzawa H. et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor. *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. P. 19288-19295.

37. Mizuno M., Sada T., Ikeda M. et al. Pharmacology of CS-866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 285(2). P. 181-188.

38. Neutel J.M. Clinical studies of CS-866, the newest angiotensin II receptor antagonist. *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 87. Suppl. 8A. P. 37-43.

39. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J. et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015. Vol. 65. P. 1033-1040.

40. Oparil S. et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2010, Jul. Vol. 32(7). P. 1252-1269.

41. Oparil S., Williams D., Chrysant S.G. et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2001. Vol. 3. P. 283-291.

42. Papademetriou V. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent ischemic and atherothrombotic events. *Am. Heart J.* 2009. Vol. 157 (6 Suppl. 1). P. S25-30.

43. Puchler K., Laeis P., Stumpe K.O. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. Suppl. 1. P. 41-48.

44. Punzi H.A. Integrated control of hypertension by olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide and rationale for combination. *Integrated Blood Pressure Control.* 2011. Vol. 4. P. 73-83.

45. Resnick L.M., Catanzaro D., Sealey J.E. et al. Acute vascular effects of the angiotensin II receptor antagonist olmesartan in normal subjects: relation to the renin-aldosterone system. *Am. J. Hypertens.* 2004. Vol. 17(3). P. 203-208.

46. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B. et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015. Vol. 65. P. 1041-1046.

47. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007. Vol. 369. P. 1208-1219. [PubMed] [Google Scholar]

48. Schwacho L.R., Masonson H.N. Pharmacokinetics of CS-866, a new angiotensin II receptor blocker, in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 41(5). P. 515-527.

49. Scott L.J., McCormack P.L. Olmesartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs.* 2008. Vol. 68(9). P. 1239-1272.

50. Sezai A. et al. Changeover Trial of Azilsartan and Olmesartan Comparing Effects on the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Patients with Essential Hypertension after Cardiac Surgery (CHAOS Study). *Ann. Thorac. Cardiovasc Surg. Advance Published Date: April 18.* 2016. Vol. 22(3). P. 161-167.

51. Smith D., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hours ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2005. Vol. 5(1). P. 41-50. [PubMed] [Google Scholar]

52. Smith D.G. Dose-response characteristics of olmesartan medoxomil and other angiotensin receptor antagonists. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2007. Vol. 7(5). P. 347-356.

53. Smith R.D., Yokoyama H., Averill D.B. et al. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. *J. Am. Society Hypertens.* 2008. Vol. 2(3). P. 165-172.
54. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therap. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2007. Vol. 1(2). P. 97-106.
55. Stumpe K.O., Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J. Hum. Hypertens.* 2002. Vol. 16. Suppl. 2. P. S24-S28.
56. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33(7). P. 1321-1341. [PubMed] [Google Scholar]
57. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 1527-1535.
58. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H. et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension.* 2012. Vol. 60. P. 1117-1123.
59. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009. Vol. 112. P. 290-300.
60. Walters P.E., Gaspari T.A., Widdop R.E. Angiotensin-(1-7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. *Hypertension.* 2005. Vol. 45. P. 960-966.
61. Weir M.R., Hsueh W.A., Shawna D. A Titrate-to-Goal Study of Switching Patients Uncontrolled on Antihypertensive Monotherapy to Fixed-Dose Combinations of Amlodipine and Olmesartan Medoxomil Hydrochlorothiazide. *J. Clin. Hypertens.* 2011. Vol. 13. P. 404-412.
62. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Europ. Heart J.* 2018. Vol. 39(33). P. 3021-3104.
63. Zhang X., Zhang H., Ma Y. et al. Management of Hypertension Using Olmesartan Alone or in Combination. *Cardiol. Ther.* 2017. Vol. 6(1). P. 13-32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Отримано/Received 17.05.2021

Рецензовано/Revised 27.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.06.2021 ■

N.S. Titova

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

Olmesartan medoxomil is an effective sartan with unique additional effects: a review of the evidence base

Abstract. Poorly controlled hypertension has been shown to be an independent risk factor for cardiovascular disease, stroke, renal failure, and increased mortality. Angiotensin II receptor blockers (ARBs) are one of five classes of drugs for the treatment of hypertension that have proven their effectiveness, safety, and have additional organoprotective effects. Among other ARBs, olmesartan medoxomil (OLM) has unique features of molecular structure and provides additional effects. More pronounced antihypertensive activity of OLM, stability of antihypertensive effect during the day, pleiotropic effects and a good tolerability

profile in comparison with both representatives of other classes of antihypertensive medications and other ARBs have been proven in numerous clinical studies. According to the 2018 European Society of Cardiology Guidelines, fixed double (Olmetec Plus, Sevikar) and triple combinations (Sevikar HCT) based on OLM are indicated for most patients with hypertension due to better long-term adherence to therapy and increased normalization of blood pressure.

Keywords: arterial hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system; angiotensin II receptor blockers; diuretics

Доценко М.Я., Шехунова І.О., Боєв С.С., Герасименко Л.В., Молодан О.В.,
Малиновська О.Я.

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я
України», м. Запоріжжя, Україна

Гіпертензивна ретинопатія: клінічні аспекти

Резюме. Давно визнано, що огляд судин очного дна є найбільш доступним способом оцінки стану судин малого діаметра. Однак накопичення нових даних досліджень різного рівня, зміна вимог до ведення пацієнтів з низкою захворювань зажадало знову повернутися до клінічної, прогностичної значимості фундоскопії, конкретизації показань для її проведення в певних ситуаціях. У роботі розглядаються питання поширеності ретинопатії залежно від етіологічного фактора, критерії та стадії її розвитку. Дотепер остаточно не вирішено низку питань щодо ретинопатії, зокрема оптимальної для рутинної практики класифікації та методу її дослідження та інше. Вважається, що зміни судин очного дна відображають паралельні зміни в судинах інших регіонів, проте це не завжди так. Встановлено помірне прогностичне значення м'якої ретинопатії щодо ризику серцево-судинних захворювань, при помірній ретинопатії такий зв'язок досягає рівня сильного, а при злоякісній — сильний зв'язок зі смертю. У роботі обговорюються показання до проведення фундоскопії в рутинній клінічній практиці з урахуванням останніх наукових даних і рекомендацій міжнародного рівня. Для лікування гіпертензивної ретинопатії рекомендується тільки адекватний контроль артеріального тиску, що може зменшувати ознаки ретинопатії. Автори дійшли висновку, що прогностичне значення гіпертензивної ретинопатії 1–2-ї стадії мінімально, не впливає на тактику ведення пацієнтів. Останнє виключає необхідність проведення фундоскопії хворим з м'якою, контрольованою артеріальною гіпертензією, які не страждають від діабету, за винятком молодих пацієнтів. Фундоскопія є обов'язковою у хворих з тяжко контрольованою і резистентною артеріальною гіпертензією, за високої варіабельності артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; фундоскопія; гіпертензивна ретинопатія; огляд

Очне дно є єдиним місцем в організмі, дослідження якого дозволяє без дорогої апаратури безпосередньо досліджувати мікроциркуляторне русло. Саме цей факт послужив основою рекомендацій Європейського товариства кардіологів щодо практичного застосування ретиноскопії при артеріальній гіпертензії (АГ). Однак докази на підтримку даних рекомендацій засновані на ранніх дослідженнях, що можуть не мати прямого відношення до сучасної клінічної практики [1, 2].

Метою даної роботи було надання оновленої інформації, що стосується виявлення, значущості та клінічного застосування змін судин очного дна, пов'язаних з АГ.

Визначення. Ретинопатія — ураження сітківки очного яблука будь-якого походження. Найбільш

часто ретинопатія виявляється у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), АГ, рідше — при ревматологічних захворюваннях, деяких інших станах, а також у практично здорових осіб. Найбільше клінічне значення має ретинопатія при діабеті, оскільки відносно швидко призводить до втрати зору. У пацієнтів з АГ сучасними посібниками гіпертонічна ретинопатія (ГР) розглядається з двох позицій: як ознака ураження органа-мішені — судин та як прогностичний критерій несприятливого перебігу АГ [3, 4].

Нерідко «судинну дисфункцію» внаслідок АГ розглядають як ранній етап в патогенезі атеросклерозу, що свідчить про підвищений ризик серцево-судинного захворювання [5, 6].

Поширеність ретинопатії. Ознаки мінімально або слабо вираженої ретинопатії зустрічаються в осіб без діабету в 5,4–6,0–7,7 % випадків [6–8], досягаючи в осіб старше 67 років 10,7 % [9]. Поширеність ретинопатії залежить від расової приналежності [10]. Серед пацієнтів з вперше діагностованою АГ поширеність ізольованої ГР досягає 31 % [11], а при довгостроково перебігаючій АГ — 66,3–75,95 % (1-й ступінь ГР — 33,6–37 %; 2-й ступінь — 32,7–42 %) [12–14].

Запропоновано модель розвитку ретинальної хвороби сітківки, яка пов'язує цю патологію з активацією ренін-ангіотензинової системи [15]. Справедливість цієї моделі підтверджують дослідження, які виявили, що делеція алелі ангіотензинперетворюючого ферменту має більш високий ризик, пов'язаний з розвитком ГР [16, 17].

Ризик розвитку ГР найбільшою мірою визначається тривалістю АГ, а також статусом тютюнопаління, обтяженою спадковістю з АГ, рівнем артеріального тиску (АТ) [18, 19].

Морфологічно на мікросудинному рівні ГР характеризується внутрішнім еу- або гіпертрофічним артеріолярним ремоделюванням і капілярним розривом. Ці відхилення частково залежать від передачі високо пульсуючого АТ в мікросудинній мережі, особливо в органи, що сильно перфузуються й мають низький судинний опір, такі як нирки, серце і мозок, що сприяє пошкодженню органів-мішеней.

Патофізіологічні стадії розвитку ГР [20]. Спочатку, у відповідь на тривале підвищення АТ, спостерігається спазм судин і підвищення тону артеріол сітківки (генералізоване звуження артеріол). Далі відбувається потовщення інтими, гіперплазія та гіалінова дегенерація стінок судин. Ця стадія відповідає більш вираженим генералізованим і вогнищевим звуженням артеріол, змінам артеріолярного і веноулярного з'єднань і змінам артеріолярного рефлексу на світло. Далі розвивається некроз гладких м'язів і ендотеліальних клітин, ексудація крові і ліпідів, ішемія сітківки, що проявляється у вигляді мікроаневризми, крововиливів, твердих ексудатів і «плям вати». У цей час може статися набряк диска зорового нерва. Оскільки в наш час доступні ефективні методи контролю АТ, така патологія зустріча-

ється рідко. Навпаки, у пацієнтів з АГ в даний час нерідкі макроаневризми й оклюзія гілок вени. Стадії ГР можуть бути непослідовними. Ознаки ексудативної стадії ГР неспецифічні, спостерігаються при діабеті та інших захворюваннях.

Класифікація. На сьогодні найбільш поширеною в Україні залишається класифікація Keith, Wagener і Baker (KWB) [21] (табл. 1).

Недоліками класифікації KWB є складність розділення ознак 1-го і 2-го ступеня ГР [22]. Щоб подолати обмеження класифікації KWB, запропоновані спрощені градації ГР на основі трьох ступенів [23]. Показано [24], що спрощена класифікація, наприклад Mitchell-Wong, в якій 1-ша та 2-га стадії KWB об'єднані в одну, при оцінці фотографій очного дна двома незалежними експертами демонструє подібні результати. Однак автори вважають, що в клінічній практиці може бути краще класифікація KWB, оскільки вона є більш спрощеною.

Методи дослідження очного дна. В даний час пряма ретиноскопія визнається не досить точною. Цей метод виявився ненадійним в осіб з помірною АГ з високою варіабельністю між дослідниками (20–42 %) і в одних і тих же дослідників (10–33 %) [25]. З кінця ХХ століття стало прийнятим, що наукові дослідження ГР повинні базуватися як мінімум на оцінці оцифрованих фотографій, при якій коефіцієнт внутрикласової кореляції становить 0,80–0,99. У цьому столітті впроваджені нові технології: флуоресцентна ангіографія, скануюча лазерна доплерівська флоуметрія, вимірювання співвідношення діаметра судин до його просвіту (коефіцієнт варіації всередині між дослідниками < 13 %) [5, 26].

Новим підходом до діагностики ГР є аналіз товщини шару центральної макули і нервових волокон сітківки, комплексу гангліозних клітин [27].

Паралелізм змін судин очного дна та інших регіонів. Ретинальний кровообіг має анатомічні, фізіологічні й ембріологічні зв'язки з церебральним кровообігом, і, можливо, процеси ураження ретинальних судин можуть відрізнятися від таких в інших регіонах. Більшість дослідників вважають, що порушення мікроциркуляції на очному дні та інших регіонах (доступно в шкірі, серці, підшкірній клітковині, ніг-

Таблиця 1. Класифікація гіпертензивної ангіоретинопатії Keith, Wagener і Baker

Ступінь	Артеріоли		Крововиливи	Ексудати	Набряк соска зорового нерва
	Звуження (співвідношення ширини артеріол і вен)	Фокальний спазм			
Норма	3 : 4	1 : 1	–	–	–
I ступінь	1 : 2	1 : 1	–	–	–
II ступінь	1 : 3	2 : 3	–	–	–
III ступінь	1 : 4	1 : 3	+	+	–
IV ступінь	Тонкі фіброзні нитки	Облітерація дистальних відділів	+	+	+

тьовому ложі) в цілому перебігають паралельно [26, 28, 29]. Однак частина досліджень, що в цілому не суперечать вищесказаному, вказують на певні відмінності. Так, [30] показали, що порушення шкірної мікроциркуляції виявляються у хворих на ЦД з ретинопатією або без неї. При цьому автори роблять висновок, що більша частина показників мікроциркуляції шкіри корелювали з тяжкістю ретинопатії у цих пацієнтів. У пацієнтів зі склеродермією при проведенні капіляроскопії показано, що зміни сітківки можуть відрізнятися за якістю від змін капілярів нігтьового ложа [31].

Несподівані результати отримані при вивченні ретинопатії у пацієнтів із ЦД без АГ і з АГ методом ангіографії ретинальних судин за допомогою флуоресцеїну [32]. Встановлено, що АГ не призводить до більшого ураження макулярних судин, ніж ЦД без АГ. Автори пояснюють це тим, що більшості пацієнтів проводилася ефективна антигіпертензивна терапія.

Прогностичне значення ГР. Одним з фундаментальних досліджень на цю тему є робота [23]. Автори на основі аналізу популяційних досліджень узагальнили відомі дані (табл. 2).

Дослідження останніх років підтверджують висновки [23]. Не виявлено відмінностей між 1-ю і 2-ю стадіями ГР щодо ураження органів-мішеней з урахуванням швидкості пульсової хвилі, гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і наявності бляшок сонних артерій. Також не виявлено залежності ГР від статі, індексу маси тіла, рутинних біохімічних тестів і супутніх захворювань [14, 24].

Легка ретинопатія не корелює з будь-якими маркерами ураження органів, обумовленого гіпертензією (УООГ), після поправки на вік, сімейний анамнез, ішемічну хворобу серця, індекс маси тіла, гіпотензивне лікування і лікування статинами [25].

Наведені в табл. 2 дані слід доповнити положеннями про взаємозв'язок ГР і хвороби дрібних судин (мозку). Так, слід вважати встановленим взаємозв'язок ГР з розвитком і прогресуванням лейкоареозу, що може передбачати розвиток лакунарних інфарктів [33]. ГР є незалежним чинником ризику розвитку лейкоареозу, і цей ризик значно збільшується в поєднанні з віком, з урахуванням іше-

мічної хвороби серця, наявністю бляшки в сонній артерії, підвищеним С-реактивним білком або АГ [34]. Особи з 2–3-м ступенями ГР за КWB мають майже в чотири рази частіше підкіркове пошкодження, пов'язане з захворюванням судин головного мозку, ніж ті, у кого немає ГР або є ГР 1-го ступеня [13].

Виявлення ознак ГР в осіб без АГ (генералізоване й осередкове звуження артеріол сітківки) передбачає, що ці ознаки можуть бути маркерами «передгіпертензії», вказувати на проміжні патологічні зміни на шляху до серцево-судинного захворювання [6, 35].

Ретинопатія 3–4-го ступеня за КWB демонструє значний зв'язок з патерном деформації ЛШ і збільшенням лівого передсердя за даними електрокардіографії (ЕКГ), ГЛШ і зниженням фракції викиду ЛШ при ехокардіографії, а також із серцевою недостатністю [36].

Паралелі розвитку ГР у часі та uszkodження інших органів-мішеней. Ознаки УООГ можуть виявлятися й у відносно здорових осіб, проте у пацієнтів з АГ їх число значно більше [37]. Визнано, що ГР є найбільш поширеним УООГ, що рано виявляється. Наприклад, за даними нідерландського дослідження, УООГ було виявлено у 44 % пацієнтів з АГ, направлених в клініку гіпертонії. При цьому ізольована ГР виявлена у 31 % пацієнтів, ГЛШ — у 15 %, мікроальбумінурія — в 11 % [11]. Ознаки ГЛШ практично були відсутні у пацієнтів без ГР і рідко зустрічалися при ГР 1–2-го ступеня [36]. Ознаки ГР 4-го ступеня (набряк зорового нерва) у даний час зустрічаються рідко, що пов'язують з ефективною антигіпертензивною терапією [20].

ГР і АТ. Визнано, що ознаки ГР тісно пов'язані з тривалістю і ступенем АТ, але непослідовно пов'язані з рівнем холестерину та іншими традиційними факторами серцево-судинного ризику [19, 38].

Результати добового моніторингування АТ щодо ГР суперечливі. Так, показано [39], що поширеність і тяжкість ГР пов'язані з більш високим нічним систолічним АТ. Автори не відзначили зв'язку між нічним профілем АТ і наявністю ГР. У той же час [40] показали, що нічний профіль АТ non-dipping пов'язаний з ознаками ГР і рівнем мікроальбуміну-

Таблиця 2. Класифікація гіпертонічної ретинопатії на основі популяційних досліджень (адаптовано за [23])

Тяжкість ретинопатії	Ретинальні ознаки	Системні асоціації
М'яка	Генералізоване та фокальне звуження артеріол, симптом артеріовенозного перехрещення (симптом Салюса), непрозорість артеріолярної стінки (симптом «мідного дроту») або комбінація цих ознак	Помірний зв'язок з ризиком клінічного інсульту, субклінічного інсульту, ішемічної хворобою серця та смертю
Помірна	Геморагії (у вигляді плями, точки або полум'я), мікроаневризми, ватоподібні вогнища, твердий ексудат або поєднання цих ознак	Сильний зв'язок з ризиком клінічного і субклінічного інсульту, когнітивним дефіцитом і смертю від серцево-судинних причин
Злоякісна	Ознаки помірної ретинопатії плюс набряк диска зорового нерва	Сильний зв'язок зі смертю

рії. Такий стан ми можемо пояснити низькою відтворюваністю цієї методики [41].

Піонерським за своїм підходом є швейцарське когортне дослідження [42], мета якого полягала в аналізі відмінностей між групами УООГ щодо систолічного і діастолічного офісного АТ (САТ, ДАТ). Це дослідження включало 1004 пацієнтів в середньому 64 років, 55,6 % були чоловіки, проводилося в період 2006–2013 років. УООГ визначалося як наявність інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, проведення реваскуляризації, перенесені інсульт/транзіторна ішемічна атака, серцева недостатність, захворювання периферичних артерій, стеноз сонних артерій, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв і ретинопатії. Безсимптомне УООГ визначали як наявність ГЛШ за даними ЕКГ або ехокардіографії, хронічної хвороби нирок зі ШКФ 30–60 мл/хв, мікроальбумінурії, рівень глюкози > 6,9 ммоль/л або стеноз сонної артерії. На початку дослідження 49 % пацієнтів не мали УООГ, 30 % — безсимптомне УООГ і 21 % — симптоматичне. За час спостереження у 32 пацієнтів розвинулось нове симптоматичне УООГ. Авторами виявлено, що ДАТ значно відрізнявся за групами УООГ в різні моменти часу, і що важливо — більш низький ДАТ пов'язано зі збільшенням числа УООГ. Крім того, у пацієнтів, у яких розвинулось симптоматичне УООГ, був нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, більш високий креатинін і більш низький ДАТ (медіана 78 проти 86 мм рт.ст., $p < 0,001$) на початку дослідження порівнянно з пацієнтами без УООГ або з безсимптомним УООГ. Автори дійшли висновку, що низький ДАТ є предиктором УООГ.

Ставлення до ГР в сучасних рекомендаціях. Експерти Європейського товариства кардіологів визнають, що наявність ознак ГР є критерієм УООГ судин [4, 43–45]. Однак серед факторів, що визначають серцево-судинний ризик у хворих на АГ (підрозділ «Безсимптомне ураження органів, опосередковане гіпертензією»), пропонується використовувати тільки ознаки вираженої ГР з ексудатами і геморагіями, набряк зорового нерва. Такий же підхід рекомендується і для підтвердження діагнозу АГ.

Практичні рекомендації щодо проведення фундоскопії звучать досить обережно:

— Дослідження сітківки доцільно у хворих з тяжко контрольованою або резистентною АГ, для виявлення крововиливів, ексудатів і набряку сосків зорового нерва, які супроводжуються підвищенням серцево-судинного ризику (IIa C).

— Дослідження сітківки не рекомендується хворим з м'якою і помірною АГ, які не страждають від діабету, за винятком молодих пацієнтів (III C).

Досить широко застосовується практика в Україні, коли всіх пацієнтів з АГ, особливо в стаціонарах, направляють на консультацію до окуліста для ретиноскопії. Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати звичайну офтальмоскопічну консультацію для всіх пацієнтів з АГ [5, 23].

Лікування ГР у рутинній практиці передбачає тільки одне — контроль АГ. Антигіпертензивне лікування призводить до зменшення ознак ГР, наприклад артеріолярного звуження та розрідження [46]. При цьому допускається, що поліпшення мікросудинної структури може сприяти позитивному ефекту антигіпертензивного лікування.

Слід зазначити, що деякі дослідники робили спроби лікування тяжких форм ГР за допомогою бевацизумабу. Однак таке лікування не можна вважати загальноновизнаним, воно продовжує обговорюватися [47].

Прогноз. У більшості пацієнтів ГР не викликає втрати зору до тих пір, поки адекватно контролюється АГ. Однак у тих пацієнтів, які не лікуються, це може призвести до втрати зору протягом короткого часу. Причиною втрати зору є або пігментні зміни сітківки, або вторинна атрофія зорового нерва, кожна з яких необоротна [48].

Висновки. Таким чином, виявлення ознак ГР залишається визнаним проявом УООГ. Найбільш часті причини ретинопатії — діабет, АГ, проте вона нерідко виявляється й у відносно здорових осіб. Нерідко ретинопатію розглядають як прояв атеросклерозу, що свідчить про підвищений серцево-судинний ризик. Ретинопатія досить поширена в популяції. При АГ виявляється від 33 % пацієнтів на початкових стадіях захворювання до 76 % зі збільшенням тривалості і ступеня АГ.

Поширена класифікація ГР Keith, Wagener і Baker піддається критиці, проте продовжує застосовуватися. Для клініцистів важливо, щоб у висновку офтальмолога відбивалася стадія ГР. Рутинна пряма ретиноскопія визнається недостатньо точним методом дослідження очного дна, наполегливо рекомендується застосовувати сучасні інструментальні методи дослідження.

Визнано, що ГР є найбільш поширеним УООГ і виявляється вже на ранніх стадіях захворювання. Наявна на сьогодні доказова база свідчить про помірний зв'язок початкових стадій ретинопатії з УООГ при АГ; такий зв'язок з'являється при помірній ГР і виражений — за злоякісної АГ. Визнано, що прогностичне значення ГР 1–2-ї стадії мінімально, і тому рутинна фундоскопія не рекомендується хворим з м'якою і помірною АГ, які не страждають від діабету, за винятком молодих пацієнтів. Фундоскопія є обов'язковою у хворих з тяжко контрольованою або резистентною АГ, за високої варіабельності АТ.

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

Внесок авторів у роботу над статтею: концепція та дизайн роботи — М.Я. Доценко; збір матеріалу — І.О. Шехунова, Л.В. Герасименко; написання тексту — М.Я. Доценко, С.С. Боев; редагування тексту — О.В. Молодан, О.Я. Малиновська.

Список літератури

1. Breslin D.J., Gifford R.W., Fairbairn J.F., Kearns T.P. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*. 1966. № 195. P. 335-338.
2. Gunn R.M. Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases and (2) of increased arterial tension. *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* 1992. Vol. 12. P. 124-125.
3. Сіренко Ю.М., Міщенко Л.А., Єна Л.М. та ін. Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію Асоціації кардіологів України. Проект. Артеріальна гіпертензія. 2018. № 4(60). С. 32-53. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.4.60.2018.141955>.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39(33). P. 3021-3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
5. Lehmann M.V. Remodeling of Retinal Small Arteries in Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2011. Vol. 24(12). P. 1267-1273. doi.org/10.1038/ajh.2011.166.
6. Jeganathan S.V.E., Cheung N., Tayan T., Wang J.J., Mitchell P., Wong T.Y. Prevalence and Risk Factors of Retinopathy in an Asian Population Without Diabetes The Singapore Malay Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2010. № 128(1). P. 40-45. doi: [10.1001/archophthol.2009.330](https://doi.org/10.1001/archophthol.2009.330).
7. Hirai F., Moss S.E., Knudtson M.D., Klein B.E.K., Klein R. Retinopathy and Survival in a Population with out Diabetes: The Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007. Vol. 166(6). P. 724-730. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm126>.
8. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Wong T.Y. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: beaver dam eye study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2006. № 104. P. 98-107.
9. Gunnlaugsdottir E., Halldorsdottir S., Klein R. et al. Retinopathy in old persons with and without diabetes mellitus: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study (AGES-R). *Diabetologia*. 2012. Vol. 55(3). P. 671-680. doi: [10.1007/s00125-011-2395-y](https://doi.org/10.1007/s00125-011-2395-y).
10. Ojaimi E., Nguyen Th.T., Klein R. et al. Retinopathy Signs in People with out Diabetes. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118(4). P. 656-662. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.007>.
11. Kolman S.A.M., van Sijl A.M., van der Sluijs F.A., van de Ree M.A. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2017. № 31(2). P. 121-125. DOI: [10.1038/jhh.2016.49](https://doi.org/10.1038/jhh.2016.49).
12. Chen X., Meng Y., Li J. et al. Serum uric acid concentration is associated with hypertensive retinopathy in hypertensive chinese adults. *BMC Ophthalmology*. 2017. Vol. 17. P. 83. doi: [10.1186/s12886-017-0470](https://doi.org/10.1186/s12886-017-0470).
13. Del Brutto O.H., Mera R.M., Viteri E.M. et al. Hypertensive retinopathy and cerebral small vessel disease in Amerindians living in rural Ecuador: The Atahualpa Project. *Int. J. Cardiol.* 2016. № 218. P. 65-68. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.05.020](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.020).
14. Erden S., Bicakci E. Hypertensive Retinopathy: Incidence, Risk Factors, and Comorbidities. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012. Vol. 34(6). P. 397-401. doi.org/10.3109/10641963.2012.663028.
15. Reichhart N., Haase N., Crespo-Garcia S. et al. Hypertensive retinopathy in a transgenic angiotensin-based model. *Clinical Science*. 2016. № 130(13). P. 1075-1088. DOI: [10.1042/CS20160092](https://doi.org/10.1042/CS20160092).
16. Fraser-Bell S., Symes R., Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2017. № 45(1). P. 45-53. DOI: [10.1111/ceo.12905](https://doi.org/10.1111/ceo.12905).
17. Qiao Y.-C., Pan Y.-H., Xu Y., Zhang X.-X., Zhao H.-L. Interaction of renin-angiotensin system gene polymorphisms with hypertension in Chinese patients with type 1 diabetes and retinopathy. *Oncotarget*. 2018. № 9. P. 7582-7589. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24100>.
18. Konstantinidis L., Guex-Crosier Konstantinidis Y.L. Hypertension and the eye. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016. Vol. 27(6). P. 514-521. doi: [10.1097/ICU.0000000000000307](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000307).
19. Zhang Y., Zhao L., Li H., Wang Y. Risk factors for hypertensive retinopathy in a Chinese population with hypertension: The Beijing Eye study. *Exp. Ther. Med.* 2019. № 17(1). P. 453-458. doi: [10.3892/etm.2018.6967](https://doi.org/10.3892/etm.2018.6967).
20. Pache M., Kube T., Wolf S., Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J. Hum. Hypertens.* 2002. № 16. P. 405-410. DOI: [10.1038/sj.jhh.1001402](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001402).
21. Курс лекцій з клінічної кардіології. За ред. В.Й. Целуйко. Х.: Гриф, 2004. 576 с.
22. Chatterjee S., Chattopadhyay S., Hope-Ross M., Lip P.L. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J. Hum. Hypertens.* 2002. № 16. P. 667-675. DOI: [10.1038/sj.jhh.1001472](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001472).
23. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004. № 351. P. 2310-2317. DOI: [10.1056/NEJMra032865](https://doi.org/10.1056/NEJMra032865).
24. Aissopou E.K., Papathanassiou M., Nasothimiou E.G. et al. The Keith-Wagener-Barker and Mitchell-Wong grading systems for hypertensive retinopathy: association with target organ damage in individuals below 55 years. *Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 33(11). P. 2303-2309. doi: [10.1097/HJH.0000000000000702](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000702).
25. Dimmitt S.B., West J.N., Eames S.M., Gibson J.M., Gosling P., Littler W.A. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*. 1989. № 1. P. 1103-1106. DOI: [10.1016/s0140-6736\(89\)92384-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92384-2).
26. Rizzoni D., Porteri E., Duse S. et al. Relationship between media-to-lumen ratio of subcutaneous small arteries and wall-to-lumen ratio of retinal arterioles evaluated noninvasively by scanning laser Doppler flowmetry. *J. Hypertens.* 2012. № 30. P. 1169-1175. doi: [10.1097/HJH.0b013e328352f81d](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328352f81d).
27. Lee H.M., Lee W.H., Kim K.N., Jo Y.J., Kim J.Y. Changes in thickness of central macula and retinal nerve fibre layer in severe hypertensive retinopathy: a 1-year longitudinal study. *Acta Ophthalmologica*. 2018. Vol. 96(3). P. 386-392. <https://doi.org/10.1111/aos.13521>.
28. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M. et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2017. № 35(9). P. 1727-1741. doi: [10.1097/HJH.0000000000001396](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396).
29. Struijker-Boudier H.A.J., Agabiti Rosei E. The microcirculation and the haemodynamics of hypertension. *European Soci-*

ety of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management. 2011. 12. № 34. P. 67-68.

30. Chang C.-H., Tsai R.-K., Wu W. C., Kuo S.-L., Yu H.-S. Use of Dynamic Capillaroscopy for Studying Cutaneous Microcirculation in Patients with Diabetes Mellitus. *Microvascular Research*. 1996. Vol. 53(2). P. 121-127. <https://doi.org/10.1006/mvre.1996.2003>.

31. Ushiyama O., Ushiyama K., Yamada T. et al. Retinal findings in systemic sclerosis: a comparison with nailfold capillaroscopic patterns. *Ann. Rheum. Dis.* 2003. № 62(3). P. 204-207. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.204>.

32. Arend O., Rüffer M., Remky A. Macular circulation in patients with diabetes mellitus with and without arterial hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2000. № 84. P. 1392-1396. [dx.doi.org/10.1136/bjo.84.12.1392](https://doi.org/10.1136/bjo.84.12.1392).

33. Thomas C.H., Richey Sharrett A., Mosle T.H. et al. Gottesman Retinal Microvascular Abnormalities Predict Progression of Brain Microvascular Disease An Atherosclerosis Risk in Communities Magnetic Resonance Imaging Stud. *Stroke*. 2014. № 45. P. 1012-1017. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004166.

34. Wei W., Xia Z., Gao H. et al. Correlation of retinopathy with leukoaraiosis in patients with anterior circulation infarcts. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016. Vol. 33. P. 105-110. doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.042.

35. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Retinal arteriolar diameters and risk for hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2004. № 140. P. 248-255. DOI: 10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00006.

36. Varghese M., Srilakshmi M.A., Tinku T., Sunder M., Varghese K. The association of severity of retinal vascular changes and cardiac remodeling in systemic hypertension. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 10(4). P. 224-230. DOI: 10.1177/1753944716630869.

37. Triantafyllou A., Anyfanti P., Zabulis X. et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014. Vol. 8(8). P. 542-549. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.04.008>.

38. Wong T.Y., McIntosh R. Hypertensive retinopathy signs as risk indicators of cardiovascular morbidity and mortality. *Br. Med. Bull.* 2005. № 73-74. P. 57-70. DOI: 10.1093/bmb/ldh050.

39. Duartea T., Gonçalves S., Britob R. et al. Relationship between nocturnal blood pressure profiles and the presence and severity of hypertensive retinopathy. *Relação entre o perfil tensional noturno e a prevalência e gravidade da retinopatia hipertensiva. Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018. Vol. 37(2). P. 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.06.009>.

40. Karadag B., Ozyigit T., Serindag Z., Ilhan A., Ozben B. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy in hypertensive nondiabetic patients. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2018. № 130(5-6). P. 204-210. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1270-3>.

41. Боєв С.С., Доценко М.Я., Герасименко Л.В., Шехунова І.О. Актуальні аспекти варіабельності артеріального тиску при артеріальній гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2018. № 2(58). С. 44-51. [doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.1.63.2019.162953](http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.1.63.2019.162953).

42. Janisch B., Giezendanner S., K. Henny-Fullin et al. The relation of arterial hypertension and target organ damage in the swiss hypertension cohort study. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. P. 271. DOI: 10.1097/01.hjh.0000523786.70737.00.

43. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Hypertens.* 2013. № 31(7). P. 1281-357. [doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).

44. Roy P.K., Nguyen U.T., Bhuiyan A., Ramamohanarao K. An effective automated system for grading severity of retinal arteriovenous nicking in colour retinal images. *Eng. Med. Biol. Soc.* 2014. P. 6324-6327. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6945075.

45. Van den Born B.J., Hulsman C.A., Hoekstra J.B., Schlingemann R.O., van Montfrans G.A. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*. 2005. Vol. 331. P. 73-76. DOI: 10.1136/bmj.331.7508.73.

46. Hughes A., Stanton A., Jabbar A., Chapman N., Martinez-Perez M.E., McG Thom S.A. Effect of antihypertensive treatment on retinal microvascular changes in hypertension. *Journal of Hypertension*. 2008. № 26(8). P. 1703-1707. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328304b072.

47. Tripathy K., Chaudhuri A. Comment on: Dramatic response to intravitreal bevacizumab in hypertensive retinopathy. *Indian. J. Ophthalmol.* 2019. Vol. 67(1). P. 180. [doi: 10.4103/ijo.IJO_1654_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1654_18).

48. Do D.V., Wang X., Vedula S.S. et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Sao Paulo Medical Journal*. 2015. № 133(3). P. 278-279. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.20151333T1>.

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 06.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.05.2021

Information about authors

N.Ya. Dotsenko, MD, Professor at the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: zmapo40@gmail.com; phone: +38 (061) 224-37-37; <https://orcid.org/0000-0003-4858-1791>

I.O. Shekhnova, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7661-4904>

S.S. Boev, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0416-1605>

L.V. Herasymenko, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1250-7162>

A.V. Molodan, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7822-2549>

A.Ya. Malinovskaya, PhD, Assistant of the Department of Cardiology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9342-941X>

N.Ya. Dotsenko, I.A. Shekhunova, S.S. Boev, L.V. Herasymenko, A.V. Molodan, A.Ya. Malinovskaya
State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Hypertensive retinopathy: clinical aspects

Abstract. Fundoscopic examination has long been recognized as the most affordable way to assess the condition of small diameter vessels. However, accumulation of new research data, changes in the requirements for the management of patients with various diseases require a return to the clinical, prognostic significance of fundoscopy and the specification of indications for its conduction in certain situations. This article discusses the prevalence of retinopathy depending on the etiological factor, criteria and stages of its development. Until now, a number of issues regarding retinopathy have not been finally resolved, in particular the classification optimal for routine practice, method of its study, etc. It is believed that changes in the fundus blood vessels reflect parallel changes in the vessels of other regions, but this is not always so. A moderate prognostic value of "mild" retinopathy has been established in terms of the risk of cardiovascular diseases, with moderate retinopathy, this relationship

reaches a strong level, and with a malignant one, there is a strong correlation with death. The article discusses indications for fundoscopy in routine clinical practice, taking into account the latest scientific data and international recommendations. For the treatment of hypertensive retinopathy, only adequate control of blood pressure is recommended, which can reduce the signs of retinopathy. The authors concluded that the prognostic value of stage 1–2 hypertensive retinopathy is minimal and does not affect patient management. The latter eliminates the need for fundoscopy in patients with mild, controlled arterial hypertension, not suffering from diabetes, with the exception of young patients. Fundoscopy is required in patients with difficult-to-control and resistant arterial hypertension, high variability of blood pressure.

Keywords: arterial hypertension; fundoscopy; hypertensive retinopathy; overview

Небіар® Плюс: нові можливості комбінованої терапії артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з провідних медико-соціальних проблем у всьому світі, тому що значною мірою визначає високу смертність осіб працездатного віку й інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [1]. Поширеність АГ у Європі перебуває в діапазоні 30–45 % від загальної популяції, у США і Канаді — 28 і 27 % відповідно [34].

В Україні зареєстровано понад 12,1 млн хворих на АГ, що становить 32,2 % дорослого населення. При аналізі структури АГ за рівнями артеріального тиску (АТ) у 1/2 діагностовано АГ 1-го ступеня, у 1/3 — 2-го ступеня і в 1/6 — 3-го ступеня [3]. Поширеність АГ збільшується з віком. Не менше за 60 % осіб віком старше від 60–65 років мають підвищений артеріальний тиск або отримують антигіпертензивну терапію. Серед осіб віком 55–65 років імовірність розвитку АГ, за даними Фремінгемського дослідження, становить понад 90 % [3].

Артеріальна гіпертензія є фактором ризику серцево-судинних ускладнень. При підвищенні систолічного артеріального тиску на кожні 10 мм рт.ст. ризик серцево-судинних ускладнень збільшується на 30–40 %. При стійкому підвищенні діастолічного АТ на 5 мм рт.ст. ризик мозкового інсульту збільшується на 34 %, а інфаркту міокарда — на 21 %. При підвищенні діастолічного АТ на 10 мм рт.ст. ризик зростає до 56 і 37 % відповідно [4, 6]. Водночас доведено, що досягнення цільового рівня артеріального тиску забезпечує зниження загальної смертності на 27 %, а життєзагрозливих серцево-судинних подій — на 25 % серед осіб старшого й середнього віку [5].

Для досягнення цільового рівня АТ < 140/90 мм рт.ст. необхідне призначення антигіпертензивної терапії, яка, згідно з рекомендаціями ESH/ESC 2018, повинна починатися з комбінації двох препаратів, переважно в одній таблетці [7].

Місце комбінованої терапії в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH/ESC 2018) та в американських рекомендаціях (ACC/АНА 2017)

Для базової антигіпертензивної терапії ESH/ESC 2018 рекомендують 5 класів препаратів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ),

блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори β-адренорецепторів (β-АБ), антагоністи кальцію та діуретики (тіазидні й тіазидоподібні) (ІА).

У рекомендаціях ESH/ESC 2018 антигіпертензивну терапію при неускладненій АГ пропонується починати з комбінації двох лікарських препаратів, переважно у вигляді фіксованої комбінації, вже на етапі стартової терапії. Монотерапія вважається прийнятною як початкова терапія для пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня і пацієнтів старечого віку (> 80 років), а також для пацієнтів зі старечою астеною незалежно від хронологічного віку [8].

ACC/АНА 2017 також рекомендують у дорослих пацієнтів з АГ 2-го ступеня і середнім АТ на $\geq 20/10$ мм рт.ст. вище від цільового призначати антигіпертензивну терапію двома препаратами різних класів з першого ряду у вигляді або окремих засобів, або фіксованої комбінації [9]. Монотерапія АГ доцільна у хворих з АГ 1-го ступеня з подальшою титрацією дози або додаванням інших препаратів для досягнення цільового АТ [9].

Незаперечною перевагою комбінованої антигіпертензивної терапії є можливість одночасного впливу на декілька патогенетичних механізмів формування та прогресування АГ, що сприяє досягненню цільового рівня АТ невисокими дозами обох лікарських засобів при меншій кількості побічних ефектів. Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії дозволяє уникнути ефекту «вислизання», забезпечує найбільш дієву органопroteкцію та дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень [10].

І в європейських, і в американських рекомендаціях наголошено на тому, що прийом фіксованих комбінацій має перевагу у зв'язку зі збільшенням прихильності до терапії [8, 9]. Це обумовлено здатністю комбінованої терапії зменшувати частоту прийому препаратів, кількість відвідувань лікаря, час, необхідний для підбору ефективного режиму, вартість лікування, що значно підвищує прихильність пацієнта до лікування і, отже, покращує клінічні результати АГ [12].

Сьогодні експерти ESH/ESC 2018 і ASH/ISH 2017 для лікування АГ рекомендують [12, 13] такі комбінації антигіпертензивних препаратів: інгібітор

ангіотензинперетворюючого ферменту + діуретик; блокатор рецепторів ангіотензину + діуретик; блокатор кальцієвих каналів (БКК) + діуретик; ІАПФ + БКК; β -адреноблокатор + діуретик.

У рекомендаціях ESH/ESC 2018 [8] підкреслюється, що призначення комбінації β -адреноблокатор + діуретик має особливе значення в пацієнтів із серцевою недостатністю, стенокардією, перенесеним інфарктом міокарда, тахісистолею, фібриляцією передсердь, у молодих жінок, які планують вагітність. В американських рекомендаціях прописано, що комбінація β -адреноблокатора й тіазидного діуретика також є найкращою у хворих з АГ і патологією грудного відділу аорти [9].

Серед препаратів групи β -адреноблокаторів європейські й американські експерти рекомендують робити вибір на користь вазодилатуючих β -адреноблокаторів, таких як небіволлол, карведилол, целіпролол. Їх комбінація з тіазидними діуретиками дає виражений антигіпертензивний ефект. Крім того, комбінація небіволлолу й гідрохлортіазиду (ГХТЗ) є метаболічно нейтральною, що дозволяє використовувати її навіть у пацієнтів з метаболічним синдромом і цукровим діабетом [13].

Комбінація небіволлолу й гідрохлортіазиду — раціональний вибір антигіпертензивної терапії

Небіволлол — β -адреноблокатор третього покоління, що має найбільш високу селективність серед наявних на сьогодні β -АБ. Його селективність до β_1 -адренорецепторів у 321 раз вище, ніж до β_2 -адренорецепторів [17]. При експериментальному дослідженні індексу β_1 -селективності ряду β -АБ встановлено, що в небіволлолу цей показник становить 1 : 360, у целіпрололу — 1 : 72, у метопрололу — 1 : 20–25 і в атенололу — 1 : 15–35 [18].

Небіволлол являє собою рацемат, що складається з 2 енантиомерів — D-небіволлолу і L-небіволлолу, кожен з яких має власний механізм дії. D-небіволлол забезпечує високу β_1 -селективність і тривалу дію препарату. L-небіволлол дає вазодилатуючий ефект [19]. Він реалізується внаслідок вивільнення ендотеліального вазодилатуючого фактора (NO) за рахунок індукції експресії NO-синтази [20–22]. Продукований ендотелієм гіперполяризуючий фактор сприяє відкриттю калієвих каналів, активації Na^+/K^+ -АТФази й розвитку гіперполяризації гладком'язових клітин судини. У результаті зменшується надходження іонів кальцію через кальцієві канали та збільшується їх надходження в саркоплазматичний ретикулум, а також посилюється виведення кальцію з клітини. Саме цей біохімічний ланцюжок забезпечує ефект вазодилатації [23].

Поєднання двох механізмів дії небіволлолу — антагонізм щодо β -блокаторів і NO-опосередкована вазодилатація — підсилює ефективність препарату щодо зниження артеріального тиску [13].

Підтверджено антиоксидантні властивості небіволлолу, що відіграє роль модулятора окисного стану судинної стінки, зменшує схильність ліпідів низької щільності до окиснення, головним чином через NO-стимулюючу активність. Уже в дозі 5 мг/добу небіволлол здатний запобігати системному окислювальному стресу, знижуючи в плазмі крові концентрацію гідропероксидів, окислених ліпідів низької щільності, 8-ізопростаноїдів і малонового діальдегіду [24, 25]. Антиоксидантні властивості небіволлолу в поєднанні з хорошим контролем АТ зменшують імовірність розриву «молодої» атеросклеротичної бляшки, що формується в пацієнта з АГ, а отже, знижують ризик серцево-судинних подій.

Доведено відсутність негативного впливу небіволлолу, а в окремих дослідженнях навіть показано його сприятливу дію на вуглеводний і ліпідний обмін. Так, небіволлол, знижуючи загальний периферичний опір судин і збільшуючи периферичну циркуляцію, сприяє посиленню активності периферичної ліпопротеїнліпази з подальшими антиатерогенними зрушеннями в системі ліпідного транспорту. У хворих на АГ і пацієнтів з комбінацією АГ і цукровим діабетом 2-го типу відзначалося зниження в крові тригліцеридів і загального холестерину [26]. Також виявлено, що небіволлол, на відміну від інших β -блокаторів, не спричиняє інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і цукрового діабету [27].

Для посилення антигіпертензивного ефекту й досягнення контролю АТ небіволлол комбінується з тіазидним діуретиком — гідрохлортіазидом [12, 13]. Гідрохлортіазид впливає на ниркові тубулярні механізми реабсорбції електролітів, безпосередньо підвищуючи виведення іонів натрію і хлориду в приблизно рівних кількостях. Зниження артеріального тиску при його застосуванні здійснюється за рахунок зменшення об'єму циркулюючої крові, зміни реактивності судинної стінки, зниження пресорного впливу судинозвужувальних лікарських засобів і посилення депресорного впливу на ганглії [30].

Раціональність комбінації небіволлол + гідрохлортіазид обумовлена взаємним потенціюванням гіпотензивного ефекту цих препаратів, що діють на різні патогенетичні механізми АГ [14, 15]. У результаті за антигіпертензивною дією і вазодилатуючим ефектом комбінація небіволлол + гідрохлортіазид перевершує монотерапію небіволлолом.

У складі комбінації небіволлолу й гідрохлортіазиду кожен гіпотензивний препарат гальмує контррегуляторні механізми, що запускаються дією іншого препарату і зменшують його ефективність. Так, небіволлол ефективно знижує артеріальний тиск, але при цьому активує такі контррегуляторні механізми, як затримка натрію і підвищення тону периферичних судин, що контролюється призначенням гідрохлортіазиду. Зниження об'єму циркулюючої рідини внаслідок салуретичної дії гідрохлортіазиду призводить до збільшення активності реніну плазми, що нейтралізується дією небіволлолу.

Комбінована терапія АГ з використанням небіволулу й гідрохлортіазиду більш ефективно (порівняно з монотерапією) запобігає ураженню органів-мішеней і зменшує частоту серцево-судинних ускладнень. Призначення раціональної комбінації гіпотензивних препаратів дозволяє швидше досягати цільових цифр АТ, краще контролювати артеріальний тиск протягом доби, що особливо важливо в пацієнтів високого ризику, які мають супутні серцево-судинні або ниркові захворювання, цукровий діабет [12].

Небіар Плюс®, таблетки, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум», Україна) — ефективний і безпечний контроль артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Небіар Плюс® 5/12,5 (корпорація «Артеріум») являє собою фіксовану комбінацію 5 мг небіволулу, селективного антагоніста β -рецепторів, і 12,5 мг гідрохлортіазиду. Комбінація цих препаратів чинить адитивний антигіпертензивний ефект і знижує артеріальний тиск більшою мірою, ніж небіволул, що дозволяє досягти цільового АТ у більшій кількості пацієнтів.

При цьому дана комбінація є метаболічно нейтральною і економічно доступною для широкого кола осіб, які страждають від АГ. Ефективність і безпечність застосування фіксованої комбінації небіволулу/гідрохлортіазиду (Небіар Плюс®) доведена в низці клінічних досліджень [32, 33].

У порівняльному дослідженні, проведеному Y. Lascoursière et al. [28], оцінювалася антигіпертензивна ефективність небіволулу, гідрохлортіазиду і комбінації небіволулу/гідрохлортіазиду. У ньому взяли участь 240 пацієнтів, які мали у денний час АТ > 140/90 мм рт.ст., рандомізовані в групи прийому небіволулу (5 або 10 мг), гідрохлортіазиду (12,5 або 25 мг) і небіволулу/гідрохлортіазиду (5/12,5 мг). Курс лікування становив 12 тижнів.

Результати дослідження продемонстрували, що небіволул у дозі 5 і 10 мг дає більш виражений гіпотензивний ефект, ніж гідрохлортіазид. Однак більшу ефективність протягом 24 годин продемонструвала комбінація небіволулу/гідрохлортіазиду 5/12,5 мг. Автори дослідження дійшли висновку, що небіволул у вигляді монотерапії або в комбінації з низькою дозою гідрохлортіазиду ефективний для зниження добового артеріального тиску в пацієнтів з амбулаторною гіпертензією.

У дослідженні, проведеному E. Malacco et al. (2008) за участю 233 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, порівнювалася ефективність небіволулу й комбінації небіволулу/гідрохлортіазиду, а також їх вплив на вуглеводний і ліпідний профіль. Після повного клініко-лабораторного обстеження пацієнтам був призначений небіволул у дозі 5 мг/день. Через 1 місяць тим учасникам дослідження, в яких не нормалізувався рівень артеріального тиску, був додат-

ково призначений гідрохлортіазид у дозі 12,5 мг на день. Ще через місяць в тих пацієнтів, у яких АТ не нормалізувався, доза небіволулу збільшувалася до 10 мг, далі до нього додавали гідрохлортіазид у дозі 25 мг на день. Усі учасники дослідження проходили повне клініко-лабораторне обстеження 1 раз на місяць протягом наступних 5 місяців [29].

Результати дослідження показали, що призначення небіволулу 5 мг на день дозволяє досягти цільового АТ у 74 % пацієнтів, небіволулу 10 мг — у 80 %, небіволулу 5 мг/гідрохлортіазиду 12,5 мг — у 81 % і небіволулу 10 мг/гідрохлортіазиду 25 мг — у 88 % хворих. На думку автора, це свідчить про те, що комбінація небіволулу/гідрохлортіазиду забезпечує більш ефективне зниження й контроль артеріального тиску порівняно з небівололом.

При визначенні рівня глюкози, загального холестерину й ліпопротеїдів низької щільності [31] до і після проведеного лікування відзначалося зниження рівня глюкози на 26 %. Значущих змін інших лабораторних показників виявлено не було.

В іншому дослідженні E. Malacco et al. (2010) вивчалися ефективність і безпека комбінації небіволулу з гідрохлортіазидом при лікуванні артеріальної гіпертензії в літніх осіб і пацієнтів з діабетом у реальній клінічній практиці [30]. Для аналізу були відібрані дані осіб похилого віку (> 70 років), а також пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які брали участь у п'яти неінтервенційних дослідженнях, що тривали не менше від 12 тижнів, і отримували комбінацію 5 мг небіволулу і 12,5 мг гідрохлортіазиду (усього 86 пацієнтів). Позитивною відповіддю на лікування вважалося зниження систолічного артеріального тиску не менше ніж на 20 мм рт.ст. і/або діастолічного АТ не менше ніж на 10 мм рт.ст.

При застосуванні даної комбінації відзначене виражене й статистично вірогідне зниження систолічного ($-22,5 \pm 13,5$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) і діастолічного ($-11,8 \pm 7,9$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) АТ порівняно з вихідними рівнями. Позитивна відповідь на лікування відзначена у 81,4 % пацієнтів (у тому числі в 75 % осіб похилого віку і 83,3 % пацієнтів із цукровим діабетом). При цьому ніяких клінічно значущих змін лабораторних показників виявлено не було.

У 2011 році були опубліковані результати дослідження NINFE, метою якого було вивчення ефективності комбінацій препаратів ірбесартан + ГХТЗ і небіволул + ГХТЗ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [32]. У цьому подвійному сліпому дослідженні оцінювалися такі показники, як вплив на жорсткість судинної стінки, ендотеліальну функцію судин і центральні гемодинамічні показники.

65 пацієнтів були рандомізовані в групи, перша з яких отримувала ірбесартан 150 мг + ГХТЗ 12,5 мг на добу, друга — небіволул 5 мг + ГХТЗ 12,5 мг на добу протягом 8 тижнів. Було виявлено, що небіволул є не менш ефективним щодо покращання ендотеліальної функції, нормалізації показників

центральної гемодинаміки і впливу на жорсткість судинної стінки, ніж представник групи сартанів. При цьому визначався ефект саме комбінації небівололу з гідрохлортіазидом, яка показала себе як безпечна сполука, що забезпечувала ефективні показники зниження артеріального тиску.

Одним із найбільших клінічних досліджень ефективності небівололу стало дослідження SENIORS [33]. Ретроспективний аналіз даних цього дослідження, в якому оцінювався ефект від лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю, показав, що терапія за схемою небівололу + гідрохлортіазид, так само як і монотерапія небівололом, не викликає ніяких клінічних або статистично значущих змін у рівні холестерину, тригліцеридів або глюкози у плазмі крові. Ці дані стосувалися як пацієнтів без цукрового діабету, так і тих, у кого були порушення толерантності до глюкози на початку лікування.

Завдяки отриманим даним надалі проводилися масштабні дослідження, що доводили відсутність негативного впливу терапії гідрохлортіазидом при його поєднанні з небівололом. Зокрема, великий метааналіз проводився на базі даних восьми досліджень, загальна кількість пацієнтів у ньому становила понад 57 тис. осіб. Ретроспективно було відзначено, що застосування даної комбінації не сприяло виникненню цукрового діабету та не погіршувало стан вуглеводного обміну, при цьому зберігався значний гіпотензивний ефект.

Отже, можна з упевненістю сказати, що безпека й ефективність комбінованого лікування небівололом/гідрохлортіазидом хворих на артеріальну гіпертензію підтверджується масштабними клінічними дослідженнями, які демонструють більшу антигіпертензивну ефективність і метаболічну нейтральність комбінації порівняно з небівололом, що дозволяє застосовувати Небіар® Плюс у пацієнтів з АГ і інсулінорезистентністю, цукровим діабетом. Призначення Небіар® має бути розглянуте в пацієнтів із серцевою недостатністю й ішемічною хворобою серця.

Також слід зазначити, що Небіар® Плюс і Небіар® виробництва АТ «Київмедпрепарат» (корпорація «Артеріум») порівнянні за ціною. Це дозволяє зробити вибір на користь монотерапії або комбінованої терапії тільки на підставі їх ефективності й показань до призначення, а не з огляду на економічну доцільність. Небіар® Плюс і Небіар® застосовуються 1 раз на добу, що значно збільшує прихильність пацієнтів до терапії і покращує прогноз захворювання.

Висновки

— Артеріальна гіпертензія є однією з провідних медико-соціальних проблем у всьому світі, що пов'язано з її значною поширеністю, високою інвалідизацією і смертністю від серцево-судинних подій.

— ESH/ESC 2018 і ACC/AHA 2017 рекомендують пацієнтам з АГ починати лікування з комбінації двох лікарських препаратів, переважно у вигляді фіксованої комбінації. Комбінація небівололу/гідрохлортіазид в одній таблетці чинить виражений антигіпертензивний і вазодилатуючий ефект, що перевершує ефект монотерапії кожним із препаратів.

— Комбінація небівололу/гідрохлортіазид (Небіар® Плюс) є метаболічно нейтральною, що обґрунтовує її застосування в пацієнтів з АГ і метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом.

— Безпека й ефективність комбінованого лікування небівололом/гідрохлортіазидом (Небіар® Плюс) у хворих на артеріальну гіпертензію підтверджується масштабними клінічними дослідженнями, що демонструють більшу антигіпертензивну ефективність і метаболічну нейтральність комбінації порівняно з монотерапією небівололом, гідрохлортіазидом.

— Небіар® Плюс і Небіар® порівнянні за ціною. Це дозволяє зробити вибір на користь монотерапії або комбінованої терапії тільки на підставі їх ефективності та показань до призначення, а не з огляду на економічну доцільність.

Список літератури

1. Ащеулова Т.В., Амбросова Т.Н., Смирнова В.И. Основные симптомы и синдромы при гипертонической болезни и симптоматических артериальных гипертензиях. Харьков: ХНМУ, 2016.
2. European Society of Hypertension-European of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281-1357.
3. Епидемиология артериальной гипертензии. <https://studfile.net/preview/5586129/page/2/>
4. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Law M.R. et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J. Hypertens.* 2006. № 24(3). P. 413-22.
5. Wright J.T.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Eng. J. Med.* 2015. № 373(22). P. 2103-2116.
6. Супенко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальная гипертензия. http://www.mif-ua.com/media/uploads/reading_books_pdf/k01192.pdf
7. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations (fourth revision). *Systemic hypertension.* 2010. № 3. P. 5-26.
8. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. № 39(33). P. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. 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. *Hypertension.* 2018. № 71(6). P. e13-115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.

10. Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь улучшения контроля артериального давления. Системные гипертензии. 2015. № 3. С. 25-29.
11. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003). Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003. № 42(6). P. 1206-1252.
12. Namba T., Masaki N., Matsuo Y., Sato A., Kimura T., Horii S. et al. Arterial stiffenss significantly associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Int. Heart J.* 2016. № 57(6). P. 729-735.
13. Куприненко Н. Метаболический профиль небиволола и его место в лечении больных артериальной гипертензией. Внутренняя медицина. 2007. № 3(3).
14. Семенов А.В., Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола. Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15. № 15. С. 1145-1150.
15. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В. Диуретики — краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия. 2005. № 11(4).
16. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003. № 326. P. 1427-1443.
17. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS*. 2000. № 21. P. 249-252.
18. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on β -1-adrenergic receptors. *J. Clin. Med.* 1998. № 2. P. 2-25.
19. Bristow M.R., Nelson P., Minobe W., Johnson C. P-121: Characterization of β 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am. J. Hypertens.* 2005. № 18(S4). P. 51A-52A.
20. De Nigris F., Mancini F.P., Balestrieri M.L. et al. Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Nitric Oxide*. 2008. Vol. 19. № 1. P. 57-63.
21. Feng M.G., Prieto M.C., Navar L.G. Nebivolol-induced vasodilation of renal afferent arterioles involves β 3-adrenergic receptor and nitric oxide synthase activation. *Am. J. Physiol.* 2012. Vol. 303. № 5. P. F775-782.
22. Galderisi M., D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs*. 2008. Vol. 68. № 5. P. 579-590.
23. Piriou N., Audigane L., Tran Quang T. et al. Differential effects of nebivolol and bisoprolol in early treatment of acute myocardial infarction in rats. <https://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?evtid=24&fp=4353>.
24. Troost R., Schwedhelm E., Rojczyk S. et al. Nebivolol decrease systemic oxidative stress in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 50. P. 377-379.
25. Fratta Passini A., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decrease oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J. Hypertens.* 2005. Vol. 23. P. 589-596.
26. Von Fallois J., Faulhaber H.D. Nebivolol, a beta-blocker of 3rd gene ration: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2001. Vol. 90. P. 435-441.
27. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. *Clin. Drug Invest.* 2007. Vol. 27. P. 841-849.
28. Lacourcière Y., Lefebvre J., Poirier L., Archambault F., Arnott W. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am. J. Hypertens.* 1994 Feb. № 7(2). P. 137-45.
29. Malacco E. Nebivolol/Hydrochlorothiazide. A New Fixed-Dose Combination for Effective Simplified Antihypertensive Therapy. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2008. № 15(2). P. 75-84.
30. Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010 May. № 14(5). P. 427-34.
31. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007.
32. Vitale C., Marazzi G., Iellamo F., Spoletini I. et al. Effects of nebivolol or irbesartan in combination with hydrochlorothiazide on vascular functions in newly-diagnosed hypertensive patients: the NINFE (Nebivololo, Irbesartan Nella Funzione Endoteliale) study. *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 155(2). P. 279-284.
33. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patient with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 215-225.
34. Синькова Г.М. Эпидемиология артериальной гипертензии. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-arterialnoy-gipertenzii>.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Науково-практична конференція «Міжнародний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії в Україні» (21–23 травня 2021 року, м. Одеса)

Науково-практична ювілейна конференція, присвячена 21-літтю Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації, організована Національною АМН України, Міністерством охорони здоров'я України, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМНУ», Асоціацією кардіологів України, Всеукраїнською антигіпертензивною асоціацією, Всеукраїнською асоціацією превентивної кардіології і реабілітації, Асоціацією дослідників України за підтримки Міжнародного товариства судинного здоров'я.

Науково-практична конференція була присвячена сучасним методам діагностики й лікування артеріальної гіпертензії та охоплювала такі питання: проблеми контролю артеріального тиску (АТ), артеріальна гіпертензія і серцево-судинний ризик, сучасні аспекти лікування артеріального тиску в амбулаторних умовах, лікування резистентної артеріальної гіпертензії, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет і порушена толерантність до глюкози, запобігання розвитку когнітивних порушень на фоні артеріальної гіпертензії, лікування артеріальної гіпертензії із супутньою патологією, такою як ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, безпечність медикаментозного лікування, прихильність пацієнтів до лікування, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і їх комбінації, блокатори ангіотензинових рецепторів і їх комбінації. Особливу увагу було приділено коморбідності: ураження нирок, синдром обструктивного нічного апное сну, стрес та артеріальна гіпертензія.

У роботі конференції взяли участь близько 3200 лікарів і науковців з усіх областей України й зарубіжжя. Конференція відбувалася як у формі онлайн-трансляції, так і в умовах карантинних обмежень з дотриманням усіх правил безпеки. У рамках конференції було проведено спільну сесію Міжнародного товариства судинного здоров'я і Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації, також проведено лекції, сателітні симпозиуми, круглі столи, дискусії з актуальних питань діагностики й лікування артеріальної гіпертензії. Загалом було заслухано близько

65 доповідей, серед яких також було оприлюднено результати власних досліджень. Проведено засідання з розглядом практичних аспектів лікування артеріальної гіпертензії з наведенням клінічних випадків. Проведено 4 майстер-класи: трактування результатів ліпідограми; електрокардіографія: тахіта брадіаритмії; ультразвукове дослідження серця; призначення антитромбоцитарної терапії або антикоагулянтів. Було проведено цикл круглих столів на теми: артеріальна гіпертензія і мозок, артеріальна гіпертензія і нирки, артеріальна гіпертензія і сексуальність, артеріальна гіпертензія і серце, артеріальна гіпертензія і прихильність.

Провідними вченими України й зарубіжжя було зроблено доповіді й прочитано лекції з актуальних питань патогенезу, діагностики, лікування й профілактики артеріальної гіпертензії і її ускладнень, супутніх станів, особливості терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом, синдромом обструктивного апное сну, фібриляцією передсердь, метаболічними порушеннями печінки, проведена оцінка значення ранкового підйому артеріального тиску, розглянуті питання тривожно-когнітивних порушень після COVID-19, лікування пацієнтів з перенесеним порушенням мозкового кровообігу. Розглянуті питання вторинної легеневої гіпертензії, пов'язаної з ураженням лівих відділів серця. Проведена спільна сесія Міжнародного товариства судинного здоров'я та Української антигіпертензивної асоціації, проведено розбір клінічних випадків лікування артеріальної гіпертензії. Було обговорено питання профілактики ускладнень артеріальної гіпертензії, лікування резистентної гіпертензії, гіпертензивних кризів, лікування дисліпідемій при артеріальній гіпертензії, розглянуто основні аспекти лікування пацієнтів із цукровим діабетом (гіполіпідемічна, гіпоглікемічна, антигіпертензивна й антитромбоцитарна терапія). Широко обговорені й розглянуті питання лікування артеріальної гіпертензії в умовах пандемії COVID-19. Лікар В. Рам зі США розкрив тему застосування тiazидоподібних діуретиків, зокрема хлорталідону, в лікуванні артеріальної гіпертензії.



Nebojsa Tasic, Prof. Dr, President of International Society for Vascular Health and Ageing (ISVH), President of Hypertension, Infarction and Stroke Prevention Association (HISPA)



Roland Asmar, MD, Chairman of the Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®), Geneva, Switzerland



Piotr Jankowski, Prof. Dr Hab. Med., Institute of Cardiology, Jagiellonian University, Krakow, Poland



Athanasios Benetos, President of European Geriatrics Medicine Society (EuGMS), Chairman of Geriatrics and Clinical Gerontology, at the University of Nancy, France



Venkata S. Ram, Professor of Clinical Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Director, Texas Blood Pressure Institute (Dallas, Texas, USA); Dean Macquarie University, Medical School (Sydney, Australia India Campus)



Arman Postajian, Chairman of the Bulgarian Hypertension League, Head of the Cardiology Department at the University Hospital "St. Anna", Sofia



Jirar Topouchian, Secretary of the international Society of Vascular Health and Ageing (ISVH)



Сіренко Юрій Миколайович, професор, д.м.н., завідувач відділу артеріальних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», президент Всеукраїнського громадського об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація»



Барна Ольга Миколаївна, завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини) НМУ імені О.О. Богомольця, професор, доктор медичних наук



Жарінов Олег Йосипович,
професор, завідувач кафедри
функціональної діагностики НУОЗУ
імені П.Л. Шупика



Зув Костянтин Олександрович, к.м.н.,
старший науковий співробітник відділу
патології Українського науково-
практичного центру ендокринної
хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України



Коваль Сергій Миколайович,
професор, д.м.н., завідувач
відділу артеріальної гіпертонії ДУ
«Національний інститут терапії імені
Л.Т. Малої НАМН України»



Коваль Олена Акіндинівна,
професор, д.м.н., професор кафедри
внутрішньої медицини
Дніпровського державного медичного
університету



Колесник Тетяна Володимирівна,
д.м.н., професор, завідувач кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини
Дніпровського державного медичного
університету



Куць Віктор Олександрович,
к.м.н., доцент кафедри функціональної
діагностики НУОЗ України
імені П.Л. Шупика



Лутай Ярослав Михайлович, д.м.н.,
лікар-кардіолог вищої категорії,
старший науковий співробітник
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України»



Міщенко Лариса Анатоліївна,
д.м.н., завідувач відділу гіпертонічної
хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України»



Носенко Наталія Миколаївна, к.м.н.,
старший науковий співробітник,
лікар-кардіолог вищої категорії, зав.
відділення діагностики ДУ «Науково-
практичний центр ендоваскулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України»



Несукай Олена Геннадіївна, професор, головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», керівник експертного консультативно-діагностичного та лікувального центру міокардиту і кардіоміопатій, дійсний член Європейського товариства кардіологів



Орос Михайло Михайлович, д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії і психіатрії Ужгородського національного університету



Осовська Наталя Юрївна, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету



Осьодло Галина Василівна, професор, д.м.н., начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, заслужений лікар України, полковник медичної служби



Погорецький Юрій Несторович, к.м.н., президент Всеукраїнської громадської організації «Українська асоціація медицини сну», головний лікар НПМЦ «УкрТелеМед», м. Київ



Радченко Ганна Дмитрівна, професор, провідний науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»



Рековець Оксана Леонідівна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»



Сасенко Яніна Андріївна, к.м.н., старший науковий співробітник відділу діагностики і лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»



Себов Денис Михайлович, д.м.н., професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб і терапії Одеського національного медичного університету



Торбас Олена Олександрівна, к.м.н., науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»



Філіппова Олександра Юріївна, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії Дніпровського державного медичного університету



Целуйко Віра Йосипівна, д.м.н., професор, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти



Черська Марія Сергіївна, к.м.н., завідувачка консультативно-діагностичного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», кардіолог

Резолюція

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

1. Постійне формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики і лікування артеріальної гіпертензії, особливо в умовах пандемії COVID-19. Створення інформаційного простору для здорового способу життя й профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні.

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

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

4. Доповнення й затвердження МОЗ України клінічної настанови й уніфікованого клінічного протоколу з діагностики й лікування хворих з артеріальною гіпертензією, а також широке впровадження його положень у практику.

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

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

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

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

3. Рекомендувати поширення застосування сучасних технологій (гаджетів, що носяться) для моніторингу стану хворих, а також упровадження санітарно-просвітницьких матеріалів і лікувально-профілактичних програм серед пацієнтів.

4. Зважаючи на низький відсоток пацієнтів з ефективним контролем АТ в українській популяції хворих на АГ, вирішено підтримати продовження тимчасової рекомендації: цільові рівні АТ при офісному вимірюванні менше від 140/90 мм рт.ст. із наголошенням жорсткої необхідності його досягнення. За умови, якщо на фоні антигіпертензивної терапії досягнуто більш низький рівень АТ (< 140/90 мм рт.ст.), а терапія добре переноситься, немає побічних ефектів з боку самопочуття хворого або якості життя, схему лікування не варто корегувати.

Конференція ухвалила:

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

— Продовжити активне виявлення осіб з артеріальною гіпертензією, упровадження її первинної і вторинної профілактики та стратифікації ризику в осіб, які перенесли COVID-19.

— Сприяти формуванню прихильності пацієнтів і медичних працівників до підвищення ефективності профілактики й лікування артеріальної гіпертензії і пацієнтів з АГ і після перенесеного COVID-19.

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

— Забезпечити додаткове охоплення диспансерним наглядом хворих на АГ з високим ризиком і тих, які перенесли COVID-19.

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

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

— Забезпечити тісну співпрацю з неврологами, ендокринологами й нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень (багатопрофільна команда фахівців).

— Провести наступну науково-практичну конференцію з артеріальної гіпертензії в Україні 27–29 травня 2022 року у м. Львові.

Матеріал наданий
організаторами конференції ■

ЕБРАНТИЛ

Урапідил — оригінальний альфа-блокатор
з центральним механізмом дії

НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ НАД ГІПЕРТЕНЗИВНИМ КРИЗОМ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

• ЕФЕКТИВНА ТЕРАПІЯ:

- швидкий початок дії¹
- високий рівень відповіді
на терапію²
- кероване і плавне
зниження артеріального тиску³

• БЕЗПЕЧНА ТЕРАПІЯ:

- без рефлексорної тахікардії¹
- без підвищення внутрішньочерепного тиску⁴
- підтримує ефективний нирковий кровообіг⁵
- мінімальна кількість протипоказань
та побічних ефектів¹



UA-EBRA-IMI-112020-006

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ебрантил. 2. Dooley and Goa, Drugs; 56: 929-955, 1998. 3. Morrell DF. Quality controlled hypotension. Medicina неотложных состояний 2007; 3: 127-34. Russian (Morrell DF. Качественная управляемая гипертония. Медицина неотложных состояний 2007; 3: 127-34). 4. Anger et al. Journal of Hypertension 1988; 6 (suppl. 2): S63-S64. 5. Пархоменко Ф.Р., Иркин О.И. Исследование по оценке эффективности и безопасности лечения гипертонического криза урапидилом и нитроглицерином. Медицина неотложных состояний № 6(69), 2015.

Дюжа речовина: 1 мл розчину містить 5 мг урапідилу, що відповідає 5,47 мг урапідилу гідрохлориду; 1 капсула 60 мг містить 60 мг урапідилу. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивний засіб. Блокатори альфа-адренорецепторів. Код АТХ C02C A06. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: гіпертензивний криз; тяжкий або дуже тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії; рефрактерна артеріальна гіпертензія; контрольоване зниження артеріального тиску в разі його підвищення під час або після хірургічної операції. Капсули: артеріальна гіпертензія. **Фармакологічні властивості.** Урапідил призводить до зниження систолічного і діастолічного тиску шляхом зниження периферичного опору. **Побічні реакції.** Більшість наступних побічних явищ обумовлені різким зниженням артеріального тиску, проте досвід клінічного застосування показує, що вони зникають протягом декількох хвилин, навіть після проведення крапельної інфузії. Часто: запаморочення, головний біль, нудота. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій: Такеда ГмбХ, Німеччина, та Такеда Австрія ГмбХ, Австрія. Капсули: Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. н.** UA/9943/02/01, UA/9943/01/01, UA/9943/01/02. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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

 **acino**

Коваль О.А.¹, Павленко О.Н.², Пешехонова О.М.², Адамський В.С.², Романенко С.В.¹¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР, м. Дніпро, Україна

Ефективність і безпечність урапідилу в пацієнтів з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом

Резюме. Метою дослідження була об'єктивізація ефективності й безпеки урапідилу (Ебрантил) в лікуванні гіпертензивних кризів, ускладнених гострим коронарним синдромом, на госпітальному етапі й оцінка його впливу у складі комплексної терапії порівняно з терапією без урапідилу. Було оцінено систолічний, діастолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень у 33 хворих, пролікованих урапідилом у складі комплексної терапії в різних режимах (болюс від 12,5 до 50 мг), і 33 хворих, пролікованих аналогічними препаратами без урапідилу. Групи були підібрані за принципом «випадок — контроль» і порівнянні за основними клінічними параметрами. Протягом госпіталізації оцінено клінічні наслідки, швидкість і ефективність досягнення цільового артеріального тиску. Урапідил (Ебрантил) є більш ефективним і безпечним в лікуванні гіпертонічних кризів, ускладнених гострим коронарним синдромом, порівняно з іншими групами препаратів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; гіпертензивний криз; лікування; урапідил

Вступ

Гіпертензивний криз (ГК) — це стан, що завжди становить загрозу для життя хворого, вимагає невідкладної допомоги й чітко визначеної тактики лікування. Під ГК розуміють гостре, раптове підвищення артеріального тиску (АТ) більше ніж на 30 % від вихідного рівня, що призводить до появи вторинної клінічної симптоматики порушення функцій життєво важливих органів або нейровегетативних порушень [2]. Пацієнти з ускладненими ГК становлять 20–25 % від усіх хворих зі значним підвищенням артеріального тиску [1]. Ускладнені гіпертонічні кризи характеризуються гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней, становлять пряму загрозу життю хворого й вимагають негайного (від декількох хвилин до однієї-двох годин) зниження артеріального тиску. За відсутності лікування смертність пацієнтів з ускладненим ГК раніше досягала 70–80 % протягом одного року [3]. За узагальненими літературними даними, ГК, ускладнені гострим коронарним синдромом (ГКС), зустрічаються в 12 % випадків, і ще у 2 % вони ускладнені

розшаруванням аорти, що дуже часто мімікрує під клініку ГКС. У 83 % хворих спостерігають ураження одного органа-мішені, у 14 % — двох. Ураження трьох органів і більше виявляють у 3 % хворих з ускладненим ГК [7]. Велика частота поєданого ураження органів-мішеней у нашому дослідженні, очевидно, пов'язана зі спеціалізованим характером клініки, що акумулює тяжких ургентних пацієнтів.

Останнім часом практично усунені протиріччя в підходах у вітчизняній і зарубіжних класифікаціях ГК, що існували раніше. В Україні для щоденної клінічної практики також запропоновано використовувати класифікацію ГК за наявністю ускладнень [4], а також враховано закордонний практичний підхід до поділу ускладнених ГК, що відрізняються за основною ознакою — терміном надання медичної допомоги хворому, розділяючись на екстрені (emergency) і невідкладні (urgency) [5, 9, 20, 22]. До першої групи ГК відносять екстрені стани (emergency), що вимагають проведення лікувальних заходів за життєвими показаннями й зниження артеріального тиску в термін від декількох хвилин до

однієї години. Такі стани характеризуються тяжким порушенням функції органів-мішеней, що виникло в момент кризи або посилилося внаслідок його розвитку [5, 9, 15, 22]. До другої групи ГК відносять невідкладні стани (urgency), що вимагають зниження артеріального тиску в період від кількох годин до однієї доби. Такі кризи характеризуються підвищенням артеріального тиску без видимих ознак ураження органів-мішеней або з незначним порушенням їх функції [5, 9, 22]. Відповідно до цього підходу ГК, ускладнені ГКС, незалежно від наявності гострої серцевої недостатності (ГСН) належать до першої групи (emergencies). Наявність гострого ураження життєво важливих органів є ключовим питанням у визначенні екстреності стану й виборі тактики лікування хворого з ГК. Приблизний алгоритм процесу початкового обстеження пацієнта з ГК включає стисле цілеспрямоване неврологічне обстеження, пряму офтальмоскопію, електрокардіографічне дослідження, оцінку аналізу сечі, визначення рівнів сечовини й креатиніну сироватки крові й розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Порівняння отриманих даних з даними попередніх обстежень хворого (якщо вони є), особливо даними попередніх електрокардіограм (ЕКГ), і наявність позитивних маркерів пошкодження міокарда дозволяють судити про те, чи є виявлені порушення гострими [1, 5, 9, 15, 22].

Гіпертонічний криз, ускладнений гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, становить значну загрозу для життя хворого, затримка надання першої допомоги може мати необоротні наслідки. ГК, ускладнені ГКС, належать до групи кризів із серцево-судинними ускладненнями. Ця група включає також гостру декомпенсовану серцеву недостатність як окрему причину. У популяції хворих із ГК, ускладненими ГКС, серед 100 надходжень із ГКС і ГК у нашої спеціалізованої клініки частота супутньої ГСН різної тяжкості становила близько 28 %, а ще в 7 % виявлено значне порушення функції нирок ($\text{рШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$). Загальноприйнятим підходом до лікування пацієнта з наявністю ускладненого ГК є негайний початок зниження артеріального тиску для запобігання ураженню життєво важливих органів. При цьому необхідно підкреслити, що первинною метою лікування є не нормалізація АТ, а зменшення його значень до таких меж, при яких можуть бути відновлені авторегуляторні механізми. Гіпотензивні засоби вибирають з урахуванням залучення органів-мішеней — аорти, міокарда та інших. Отже, препарати для купірування ГК, ускладненого ГКС, повинні відповідати вимогам швидкого, але не блискавичного (перфузія вже ішемізованого міокарда у фазу діастолі!) зниження артеріального тиску, не викликати рефлекторної тахікардії, не мати негативної інотропної дії, в ідеалі переважно знижувати периферичний опір судин малого

кола кровообігу порівняно із системним і в той же час не чинити негативного впливу на нирковий кровообіг і перфузію органа.

Препарат для купірування ускладненого ГК повинен мати форму для парентерального введення. У європейських і американських рекомендаціях препаратом вибору для таких пацієнтів є нітропрусид натрію [9, 13, 22], а препаратами вибору для купірування ускладненого ГК у пацієнта з ГКС є також нітрати й бета-блокатори [9, 13, 22].

Нітрати є препаратами, що найчастіше застосовуються для швидкого зниження артеріального тиску у хворих з ГКС разом з парентеральними бета-блокаторами, проте слід пам'ятати про необхідність титрування дози для досягнення клінічного ефекту, а також про необхідність плавного зниження артеріального тиску [2, 13]. Недоліками даної комбінації є значна тахікардія при досить високих дозах нітратів і значне падіння скоротливої здатності ішемізованого міокарда при високих дозах бета-блокатора. Ідеального препарату для лікування ГК не існує, хоча кількість препаратів постійно зростає. Одним з таких препаратів, що значною мірою відповідає вищевикладеним вимогам до терапії ускладнених ГК і чудово зарекомендував себе в терапії ГК, ускладнених ГКС, є урапідил (Ебрантил). В інформаційному листі Європейського товариства з вивчення артеріальної гіпертензії (Update on Hypertension Management. 2006. 7. № 28) Ебрантил уже був внесений до переліку препаратів, рекомендованих для парентерального застосування при ускладнених ГК [7, 8, 23], залишився він і в останніх європейських рекомендаціях 2018 року [9] й американських рекомендаціях 2020 року [23]. У них зазначено, що Ебрантил є чудовою альтернативою нітропрусиду, бета-блокаторам і нітратам у лікуванні ГК, ускладненого ГКС, і практично не має протипоказань. У таких європейських країнах, як Австрія, Німеччина, Франція, Ебрантил рекомендований для застосування при екстрених станах і при гіпертензії у вагітних [23, 24]. У настановах українського міждисциплінарного консенсусу з діагностики й лікування ГК в Україні [4] Ебрантил рекомендований як засіб вибору для терапії хворих з ГК, ускладненими ГКС.

З одного боку, будучи антагоністом периферичних α_1 -блокаторів, урапідил знижує артеріальний тиск завдяки зменшенню переднавантаження (при цьому знижує тиск у легеневих капілярах і легеневій артерії (NB!)) і післянавантаження (знижує загальний периферичний опір судин) на міокард. Урапідил (Ебрантил) знижує також загальний опір у судинах нирок і покращує нирковий кровообіг. Але унікальна особливість механізму дії урапідилу полягає в тому, що він також є агоністом центральних 5-HT_{1A} серотонінових рецепторів, що запобігає розвитку рефлекторної тахікардії, яка немину-

че виникає у відповідь на застосування будь-яких вазодилаторів, і стандартні α_1 -блокатори не є винятком. При цьому препарат не впливає на внутрішньочерепний тиск [10–12]. Ще однією клінічно цінною особливістю Ебрантилу є велика тривалість дії — 8–12 годин. Цього часу достатньо для стійкого купірування ускладненого ГК.

У дослідженні NITURA [18] було встановлено, що Ебрантил більш ефективний, ніж нітрогліцерин, у пацієнтів з ГК, ускладненими набряком легенів. Пацієнти, у яких застосовували Ебрантил, потребували додаткового застосування антигіпертензивних препаратів через більший проміжок часу, на відміну від хворих, у яких використовувалася стандартна терапія нітратами. Стабільне зниження артеріального тиску при застосуванні Ебрантилу спостерігалось через 4–6 годин після призначення. У групі пацієнтів з ГК, ускладненим набряком легенів, поряд з позитивним гемодинамічним ефектом урапідилу відзначено покращання оксигенації артеріальної крові (SaO_2) з 87 до 94 %, у той час як нітрогліцерин знижував насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем [18]. Також у недавньому метааналізі 378 випадків порівняльного впливу на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у хворих з ГСН встановлений вірогідний позитивний ефект Ебрантилу [19].

Загальновідомо, що рівень артеріального тиску і частота серцевих скорочень корелюють із серцево-судинною захворюваністю й смертністю, особливо від ішемічної хвороби серця (ІХС) і її гострих ускладнень. У зв'язку з цим особливе значення має той факт, що урапідил (Ебрантил) має менший (+12 %) вплив на частоту серцевих скорочень порівняно з доксазозином (+25 %, $p < 0,05$) при однаковій ефективності зниження артеріального тиску [13, 21].

Частий зв'язок розвитку ГКС, інфаркту міокарда з гіпертонічними кризами свідчить про спільність патогенетичних механізмів їх виникнення. Характер кризи при цьому впливає на частоту розвитку інфаркту міокарда і ступінь ураження серцевого м'яза. Слід зазначити, що під час ГК у крові збільшується кількість катехоламінів, що призводять до гіпоксії міокарда, особливо при атеросклерозі вінцевих судин, що відіграє незаперечну роль у розвитку ГКС і пошкодженні міокарда [20, 22, 23]. Було доведено, що Ебрантил нормалізує кровотік у коронарних судинах, покращує систолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів після проведення стентування коронарних судин і протезування клапанів серця [8, 16]. Отже, слід констатувати, що за своїм унікальним механізмом дії, достатньою вивченістю в клінічних дослідженнях і лікарській практиці Ебрантил є перспективним препаратом у комплексній антигіпертензивній терапії хворих із ГК, ускладненими ГКС, гострим інфарктом міокарда (ГІМ), однак накопичення клінічних даних

у цьому напрямку на сьогодні продовжує залишатися актуальним.

Мета дослідження: визначити ефективність і безпеку застосування урапідилу (Ебрантил) в комплексній терапії в пацієнтів з гіпертонічними кризами, ускладненими гострими коронарними синдромами, від моменту надходження хворого у відділення реанімації до моменту виписки хворого зі стаціонару.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 66 хворих з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом з розвитком гострого інфаркту міокарда, які надійшли до відділення інтенсивної терапії № 1 Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Дніпра у 2009–2019 рр. Залежно від отриманої антигіпертензивної терапії (з додатковим застосуванням урапідилу або тільки стандартної невідкладної терапії) для купірування ГК і стабілізації артеріального тиску всі хворі були розділені на дві рівні групи (33 пацієнти у кожній) для дослідження «випадок — контроль». Кожному пацієнту з групи урапідилу (Ебрантил) відповідав пацієнт контрольної групи щодо статі, віку, форми ГКС, функціонального класу хронічної серцевої недостатності, проявів гострої серцевої недостатності (клас за Killip), рівня артеріального тиску під час надходження. Також аналізувалися: факт наявності/відсутності гіпертензії в минулому, тривалість перебігу артеріальної гіпертензії, наявність в анамнезі цукрового діабету, хронічної ниркової недостатності, відомих захворювань нирок, фракція викиду лівого шлуночка.

Статистичний аналіз даних

Результати наведені у вигляді «середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD)» і діапазону; для порівняння показників артеріального тиску до введення препарату й після використовувався критерій Вілкоксона. Для визначення часу досягнення цільових цифр АТ використовували t-тест Стьюдента. Вплив різних препаратів на досягнення цільового АТ — аналіз χ^2 і регресійний аналіз Сох. Статистично вірогідним вважалося значення критерію $P < 0,05$.

Результати та обговорення

27 пацієнтам з кожної групи був встановлений діагноз першого Q-інфаркту міокарда, у 6 пацієнтів у кожній групі — повторного Q-інфаркту міокарда. Першу групу становили 33 пацієнти (18 жінок і 15 чоловіків), які поряд з базисною терапією в складі антигіпертензивної терапії отримали Ебрантил, у решти 33 пацієнтів ГК купірували за допомогою парентеральної інфузії нітратів, ступінчастої (в/в, перорально) терапії бета-блокаторами, в/в введення діуретиків (фуросемід), додаткового введення сульфату магнію (MgSO_4).

Середній вік пацієнтів у групі Ебрантилу становив 60 ± 2 року, у другій групі пацієнтів — 62 ± 5 року, середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) при надходженні в першій групі становив 195 ± 30 (160–240) мм рт.ст., у пацієнтів, яким не застосовували Ебрантил, — 195 ± 25 (170–220) мм рт.ст.

Усім хворим вимірювали артеріальний тиск, реєстрували ЕКГ на догоспітальному етапі, при над-

ходженні до стаціонару. Для оцінки антигіпертензивної терапії спостерігали за цифрами АТ і ЧСС до введення препаратів і через 20, 30, 60 хв після надходження, початку антигіпертензивної терапії і в подальшому в динаміці.

Як антигіпертензивну терапію на догоспітальному етапі лікарі бригад швидкої медичної допомоги використовували нітрогліцерин, сульфат магнію, дибазол, а також папаверин (значно рідше з 2013

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих при надходженні

Ознака		1-ша група (додаткове застосування урапідилу)	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)
Кількість пацієнтів у групах		33 (18 жінок і 15 чоловіків)	33 (18 жінок і 15 чоловіків)
Середній вік (роки)		60 ± 2	62 ± 5
Середній рівень САТ при надходженні (мм рт.ст.)		195 ± 30 (160–240)	195 ± 25 (170–220)
Цукровий діабет 2-го типу (n)		6	9
ІХС, гострий інфаркт міокарда в анамнезі (n)		6	6
Середній рівень креатиніну плазми (мкмоль/л)		$123,05 \pm 27,2$ (81–144)	$118,6 \pm 20,0$ (95–152)
Середнє значення рШКФ (мл/хв)		95 ± 24 (65–110)	98 ± 27 (77–115)
Середнє значення ФВ ЛШ (%)		52 ± 7 (42–64)	56 ± 12 (48–65)
Клас за Killip при надходженні (n)	II	21	24
	III	12	9
Тривалість АГ (роки)		$8,0 \pm 3,5$	$7,8 \pm 2,3$

Таблиця 2. Антигіпертензивна терапія пацієнтів із ГК, ускладненими ГІМ, на догоспітальному етапі

Препарат	Спосіб введення	Доза (г)	1-ша група (додаткове застосування урапідилу), n	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна), n
MgSO ₄	в/в; в/м	2,5	15	18
Дибазол	в/м	0,03	9	15
Папаверин	в/м	0,04	8	10
Нітрогліцерин, інші нітрати	per os; в/в	0,0005	18	21

Таблиця 3. Антигіпертензивна терапія при надходженні пацієнтів і в госпітальному періоді захворювання

Препарат	Спосіб введення	Кількість пацієнтів		Середньодобова доза (г)	
		Урапідил	Контроль	1-ша група (додаткове застосування урапідилу)	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)
MgSO ₄	в/в	10	16	2,5	2,5
Ізосорбїду динітрат	в/в	33	33	0,055	0,040
Метопрололу тартрат	в/в	9	12	0,05	0,05
Фуросемід Торасемід	в/в	24	27	0,04 0,020	0,04 0,020
Метопрололу тартрат Бісопролол	per os	21	21	0,05 0,010	0,05 0,010
Раміприл	per os	27	30	0,005	0,005
Торасемід	per os	18	12	0,010	0,010
Амлодипін	per os	6	15	0,010	0,010

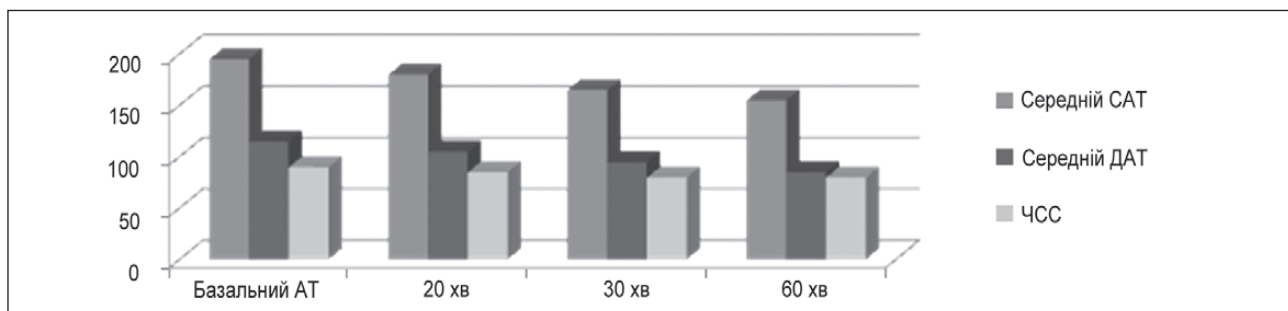


Рисунок 1. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі введення урапідилу в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

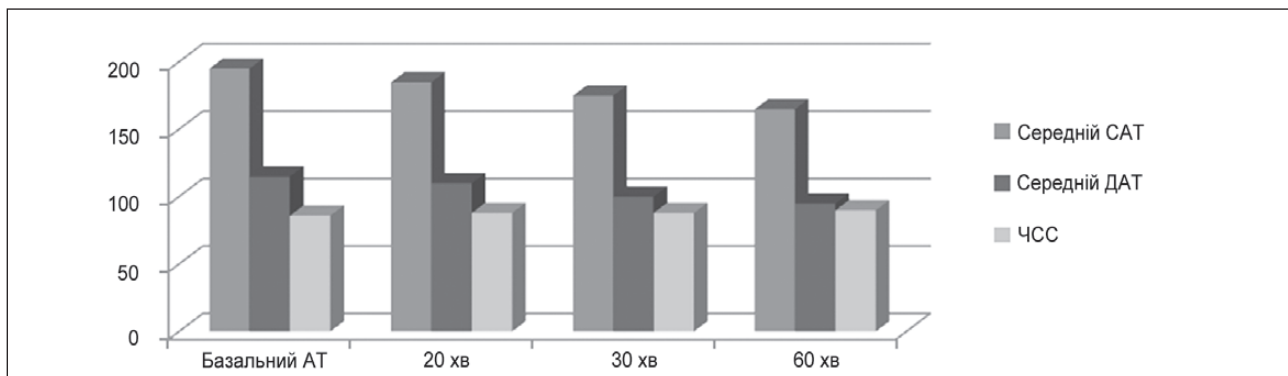


Рисунок 2. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі стандартної невідкладної терапії в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Таблиця 4. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі введення урапідилу в пацієнтів з ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Показник	Вихідний	20 хв	30 хв	60 хв	P
Середній САТ	195 ± 30 (160–240)	170 ± (150–210)	165 ± (140–195)	155 ± 12 (120–150)	< 0,01
Середній ДАТ	115 ± 23 (90–150)	105 ± (90–120)	95 ± (80–110)	85 ± 5 (80–95)	< 0,05
ЧСС	95 ± 17 (60–110)	90 ± (60–105)	85 ± (63–106)	85 ± 16 (65–110)	< 0,05

Таблиця 5. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі стандартної невідкладної терапії в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Показник	Базальний АТ	20 хв	30 хв	60 хв
Середній САТ	195 ± 25 (220–170)	185 ± 10 (200–150)	175 ± 7 (195–140)	165 ± 15 (170–140)
Середній ДАТ	115 ± 15 (100–140)	110 ± 9 (110–85)	95 ± 7 (80–100)	95 ± 7 (80–100)
ЧСС	86 ± 11 (70–90)	88 ± 12 (77–95)	88 ± 12 (77–95)	90 ± 8 (80–100)

Таблиця 6. Клінічні наслідки хворих із ГК, ускладненими інфарктом міокарда, за період перебування в стаціонарі

Ускладнення	1-ша група (додаткове застосування урапідилу)		2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)	
	Кількість випадків	Середній час від моменту введення препарату (год)	Кількість випадків	Середній час від моменту введення препарату (год)
Повторне введення нітратів через відновлення за грудного болю	12	7	24	4
Розвиток гіпотензії	4	5	6	3,5
ГСН	4	8	4	5
Аритмії: фібриляція шлуночків	2	15	–	–
Повторне підвищення АТ	6	9	12	3

року). Парентеральні бета-блокатори практично не використовувалися (лише останніми роками), їх введення в переважній більшості випадків починалося в стаціонарі.

Цільовими вважалися цифри АТ, на 25–30 % нижчі від вихідних, протягом першої години після початку парентеральної антигіпертензивної терапії аж до нормалізації артеріального тиску за відсутності ознак порушення перфузії життєво важливих органів, перш за все міокарда [4, 5, 9].

Ебрантил у складі комплексної терапії вводили внутрішньовенно струминно протягом 30 с у дозі 12,5–50 мг, повторних болюсів не проводили для недопущення надмірно різкого зниження артеріального тиску. Для підтримки АТ на досягнутому рівні препарат вводили шляхом тривалої інфузії (4–6 год). Доза Ебрантилу для пацієнта становила в середньому 50 мг, швидкість введення — близько 1 мг/хв. Середній час від появи перших симптомів до введення препарату становив 114 ± 25 (48–152) хв.

У 25 % випадків Ебрантил надалі застосовувався в таблетованій формі (60 мг 2 р/добу), тобто його застосовували як ступінчасту терапію при неутриманні цільового рівня артеріального тиску при застосуванні стандартної антигіпертензивної терапії. До того ж це виправдано малим терапевтичним вікном застосування дигідропіридинових антагоністів кальцію тривалої дії, які є швидше препаратами виключення, ніж препаратами вибору при ГКС, а також позитивною метаболічною дією урапідилу при тривалому застосуванні. Відомо, що урапідил виявляє помірну гіполіпемічну дію, сприяє нормалізації рівня глюкози [8]. Крім Ебрантилу всі хворі в госпітальному періоді отримували базисну терапію бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту/антагоністами рецепторів ангіотензину, діуретиками.

Динаміка зниження артеріального тиску при в/в введенні препарату при купіруванні ГК подана в табл. 4 і на рис. 1. Динаміка АТ і ЧСС у групі стандартної терапії наведена в табл. 5 і на рис. 2.

Отже, у пацієнтів, які разом з базисною терапією отримували Ебрантил, після аналізу середнього систолічного й діастолічного АТ спостерігаємо достатнє зниження всіх показників і відсутність значної компенсаторної тахікардії. Цільових цифр АТ (не менше за –30 % за 1 годину) було досягнуто в 30 пацієнтів.

За даними регресійного аналізу, Ебрантил має значно більший вплив на досягнення цільових рівнів АТ порівняно з іншими препаратами, що застосовувалися з гіпотензивною метою ($p < 0,002$). Аналогічні результати регресійного аналізу антигіпертензивного ефекту урапідилу порівняно з основними групами антигіпертензивних препаратів для купірування ГК наявні і в оригінальному дослідженні G. Prodan et al. [16, 17].

У хворих, яким не вводили Ебрантил, цільових цифр АТ вдалося досягти тільки у 18 пацієнтів за такий же проміжок часу. Середній час досягнення цільових рівнів АТ у групі Ебрантилу був коротшим — 36 ± 12 хв порівняно з групою, яка отримувала тільки базисну терапію — 58 ± 8 хв ($p < 0,0001$).

У кожній групі пацієнтів відзначено по 2 летальних випадки в пацієнтів з повторним трансмуральним інфарктом міокарда (без реперфузії) у результаті розвитку гострої лівошлуночкової недостатності.

Клінічні дослідження показують, що за здатністю знижувати артеріальний тиск Ебрантил у цілому не поступається іншим антигіпертензивним препаратам короткої дії, зокрема еналаприлату, ніфедипіну, натрію нітропрусиду й гідралазину. Ебрантил може бути використаний як препарат 2-го ряду в пацієнтів, які не відповідають на монотерапію, у тому числі при ГК, що складно купірується або є рефрактерним (накопичено певний досвід його застосування в комбінації з гідрохлортиазидом і ніфедипіном). Слід підкреслити, що урапідил переноситься значно краще за клонідин або ніфедипін, останній до того ж протипоказаний при ГКС [9]. Ефективність урапідилу спеціально оцінювали при окремих формах АГ, які потребують швидкого зниження артеріального тиску і у зв'язку з цим близькі за тактикою ведення до ГК. W. Hess і співавт. (1985) [14] зіставили урапідил (Ебрантил) за здатністю знижувати артеріальний тиск з α -адреноблокатором фентоламіном при ГК, що виникали під час аортокоронарного шунтування. На відміну від фентоламіну урапідил, тією же мірою приводячи до зниження артеріального тиску й легеневого судинного опору, не давав збільшення ЧСС, особливо небажаного в цієї категорії пацієнтів. Аналогічні дані пізніше були отримані при порівнянні урапідилу з доксазозином — останній обумовлював помітний приріст ЧСС. Урапідил (Ебрантил) ефективний і безпечний, особливо коли його застосування для купірування ГК починають на догоспітальному етапі. J. Alijotas-Reig і співавт. (2001) [18] протягом 6 міс. використовували урапідил для купірування ГК, що виникали на догоспітальному етапі, і у більшості включених в дослідження хворих вдалося досягти помітного зниження АТ без наростання ЧСС. Дані ефекти реєструвалися вже через 5 хвилин після початку застосування препарату й наростали в подальшому до 10-ї хвилини. Аналогічні дані щодо використання урапідилу (Ебрантилу) в комплексній антигіпертензивній терапії на догоспітальному етапі в 11 випадках навели G. Prodan et al. у 2017 році [16]. Також була показана порівнянна ефективність урапідилу й каптоприлу [24]. Урапідил зменшує також опір судин малого кола й тиск у системі легеневої артерії, даючи додаткову користь при порушен-

нях скоротливої функції лівого шлуночка, ГК з набряком легенів і супутній легеневої гіпертензії будь-якого генезу, в тому числі пов'язаній із хронічною хворобою легенів [19]. Отже, урапідил (Ебрантил) не тільки ефективно знижує підвищений артеріальний тиск, але і сприятливо впливає на основні гемодинамічні параметри у великому й малому колі кровообігу.

У групі урапідилу відзначалося менше випадків розвитку гіпотензії, ГСН, повторного введення нітратів, відсутність ефекту відміни. Стабільне зниження артеріального тиску при застосуванні урапідилу спостерігалось через 6–8 годин після призначення. У дослідженні NITURA також було встановлено, що урапідил більш ефективний, ніж нітрогліцерин, у пацієнтів з ускладненими ГК, тому що при застосуванні урапідилу швидко досягається і підтримується ефективна терапевтична концентрація діючої речовини в плазмі.

Висновки

Додаткове внутрішньовенне введення Ебрантилу пацієнтам із ГК на тлі базисної терапії ГКС вказує на вірогідно більш швидке зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску, досягнення цільових рівнів АТ протягом години за відсутності компенсаторної тахікардії і порідшення рецидивів ангінозних болів.

За даними регресійного аналізу, урапідил (Ебрантил) має вірогідно більший вплив на частоту досягнення цільових рівнів АТ порівняно з іншими стандартними антигіпертензивними препаратами ($p < 0,002$).

Застосування Ебрантилу у хворих із ГК, ускладненими ГІМ, є безпечним: частота гіпотензії і епізодів ГСН не перевищує таку при стандартній терапії, відсутній ефект відміни.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Денисюк В.І., Денисюк О.В., Валуєва С.В. Гіпертонічні кризи: стандарти діагностики, надання невідкладної допомоги та профілактика. *Артеріальна гіпертензія*. 2010. № 2. С. 42–47.
- Жиров И.В. Осложненные гипертонические кризы: место внутривенных блокаторов кальциевых каналов. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2010. № 4. С. 19–23.
- Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. К.: Здоров'я, 1987. 168 с.
- Проект робочих груп Асоціації кардіологів України з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії. *Гіпертензивні кризи. Артеріальна гіпертензія*. 2011. № 3.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики й лікування артеріальної гіпертензії. К., 2008. 69 с.
- Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. К., 2002. 505 с.
- Сиренко Ю.Н. Лечение гипертензивных кризов в Украине: чем больше выбор препаратов — тем шире возможности. *Здоров'я України*. 2010. № 3. С. 12.
- Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Блокада адренорецепторов: современные данные по применению урапидила. *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 9(125). С. 103–106.
- Van den Born B.-J.H., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J., Cremer A., Segura J., Morales E., Mahfoud F., Amraoui F., Persu A., Kahan T., Rosei E.A., de Simone G., Gosse P., Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032.
- Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *Adv. Ther.* 2010. 27(7). 426–438.
- Grossman E., Ironil A.N., Messerli F.H. Compariti Tolerability Profile of Hypertensive Crisis Treatments. *Drugs*. 1998. 11. 99–122.
- Dooley M., Goa K.L. Urapidil. A Reappraisal of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs*. 1998. 11. 929–955.
- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1101–1187.
- Hess W., Schulte-Sasse U., Tarnow J. et al. Comparison of phentolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1985. 2(1). 21–7.
- National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). *Guide to management of hypertension 2008. Updated August 2009*.
- Prodan G., Leucuta D.A.-C., Marc G., Simu H., Nastaca C., Oniga O. The impact of urapidil use in hypertension pre-hospital emergency intervention. *Farmacia*. 2017. Vol. 65. № 6. P. 896–899.
- Prodan G., Leucuta D.A.-C., Marc G., Simu H., Nastaca C., Oniga O. Evaluation of the efficacy of the association of urapidil with other antihypertensive drugs in the prehospital emergency in Romania. *Farmacia*. 2019. Vol. 67. № 5. P. 877–881. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.5.18>.
- Schreiber W., Woisetschlager C., Binder M. et al. The NITURA study — effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Medicine*. 1998. Vol. 24. № 6. P. 557–563.
- Shi J., Li Y., Xing C. et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. 13. 161–172.
- Soldini M., Carmenini E., Liguori A. et al. Guidelines for the management of hypertensive crises and simple blood pressure rise. Literature review and clinical experience. *Clin. Ter.* 2002. Vol. 153. P. 329–333.
- Stoschitzky K., Stoschitzky G., Wonisch M. et al. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. 63(3). 259–62.

22. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. Vol. 75. Issue 6. June 2020. P. 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.

23. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000. 7. 356–411.

24. Woisetschlager C., Bur A., Vlcek M. et al. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *J. Hum. Hypertens*. 2006. 20(9). 707–9.

UA-EBRA-PUB-062021-016

Отримано/Received 08.02.2021

Рецензовано/Revised 19.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

O.A. Koval¹, O.N. Pavlenko², O.M. Peshekhonova², V.S. Adamskyi², S.V. Romanenko¹

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²MNPE "Clinical Emergency Hospital" of DSA, Dnipro, Ukraine

Effectiveness and safety of urapidil in patients with hypertensive crisis complicated with acute coronary syndrome

Abstract. The objective was to evaluate both the effectiveness and safety of urapidil (Ebrantil) in management of hypertensive emergencies in patients with acute coronary syndrome at the hospital stage and its comparison with other antihypertensive drugs. Systolic, diastolic pressure, and heart rate in 33 patients who were treated with urapidil at different dosage regimen (bolus from 12.5 to 50 mg) and 33 patients treated with other hypertensive drugs. The groups were se-

lected as case — control and compared by the main clinical values. During the hospital treatment the clinical outcomes, rate and effectiveness in achieving target blood pressure were assessed. Urapidil (Ebrantil) use is more effective and safe in management of HE complicated with acute coronary syndrome compared with other antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension; hypertensive crisis; treatment; urapidil

МАВРОДІЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медичинская литература

КАРВЕЛІС

КАРДІОСЕДАТИВНИЙ КОМПЛЕКС



НІМЕЧЧИНА

4 ШВИДКІ* ДІЇ¹:

- ЗАСПОКІЙЛИВА
- КАРДІОТОНІЧНА
- ГІПОТЕНЗИВНА
- АНТИАНГІНАЛЬНА

4 РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ У КРАПЛЯХ:

- ГЛОДУ
- ПУСТИРНИКА
- МЕЛІСИ
- ВАЛЕРІАНИ



- КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ I-II СТ., СТЕНОКАРДІЇ I-II СТ.
- ПІДТРИМКА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНІЙ ДИСТОНІЇ²

*Йдеться про сприяння швидкому розвитку терапевтичного ефекту препарату Карвеліс™ завдяки формі випуску у вигляді спиртового розчину (пероральних крапель). 1. Батушкін В.В. Реалізація антиаритмічного ефекту, відновлення ваго-симпатичної рівноваги та гармонізація психоемоційного стану за допомогою комбінованого лікарського засобу рослинного походження – препарату Карвеліс™. Кардіологія: от науки к практиці, 3, 2017. 2. Карвеліс. Інструкція до медичного застосування препарату.

КАРВЕЛІС (CARVELIS). Р.П. UA/13314/01/01. Склад: 10 мл препарату містять: екстракт із суміші листя, квітів і плодів глоду (*Crataegi folii cum flore, fructus extractum*) (1:1,6-2,2), екстрагент: етанол 50% (об/об) – 7,125 мл; екстракт трави собачої кропиви (*Leonuri herbae extractum*) (1:1,7-2,2), екстрагент: етанол 40% (об/об) – 1,0 мл; екстракт листя меліси (*Melissae herbae extractum*) (1:1,6-2,1), екстрагент: етанол 60% (об/об) – 1,0 мл; екстракт кореня валеріани (*Valerianae radix extractum*) (1:1,6-2,1), екстрагент: етанол 60% (об/об) – 0,5 мл. Показання. Застосовують для підтримки серцево-судинної системи при нервовому напруженні (стресі), нейроциркуляторній дистонії, неврозах серця, у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії I-II ст., стенокардії I-II ст., аритмії при стресових ситуаціях та для покращення самопочуття при нервовому збудженні у дорослих. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні реакції. Можуть з'являтися скарги на порушення у шлунково-кишковому тракті та алергічні реакції шкіри. Частота виникнення таких побічних дій невідома. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Якщо ви приймаєте будь-які інші лікарські засоби, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо можливості застосування препарату. Застосування в період вагітності або годування груддю. Перед початком прийому препарату необхідно проконсультуватися з лікарем. Застосування препарату Карвеліс вагітними жінками недостатньо досліджене. Прийом препарату вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, не рекомендується. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. При застосуванні препарату слід утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи. Спосіб застосування та дози. Дорослі приймають по 30 крапель (1,2 мл) препарату Карвеліс 3 рази на добу, попередньо розчинивши краплі у невеликій кількості рідини. Якщо симптоми захворювання не зникають більше 2 тижнів, посилюються або з'явилися побічні реакції, що не вказані в цій інструкції, необхідно звернутися за консультацією до лікаря. Термін придатності. 36 місяців. Після відкриття флакону термін придатності складає 6 місяців. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C у захищеному від світла місці, у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 30 мл, 50 мл або 100 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта.

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців, тільки для демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та публікації в спеціалізованій медичній пресі. Перед тим, як призначити будь-які препарати, будь ласка, ознайомтеся з відповідною інструкцією від виробника із застосування препарату. ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосовувати Карвеліс в цілях, які відрізняються від тих, які описані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Повна інструкція для медичного застосування препарату надається за запитом. Авторські права © 2021 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. Матеріал дійсний до 04.2023. Якщо у вас з'явилися запитання з приводу препаратів компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», вул. Козацька, 120/4, корпус Ж, 2-й поверх, Київ, Україна, 03680, www.pro-pharma.com.ua. Зателефонувати: (044) 422-50-70.

PRO PHARMA

Батушкін В.В.^{1,2}, Головацька Л.О.¹, Нестеренко Л.О.²¹ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

Особливості розвитку гіпотензивної дії багатокомпонентного рослинного препарату Карвеліс у пацієнтів середнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Більше ніж у третини осіб середнього віку синдром артеріальної гіпертензії (АГ) детермінований поєднанням психоемоційних розладів з вегетативною дисфункцією. **Метою** дослідження було вивчити особливості порушень психоемоційної сфери й вегетативного гомеостазу в 78 хворих середнього віку з неускладненою формою АГ і їх корекцію застосуванням препарату Карвеліс у комплексній гіпотензивній терапії. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 40 хворих на АГ, яким на фоні стандартного гіпотензивного лікування призначали комплексний рослинний засіб Карвеліс у дозі 30 крапель 3 рази на день протягом 6 місяців. Друга група була контрольною, до неї увійшли 38 хворих на АГ, які приймали тільки гіпотензивну терапію. У всіх хворих на АГ на першому візиті спостерігалися певні порушення функції церебральних і підкоркових структур, що асоціювалися з ознаками вегетативної дисфункції, погіршенням емоційного стану й значним психологічним напруженням. **Результати.** Призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження артеріального тиску в абсолютних цифрах: систолічного — на 12,8 мм рт.ст., діастолічного — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю зниження цих показників було незначним (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно). Гіпотензивний ефект лікування Карвелісом реалізувався за рахунок його компонентів — глоду, валеріани, меліси, пустирнику, що сприяли зменшенню впливу симпатичної ланки вегетативної нервової системи: значення SDNN і RMSSD достовірно зростали на 54,2 і 55,7 % відповідно й досягали меж фізіологічної норми. Позитивна динаміка інтегральних показників вегетативного балансу й фрактального індексу в цих хворих свідчила про більш повне відновлення вазосимпатичних взаємодій на судинному рівні гомеостазу. Застосування Карвелісу привело до гармонізації емоційного стану й зменшення ступеня психологічного напруження, що виражалося в зниженні на 24,5 % індексу емоційної збудливості, на 17,3 % — стану тривожності, на 21,5 % — стану депресії за Hospital Anxiety and Depression Scale. При аналізі системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом визначалося достовірне зростання загального рівня біоенергетики, показників стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції. Ці зміни узгоджувалися з рівнем активності вазомоторного центру регуляції судинного тону, показники якого достовірно зменшувалися.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія в пацієнтів середнього віку; вегетативний дисбаланс; дисфункція церебральних і підкоркових структур регуляції артеріального тиску; лікування Карвелісом

Вступ

Більше ніж у третини осіб середнього віку синдром артеріальної гіпертензії (АГ) детермінований поєднанням психоемоційних розладів з вегетативною дисфункцією. Наявність вегетативних і ментальних розладів у хворих на АГ зумовлює, незалежно від наявності іншої коморбідності, формування несприятливого прогнозу перебігу хвороби як на етапі стабілізації, так і на етапі прогресування. І цей феномен нині викликає особливий інтерес фахівців [1, 2].

Нервово-гуморальні зміни, як відповідь організму на вплив будь-якого подразника, є фізіологічними. Зокрема, незалежно від генезу подразника, це стосується нормальної регуляції кровообігу. Але стійке переважання активності симпатичної вегетативної нервової системи (ВНС) несприятливо позначається на діяльності серцево-судинної системи, а саме: призводить до розвитку тахікардії, серцевих аритмій, ішемії міокарда, гіпертонічних кризів [3]. Підвищення тонуусу симпатичного й зниження тонуусу парасимпатичного відділів ВНС є безперечним при формуванні високого артеріального тиску (АТ). Тривалий дисбаланс регуляторних впливів ВНС проявляється порушеннями як на рівні рухових центрів головного мозку, так і на м'язовому рівні [1, 3]. Також безперечним є порушення вегетативного контролю серцевої діяльності у хворих на есенціальну АГ [4]. Одночасне збільшення парасимпатичної і зниження симпатичної активності внаслідок збудження судинних барорецепторів при підвищенні артеріального тиску призводить до зниження частоти й сили серцевих скорочень [5].

Вважається, що відносно впливу на АТ поряд з норадренергічними, серотонінергічними, допамінергічними й гістамінергічними флуктуаціями найважливішою нейромедіаторною системою центральної нервової системи є система γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [6]. Регуляторний дисбаланс цих систем у хворих на АГ часто проявляється тривожністю, моторною напругою, вегетативною гіперактивністю й когнітивною настороженістю.

Враховуючи дані досліджень щодо показників дисбалансу ВНС і дисфункції церебральних і підкіркових структур при АГ унаслідок порушення балансу між симпатичною і парасимпатичною активністю, можна зробити припущення, що при комплексному лікуванні хворих на АГ існує потреба в препаратах, які поєднують вегетотропний і ансіолітичний ефекти й тим самим прискорюють нормалізацію АТ при сумісному призначенні. Існує низка фітотерапевтичних засобів, застосування яких у хворих на АГ разом з традиційними медикаментозними препаратами зумовлене їх вегеторегуючим впливом на систему кровообігу [7, 8].

Одним з перспективних щодо корекції вегетативних дисфункцій засобів є Карвеліс — рослинний комплекс з унікальним вмістом біологічно активних речовин — глоду європейського, валеріани,

кропиви собачої і меліси лікарської, що сприяють зниженню тонуусу гладком'язових клітин і мають спазмолітичну, гіпотензивну, знеболюючу й седативну дію [9, 10].

Найбільш раціональним є застосування препарату Карвеліс при нейроциркуляторній дистонії, артеріальній гіпертензії, судинних кризах, тахікардії та астенії [8–10].

Мета дослідження: дослідити гіпотензивний вплив Карвелісу за рахунок відновлення порушень психоемоційної сфери й регуляції вегетативного гомеостазу у хворих середнього віку з неускладненою формою АГ.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 78 хворих обох статей активного працездатного віку (40–59 років) з АГ II стадії. Пацієнти з вторинними й симптоматичними АГ у дослідження включені не були. Середня тривалість захворювання становила $5,05 \pm 1,31$ року.

На первинному (скринінговому) етапі дослідження всі хворі отримували стандартну гіпотензивну терапію із застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокаторів ангіотензинових рецепторів, антагоністів кальцію і тіазидоподібних діуретиків, дози яких упродовж дослідження не мінялися. Хворі, які потребували прийому бета-адреноблокаторів, глікозидів та івабрадину, до дослідження включені не були.

Усі пацієнти були розподілені на 2 групи зі схожими демографічними показниками й початковими клініко-інструментальними характеристиками (табл. 1) випадковим вибором.

Першу групу становили 40 хворих на АГ, яким на фоні стандартного гіпотензивного лікування призначали комплексний рослинний засіб Карвеліс у дозі 30 крапель 3 рази на день протягом 6 місяців.

Друга група була контрольною, до неї увійшло 38 хворих на АГ, які приймали тільки гіпотензивну терапію.

Артеріальний тиск вимірювався за допомогою ручного механічного тонометра в стані спокою згідно з Уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) проводили на апараті Phillips HD7 за загальноприйнятою методикою. На підставі отриманих результатів розраховувалися такі показники серцевої гемодинаміки: ударний індекс (VI) = ударний об'єм/площа поверхні тіла; серцевий індекс (CI) = хвилинний об'єм/площа поверхні тіла; кінцево-сistolічний індекс (КСІ) = кінцево-сistolічний об'єм/площа поверхні тіла (ППТ); кінцево-діастолічний індекс (КДІ) = кінцево-діастолічний об'єм/ППТ; фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка: маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою Penn Convention [9].

За результатами ЕхоКГ спостерігалася помірна гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Розширення порожнини серця, порушень глобальної функції або сегментарного скорочення виявлено не було (табл. 2).

Разом з тим маса міокарда лівого шлуночка була на 12–17 % вище від верхньої межі норми (табл. 2).

Для оцінки стану вегетативної регуляції застосовувався аналіз показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), отриманих за допомогою приладу ІПЕК-6-КАРДІОПЛЮС ФАЗАГРАФ®. Прилад був розроблений у Міжнародному ННЦ інформаційних технологій і систем НАН і МОН України. Виробник — ВАТ «Науково-виробничий комплекс «Київський завод автоматики ім. Г.І. Петровського» [11].

Психоемоційний стан досліджувався за допомогою тестового опитувальника тривоги і депресії за Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), розра-

ховувався індекс емоційної збудливості за В.В. Бойком [12].

Статистична обробка проводилася з використанням варіаційного методу Стюдента.

Результати та обговорення

Початкові показники АТ в обох групах були збільшеними (табл. 3).

У процесі 6-місячного спостереження рівні АТ зменшувалися в обох досліджуваних групах незалежно від додаткової терапії. Однак у 1-й групі зменшення САТ відбувалося на 8,6 % (з $149,0 \pm 11,7$ мм рт.ст. до $136,2 \pm 3,1$ мм рт.ст.) проти 3,3 % у контрольній групі, ДАТ — на 13,0 % (з $94,4 \pm 9,1$ мм рт.ст. до $82,1 \pm 5,3$ мм рт.ст.) проти 5,8 % у контрольній групі (табл. 3). Тобто призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження АТ (в абсолютних цифрах): САТ — на 12,8 мм рт.ст., ДАТ — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю

Таблиця 1. Скринінгові демографічні й клініко-інструментальні дані хворих, які були обстежені

Показники	Досліджувані групи		p поміж групами
	1-ша група (n = 40)	2-га група (n = 38)	
Вік, років	$46,25 \pm 1,80$	$48,14 \pm 0,90$	0,85
Індекс маси тіла, кг/м ²	$27,5 \pm 2,3$	$31,1 \pm 2,1$	0,61
ЧСС, уд/хв	$72,6 \pm 5,3$	$66,05 \pm 4,90$	0,60
САТ, мм рт.ст.	$149,0 \pm 11,7$	$151,2 \pm 11,6$	0,40
ДАТ, мм рт.ст.	$94,4 \pm 9,1$	$98,1 \pm 8,9$	0,50
Паління, к-сть пацієнтів (%)	12 (30)	10 (26,3)	0,70

Примітка: ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ.

Таблиця 2. Зміни показників серцевої гемодинаміки у хворих на АГ після лікування препаратом Карвеліс

Групи хворих	Час спостереження	Показники ЕхоКГ					
		УІ, мл/м ²	СІ, л/хв · м ²	КСІ, мл/м ²	КДІ, мл/м ²	ФВ, %	ММЛШ, г
I група (n = 40)	1-й тиждень	$45,9 \pm 4,5$	$3,29 \pm 0,28$	$48,3 \pm 4,4$	$68,1 \pm 7,0$	$67,1 \pm 5,1$	$130,6 \pm 12,7$
	6-й місяць	$44,8 \pm 4,4$	$3,22 \pm 0,32$	$42,9 \pm 4,2$	$66,6 \pm 6,8$	$67,4 \pm 7,4$	$133,8 \pm 12,2$
II група (n = 38)	1-й тиждень	$46,7 \pm 4,4$	$3,31 \pm 0,41$	$49,8 \pm 4,3$	$68,7 \pm 7,3$	$67,0 \pm 6,3$	$131,4 \pm 13,2$
	6-й місяць	$44,2 \pm 4,4$	$3,25 \pm 0,41$	$42,0 \pm 4,4$	$65,0 \pm 7,4$	$67,7 \pm 6,3$	$134,1 \pm 11,4$

Таблиця 3. Динаміка АТ і ЧСС у досліджуваних хворих через 6 місяців лікування

Показники		Досліджувані групи		p поміж групами
		1-ша група (n = 40)	2-га група (n = 38)	
АТ до лікування, мм рт.ст.	САТ	$149,0 \pm 11,7$	$151,2 \pm 11,6$	0,40
	ДАТ	$94,4 \pm 9,1$	$92,1 \pm 8,9$	0,50
АТ після лікування, мм рт.ст.	САТ	$136,2 \pm 3,1$	$146,2 \pm 8,3$	0,07
	ДАТ	$82,1 \pm 5,3$	$86,8 \pm 5,4$	0,1
ЧСС до лікування, уд/хв		$76,2 \pm 7,2$	$74,0 \pm 7,7$	0,8
ЧСС після лікування, уд/хв		$64,6 \pm 6,6$	$65,8 \pm 7,1$	0,8

зниження цих показників було значно меншим (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно). Важливість навіть незначного зниження АТ (5–10 мм рт.ст.) продемонстрована в дослідженні BPLTTC 2020 року [13]. Серед 348 854 учасників, хворих на АГ, були оцінені клінічні ефекти зниження систолічного АТ на кожні 5 мм рт.ст. при лікуванні АГ у групах первинної і вторинної профілактики. Виявилося, що в загальній популяції хворих на АГ ризик серйозних серцево-судинних ускладнень достовірно зменшувався на 10 % з кожним зниженням АТ на 5 мм рт.ст. Подібні результати були отримані щодо інсульту, інфаркту, прогресування серцевої недостатності (СН) або серцево-судинної смерті незалежно від перенесених у минулому ускладнень АГ. Важливо, що кожне зниження АТ на 5 мм рт.ст. зменшує ризик серйозних серцево-судинних захворювань рівномірно серед усіх груп хворих незалежно від початкового

САТ (< 120, 120–129, 130–139, 140–149, 150–159, 160–169, > 170 мм рт.ст.).

У нашому випадку аналіз початкових статистичних і хвильових показників вегетативного тону показав певні порушення вагосимпатичної рівноваги у вигляді суттєвого пригнічення тону парасимпатичної ланки й переважання симпатичної. Це проявлялося в зменшенні значень статистичних показників — SDNN, RMSSD, pNN50 з одночасним зростанням LF/HF (low frequency/high frequency) (табл. 4).

Важливість негативного впливу порушення вагосимпатичної взаємодії на рівень АТ було продемонстровано в японському дослідженні Toon Health Study (2018), у якому серед 1888 осіб віком 30–79 років визначили обернену залежність між підйомом середнього АТ вранці й зменшенням RMSSD ($p = 0,02$) або підвищенням АТ вранці й зменшен-

Таблиця 4. Зміни показників вегетативного тону, системних показників регуляції гомеостазу у хворих на АГ через 6 місяців лікування Карвелісом

Показники	Межі норми	Групи дослідження			
		1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 38)	
		Лікування			
		До	Після	До	Після
Статистичні показники вегетативного тону					
SDNN, мс	30–60	27,3 ± 1,1	42,1 ± 2,9*, †	32,5 ± 3,9	30,9 ± 1,9
RMSSD, мс	25–70	20,3 ± 0,6	31,6 ± 2,1†	22,9 ± 1,3	26,8 ± 5,6
Триангулярний індекс, ум.од.	28–31	16,8 ± 4,6	24,8 ± 6,3	18,2 ± 2,3	21,3 ± 2,2
PNN50%, ум.од.	11–13	8,2 ± 0,5	23,2 ± 1,5*, †	11,5 ± 1,8	9,7 ± 2,5
Хвильові показники вегетативного тону					
LF/HF, ум.од.	1,0–3,0	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	3,0 ± 0,4	3,5 ± 0,1
Інтегральні показники вегетативного тону					
Показник вегетативного балансу, ум.од.	100–350	429,5 ± 42,1	230,5 ± 46,4*, †	426,8 ± 52,8	541 ± 45,0†
Активність вазомоторного центру регуляції, ум.од.	18–37	37,9 ± 2,2	21,5 ± 1,5	39,3 ± 2,6	45,0 ± 4,5*
Активність підкоркових рівнів регуляції, ум.од.	2,8–3,2	3,1 ± 0,2	3,1 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,2
Фрактальний індекс, ум.од.	0,75–1,5	0,70 ± 0,01	0,90 ± 0,01*	0,70 ± 0,01	0,50 ± 0,01†
Функціональний стан за Баєвським, ум.од.	0,5–2,0	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,7 ± 0,2
Системні показники регуляції гомеостазу					
Загальний рівень біоенергетики, ум.од.	1500–3000	647,1 ± 66,0	1501,3 ± 81,0*, †	651,5 ± 65,0	335,3 ± 64,0
Ентропія	0,3–0,8	0,33 ± 0,05	0,40 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,37 ± 0,04
Стан резервів вегетативної регуляції, ум.од.	70–100	59,1 ± 6,0	74,1 ± 7,2*, †	55,6 ± 4,8	49,9 ± 4,5
Комплексний показник судинної регуляції, ум.од.	70–90	61,6 ± 5,0	78,1 ± 5,6*, †	64,0 ± 5,2	57,3 ± 4,9
Оперативний контроль регуляції, ум.од.	70–80	65,2 ± 5,8	80,3 ± 7,0*, †	70,9 ± 6,2	61,5 ± 6,4

Примітки: * — $p < 0,05$ поміж 1-ю і 2-ю групами; [†] — $p < 0,05$ щодо початкового показника після 6 місяців лікування.

ням HF ($p = 0,051$). Автори підтверджують думку про те, що саме пригнічення парасимпатичної ланки ВНС пов'язане з підвищеними цифрами АТ в осіб віком до 65 років [14].

Після 6-місячного використання Карвелісу серед хворих 1-ї групи середні значення SDNN зросли на 54,2 %, RMSSD — на 55,7 % і досягли меж норми. Найбільш високий приріст продемонстрував показник PNN50%, що в процесі лікування Карвелісом збільшувався майже в 3 рази. У групі контролю зміни вищезгаданих показників були несуттєвими, а PNN50% навіть зменшився, виходячи за нижню норму.

Значення LF/HF у 1-й групі коливалися в межах норми, тоді як у групі контролю вони були нестабільні, а наприкінці дослідження навіть зсувалися в бік переважання симпатичної ланки ВНС, тобто хвилові показники мали більш стабільне значення під впливом лікування Карвелісом.

При аналізі змін інтегральних показників вегетативного забезпечення організму ми спостерігали більш високі початкові значення в обох групах, що підтверджувало значну вегетативну дисфункцію в обстежених хворих.

У процесі лікування показник вегетативного балансу (індекс вегетативної рівноваги) достовірно зменшувався майже у 2 рази до норми в 1-й групі і збільшувався за межі норми в 2-й групі. Останній факт є підтвердженням недостатності процесів вегетативного контролю у хворих на неускладнену АГ середнього віку. Показники ентропії відповідали значенню функціонального стану ВНС за Баєвським та узгоджувалися з динамікою активності підкоркових рівнів регуляції. Тобто позитивна динаміка інтегральних показників стану ВНС у 1-й групі підтверджувалася змінами статистичних показників ВСР.

Динаміка системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом узгоджувалася зі змінами статистичних і хвилових показників вегетативного тону і свідчила про зменшення активності симпатичної ланки ВНС.

Зміни активності підкоркових центрів регуляції АТ під впливом комплексної терапії вказували на гармонізацію функціонування, про що свідчило зниження їх активності вже протягом першого місяця лікування. Тонус вазомоторного центру регуляції під впливом гіпотензивної терапії очікувано знижувався, досягаючи меж норми.

Досить інформативними були зміни фрактального індексу в комплексній оцінці вегетативної складової АГ. На думку М.Ю. Маріша (2013), наближення значення індексу до 2 дає більше впевненості в тому, що подальший рух буде відбуватися в протилежний бік [15]. Якщо ж відбувається наближення цього показника до 1, то це вказує на існування тенденції щодо руху системи показників в одному напрямку, тобто існує позитивний тренд відновлення ро-

боти комплексу динамічних систем. Якщо індекс наближається до значення 1,5, це свідчить про нецільність подальшої корекції і можливість зриву системи адаптації. Слід зазначити, що важливим аспектом використання індексу фрактальної розмірності є можливість визначення, коли процес являє собою випадкову незалежну систему, а коли її рух зумовлений лікуванням. У нашому випадку позитивні зміни показників вегетативного балансу поряд з відновленням функції підкоркових центрів автономної регуляції спонукали зростання фрактального індексу в групі Карвелісу. У групі порівняння зміни фрактального індексу мали негативний характер — він знижувався на 28,6 % ($p < 0,05$). Показники ентропії відповідали значенню функціонального стану ВНС за Баєвським та узгоджувалися з динамікою активності підкоркових рівнів регуляції.

Зміни системних показників регуляції гомеостазу на тлі застосування Карвелісу демонстрували достовірне зростання досліджуваних показників до досягнення меж норми, що узгоджувалося з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тону (зменшення на 43,3 %). У контрольній групі таких змін системних показників регуляції гомеостазу не спостерігалось.

На сьогодні всім добре відомий механізм активності гуморального ланцюга симпатичної нервової системи у відповідь на стрес. Одним з його компонентів є підвищення АТ.

Спостереження М.Р. Зіле (2012) показали, що у функціонуванні центральної ланки барорецепторного рефлексу беруть важливу участь імідазолінові рецептори на рівні довгастого мозку, а також у системі супрабульбарної формації, активація яких зумовлена емоційною напругою [5].

Безперечно, зниження активності симпатичної нервової системи на ранніх стадіях уповільнює розвиток артеріальної гіпертензії і запобігає ремоделюванню камер серця й резистивних судин (рис. 1).

Спостереження останніх років щодо ролі артеріального барорецепторного рефлексу в тривалому контролі артеріального тиску показали суттєвий вплив вагосимпатичного дисбалансу на патологічну активацію імідазолінових рецепторів, систему ренін-ангіотензин-альдостерону [16–18].

При оцінці психоемоційного статусу досліджуваних хворих перед початком лікування ми спостерігали помірні ознаки імпульсивності, визначені за індексом емоційної збудливості (за В.В. Бойком), субклінічно виражену тривогу за шкалою HADS (табл. 5).

Шкала Hospital Anxiety and Depression Scale розроблена для виявлення й оцінки тяжкості депресії і тривоги в умовах загальномедичної практики. Переваги обговорюваної шкали полягають в простоті застосування й обробки даних. Використання шкали не вимагає тривалого часу й не викликає заперечень у пацієнта, що дозволяє рекомендувати її до

використання в загальносоматичній практиці для первинного виявлення тривоги й депресії в пацієнтів. На нашу думку, опитувальник має високу дискримінантну валідність щодо двох розладів: тривоги й депресії [10].

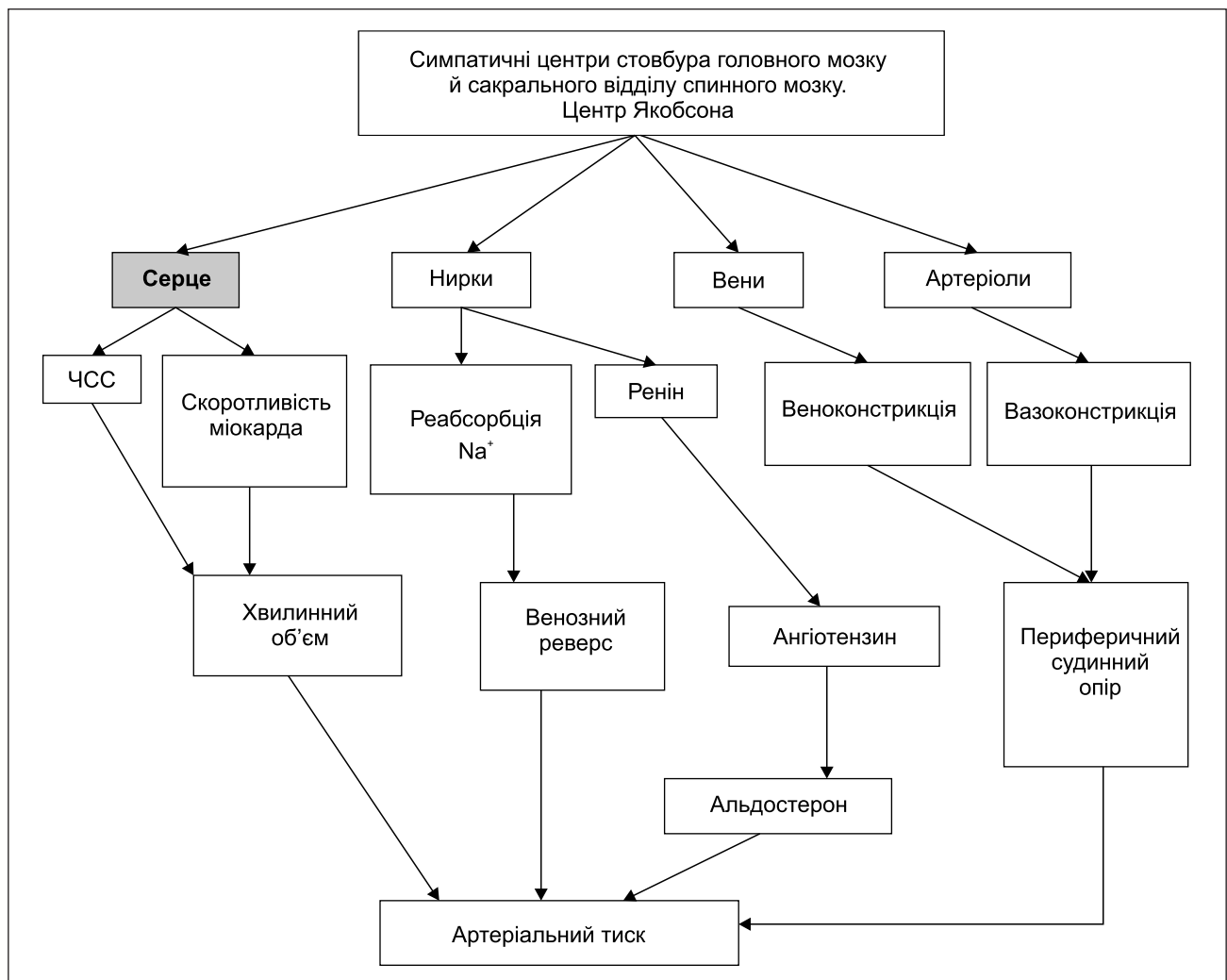
Порушення психоемоційного стану узгоджувалися з погіршенням оперативного контролю регуляції балансу ВНС, зниженням резервів вегетативної рівноваги (табл. 4). Відповідно комплексний показник судинної регуляції був нижчим за референтні значення норми. Патогенетично це призводило до підвищення активності вазомоторного центру регуляції, перезбудження інших підкоркових рівнів судинної регуляції (табл. 4). Разом з тим загальний рівень біоенергетики зберігався в межах норми, що свідчило про певні компенсаторні можливості щодо відновлення вазомоторної взаємодії.

У відповідь на стрес Карвеліс підвищує вивільнення ГАМК і гальмує її поглинання в синапсомах кори мозку, а за рахунок дії валеріани зменшує рівень зворотного захвату ГАМК. Кропива собача активує концентраційну здатність ГАМК-А-

рецепторів, не впливаючи на активність загальної ГАМК-трансамінази [19]. Унаслідок гальмування катаболізму ГАМК мелісу лікарську (важливий компонент Карвелісу) вважають рослинним денним анксиолітиком.

На додаток до цього валеріана має здатність стимулювати гальмівних аденозинових рецепторів і певної активації синтезу мелатоніну, кропива собача (пустирник) безпосередньо послаблює катехоламінергічні процеси за рахунок впливу на рецепторне зв'язування катехоламінів [20].

Про позитивний вплив препарату на стреслімітуючі чинники свідчило зменшення на 24,5 % індексу емоційної збудливості. На відміну від групи контролю показник депресії зменшився на 21,5 %, тривоги — на 17,4 %. Схожі результати отримали N. Gorchakova, E. Heimuller, A. Galkin (2018). Завдяки позитивному впливу Карвелісу на вегетативні, вазоактивні чинники порушення системного гомеостазу ми спостерігали додаткову гіпотензивну дію препарату у хворих на АГ середнього віку вже після перших 4 тижнів лікування [7].



**Рисунок 1. Механізми впливу центральних ланок регуляції ВНС на контроль АТ.
Модифіковано за С.А. Заніним (2006) [18]**

Таблиця 5. Зміни показників емоційно-психологічного стану у хворих на АГ через 6 місяців лікування Карвелісом

Показники	Межі норми	Групи дослідження			
		1-ша група (n = 40)		2-га група (n = 38)	
		Лікування			
		До	Після	До	Після
Індекс емоційної збудливості за В.В. Бойком	≤ 4 б. — норма; 5–9 б. — помірні ознаки імпульсивності; 10–12 б. — некерована емоційна збудливість	5,3 ± 0,4	4,0 ± 0,4*,†	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,4
Тривога**	0–7 б. — норма; 8–10 б. — субклінічно виражена тривога/депресія;	8,6 ± 0,8	7,1 ± 0,7	8,3 ± 0,7	8,4 ± 0,8
Депресія**	≥ 11 б. — клінічно виражена тривога/депресія	7,9 ± 0,6	6,2 ± 0,7*,†	8,0 ± 0,3	7,6 ± 0,4

Примітки: * — $p < 0,05$ поміж 1-ю і 2-ю групами; [†] — $p < 0,05$ щодо початкового показника після 6 місяців лікування; ** — психоемоційний стан за шкалою HADS.

Завдяки додаванню Карвелісу до стандартної гіпотензивної терапії передусім вдається зменшити вплив симпатичної ланки ВНС на серцеві й судинні циркадні ритми. Надалі використання Карвелісу позитивно відображалось на емоційному стані й зменшенні ступеня психологічного напруження. І на останок, при тривалому використанні Карвелісу достовірно зростали показники стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції, про що свідчать зміни системних показників регуляції гомеостазу. Описані вище зміни узгоджувалися з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тонуусу, показник якого зменшувався.

Порівняно з результатами досліджень інших рослинних препаратів або їх комбінацій використання Карвелісу приводило до більш значного зниження АТ [8]. На нашу думку, більш потужний гіпотензивний ефект Карвелісу залежить від наявності в його складі високої концентрації алкалоїдів глоду. Численні судинні ефекти глоду включають гіпотензивну активність через вазорелаксацію, викликану стимуляцією закису азоту, значну антиоксидантну активність за рахунок зв'язування й виведення токсичних вільних радикалів, пригнічення активності нейтрофільної еластази в тканинах серця в умовах хронічної ішемії [10, 22, 23].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження S. Asgary, G.H. Naderi, M. Sadeghi et al. (2004) показало, що призначення екстракту глоду (20 крапель три рази на день) достовірно знизило АТ з 146/93 до 133/84 мм рт.ст. у 46 хворих на АГ II ст. після 3-місячного лікування [24].

Переважає думка, що використання глоду сприяє розширенню периферичних судин через механізм ендотеліязалежної вазодилатації. Хоча деякі наукові роботи не підтримують думку про цей шлях гіпотензивного впливу глоду.

Безперечно, флавоноїди глоду корегують ендотеліальну дисфункцію. Його екстракт посилює виділення оксиду азоту (NO) з ендотелію судин,

викликаючи розширення судин, що пов'язано з багатою олігопроантоціанідинами фракцією екстракту глоду [25].

M.Y. Khan, V. Kumar (2019) після аналізу 25 рослинних субстанцій довели, що флавоноїди і проантоціанідини глоду чинять помітну інгібуючу дію на ангіотензинперетворюючий фермент. Важливо, що вплив кратегусу залежить від концентрації білка: чим менше концентрація білка, тим сильніше ІАПФ-подібна дія кратегусу [26].

У дослідженні, проведеному F.H. Degenring, A. Suter, M. Weber, R. Saller (2003), при лікуванні 132 пацієнтів із серцевою недостатністю II стадії було показано, що екстракт глоду (LI 132) у дозі 900 мг на день (300 мг тричі на день) був схожий за ефективністю на ІАПФ каптоприл у дозі 37,5 мг на день. В обох піддослідних групах знижувався АТ, а тяжкість симптомів СН зменшувалася вже через 8 тижнів застосування глоду [27].

Отже, при використанні лікарського комбінованого препарату Карвеліс у хворих на АГ протягом 6 місяців вдається отримати додатковий гіпотензивний ефект на тлі використання стандартної гіпотензивної терапії за рахунок широкого спектра фармакологічної активності його компонентів, а саме глоду, меліси, валеріани й кропиви собачої. При тривалому використанні Карвелісу досягаються численні позитивні ефекти — симпатолітичний і модифікуючий судинний тонус, анксиолітичний і седативний, оптимізуючий емоційний стан і зменшення ступеня психологічного напруження у хворих середнього віку з неускладненою АГ.

Висновки

1. У хворих середнього віку з неускладненою формою АГ спостерігалися певні порушення функції церебральних і підкоркових структур, що асоціювалися з ознаками вегетативної дисфункції, погіршенням емоційного стану й значним психологічним напруженням.

2. У результаті ГАМКергічного гальмування компонентами Карвелісу відповідних церебральних та підкоркових структур спостерігалась додаткова гіпотензивна дія через 6 місяців лікування.

3. Гіпотензивний ефект лікування Карвелісом реалізувався за рахунок його компонентів — глоду, валеріани, меліси, пустирнику (кропиви собачої), що сприяли зменшенню впливу симпатичної ланки ВНС — значення SDNN і RMSSD достовірно зростали відповідно на 54,2 і 55,7 % і досягали меж фізіологічної норми. Призначення Карвелісу протягом 6 місяців дозволило досягнути зниження артеріального тиску в абсолютних цифрах: систолічного — на 12,8 мм рт.ст., діастолічного — на 12,3 мм рт.ст., тоді як у групі контролю зниження цих показників було незначним (5,0 і 5,3 мм рт.ст. відповідно).

4. Позитивна динаміка інтегральних показників вегетативного балансу й фрактального індексу в досліджуваних хворих з АГ свідчила про більш повне відновлення вагосимпатичних взаємодій на судинному рівні гомеостазу.

5. Застосування Карвелісу продемонструвало гармонізацію емоційного стану й зменшення ступеня психологічного напруження, що виражалося в зниженні на 24,5 % індексу емоційної збудливості, на 17,3 % — стану тривожності, на 21,5 % — стану депресії.

6. При аналізі системних показників регуляції гомеостазу під впливом 6-місячного лікування Карвелісом визначалося достовірне зростання загального рівня біоенергетики, показників стану резервів судинної регуляції та оперативного контролю вегетосудинної регуляції. Ці зміни узгоджувалися з динамікою активності вазомоторного центру регуляції судинного тону, показники якого достовірно зменшувалися.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Vol. 396. P. 1160–1203. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30977-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30977-6).
2. High Blood Pressure Fact Sheet|Data & Statistics 2019|DHDSP|CDC: www.cdc.gov/DHDSP/data_statistics/fact_sheets/fs_bloodpressure.html.
3. Egan B.M., Sutherland S.E., Rakotz M. et al. Improving Hypertension Control in Primary Care With the Measure Accurately, Act Rapidly, and Partner With Patients Protocol Hypertension. 2018. 72. 1320–1327.
4. Rahimi K. Lowering BP reduces risk of major CV events regardless of CVD status and baseline SBP. *News*. Sep. 1, 2020. <https://pace-cme.org/2020/09/01/lowering-bp-reduces-risk-of-major-cv-events-regardless-of-cvd-status-and-baseline-sbp/>
5. Zile M.R. Effects of autonomic modulation: more than just blood pressure. Zile M.R., Little W.S. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. Vol. 59. № 10. P. 910–912.
6. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение: руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева. М.: Мед. информ. агентство, 2010. 637 с.
7. Gorchakova N., Heimuller E., Galkin A. Current Safety Data of the Complex Herbal Medicine with Sedative and Cardioprotective Actions Innovative Biosystems and Bioengineering. 2018. Vol 2. № 3. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2018.2.3.143029>.
8. Ahn J., Ahn H.S., Cheong J.H., Dela Peña I. Natural Product-Derived Treatments for Attention-Deficit. Hyperactivity Disorder: Safety, Efficacy, and Therapeutic Potential of Combination Therapy. *Neural. Plast.* 2016. 1320423. doi: 10.1155/2016/1320423. Epub 2016 Feb 4.
9. Tanindi A., Ugurlu M., Tore H.F. Blood pressure morning surge, exercise blood pressure response and autonomic nervous system. *Scand. Cardiovasc. J.* 2015 Aug. 49(4). 220–7. doi: 10.3109/14017431.2015.1045934. Epub 2015 May 15. PMID: 25968970.
10. Батушкін В.В. Реалізація антиаритмічного ефекту, відновлення вагосимпатичної рівноваги та гармонізація психоемоційного стану за допомогою комбінованого лікарського засобу рослинного походження — Карвеліс. *Кардіологія: от науки к практиці*. 2017. № 3(27). 100–114.
11. Чайковский И.А., Батушкин В.В., Файнзильберг Л.С. и др. Эффективность оценки течения острого коронарного синдрома по данным анализа первого отведения ЭКГ в фазовом пространстве. *Журнал АМН України*. 2007. № 1. С. 12–18.
12. Бойко В.В., Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Экспресс-диагностика неуправляемой эмоциональной возбудимости. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. М., 2002. 394–395.
13. BPLTTC: Can BP-Lowering Medication Help Prevent Heart Attack, Stroke Regardless of BP Levels. BPLTTC trial presented in a Hot Line Session today at ESC Congress 2020. <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Blood-pressure-lowering-is-even-more-beneficial-than-previously-thought>.
14. Saito I., Takata Y., Maruyama K. et al. Association Between Heart Rate Variability and Home Blood Pressure: The Toon Health Study. *Am. J. Hypertens.* 2018 Sep 11. 31(10). 1120–1126. doi: 10.1093/ajh/hpy100. DOI: 10.1093/ajh/hpy100.
15. Маріш М.Ю. Структура вегетативної нервової регуляції кардіоваскулярної системи у хворих на первинну артеріальну гіпертензію II стадії в динаміці комбінованої антигіпертензивної фармакотерапії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2013. Вип. 3. С. 183–186.
16. Полупанов А.Г., Ческидова Н.Б., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с суточным профилем артериального давления у больных эссенциальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2014. № 2. С. 113–119.
17. Zhao G., Li S.H., Tan X. A clinical study on the relationship of autonomic nervous function and arteriosclerosis in patients with essential hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016. Vol. 44(3). P. 226–230.
18. Занин С.А., Каде А.Х., Скибицкий В.В. Центральные механизмы, обеспечивающие регуляцию системного арте-

риального тиску. *Успехи современного естествознания*. 2006. № 1. С. 73–73.

19. Радченко А.Д. Лечение артериальной гипертензии в условиях хронического стресса. *Здоров'я України. Тематичний номер*, квітень 2016. С. 5.

20. Doğru M.T., Simsek V., Sahin O., Ozer N. Differences in autonomic activity in individuals with optimal, normal, and high-normal blood pressure levels. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010. Vol. 38. № 3. P. 182–188.

21. Батушкін В.В., Головацька Л.О., Інг Р.Т. Курсове використання екстракту пасифлори в корекції вегетативної дисфункції, патологічних реакцій церебральних та підкоркових структур у хворих на артеріальну гіпертензію жіночої статі. *Фітотерапія*. 2017. № 2. С. 11–15.

22. Dalli E., Colomer E., Tormos M.C., Cosin-Sales J., Milara J., Esteban E., Sáez G. *Crataegus laevigata* decreases neutrophil elastase and has hypolipidemic effect: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine*. 2011 Jun 15. 18(8–9). 769–75. doi: 10.1016/j.phymed.2010.11.011.

23. Koch E., Malek F.A. Standardized extracts from hawthorn leaves and flowers in the treatment of cardiovascular disorders — preclinical and clinical studies. *Planta Med.* 2011 Jul. 77(11). 1123–8. doi: 10.1055/s-0030-1270849.

24. Asgary S., Naderi G.H., Sadenghi M. et al. Antihypertensive effect of Iranian *Crataegus curvisepala* Lind.: a randomized, double-blind study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004. 30(5–6). 221–5.

25. Asher G.N., Viera A.J., Weaver M.A., Dominik R., Coughley M., Hinderliter A.L. Effect of hawthorn standardized extract on flow mediated dilation in prehypertensive and mildly hypertensive adults: a randomized, controlled cross-over trial. *BMC Complement Altern. Med.* 2012. 12. 26. doi: 10.1186/1472-6882-12-26.

26. Khan M.Y., Kumar V. Mechanism and inhibition kinetics of bioassay-guided fractions of Indian medicinal plants and foods as ACE inhibitors. *J. Tradit. Complement. Med.* 2019 Jan. 9(1). 73–84.

27. Degenring F.H., Suter A., Weber M., Saller R. A randomized double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crataegisan*) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine*. 2003. 10(5). 363–9. doi: 10.1078/0944-7113-00312.

Отримано/Received 20.05.2021

Рецензовано/Revised 04.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2021 ■

V.V. Batushkin^{1,2}, L.O. Holovatska¹, L.O. Nesterenko²

¹PHEE "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital 5, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of development of antihypertensive action of multicomponent herbal drug Carvelis in middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension

Abstract. Background. In more than a third of middle-aged individuals, the syndrome of arterial hypertension is determined by a combination of psychoemotional disorders and autonomic dysfunction. The purpose of the research was to study the features of psychoemotional disorders and autonomic homeostasis in 78 middle-aged patients with uncomplicated arterial hypertension and their correction by the use of Carvelis in comprehensive antihypertensive therapy. **Materials and methods.** The main group consisted of 40 patients with hypertension. They were prescribed a herbal complex Carvelis with standard antihypertensive treatment. Dose of Carvelis was 30 drops 3 times a day for 6 months. The second group was a control one, which included 38 hypertensive patients, who received only antihypertensive therapy. During the first visit, all patients had certain disorders of cerebral and subcortical structures, associated with signs of autonomic dysfunction, deterioration of emotional state and significant psychological stress. **Results.** The prescription of Carvelis for 6 months allowed achieving a decrease in blood pressure: systolic blood pressure — by 12.8 mmHg, diastolic — by 12.3 mmHg, whereas a decrease in blood pressure in the control group was less (5.0 and 5.3 mmHg, respectively) and insignificant. The antihypertensive effect of

Carvelis treatment was realized through its components — hawthorn, valerian, lemon balm, motherwort. They reduced the activity of the sympathetic link of the autonomic nervous system: SDNN and RMSSD increased significantly — by 54.2 and 55.7 %, respectively, and reached physiological limits. The positive dynamics of the integrated indicators of autonomic balance and fractal index in these patients showed a more complete restoration of vagosympathetic interactions at the vascular level of homeostasis. The use of Carvelis led to the harmonization of emotional state and reduction in the level of psychological stress, which was characterized by a decrease in the index of emotional excitability by 24.5 % and anxiety — by 17.3 %, state of depression — by 21.5 % (Hospital Anxiety and Depression Scale). The analysis of systemic parameters of homeostasis regulation showed that 6-month treatment with Carvelis increased significantly the general level of bioenergy, the state of vascular regulation reserves and operative control of autonomic vascular regulation. These changes were consistent with the level of activity of the vasomotor center of vascular tone regulation, the indicators of which decreased significantly.

Keywords: arterial hypertension in middle-aged patients; autonomic imbalance; dysfunction of cerebral and subcortical structures of blood pressure regulation; Carvelis treatment

**Антигіпертензивні препарати,
що перетинають гематоенцефалічний
бар'єр, покращують пам'ять**

Reference: <https://www.mdedge.com/cardiology/article/241878/neurology/memory-benefit-seen-antihypertensives-crossing-blood-brain>

Результати нового метааналізу свідчать про те, що антигіпертензивні препарати, які перетинають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), на відміну від інших антигіпертензивних засобів, можуть асоціюватися зі сповільненням погіршення пам'яті.

Провідний автор Інституту погіршень пам'яті та неврологічних розладів при Каліфорнійському університеті (м. Ірвін) та його колеги повідомили про те, що вони виявили, як протягом трьох років періоду спостереження в літніх пацієнтів із нормальною когнітивною функцією на початку лікування, які приймали антигіпертензивні засоби, що перетинають ГЕБ, показники вербальної пам'яті були значно кращими, ніж у подібних пацієнтів, які приймали антигіпертензивні препарати, що не перетинають ГЕБ. На думку дослідників, ці дані дозволили додатково пояснити патогенез неврологічної дегенерації, що допоможе в пошуку нових терапевтичних точок.

У журналі «Hypertension» доктор Хо та його колеги повідомили: «Артеріальна гіпертензія — відомий фактор ризику порушення когнітивних функцій та деменції, ймовірно, внаслідок її впливу на виникнення цереброваскулярних ускладнень. Результати досліджень антигіпертензивних препаратів продемонстрували позитивний вплив на когнітивні функції та цереброваскулярні захворювання, так само, як і на перебіг хвороби Альцгеймера».

У попередньому дослідженні було показано, що в осіб молодше 75 років, які приймали антигіпертензивні препарати, ризик розвитку деменції знизився на 8 % протягом одного року терапії, тоді як інше дослідження продемонструвало, що інтенсивна антигіпертензивна терапія знизила цей ризик на 19 %.

«Незважаючи на ці обнадійливі висновки... обмеженням попередніх більших метааналізів став той факт, що в них не враховували фармакокінетичні властивості препаратів, — зазначили Хо та його колеги. — Метою даного дослідження було заповнити цю прогалину, для чого був проведений великий та поздовжній метааналіз існуючих

даних, що мало б продемонструвати перспективи використання у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією антигіпертензивних засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему та здатні перетинати ГЕБ».

Методи та результати

У метааналіз включили результати рандомізованих клінічних досліджень, проспективних когортних і ретроспективних обсерваційних досліджень. Загалом у метааналіз включили дані 12 849 пацієнтів із 14 когорт, які приймали антигіпертензивні препарати, що перетинають або не перетинають ГЕБ. Когнітивні функції оцінювали відповідно до семи сфер: функція виконання, увага, навчання вербальної пам'яті, мовлення, психічний статус, реакція та швидкість мислення.

Порівняно з пацієнтами, які приймали антигіпертензивні препарати, що не перетинають ГЕБ, в інших пацієнтів спостерігалися кращі показники вербальної пам'яті (пригадування) з максимальною величиною ефекту 0,07 ($P = 0,03$).

На думку дослідників, ці знахідки є особливо важливими, оскільки група пацієнтів, які приймали препарати, що перетинають ГЕБ, мала відносно вищий рівень серцево-судинного ризику та нижчий середній рівень освіти.

«Ці відмінності видаються більш цікавими з огляду на те, що у групі пацієнтів, які приймали препарати, що здатні перетинати ГЕБ, спостерігалася покращення пам'яті з часом, навіть незважаючи на ці когнітивні порушення», — зазначили дослідники.

Проте не всі знахідки виявили перевагу препаратів, що здатні перетинати ГЕБ. Пацієнти у групі терапії препаратами, що здатні перетинати ГЕБ, мали відносно нижчу здатність до концентрації уваги з мінімальним розміром ефекту $-0,17$ ($P = 0,02$). Інші когнітивні показники не відрізнялися вірогідно між групами.

Клініцисти можуть брати до уваги ці знахідки після оцінки додаткових факторів

Головний дослідник, доктор медичних наук Деніель А. Натіон, співробітник кафедри психологічних наук і викладач Інституту погіршення пам'яті та неврологічних розладів при Каліфорнійському університеті (м. Ірвін), припустив, що невелика різниця у покращенні вербальної пам'яті між групами може бути клінічно значущою при більш тривалому спостереженні.

«І хоча загальний розмір ефекту був досить невеликим, однак, якщо оцінити, скільки часу пацієнту (з деменцією. — Прим. пер.) необхідно для

того, щоб досягти прогресу після багатьох років зниження функції, ми побачимо, що насправді спостерігався б досить значущий ефект, — зазначив він у своєму інтерв'ю. — Навіть цей невеликий ефект насправді допоможе запобігти багатьом випадкам деменції».

Однак він зауважив, що суперечливі результати у групі препаратів, що перетинають ГЕБ, тобто краща вербальна пам'ять, але гірша здатність до концентрації уваги, його здивували.

«Спочатку я в це не повірив, — сказав Натіон, — адже це покращення пам'яті було свого роду реплікацією інших даних: ми спостерігали подібний вплив на пам'ять у меншій вибірці в іншому дослідженні... Однак ця (знахідка). — *Прим. пер.*) щодо концентрації уваги спрямувала результати в інший бік, що стало для нас новиною».

Натіон припустив, що ці відмінності між групами у здатності до концентрації уваги можуть бути наслідком ідіосинкразій тестування, що використовували для вимірювання цього домену, на яке могли впливати серцево-судинні або судинні захворювання мозку. Або ж, як сказав він, для цього могли бути зовсім інші причини. Він також зазначив, що необхідно проводити подальші дослідження.

Вчений додав, що поліпшення вербальної пам'яті в групі препаратів, які перетинають ГЕБ, може бути спричинене прямим впливом засобів на мозок. Він також зауважив, що існують певні поліморфізми ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), пов'язані з ризиком хвороби Альцгеймера, і для цих поліморфізмів на тваринних моделях було продемонстровано, що вони можуть призводити до нейродегенерації і що інгібітори АПФ здатні модифікувати ці механізми.

«Ймовірно, наші спостереження насправді не мають нічого спільного зі зниженням артеріального тиску, — пояснив Натіон. — Це може реалізуватися за рахунок нейронального ефекту на навчання в системі пам'яті».

Далі він запропонував, що клініцисти можуть враховувати ці знахідки при виборі антигіпертензивних препаратів для своїх пацієнтів, з застереженням, що всі інші важливі фактори, які здатні впливати на призначення, вже враховані.

«Якщо ви все одно збираєтесь призначити інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину, в кінцевому підсумку у вас все одно залишається вільний вибір щодо того, який саме конкретний засіб обрати, і, ймовірно, слід врахувати, який саме препарат проникає через ГЕБ, щоб призначити його пацієнту з високим ризиком зниження когнітивних функцій», — зазначив Натіон.

Конкретні механізми дії невідомі

Хелен Жируар, співробітниця кафедри фармакології та фізіології Монреальського університету, заявила в одному з інтерв'ю, що ці знахідки «мають велике значення, особливо враховуючи те, що змі-

ни у мозку можуть починатися за 30 років до перших проявів деменції».

З 2003 року Жируар вивчає когнітивні ефекти антигіпертензивних препаратів. Вона зазначила, що попереднє дослідження за участю гризунів «продемонструвало сприятливий вплив (антигіпертензивних препаратів, що перетинають ГЕБ. — *Прим. пер.*) на когнітивні функції незалежно від їх впливу на рівень артеріального тиску». Однак, на думку Жируар, точні механізми дії препаратів залишаються невідомими, хоча вона запропонувала кілька можливих пояснень: пом'якшення порушення ГЕБ, запалення мозку, порушення регуляції мозкового кровотоку, холінергічну дисфункцію та неврологічний дефіцит. «Чи можуть ці механізми пояснити спостереження Хо та його колег, ще належить встановити», — додала вона.

Андреа Л. Шнайдер, доктор медицини, професор, співробітник кафедри неврології Університету Пенсільванії (Філадельфія), схвалила це дослідження, але врешті-решт припустила, що необхідно й надалі проводити додаткові дослідження для обґрунтування прийняття клінічних рішень.

«Результати цього важливого і добре сконструйованого дослідження свідчать про необхідність подальших пошуків механізмів і цільових підходів до вибору засобів для лікування артеріальної гіпертензії з особливим акцентом на когнітивні функції, — сказала Шнайдер в інтерв'ю. — Перш ніж змінювати клінічну практику, необхідно продовжити роботу, метою якої, поряд з іншим, буде оцінка внеску впливу антигіпертензивних засобів, супутніх факторів серцево-судинного ризику та зниження артеріального тиску».

Відмова від ультраобробленої їжі може допомогти вирішити проблему ожиріння

Reference: Chang K. et al. JAMA Pediatr. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1573

Дискусійне запитання: чи справді споживання ультраоброблених продуктів (УОП) у дитячому віці пов'язане з ризиком ожиріння в дорослому віці?

Висновки. В цьому когортному дослідженні за участю 9025 британських дітей було продемонстровано, що динаміка зростання індексу маси тіла, індексу маси жиру, ваги й окружності талії в осіб віком від 7 до 24 років була більшою серед дітей з найвищим (проти найнижчого) квінтилем споживання УОП.

Значення. Ці результати свідчать про те, що радикальні й ефективні дії служби охорони здоров'я, які спрямовані на зменшення споживання УОП та на забезпечення доступу до мінімально оброблених харчових продуктів, є дуже важливими для протидії зростанню ожиріння в Англії та в усьому світі.

Анотація

Актуальність. Протягом останнього часу з'явилося чимало даних про зростання взаємоз'язку між споживанням ультраоброблених продуктів і високим ризиком ожиріння, неінфекційних захворювань і смертності в дорослих. Однак взаємоз'язок між споживанням УОП з тривалою тенденцією до ожиріння в дітей ніколи не досліджувався.

Мета. Оцінити тривалу взаємодію між споживанням УОП та тенденцією до ожиріння з дитинства до раннього дорослого віку.

Дизайн, методи та учасники. Це було проспективне когортне дослідження, до якого включали дітей, які брали участь у дослідженні Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (Повздовжнє дослідження дітей та батьків) в окрузі Ейвон (південно-західна Англія). У дослідженні брали участь діти з 7 до 24 років протягом періоду з 1 вересня 1998 р. по 31 жовтня 2017 р. Аналізували дані з 1 березня 2020 р. по 31 січня 2021 р.

Оцінка даних. Вихідні дані щодо раціону харчування збирали за допомогою 3-денних щоденників харчування. Споживання УОП (що виявляли за допомогою класифікатора харчових продуктів NOVA) обчислювали як частку УОП у щоденному раціоні для кожного учасника та класифікували на квінтилі.

Основні результати та їх оцінка. Регулярно проводили реєстрацію об'єктивно оцінених антропометричних показників (індекс маси тіла (ІМТ; розраховується як вага у кілограмах, поділена на зріст у метрах у квадраті), вага та окружність талії) та подвійне вимірювання абсорбціометрії рентгєнівського випромінювання з подвійною енергією (індекси жиру та нежирної маси; обчислюються як жирова і нежирна маса відповідно, поділені на зріст у метрах у квадраті) та відсоток жиру в організмі). Взаємоз'язки оцінювали за допомогою моделей лінійної кривої зростання та коригували відповідно до додаткових досліджуваних факторів.

Результати. Загалом у дослідження включили 9025 дітей (4481 (49,7 %) дівчинка та 4544 (50,3 %) хлопчики), середній період спостереження становив 10,2 (інтерквартильний діапазон — 5,2–16,4) року. Середнє споживання УОП на початку дослідження становило 23,2 % (5,0 %) у першому квінтилі, 34,7 % (2,5 %) — у другому, 43,4 % (2,5 %) — у третьому, 52,7 % (2,8 %) — у четвертому та 67,8 % (8,1 %) — у п'ятому. Серед дітей у найвищому квінтилі споживання УОП порівняно з їх найменшим квінтилем відбулося додаткове зростання ІМТ на 0,06 (95% ДІ 0,04–0,08) на рік, індексу жирової маси — додатково на 0,03 (95% ДІ 0,01–0,05) на рік, ваги — додатково на 0,20 кг (95% ДІ 0,11–0,28) на рік та окружності талії — додатково на 0,17 см (95% ДІ 0,11–0,22) на рік.

Висновки та актуальність. Ці результати свідчать про те, що більш високе споживання УОП пов'язане зі стрімкішим зростанням ожиріння з дитинства до ранньої зрілості. Для зменшення ожиріння в Англії

та в усьому світі терміново потрібно вживати потужні заходи в галузі охорони здоров'я, що забезпечують доступ до мінімально обробленої їжі та зменшують споживання УОП у дітей.

Коментар Ф. Перрі Вілсона, доктора медицини, доцента медицини та директора Єльського центру клінічних і трансляційних прискорених досліджень:

«Проблема ожиріння є складною. Взаємодія дієти, навколишнього середовища та способу життя насправді є складною, і навряд чи якийсь окремий тип або категорія їжі можуть це пояснити.

Ми могли б отримати трохи більше пояснень, якби автори продемонстрували результати цієї роботи у багатовимірному аналізі. Наприклад, ми знаємо, що загальне споживання калорій було скориговано, але нам не було продемонстровано, яка кількість спожитих калорій сприяла ожирінню. І гіпотеза про надходження/спалення калорій щодо проблеми ожиріння — це саме те, що й досі знаходить підтримку. Насправді, в іншому цікавому дослідженні в дорослих із споживанням ультраобробленої їжі було показано, що головна причина збільшення ваги при споживанні цих продуктів полягає в тому, що вони змушують нас більше їсти. Вони буквально призначені для того, щоб змусити нас їсти більше, ніж ми повинні.

Що повинні робити такі батьки, як я? Пам'ятайте, що здоров'я наших дітей пов'язане з багатьма факторами — тим, що вони їдять, але також і тим, який спосіб життя ведуть. Звичайно, зменшення споживання ультраобробленої їжі нікому не зашкодить, окрім, можливо, світових корпорацій «Нестле» та «Пепсіко», але, як показало це дослідження, насправді це лише невеликий крок у правильному напрямку».

**Оцінка обізнаності пацієнтів щодо терапії
статинами**

Reference: Clark W.S., Garofoli K.G., Elswick M.B. Assessment of Patient Education about Statin Therapy on Quality Measures and Knowledge in an Independent Community Pharmacy. Innov. Pharm. 2019 Aug 31. 10(2). 10.24926/iip.v10i2.1958. doi: 10.24926/iip.v10i2.1958.

Мета. Основні завдання: 1) оцінити ймовірний вплив освіти пацієнтів при особистісному спілкуванні на оцінку за шкалою електронної платформи Electronic Quality Improvement Platform for Plans and Pharmacies (EQuIPP); 2) дізнатися, чи підвищує освіта пацієнта при особистісному спілкуванні їх загальну обізнаність і кількість осіб, які приймають статини; 3) визначити бар'єри для терапії статинами в пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет.

Дизайн. Усім учасникам були надані анонімні опитувальники, до яких включили демографічні дані та оцінювані бар'єри, базові знання та уяв-

лення про терапію статинами. Після первинного опитування учасники проходили особисту співбесіду з навчанням у фармацевта з описом ризиків і переваг терапії статинами й отримали додаткову брошуру. Після освітньої бесіди пацієнти проходили опитування вдруге для оцінки рівня обізнаності та сприйняття після навчання. Наприкінці періоду спостереження дослідники оцінили кількість учасників, які отримували терапію статинами, та підраховували динаміку результату за шкалою EQuIPP у відсотках.

Місце проведення та учасники. Це дослідження проводилось у сімейній аптеці Waterfront в Моргантауні, Західна Вірджинія (США), з грудня 2017 по квітень 2018 року. Пацієнтів включали у дослідження, якщо вони були віком від 40 до 75 років та отримали в аптеці щонайменше дві поставки протидіабетичного препарату протягом останнього року, але не приймали статини протягом року до початку участі в дослідженні, а також якщо вони могли вільно читати та писати англійською мовою.

Оцінка даних. Основним результатом була прогнозована зміна оцінки у відсотках за шкалою EQuIPP — «Прийом статинів при цукровому діабеті». Вторинні результати включали рівень обізнаності й уявлення про терапію статинами.

Результати. Протягом періоду дослідження 10 учасників пройшли опитування та освітню співбесіду. Динаміка показника за шкалою EQuIPP — «Прийом статинів при цукровому діабеті» показала зростання з 75 до 76,9 % (+ 1,9 %). До освітньої бесіди ніхто з учасників не міг визначити переваги терапії статинами, окрім зниження рівня холестерину. Після співбесіди 80 % учасників могли визначити принаймні одну додаткову перевагу терапії статинами. Перед навчанням 30 % учасників заявили, що розглядатимуть ймовірність початку прийому статину, але цей показник збільшився до 80 % після проведення навчання фармацевтом. Також до навчання жоден учасник не вважав, що слід приймати статини. Після навчання 40 % пацієнтів заявили, що вважають себе кандидатами для терапії статинами.

Висновки. Пацієнти охоче отримують інформацію від фармацевтів щодо своїх препаратів і сприймають загальні рекомендації. Загальним модифікуючим бар'єром для терапії статинами є обізнаність пацієнтів, що підкреслює важливість освітніх бесід. Обізнаність про терапію статинами може також збільшити показники EQuIPP у незалежній громадській аптеці, що призведе до кращих результатів для пацієнтів та покращення загальних показників ефективності. Загалом можна сказати, що пацієнтам потрібна додаткова освіта щодо терапії статинами та користі цих препаратів, крім їх здатності знижувати рівень холестерину. Навчання пацієнтів щодо користі терапії статинами при цукровому діабеті, що надає фармацевт, може збільшити показники ефективності та зменшити видатки у сфері охорони здоров'я.

Зниження інтенсивності терапії статинами або її відсутність пов'язані з вищими показниками смертності в пацієнтів з перенесеними ішемічним інсультом або транзиторною ішемічною атакою

Reference: Dearborn-Tomazos J.L., Hu X., Bravata D.M., Phadke M.A., Baye F.M., Myers L.J., Concato J., Zillich A.J., Reeves M.J., Sico J.J. Deintensification or No Statin Treatment Is Associated With Higher Mortality in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2021 May 21. STROKEAHA120030089. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030089

Передумови та призначення. Практичні рекомендації пропонують більшості пацієнтів після ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) внаслідок атеросклеротичного ураження призначати статинотерапію середньої або високої інтенсивності. Автори даного дослідження перевірили зв'язок різних моделей інтенсивності статинотерапії, яку оцінювали до надходження та при виписці з лікарні пацієнтів після ішемічного інсульту або ТІА, і рівня смертності у великій загальнонаціональній вибірці ветеранів США.

Методи. До досліджуваної групи входили пацієнти з ішемічним інсультом або ТІА, що спостерігалися протягом 2011 року в будь-якому із 134 закладів охорони здоров'я ветеранів. Автори використовували електронні амбулаторні дані з аптек для того, щоб визначити дози статину під час госпіталізації та протягом 7 днів після виписки з лікарні. Дослідники класифікували дозування статинів як низьку, помірну або високу інтенсивність; терапія статинами середньої або високої інтенсивності вважалася цільовою. У дослідженні створили 6 взаємовиключних груп, які повинні були відобразити закономірності інтенсивності терапії статинами від надходження до лікарні до виписки: цільова до цільової, низька до цільової, цільова до низької або жодна до цільової (деінтенсифікація), жодна до жодної, жодна до низької та низька до низької. У дослідженні використали логістичну регресію для порівняння 30-денної та 1-річної смертності між групами інтенсивності прийому статинів.

Результати. Популяція дослідження нараховувала 9380 переважно білих (71,1 %) чоловіків (96,3 %), яких госпіталізували з приводу інсульту або ТІА. У цій вибірці 34,1 % пацієнтів (n = 3194) були виписані додому з рекомендацією приймати статини. Деінтенсифікація лікування відбулася у 14,0 % пацієнтів (n = 1312), а у групі жодного до жодного було 20,5 % пацієнтів (n = 1924). Деінтенсифікація та відсутність терапії були пов'язані з вищим ризиком смерті порівняно з цільовим до цільового (скориговане співвідношення шансів 1-річної смерті: деінтенсифікація проти цільового до цільового 1,26 (95% ДІ

1,02–1,57); жодне проти жодного проти цільового до цільового 1,59 (95% ДІ 1,30–1,93)). Після внесення поправок відповідно до початкових характеристик, що відрізнялися, з використанням оцінок, зважених за схильністю, були отримані подібні результати.

Висновки. Недостатня терапія статинами, включаючи її відсутність або недостатнє дозування в пацієнтів після інсульту (деінтенсифікація), спостерігалася приблизно у третини ветеранів з ішемічним інсультом або ТІА, що було пов'язано з вищою смертністю порівняно з пацієнтами, яким була призначена цільова терапія статинами.

В аналізі дослідження ASPREE не було показано негативного впливу статинів на деменцію та когнітивні функції

Reference: Zhou Z., Ryan J., Ernst M.E. et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. Journal of the American College of Cardiology. 2021. 77. 25. P. 3145-3156

В результаті постаналізу дослідження ASPREE, до якого включали пацієнтів із нормальною когнітивною функцією, було показано, що терапія статинами, ймовірно, не призводить до деменції або навіть легкого когнітивного порушення (ЛКП) в осіб старшого віку, які приймали препарати з метою первинної профілактики серцево-судинних подій (ССП). Також статини, ліпофільні або гідрофільні, не впливали на динаміку когнітивних функцій і на окремі сфери розумової діяльності, такі як пам'ять, мовленнєві здібності або функціонування, що було продемонстровано протягом подальшого спостереження, яке становило в середньому майже 5 років.

Хоча ці результати не є новими, вони узгоджуються з висновками низки попередніх досліджень. В даному дослідженні увагу привернуло повідомлення про те, що статини можуть бути пов'язані з вперше виявленою деменцією в підгрупі з понад 18 000 пацієнтів. Дослідники пояснюють таку ретроспективну знахідку дослідження, яке не мало метою вивчити саме цю проблему, впливом незрозумілих чинників або випадком.

Проте скоригований ризик деменції, очевидно, виріс на третину в пацієнтів, які приймали статини та які на початку дослідження ASPREE, в якому визначали користь первинної профілактики низкими дозами аспірину в осіб старше 65 років, опинились у найнижчому квартилі когнітивних функцій, визначених на основі оцінки комбінованого тесту. Чим кращим був показник когнітивних функцій за квартилями, тим меншим виявився ризик розвитку деменції з вірогідністю на рівні $P < 0,001$. Автори аналізу, результати якого були опубліковані 21 червня в «Журналі Американського коледжу кардіологів», повідомили, що взаємозв'язок нижчого квартиля з

прийомом статинів та деменцією зумовлений новими випадками хвороби Альцгеймера, на відміну від іншого підтипу деменції (змішаного генезу), як повідомив керівник Чжен Чжоу, доктор філософії, Інститут медичних досліджень Мензіса, Університет Тасманії, Хобарт (Австралія).

«Я б не змінював тлумачення цих результатів», — заявив старший автор Марк Р. Нельсон, доктор медицини, професор тієї ж установи. Він також прокоментував, що насправді варто заспокоїти лікарів, які призначають статини літнім пацієнтам, щодо того, що загалом не спостерігалася негативного впливу статинів на когнітивні функції та ризик вперше виявленої деменції. «Це лише post hoc аналіз всередині набору даних; хоча це і був дуже якісний набір даних, але про це не варто забувати», — зауважив Нельсон. Він також додав, що в даному дослідженні оцінювали різні галузі когнітивних функцій у пацієнтів, а потім ці результати були скориговані. Хоча питання прийому статинів і ризику деменції на сьогодні вважалося вирішеним, аналіз «був занадто спокусливим, щоб дослідити це питання».

На підставі поточного аналізу та основної маси попередніх доказів було показано, що «зниження рівня ліпідів у короткостроковій перспективі не призводить до поліпшення або погіршення когнітивних функцій незалежно від базового рівня та прийому препаратів», відзначили Крісті М. Баллантайн, доктор медицини, і Віджай Намбі, доктор медицини, обидва — співробітники медичного коледжу Бейлора, Х'юстон, штат Техас (США), у коментарі від редакції. Це дослідження «надало нам додаткову інформацію про те, що ліпо- або гідрофільність статинів не впливали на динаміку когнітивних функцій. Однак ймовірність зростання ризику хвороби Альцгеймера, особливо у пацієнтів з вихідними когнітивними порушеннями, вимагає подальшого дослідження».

Результати даного аналізу запевнили, що ймовірність такого впливу статинів на когнітивні функції «неймовірно низька», повідомив Ніл Дж. Стоун, доктор медицини, Файнбергський медичний факультет, Північно-західний університет, Чикаго, штат Іллінойс (США), сайту theheart.org/Cardiology Medscape. Насправді первинним результатом цього дослідження була відсутність такого взаємозв'язку. І це найкраще узагальнює те, що ми знаємо про терапію статинами в 2021 році після вивчення цієї проблеми в низці проспективних досліджень і систематичних оглядів, пояснив Стоун, який не був співавтором публікації. Спостережувана взаємодія між прийомом статинів та вихідною нейрокогнітивною функцією «в кращому випадку створила гіпотезу. Це слід досліджувати під час рандомізованих контрольованих досліджень, які допоможуть розглянути це питання неупереджено», зауважив він.

Якщо пацієнти вірять або підозрюють, що статини викликають симптоми, які вказують на когнітив-

ну дисфункцію, «то в такому випадку краще зупинити прийом препарату на 3 тижні та перевірити інші причини. А при повторенні симптомів після відновлення прийому препарату в рекомендаціях зазначається, що якщо пацієнти і справді вважають, що саме цей препарат викликає проблеми з пам'яттю, що виникають періодично, то їм слід призначити інший статин, зазвичай такий, що не викликає подібних симптомів».

У дослідженні ASPREE, яке налічувало близько 19 000 осіб із Австралії та США, порівнювали низькі добові дози аспірину проти плацебо в популяції літніх пацієнтів. Спочатку в пацієнтів не було відомих серцево-судинних захворювань, деменції та фізичних вад. У цьому дослідженні не виконували рандомізацію пацієнтів відповідно до терапії статинами. Варто зазначити, що для участі у дослідженні пацієнти повинні були набрати щонайменше 78 балів згідно зі шкалою Modified Mini-Mental State Examination (3MS), що відповідає нормальній когнітивній функції. Прийом аспірину не продемонстрував значної вигоди для виживання без інвалідності, кінцевої точки, яка включала смерть і деменцію, або випадків серцево-судинних захворювань протягом середнього періоду спостереження 4,7 року. Як повідомлялося, така терапія була пов'язана з дещо більшою кількістю випадків великих кровотеч.

Подальший аналіз дослідження ASPREE показав, що терапія аспірином не впливала на ризики легкого когнітивного порушення, когнітивного зниження або деменції. Для поточного *post hoc* аналізу було відібрано 18 846 пацієнтів, середній вік яких становив 74 років, серед яких 56,4 % становили жінки; 31,3 % приймали статини на початку дослідження. Частота деменції на 1000 людино-років для пацієнтів, які приймали статини, порівняно з тими, хто їх не приймав, становила 6,91 та 6,48 відповідно. Будь-які когнітивні зміни відстежували за допомогою шкали 3MS та трьох інших перевірених тестів різних сфер когнітивних функцій, а результати оцінювали шляхом сумарної оцінки.

Відповідна частота деменції, яка вважається ймовірною хворобою Альцгеймера, становила 2,97 та 2,65 відповідно у пацієнтів, які приймали або не приймали статини. Частота деменції змішаного генезу становила 3,94 проти 3,84 відповідно. У багатовимірних аналізах не було виявлено вірогідних відмінностей ризику загальної деменції або для будь-якого підтипу деменції. Була зроблена поправка на супутні фактори, включаючи демографічні показники, фактори ризику ССП, сімейний анамнез, зокрема деменцію, групу рандомізації ASPREE та індивідуальні оцінки за чотирма тестами когнітивних функцій. Результати щодо розвитку ЛКП були подібними до таких щодо деменції, також подібними після стратифікації результатів відповідно до базового рівня ліпідів і використання ліпофільних статинів,

зокрема аторвастатину або симвастатину, проти гідрофільних статинів, включаючи правастатин і розувастатин.

Спостерігалася вірогідна взаємодія між складеними когнітивними показниками та терапією статинами на початку дослідження; при збільшенні балів, що свідчить про кращі когнітивні показники, ризики деменції та її підтипів знижувались. Статини були пов'язані з вперше виявленою деменцією у квартилі з найнижчими когнітивними показниками.

Нельсон пояснив, що цей взаємозв'язок, ймовірно, є наслідком похилого віку когорти: «Якщо пацієнт потрапляє в категорію осіб літнього віку і має високі показники когнітивних функцій, ймовірно, в нього є певні захисні фактори. Ось як я це трактую».

Баллантайн та Намбі також наголосили на труднощах контролю потенційних упереджень навіть при значних проведених корекціях на додаткові фактори. Дози статинів, якими лікували пацієнтів, не були частиною аналізу, «а досягнутий рівень ліпопротеїдів низької щільності протягом досліджуваного періоду залишився невідомим», зазначили вони. «Крім того, — додали вони, — пацієнти, які приймали статини, частіше страждали на цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, хронічну хворобу нирок та ожиріння, що, як відомо, підвищує ризик зниження когнітивних функцій, а отже, як можна було передбачити, пацієнти, які приймали статини, мали значно нижчі бали когнітивних функцій та епізодичної пам'яті».

Нельсон звернув увагу на проспективне дослідження аторвастатину, що триває й досі, в якому деменцію розглядають як основну кінцеву точку, а отже, це дослідження має стати «остаточним». Дослідження STAREE (Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly — «Терапія статинами для зменшення подій у літніх людей») проходить по всій Австралії, до нього передбачається включити 18 000 пацієнтів, а первинне завершення заплановано на кінець 2022 року. Менш віддаленим за результатами є дослідження PREVENTABLE (Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults — «Прагматична оцінка подій та переваг зниження рівня ліпідів у літніх людей»), що проводиться в США, в якому також рандомізують хворих у групі аторвастатину або плацебо. Основною кінцевою точкою є вперше виявлена деменція або стійка інвалідність.

Обидва дослідження «можуть надати нам чіткі висновки щодо будь-яких ефектів статинів, — зазначили Баллантайн і Намбі. — Тим часом практикуючі клініцисти можуть бути впевненими, що короткочасна ліпідознижувальна терапія у літніх пацієнтів, у тому числі терапія статинами, навряд чи матиме великий вплив на когнітивні функції, і поділитися цією впевненістю зі своїми пацієнтами».

**Фізична активність – найкраща
терапія першої лінії при підвищенні рівня
артеріального тиску, холестерину**

Reference: Gibbs B.B., Hivert M.F., Jerome G.J., Kraus W.E., Rosenkranz S.K., Schorr E.N., Spartano N.L., Lobelo F.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. *Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How? A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension.* 2021 Jun 2. HYP0000000000000196. doi: 10.1161/HYP.0000000000000196. Epub ahead of print

Як повідомляється в новій науковій заяві Американської асоціації серця (АНА), найбільш оптимальним першим кроком при підвищенні артеріального тиску (АТ) легкого та помірного ступеня та холестерину у здорових дорослих осіб є порада менше сидіти та більше рухатися.

«Сучасні рекомендації Американської асоціації серця з діагностики підвищення АТ та холестерину визнають, що здорові особи з помірним або помірно підвищеним рівнем серцево-судинного ризику повинні активно намагатися знизити ці фактори ризику», — сказав в прес-релізі АНА Бетані Бароне Гіббс, доктор філософії, голова групи. «Першою стратегією лікування для багатьох пацієнтів повинна бути модифікація здорового способу життя, що починається зі збільшення фізичної активності», — додав він. Про це йдеться у науковому повідомленні АНА, викладеному на 12 сторінках, «Фізична активність як найважливіший компонент терапії першого ряду при підвищеному АТ або холестерині: кому, що та як?», що було опубліковано 2 червня в журналі «Hypertension».

Кожен крок допомагає

Згідно з даними АНА, у близько 21 % дорослих американців рівень систолічного АТ коливається в межах від 120 до 139 мм рт.ст., діастолічного АТ — від 80 до 89 мм рт.ст., що відповідає критеріям лікування лише модифікацією способу життя, що було затверджено в рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (АСС)/АНА з лікування та діагностики підвищення АТ. Крім того, у близько 28 % дорослих американців рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) сягає понад 70 мг/дл (1,82 ммоль/л), що, з іншого боку, відповідає критеріям низького ризику для серцево-судинних захворювань або інсульту. Ці особи відповідають критеріям лікування лише шляхом модифікації способу життя, що викладено в рекомендаціях з лікування дисліпідемії АСС/АНА 2018 року, які включають підвищення рівня фізичної активності, втрати маси тіла, покращення раціону

харчування, відмову від куріння та помірне споживання алкоголю.

«З усіх рекомендованих методів модифікації способу життя збільшення фізичної активності має найбільші переваги, включаючи як поліпшення контролю АТ, так і зниження рівня холестерину у крові, що за ефективністю є співставним, кращим або додатковим до інших методів модифікації здорового способу життя, — зазначила група авторів. — Оцінка рівня фізичної активності та її рекомендація є чудовим варіантом лікування та корекції звичок для всіх пацієнтів, у тому числі для великої групи хворих низького та середнього ризику з підвищеним рівнем АТ та холестерину у крові».

Дослідження показали, що збільшення фізичної активності може призвести до клінічно значущого зниження рівня систолічного та діастолічного АТ на 3 або 4 мм рт.ст., а також до зниження рівня холестерину ЛПНЩ на 3–6 мг/дл (0,078–0,156 ммоль/л). Попередні дані також продемонстрували, що фізично активні люди мають на 21 % нижчий ризик розвитку серцево-судинних захворювань і на 36 % нижчий ризик смерті від серцево-судинних захворювань порівняно з особами, які не мають фізичної активності.

Вони також зазначили, що фізична активність також корисна не лише для серцево-судинної системи, включаючи більш низький ризик деяких видів раку; поліпшення здоров'я кісток, мозку та психіки; покращення сну. У «Рекомендаціях з фізичної активності» Міністерства охорони здоров'я та соціальних служб США (HHS) 2018 року американцям рекомендовано щотижня приділяти 150 хвилин аеробним вправам середньої інтенсивності або 75 хвилин енергійним аеробним вправам та брати участь у двох або більше щотижневих силових тренуваннях. Однак не визначено мінімальної кількості часу фізичних навантажень, яким надають перевагу. «Кожен найменший крок кращий за відсутність активності. Навіть незначне збільшення на початку від 5 до 10 хвилин фізичної активності на день може бути корисним для здоров'я», — зазначив Гіббс.

Поради для клінічної практики

Заява АНА закликає клініцистів запитувати пацієнтів про їх фізичну активність при кожній взаємодії; надати ідеї та ресурси, щоб допомогти пацієнтам покращити та підтримувати регулярні фізичні навантаження протягом усього життя, і заохочувати та відзначати невелике збільшення активності, зокрема довшу ходьбу або ходьбу сходами, щоб допомогти з мотивацією.

«У нашому світі, де фізична активність все більше викреслюється з нашого життя і переважним, за замовчуванням, є сидіння, і тим більше зараз, коли нація і світ практикують карантин та ізоляцію, щоб зменшити поширення коронавірусу, повідомлення, що ми повинні бути невблаганним у нашому

прагненні «менше сидіти і більше рухатися» протягом дня, є важливішим, ніж будь-коли», — заявив Гіббс.

Заява була підготовлена волонтерською групою від імені Ради АНА з питань способу життя та кардіометаболічного здоров'я, Ради з питань серцево-судинної та інсультної медсестер та Ради з клінічної кардіології.

Створення рекомендацій щодо втручання iPhone 12 в роботу імплантованих серцевих приладів

Reference: Nadeem F., Nunez Garcia A., Cao T.T., Wu M. Magnetic Interference on Cardiac Implantable Electronic Devices From Apple iPhone MagSafe Technology. *J. Am. Heart Assoc.* 2021 Jun 15. 10(12). e020818

Подальші докази того, що потужні магніти в деяких моделях Apple iPhone можуть впливати на серцеві імплантовані електронні пристрої (СІЕП), продовжують повідомляти під час невеликого дослідження, результати якого також дозволяють припустити, що деякі пристрої є більш сприйнятливими, ніж інші.

iPhone 12 Pro Max з технологією MagSafe перешкоджав роботі СІЕП, імплантованих трьом пацієнтам, які потрапили до лабораторії електрофізіології, та восьми з 11 імплантованих кардіовертер-дефібриляторів (ІКД) та кардіостимуляторів (72,7 %), які все ще перебували в оригінальній упаковці.

Результати, опубліковані в «Журналі Американської асоціації серця», узгоджуються з широко відомим звітом одного пацієнта, опублікованим у лютому цього року, та свідченнями інших користувачів щодо електромагнітних перешкод для фітнес-браслетів та електронних сигарет.

Технологія MagSafe підтримує бездротову зарядку й оптимізована за допомогою кільцеподібного масиву магнітів. Дослідниками було встановлено, що, хоча було показано, що активація режиму магніту відбувається в СІЕП при дії магнітного поля до 10 гаусів, напруженість поля iPhone 12 Pro Max може бути більше 50 градусів при прямому контакті.

«Якщо це стане стандартом для багатьох нових смартфонів або якщо компанії почнуть використовувати сильніші магніти... тоді ми побачимо все більше і більше цих взаємодій приладів та їх користувачів», — повідомив сайту theheart.org/Cardiology Medscape старший автор Майкл Ву, доктор медицини, Університет Брауна, Провіденс, Род-Айленд (США).

У травневому консультативному висновку щодо взаємодії цих пристроїв Американська адміністрація з питань харчових продуктів і меди-

каментів (FDA) також застерегла, що кількість побутової електроніки з сильними магнітами з часом збільшилася.

Здається, що ця тенденція вже триває. В лютому номері Forbes було повідомлено, що батареї MagSafe будуть вдосконалюватися в рамках оновлення iPhone 13, а Bloomberg повідомив, що перед щорічною конференцією розробників Apple було анонсовано, що вони зараз працюють над оновленням версії MagSafe для підтримки бездротової зарядки для свого iPad. MagSafe раніше не використовувався в iPad.

Незважаючи на те, що корпорація Apple визнала, що iPhone 12 містить більше магнітів, ніж попередні моделі iPhone, вона також повідомила, що не очікує зростання ризику магнітних перешкод для медичних пристроїв порівняно з попередніми моделями iPhone. Компанія створила сторінку, на якій спеціально були опубліковані попередження про можливість взаємодії та поради споживачам тримати аксесуари iPhone та MagSafe на відстані більше 15 см (6 дюймів) від медичних пристроїв. Для iPhone більш старшого покоління не було виявлено цього ризику; при цьому був зареєстрований лише один випадок перешкод від iPhone 6 та Apple Watch у 1352 тестуваннях за участю 148 пацієнтів із СІЕП від чотирьох різних виробників.

У цьому дослідженні режим реверсії магніту спрацьовував в усіх трьох пацієнтів, коли iPhone Pro Max був розміщений на шкірі над пристроєм. Телефон заблокував терапію тахікардії в апаратах Medtronic Amplia MRI Quad CRT-D та Abbott 1231-40 Fortify VR. Однак пристрій Boston Scientific V273 Intua CRT-P «виявився менш сприйнятливим, оскільки нам вдалося викликати лише тимчасовий асинхронний темп, але стійкої реакції магніту на iPhone 12 Pro Max була відсутня», зазначили Ву та його колеги.

Серед 11 випробуваних СІЕП *ex vivo* розміщення iPhone 12 Pro Max безпосередньо над упаковкою пристрою заблокувало тахітерапію приладів Medtronic's Visia AF MRI ICD та Abbott's Fortify Assura DR ICD та їх Ellipse DR ICD. Телефон також призвів до асинхронної стимуляції в кардіостимуляторах Azure від Medtronic, MPT Advisa та Adapta, а також у кардіостимуляторі Abbott's Assurity MRI. Ву також повідомив, що прилади Boston Scientific «виявилися менш сприйнятливими, оскільки ми не зафіксували чіткі магнітні перешкоди» в роботі Dynagen ICD, Emblem MRI S-ICD або кардіостимулятора Accolade MRI. Відзначалася тимчасова асинхронна стимуляція, але жодної стійкої реакції в кардіостимулятора U125 Valitude цієї компанії не було.

Дослідники виявили, що при роботі Medtronic Visia AF MRI ICD iPhone 12 Pro Max зміг спрацьовувати в режимі реверсії магніту на відстані до 1,5 см (0,6 дюйма) від передньої частини пристрою *ex vivo*. Ву зазначив, що різниця у відгуку магніту на

iPhone 12 Pro Max між різними пристроями, ймовірно, пов'язана з різною чутливістю магніту за даними датчика Холла, оскільки всі пристрої були сприйнятливими до стандартного кільцевого магніту. Наприклад, для роботи кардіостимулятора Accolade MRI від Boston Scientific, згідно з інструкцією до виробу, потрібен магніт сильніше за 70 градусів для активації режиму магніту.

«Навіть незважаючи на це, іноді за допомогою нашого тесту ми змогли викликати коротку реакцію, — повідомив він. — Відповідь не така тривала, як у пристроїв деяких інших виробників, але, враховуючи невеликий обсяг вибірки, я можу лише припустити, що таке можливо. Але ми завжди хочемо офіційного дослідження в самій корпорації чи інших агентствах, які повинні насправді визначити, який виробник постачає найбільш сприйнятливий пристрій».

Щодо того, чи повинні виробники сьогодні створювати СІЕП, менш сприйнятливі до сильніших магнітів, Ву сказав, що такий підхід ще варто вивчати, однак він бачить у цьому як плюси, так і мінуси. Хоча магніти в побутових пристроях можуть заважати рятувальним апаратам, магніт також є дуже корисним у певних медичних закладах,

наприклад, як швидкий спосіб забезпечити стимуляцію, не турбуючись про шум електрокаутера під час операції, або для того, щоб деактивувати дефібрилятор, якщо шум призводить до невідповідного імпульсу.

«Все це вимагає капітального ремонту багатьох пристроїв, і я гадаю, це ще варто вивчати, особливо тепер, коли багато пристроїв використовують бездротовий зв'язок, Bluetooth та інші комунікаційні технології», — сказав він. Незважаючи на те, що це невелике дослідження, за словами Ву, воно наводить багато даних щодо найбільш доступних пристроїв і надає клінічні наслідки, враховуючи, що люди часто кладуть свої смартфони в нагрудну кишеню. «Цей звіт підкреслює важливість інформованості населення щодо взаємодії між СІЕП та нещодавно випущеною моделлю смартфона з можливістю магнітної зарядки», — підсумували Ву та його колеги.

Автори матеріалу спробували зв'язатись із корпорацією Apple та отримати коментарі, але на час публікації жодної офіційної відповіді від корпорації не надходило.

Переклад О. Торбас ■

Чазова И.Е.¹, Блинова Н.В.¹, Невзорова В.А.², Жернакова Ю.В.¹, Савенков М.П.³,
Ощепкова Е.В.¹, Остроумова О.Д.⁴, Кисляк О.А.³, Бойцов С.А.^{1,5}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России,
г. Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Владивосток, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, г. Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, г. Москва, Россия

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: артериальная гипертензия и COVID-19

Резюме. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная β -коронавирусом SARS-CoV-2, которая приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, затронула более 19 млн человек во всем мире, что привело к 0,7 млн смертей по состоянию на август 2020 г. Установленный факт, что вирус использует ангиотензинпревращающий фермент 2 в качестве рецептора входа в клетку-мишень, и высокая распространенность артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с COVID-19 вызвали серьезные дискуссии по ведению таких пациентов. В консенсусе экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии проанализированы существующие данные о связи между COVID-19 и артериальной гипертензией, патофизиологические аспекты проникновения вируса в клетки-мишени и применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; артериальная гипертензия; блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; ангиотензинпревращающий фермент 2

Общепризнан факт, что неинфекционные заболевания, включая артериальную гипертензию (АГ), являются основной проблемой общественного здравоохранения во всех странах, поскольку около 70 % причин смертей в мире связаны с неинфекционными заболеваниями. Однако внезапное появление инфекционного заболевания — новой коронавирусной инфекции изменило устоявшиеся представления о болезнях, являющихся наибольшей угрозой здоровью. Пандемия коронавирусной инфекции затронула все сферы жизни людей, включая здоровье, экономику, обучение и психологические аспекты. Прогнозируется, что пандемия коронавирусной инфекции вызовет новую пандемию неинфекционных заболеваний, в большей степени сердечно-сосудистых (ССЗ) [1]. Этот прогноз представляется весьма вероятным, учитывая снижение физической активности, напряженную эмоциональную обстановку, увеличение потребления алкоголя и курения, повышенный уровень стресса в период пандемии,

что является факторами риска ССЗ, включая повышение артериального давления (АД). В условиях пандемии коронавирусной инфекции в первую очередь необходимо уделить внимание пациентам с АГ, учитывая высокую распространенность этого заболевания, а также факт заинтересованности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в отношении проникновения нового вируса в организм.

В консенсусе рассмотрены актуальные данные по ведению пациентов с АГ в условиях пандемии, доступные по состоянию на август 2020 г.

Эпидемиологические и патогенетические данные о связи АГ и COVID-19

Распространенность АГ в популяции

Повышенное АД остается основной причиной смертности во всем мире и вызывает 10,4 млн смертей в год [2]. АГ является ведущим фактором риска

развития ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний [3].

Распространенность АГ среди взрослого населения в общей популяции составляет 30–45 % [4]. По оценкам экспертов, в 2010 г. у 1,39 млрд людей в мире имела место АГ [5]. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ достигает 47 %, среди женщин — 40 % [6]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, при избыточной массе тела и ожирении. Поскольку наблюдается увеличение числа таких лиц в популяции, прогнозируется, что и распространенность АГ будет расти во всем мире. По оценкам экспертов, к 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15–20 % и достигнет порядка 1,5 млрд человек [7].

Пандемия COVID-19: история вопроса

В начале декабря 2019 г. в провинции Хубэй Китайской Народной Республики были отмечены случаи тяжелых первичных вирусных пневмоний с летальными исходами. Первый случай такой пневмонии официально зарегистрирован в городе Ухань 8 декабря 2019 г. [8]. Комитет здравоохранения города Ухань 30 декабря 2019 г. выпустил срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии.

7 января 2020 г. поступила информация об идентификации этиологического агента заболевания, которым оказался представитель семейства коронавирусов, и ему присвоили временное обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) [9]. 30 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила эпидемическую вспышку в провинции Хубэй чрезвычайной ситуацией здравоохранения международного масштаба. В ходе проведенных генетических исследований выявили, что геном 2019-nCoV гомологичен другим представителям семейства коронавирусов, а именно MERS-CoV — на 50 % (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома — MERS), SARS-CoV — на 79 % (возбудитель атипичной пневмонии — SARS) и BtRsCoV — на 88 %. Учитывая выявленные особенности структуры генома нового коронавируса, Международный комитет по таксономии вирусов переименовал его в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome 2).

11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дала заболеванию, связанному с SARS-CoV-2, название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019) [10].

В актуальной 7-й версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России на момент написания консенсуса в повествовательной части исполь-

зуется термин «новая коронавирусная инфекция», в сокращении — COVID-19. Однако для формулирования диагноза необходимо использовать следующие формулировки: «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован» или «коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован» [11].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19. По состоянию на начало августа 2020 г. пандемия охватила более 188 стран с зарегистрированными свыше 19,2 млн случаев заболевания, более 718 тыс. человек умерли.

SARS-CoV-2

Возбудителем COVID-19 является новый одноцепочечный РНК-содержащий β -коронавирус, относящийся к большому семейству коронавирусов (*Coronaviridae*). Название связано с его строением: в суперкапсид встроены гликопротеиновые шиповидные отростки в виде булавы, которые напоминают внешним видом корону. Шиповидные белки — это Spike-белки, через которые и происходит связывание вируса с клеткой-мишенью [12].

К началу XXI в. коронавирусы представляли серьезную ветеринарную проблему, однако считалось, что они не относятся к числу особо опасных для человека с эпидемической точки зрения. Они вызывали нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами. Научному сообществу пришлось пересмотреть данные представления уже в 2002 г., когда вирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV проник в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии. Следующий виток настороженности по отношению к данному семейству вирусов произошел в 2012 г., когда выявили природные очаги вируса ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV на территории Аравийского полуострова [13]. Оба заболевания ассоциированы с высокой летальностью.

По имеющимся на сегодняшний день данным, первичным источником SARS-CoV-2 были подковоносые летучие мыши, которые являются частыми переносчиками коронавирусов. Промежуточные животные, через которых вирус передался от мышей человеку, до сих пор точно не установлены, по некоторым данным, это были яванские панголины [14]. «Входными воротами» являются эпителиоциты верхних дыхательных путей, а также желудка и кишечника. Основными клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки 2-го типа, что обуславливает частое возникновение атипичных пневмоний с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Вирус SARS-CoV-2 отнесен к 2-му уровню патогенности, как и некоторые другие представители

этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV), в связи с которыми имеются частые случаи летальных исходов [11].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ангиотензинпревращающий фермент 2

РААС включает гуморальные факторы и ферменты с протеолитической активностью, посредством которых запускаются внутриклеточные каскады реакций, играющие ведущую роль в регуляции уровня АД. Первым протеолитическим ферментом, участвующим в данных процессах, является ренин, синтезируемый почками, с участием которого ангиотензиноген печени расщепляется до неактивного ангиотензина I (АТ I). Переход АТ I в ангиотензин II (АТ II) осуществляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), связанный с мембраной клетки. АТ II — основной эффекторный пептид РААС, который, связываясь со специфическими рецепторами в органах и тканях, опосредует разнообразные гемодинамические эффекты РААС. В первую очередь это вазоконстрикция, провоспалительные и пролиферативные эффекты, а также активация других прессорных гормонов — катехоламинов, альдостерона, вазопрессина. Существует 4 типа специфических рецепторов для АТ II: рецепторы ангиотензина 1, 2, 3, 4-го типов (АТ1, АТ2, АТ3, АТ4-рецепторы), из них наиболее изучены два — АТ1- и АТ2-рецепторы, которые значимо различаются как по регулируемым через них сигнальным реакциям, так и по физиологическим ответам клеток-мишеней [15]. Связывание АТ1-рецептора с агонистами, в том числе и с АТ II, приводит к стимуляции процессов вазоконстрикции, пролиферации и воспаления. В отличие от АТ1-рецептора, стимуляция АТ2-рецепторов повышает активность различных изоформ NO-синтазы, тем самым активируя NO-зависимые пути, вызывая вазодилатацию, подавление пролиферации эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудов и противовоспалительные эффекты.

Существует 2-й тип АПФ — АПФ-2. Экзопептидаза АПФ-2, несмотря на большое сходство по аминокислотному составу с АПФ, оказывает кардинально противоположные функциональные эффекты — антипролиферативные, противовоспалительные — и способствует вазодилатации. Это происходит за счет того, что АПФ-2, действуя на АТ II, расщепляет его до ангиотензина 1–7 (АТ1–7), а АТ I — до неактивного АТ1–9, который посредством АПФ метаболизируется в АТ1–7. В конечном итоге АТ1–7 связывается, как и АТ II, со специфическими рецепторами клетки (MAS-рецепторы) и оказывает вазодилатирующий и антипролиферативный эффект. Таким образом, MAS-рецептор является функциональным антагонистом АТ1-рецептора, а АТ1–7 — антагонистом АТ II и обладает протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы (ССС). Но для его

образования необходима достаточная концентрация АПФ-2.

Существует 2 формы АПФ-2 — мембраносвязанная и растворимая [16]. Мембраносвязанная форма АПФ-2 является функционально активной и включает N-концевой эктодомен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен. Растворимая форма АПФ-2 образуется путем дезаминирования внеклеточной части молекулы АПФ-2. Процесс дезаминирования происходит при участии протеазы ADAM17, которая представляет собой трансмембранный белок [17, 18]. Наличие двух форм АПФ-2 играет важную роль в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Механизм проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки

Как уже отмечалось, вирус SARS-CoV-2 имеет выраженное сходство, как функциональное, так и структурное, с вирусом — возбудителем острого респираторного синдрома — SARS-CoV. Установили, что проникновение вируса в клетку хозяина происходит путем использования мембраносвязанной формы АПФ-2.

Впоследствии выявлен протеолитический фермент, который необходим для такого проникновения, — это трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2, которая с высокой интенсивностью экспрессируется в эпителиальных клетках легких человека [19]. Важно, что репликация вирусов в клетках с повышенной экспрессией протеазы TMPRSS2 не сопровождается увеличением способности вируса к инфицированию, что указывает на участие протеазы TMPRSS2 именно в процессе проникновения вируса через клеточную мембрану, а не в контроле его дальнейшей репликации [20].

Высокий уровень экспрессии АПФ-2 и ADAM17 обнаружен в сердце, легких, почках, кишечнике, мозге и яичках, в других тканях он незначителен. Известно, что расщепление АПФ-2 с помощью протеазы ADAM17 приводит к появлению растворимой формы АПФ-2. Установили, что растворимая форма АПФ-2 специфически связывается с вирусом SARS-CoV, тем самым препятствует его взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2 и предотвращает инфицирование клетки-мишени [21].

Так, TMPRSS2-индуцированное расщепление АПФ-2 способствует инфицированию клетки вирусом, а ADAM17-индуцированное расщепление АПФ-2, напротив, этот процесс угнетает [22].

В настоящее время доказано, что рецептором вируса SARS-CoV-2, с помощью которого он проникает в клетку-мишень, является трансмембранная форма АПФ-2. Кроме того, показано, что протеаза TMPRSS2 играет исключительно важную роль в АПФ-2-опосредованном проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку-мишень [23]. Мишенью протеазы TMPRSS2 является Spike-белок в структуре вируса, который после расщепления приобрета-

ет способность эффективно взаимодействовать с трансмембранной формой АПФ-2 и образовывать комплекс АПФ-2-S (SARS-CoV-2), обеспечивающий интернализацию вируса в клетку путем эндоцитоза [22]. На подтверждение этой теории указывают результаты экспериментов *in vitro*, в которых клеточная культура с экспрессированной протеазой TMPRSS2 обладала высокой способностью инфицироваться SARS-CoV-2, в то время как в другой клеточной культуре, где отсутствовала протеаза TMPRSS2, вирус в клетки не проникал и заражения не происходило [24].

В отношении роли протеазы ADAM17 в инфицировании вирусом SARS-CoV-2 прямых данных в настоящее время не получено. Существует гипотеза по аналогии с SARS-CoV, что протеаза ADAM17 может взаимодействовать с растворимой формой АПФ-2, препятствуя взаимодействию с трансмембранной формой АПФ-2, и тем самым влияя на ее участие в проникновении вируса в клетку. Однако однозначные выводы могут быть сделаны только после проведения соответствующих исследований.

Экспрессия АПФ-2 в организме

Основной контингент пациентов, у которых наиболее часто отмечается тяжелое течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, составляют пожилые люди, пациенты с АГ, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями легких, ожирением. Многие из этих заболеваний обусловлены или сопряжены с нарушением функции РААС и сопровождаются компенсаторным или вызванным фармакологическими препаратами изменением экспрессии АПФ-2 [25, 26].

Поскольку мембраносвязанная форма АПФ-2 является неотъемлемым условием для проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень, то повышение экспрессии и количества этой формы фермента в мембране может способствовать заражению вирусом SARS-CoV-2 и утяжелять течение COVID-19. В связи с этим логично предположить, что у данной категории пациентов, более подверженных тяжелому течению COVID-19, концентрация АПФ-2 должна быть наиболее высокой в клетках.

Выполненные ранее исследования на животных показали возрастное снижение уровня АПФ-2 в легких. Однако недавнее проспективное обсервационное исследование, в котором проанализировали данные пациентов всех возрастов, включая новорожденных, детей, молодых и пожилых людей старше 65 лет, находившихся на искусственной вентиляции по поводу ОРДС, продемонстрировало, что активность АПФ-2 в отделяемом бронхоальвеолярном лаваже значимо не ассоциировалась с возрастом [27]. Вместе с тем в другом исследовании не обнаружили доказательств того, что генетические вари-

ации в гене, кодирующем АПФ-2, расположенном на X-хромосоме, могут влиять на восприимчивость к COVID-19 [28]. Анализ транскриптомных наборов непораженной ткани легкого не выявил существенных различий в экспрессии АПФ-2 между расовыми (азиатские и кавказские), возрастными (возраст более 60 лет и менее) группами и в зависимости от пола [29].

Распространенность АГ среди пациентов с COVID-19

Первые сообщения из Китая свидетельствовали о высокой распространенности АГ среди пациентов с COVID-19 — около 30–50 % [30, 31]. Тогда в мировом медицинском сообществе появилась гипотеза о более высокой восприимчивости больных АГ к инфицированию SARS-CoV-2. Однако при детальном анализе данных о частоте АГ среди больных COVID-19 в разных европейских источниках оказалось, что процент пациентов с АГ среди лиц с коронавирусной инфекцией близок к проценту распространенности АГ в целом в популяции данного региона. Так, в исследованиях, сообщающих о высокой распространенности АГ среди пациентов с COVID-19, гипертония выявлялась у 30,4 % (58/191) китайских пациентов, средний возраст которых составлял 56 лет, и у 46 % (509/1043) итальянских пациентов, средний возраст которых равнялся 63 годам. Национальное исследование в Китае показало, что 44,6 % населения в возрасте 55–64 лет страдает АГ, и 45,2 % населения Италии в возрасте 60–69 лет также имеет АГ согласно итальянскому национальному регистру [32]. Наиболее высокие показатели заболеваемости АГ у госпитализированных пациентов с COVID-19 представлены в ряде американских сообщений, включавших 5700 пациентов, среди которых АГ была у 3026 (56,6 %) [33]. При этом данный показатель оказался ниже, чем в общей популяции США, где распространенность АГ в этой возрастной группе колеблется от 63 до 77 % [34].

На момент написания этой статьи никаких достоверных данных, демонстрирующих повышенный риск инфицирования SARS-CoV-2 лиц с наличием АГ, не появилось.

Влияние АГ на тяжесть течения и смертность пациентов с COVID-19

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки легких и других органов через связывание Spike-белка вируса с трансмембранной формой АПФ-2 стало настоящим откровением для многих медицинских специалистов, особенно кардиологов, которые хорошо представляют вовлеченность РААС в патогенетические процессы большинства ССЗ. Встал вопрос: может ли механизм проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени влиять на тяжесть течения заболевания и смертность, особенно в контексте наличия сопутствующей АГ у пациентов.

По мере накопления данных по COVID-19 для оценки того, является ли АГ независимым фактором риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции, проанализированы пациенты с легким и тяжелым течением болезни. По данным ретроспективного исследования с участием 548 пациентов в китайском городе Ухань, где произошла первая вспышка COVID-19, распространенность АГ была значительно выше у пациентов с тяжелой формой заболевания, чем в нетяжелых случаях, и составила 38,7 и 22,2 % ($p < 0,001$) соответственно. В логистической модели с поправкой на возраст высокий уровень лактатдегидрогеназы и D-димера выявил независимую связь АГ с тяжестью течения COVID-19 [35]. В другом китайском исследовании среди 487 пациентов с COVID-19 тяжелое течение заболевания наблюдалось у 49 пациентов и легкое — у 438, при этом распространенность АГ у больных с тяжелым течением была статистически значимо выше и составила 53,1 % против 16,7 % с легким течением ($p < 0,0001$). Последующий многофакторный анализ показал, что мужской пол, возраст старше 50 лет и АГ были независимыми факторами тяжести COVID-19 [36]. Такие данные можно объяснить высокой распространенностью АГ именно среди пациентов пожилого возраста, их большей уязвимостью перед инфекцией SARS-CoV-2 и склонностью к более тяжелому течению любых инфекционных заболеваний [37].

С другой стороны, появились ретроспективные исследования, в которых у больных АГ не отметили связи с прогрессированием COVID-19, что определялось необходимостью в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких, и при многофакторном анализе АГ не показала себя как независимый фактор тяжести COVID-19 [38]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США не включил АГ в список факторов риска тяжести COVID-19 [39]. В настоящее время нет четких эпидемиологических данных, подтверждающих, что АГ сама по себе является независимым фактором риска тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19.

Сопутствующие заболевания при АГ и COVID-19, фокус на ожирение

Несмотря на иную природу, мир уже несколько десятилетий живет с другой пандемией — пандемией ожирения. Ежегодно во всем мире число людей с избыточной массой тела и ожирением неизменно растет. Известно, что АГ и ожирение патогенетически тесно взаимосвязаны, и как ожирение может приводить к развитию АГ, так и АГ может способствовать развитию метаболических нарушений. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, избыточная масса тела и ожирение встречаются более чем у 1/2 пациентов с АГ [40].

В условиях пандемии ожирение признано новым фактором риска тяжести COVID-19 [41]. Американские исследователи выявили высокую рас-

пространенность коморбидного ожирения среди пациентов с COVID-19 — около 36 %, о котором не сообщали в исследованиях китайских коллег, что обусловлено разной распространенностью ожирения в США и Китае в целом в популяции. Кроме того, 43 % пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, также имели ожирение, которое рассматривается как фактор риска дыхательной недостаточности и необходимости инвазивной искусственной вентиляции легких [42]. При ретроспективном анализе показано, что ожирение может быть фактором, определяющим тяжесть заболевания COVID-19, независимо от возраста и наличия АГ [43, 44]. Ожирение может ухудшить клиническое течение COVID-19 за счет уменьшения резервного объема выдоха, затруднения экскурсии диафрагмы и ограничения вентиляции легких [45]. Известно, что висцеральное ожирение активизирует провоспалительные реакции, окислительный стресс и может вызывать повышение АД, нарушения углеводного и липидного обмена, что, в свою очередь, может потенцировать и увеличивать риск развития осложнений при COVID-19.

Ожирение представляет собой состояние хронического воспаления. Адипоциты секретируют провоспалительные агенты, такие как цитокины, трансформирующий фактор роста β , адипокины, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, гемостатические белки [46]. Основными воспалительными цитокинами, секретируемыми жировой тканью, являются фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ-1. У лиц с ожирением выявляется повышенный уровень фактора некроза опухоли α , который играет роль в процессе воспаления. ИЛ-1 может активировать факторы транскрипции, которые усиливают воспалительную передачу сигналов и избыточную экспрессию фактора роста эндотелия сосудов. Повышенный уровень ИЛ-6 при ожирении играет важную роль в канцерогенезе, связанном с воспалением, через сигнальный преобразователь янус-киназ. Многие цитокины, выделяемые дисфункциональными гипертрофическими адипоцитами висцеральной жировой ткани, увеличивают рекрутирование макрофагов, которые производят еще большее количество провоспалительных молекул [47]. Кумулятивный эффект хронического воспаления и гиперцитокинемии при ожирении, по-видимому, может вызывать гипervоспалительный ответ через синдром активности макрофагов, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Воспаление впоследствии приводит к гипоксии и ишемии, что активирует процессы окислительного стресса. В результате синтез белка гипертрофическими и гипоксическими адипоцитами меняется в сторону повышенного образования цитокинов и других воспалительных белков. Порочный круг между повышенным высвобождением цитокинов и состоянием повышенного метаболического воспаления, вероятно, может способствовать возник-

новению цитокинового шторма у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, который и приводит к развитию ОРДС и повышенной летальности от COVID-19.

Течение АГ на фоне COVID-19

АГ и лихорадочные состояния

Вирусные заболевания протекают с различными симптомами, в том числе для них характерны изменения в ССС, а именно дестабилизация уровня АД. Данные явления могут наблюдаться как у здоровых лиц, так и у пациентов с АГ. Последние наиболее подвержены изменениям профиля АД в период острых респираторных заболеваний. Реакция ССС, как правило, наиболее выражена на фоне лихорадочных состояний. Колебания АД на фоне повышения температуры тела могут быть как в сторону увеличения АД, так и его значительного снижения до уровня, к которому пациент не адаптирован. На пике лихорадки повышение АД является следствием спазма периферических сосудов, а в период критического падения температуры за счет вазодилатации, повышенного диуреза АД снижается, что может привести к возникновению гипотонии вплоть до коллапса. Выраженные неконтролируемые колебания АД ассоциируются с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ, в первую очередь инсульта и острого коронарного синдрома [48]. В настоящее время известно, что течение COVID-19 может сопровождаться гипертермией от субфебрильных до гиперпиретических цифр. Поэтому очень важен контроль АД у пациентов с COVID-19 не только в острую фазу болезни, но и после нормализации температуры. Важно следовать и общепринятым рекомендациям ведения пациентов с АГ во время вирусных заболеваний: минимизировать использование местных средств с сосудосуживающим эффектом, исключить прием алкоголя, кофеинсодержащих напитков, курение, отказаться от горячих ванн, растираний и обертываний.

АГ и этиотропная, патогенетическая терапия COVID-19

В процессе лечения пациентов с COVID-19 приняты попытки применения различных групп лекарственных препаратов в качестве этиотропной терапии, среди которых противовирусные препараты, противомаларийные, антибактериальные (фавипиравир, гидроксихлорохин, хлорохин, мефлохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин + гидроксихлорохин и др.). Однако имеющиеся на сегодня сведения об эффективности применения этих препаратов неоднозначны, а использование некоторых из них небезопасно у пациентов с ССС, учитывая их влияние на уровень АД.

Тяжелые формы COVID-19 с признаками цитокинового шторма, приводящего к развитию ОРДС,

в половине случаев заканчиваются летальным исходом у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Для лечения цитокинового шторма в настоящее время применяются ингибиторы рецепторов ИЛ-6 и ИЛ-1 β и системные глюкокортикоиды. Клинические исследования эффективности и безопасности данных препаратов у больных с COVID-19 еще не закончены. Известно, что распространенной нежелательной реакцией со стороны ССС при применении тоцилизумаба и глюкокортикоидов является повышение АД, в связи с чем пациентам с АГ они должны назначаться с осторожностью, под более строгим контролем АД.

АГ и ее осложнения на фоне COVID-19

Один из патогенетических механизмов ухудшения течения АГ при COVID-19 может быть обусловлен вовлеченностью центральной нервной системы. Значительный уровень экспрессии АПФ-2 выявлен не только в легких, но и в некоторых отделах мозга. Высокое содержание вирусных частиц SARS-CoV-2 выявили в стволе мозга и отходящих от него черепных нервах [49]. В результате вирусного поражения отмечался апоптоз этих клеток, что приводило к нарушению функционирования центров головного мозга, ответственных за регуляцию АД и дыхания. Кроме того, снижение уровня АПФ-2 в стволе мозга может вызывать нарушение тонуса симпатической нервной системы и приводить к дестабилизации АД у пациентов с АГ [50].

По данным зарубежных и российских эпидемиологических исследований, выявляется высокая доля лиц с АГ, которые не осведомлены о своем состоянии и не получают соответствующего лечения [51]. Можно предположить, что заболевание таких пациентов COVID-19 сопряжено с более высоким риском развития ССО на фоне нелеченой АГ.

Принимая во внимание эти факты и наличие среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, важно не упустить симптомы ССО, вызванные дестабилизацией АД, которые могут быть маскированы на фоне общего недомогания пациента с COVID-19.

Антигипертензивные препараты во время пандемии COVID-19

Применение блокаторов РААС у пациентов с COVID-19

Для лечения АГ в настоящее время рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных средств [3]. Препаратами первой линии являются подавляющие активность РААС — это ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокирующие образование АТ II, и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокирующие взаимодействие АТ II с его рецепторами. ИАПФ и БРА, обладая выраженным антигипертензивным действием, наиболее часто применяются для лечения АГ с большой доказательной базой кардио-, нефро-, церебропротекции и снижения рисков ССО. Благо-

даря этому они являются неотъемлемой частью терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесенными инфарктами миокарда и хронической болезнью почек. Таким образом, пул пациентов с кардиологической патологией, в том числе с АГ, применяющих блокаторы РААС, очень велик.

Данные ретроспективных исследований уже в первые месяцы пандемии коронавирусной инфекции показали, что лица пожилого возраста с сопутствующими ССЗ более подвержены тяжелому течению заболевания и развитию неблагоприятных исходов. Как уже отмечалось, АГ занимает среди ССЗ лидирующее место. После установления механизмов проникновения SARS-CoV-2 в клетку-мишень посредством протеазы АПФ-2 встал вопрос о безопасности применения блокаторов РААС у данной категории больных в условиях пандемии COVID-19.

В более ранних работах уже изучены эффекты влияния блокаторов РААС на экспрессию АПФ-2. В исследованиях на грызунах показано, что их применение приводит к значительному увеличению экспрессии АПФ-2. Так, у нормотензивных крыс экспрессия АПФ-2 возрастала в 4,7 раза при введении лизиноприла и в 2,8 раза — при введении лозартана [52]. В другой экспериментальной работе введение лизиноприла и лозартана гипертензивным крысам достоверно сопровождалось увеличением экспрессии АПФ-2 [53]. В исследовании на мышях с индуцированной гипертонической гипертрофией миокарда показано более чем двукратное увеличение экспрессии АПФ-2 в ответ на введение олмесартана, кандесартана и лозартана, что сопровождалось активацией образования АТ1–7 [54]. У гипертензивных крыс введение БРА приводило к увеличению экспрессии АПФ-2 в клетках аорты и сонных артерий [55].

После анализа имеющихся данных сформулировали предположение, что блокаторы РААС могут повышать заражаемость и утяжелять течение заболевания COVID-19. Эта теория казалась правдоподобной, с учетом данных нескольких экспериментов на животных. Так, генетически модифицированные мыши, которые не имели АПФ-2 в клетках, были полностью устойчивы к коронавирусным инфекциям. И наоборот, трансгенные мыши, выведенные для высокой экспрессии человеческого АПФ-2, демонстрировали заметно повышенную инфицированность и летальность при воздействии коронавируса SARS [56].

Предпринимались попытки изучения возможного негативного влияния блокаторов РААС на течение заболевания путем их применения у больных с COVID-19 и оценки эффектов. В настоящее время это исследование продолжается (Clinical-Trials.gov Identifier: NCT04312009), однако уже с другой целью — оценить эффективность блокады РААС при тяжелом течении COVID-19. Интересным пред-

ставляется исследование К. Kuba и соавт., в котором продемонстрировали, что инфицирование мышцей обоими вирусами, SARS-CoV и SARS-CoV-2, приводило к снижению экспрессии АПФ-2 и ассоциировалось с более тяжелым поражением легких. Исследователи показали парадоксальный, на первый взгляд, результат, что АПФ-2 защищает легкие мышцей от развития ОРДС. Предотвратить тяжелое поражение легких можно было путем введения БРА [57]. Известно, что терапия БРА значительно повышает уровень АТ II и индуцирует экспрессию АПФ-2, тем самым приводя к повышенному образованию АТ1–7, обладающего выраженными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами. На других моделях животных активность АПФ-2 была снижена при ОРДС, а лечение циклической формой АТ1–7 ослабляло воспалительную реакцию и уменьшало объем повреждения легких [58]. В популяционном исследовании в регионе Ломбардия в Италии сопоставили данные группы из 6272 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 с данными 30 759 пациентов, которые обращались в клинику до пандемии (контрольная группа), стандартизированных по полу и возрасту. Не было доказательств того, что ИАПФ или БРА специфически влияют на риск COVID-19 [59].

В настоящее время инициированы исследования, которые призваны определить место блокаторов РААС в условиях пандемии коронавирусной инфекции и сформулировать четкие рекомендации по их применению у пациентов с АГ и COVID-19. Несмотря на то что точка в этом вопросе не поставлена, не рекомендовано отменять терапию АГ «на всякий случай». Любая дестабилизация контроля АД при гипертонии может повлечь за собой риск развития инсультов и острых коронарных синдромов, которые не являются просто гипотетическими. Прекращение приема антигипертензивных препаратов, если пациент их уже принимает по поводу АГ, категорически не рекомендуется.

Остается открытым вопрос об инициации терапии блокаторами РААС у пациентов с впервые выявленной АГ в условиях пандемии COVID-19. Однако учитывая отсутствие достоверных данных о негативном влиянии этих препаратов на течение заболевания на момент написания документа, необходимо руководствоваться современными рекомендациями по ведению больных АГ и принимать во внимание известные протективные свойства блокаторов РААС, назначая лечение.

Применение других классов антигипертензивных препаратов у пациентов с COVID-19

В исследованиях блокаторов РААС также рассматривалась связь COVID-19 с другими классами антигипертензивных препаратов. В работе G. Manca и соавт. показано при многофакторном анализе, что ни один из антигипертензивных препара-

тов, за исключением петлевых диуретиков, не ассоциировался с повышенным риском COVID-19. В исследуемой популяции петлевые диуретики использовались чаще у пациентов с COVID-19, чем у пациентов контрольной группы (13,9 против 7,8 %; относительная разница 43,6 %), и их более частое применение может отражать наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сердечная недостаточность и почечная дисфункция, степень тяжести которой не была должным образом включена в анализ [59]. В другом исследовании блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы и тиазидные диуретики не были связаны с более высокой вероятностью положительного результата теста на SARS-CoV-2 [60]. Несмотря на то что в доступной литературе данные о влиянии блокаторов кальциевых каналов на экспрессию и активность АПФ-2 отсутствуют, нельзя исключить, что вызываемое ими снижение концентрации ионов кальция в клетке также способно привести к усилению экспрессии АПФ-2. Это обусловлено тем, что блокирование кальциевого канала приводит к ингибированию того же АТ1-зависимого сигнального каскада, который подавляется при ингибировании рецепторов АТ1 или снижении продукции АТ II [13].

Позиция Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и других обществ и ассоциаций по АГ о применении антигипертензивных препаратов

Международное общество по гипертензии [61], Европейское общество по гипертензии [62], Европейское общество кардиологов [63] и Американская кардиологическая ассоциация/Американское общество сердечной недостаточности/Американский колледж кардиологов [64] единогласно сделали заявление о возможности применения препаратов из групп блокаторов РААС во время пандемии COVID-19.

Российское медицинское общество по артериальной гипертензии солидарно с международными сообществами в отношении необходимости продолжения приема ИАПФ/БРА и необоснованности их отмены во время пандемии COVID-19 ввиду отсутствия в настоящее время убедительных доказательств для прекращения терапии блокаторами РААС с целью предотвращения заражения или более эффективного лечения инфекции SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Hall G., Laddu D.R., Phillips S.A. et al. A tale of two pandemics: how will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.005.
2. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 95 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018. 392. 1923–94.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019. 16 (1). 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 13 (6). 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016. 134. 441–50.
6. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. 4. 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
7. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension. analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005. 365. 217–23.
8. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epid. Health.* 2020. 42. e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006.
9. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
10. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22 (11 February 2020). https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=f6bd49b1_2/
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).
12. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus. implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. 395 (10224). 565–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
13. Шпаков А.О. Ангиотензин-превращающий фермент 2-го типа как молекулярный посредник для инфицирования клетки вирусами SARS-CoV-2. *Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова.* 2020. 106 (7). 795–810.
14. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature.* 2020. 579 (7797). 18–9. DOI: 10.1038/d41586-020-00548-w.
15. Karnik S.S., Unal H., Kemp J.R. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors. Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol. Rev.* 2015. 67 (4). 754–819. DOI: 10.1124/pr.114.010454.
16. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 2000. 87. E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.

17. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J. Biol. Chem.* 2005. 280 (34). 30113-9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
18. Xu J., Sriramula S., Xia H. et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ. Res.* 2017. 121. 43-55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310509.
19. Shirogane Y., Takeda M., Iwasaki M. et al. Efficient multiplication of human metapneumovirus in Vero cells expressing the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2008. 82 (17). 8942-6. DOI: 10.1128/JVI.00676-08.
20. Matsuyama S., Nagata N., Shirato K. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J. Virol.* 2010. 84. 12658-64. DOI: 10.1128/JVI.01542-10.
21. Lambert D.W., Yarski M., Warner F.J. et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J. Biol. Chem.* 2005. 280 (34). 30113-9. DOI: 10.1074/jbc.M505111200.
22. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S. et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J. Virol.* 2014. 88 (2). 1293-307. DOI: 10.1128/JVI.02202-13.
23. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. 181 (2). 271-80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
24. Matsuyama S., Nao N., Shirato K. et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. 117 (13). 7001-3. DOI: 10.1073/pnas.2002589117.
25. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
26. Pal R., Bhansali A. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2. The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 29. 108132. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
27. Schouten L.R., van Kaam A.H., Kohse F. et al. Age-dependent differences in pulmonary host responses in ARDS: a prospective observational cohort study. *Ann. Intensive Care.* 2019. 9. 55.
28. Cao Y., Li L., Feng Z. et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020. 6. 11.
29. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV. *MedRxiv.* 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>.
30. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infection.* 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
31. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology.* 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
32. Shibata S., Arima H., Asayama K. et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens. Res.* 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0.
33. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020. 323. 2052-59.
34. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. 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. Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018. 71 (6). 1269-324.
35. Li X., Xu S., Yu M. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
36. Shi Y., Yu X., Zhao H. et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit. Care.* 2020. 24 (1). 108.
37. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
38. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020. 28. 1195-9.
39. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.
40. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Рос. кардиологический журн.* 2018. 6. 123-30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
41. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. 28 (7). 1195-9.
42. Goyal P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2372-4.
43. Cai Q., Chen F., Wang T. et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care.* 2020. 43. 1392-8.
44. Zheng K.I., Gao F., Wang X.B. et al. Letter to the Editor. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism.* 2020. 108. 154244.
45. Kass D.A., Duggal P., Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet.* 2020. 395. 1544-5.
46. McNelis J.C., Olefsky J.M. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 2014. 41. 36-48. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.010.

47. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F. et al. Obesity and COVID-19. immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. DOI: 10.1152/ajpendo.00198.2020.
48. Desta D.M., Wondafrash D.Z., Tsadik A.G. et al. Prevalence of Hypertensive Emergency and Associated Factors Among Hospitalized Patients with Hypertensive Crisis. A Retrospective Cross-Sectional Study. *Integr. Blood Press. Control.* 2020. 13. 95-102. DOI: 10.2147/IBPC.S265183.
49. Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500.
50. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology. Evidence from transgenic nimal models. *Neurochem. Res.* 2019. 44 (6). 1323-9. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4.
51. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив.* 2019. 91 (1). 4-12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021.
52. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation.* 2005. 111. 2605-10. DOI: 10.1161/CIRCULATION.104.510461.
53. Jessup J., Gallagher P.E., Averill D.B. et al. Effect of Angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from the transgenic Ren-2 rat. *Am. J. Physiol. Heart. Circ.* 2006. 291 (5). H2166-7H72. DOI: 10.1152/ajpheart.00061.2006.
54. Wang X., Ye Y., Gong H. et al. The effects of different Angiotensin II Type 1 Receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang-(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *Mol. Cell. Cardiol.* 2016. 97. 180-90. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.05.012.
55. Igase M., Strawn W.B., Gallagher P.E. et al. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. 289 (3). H1013-H9. DOI: 10.1152/ajpheart.00068.2005.
56. Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia. Public Health Directorate, Northern Territory Department of Health, Australia. DOI: 10.30824/2006-13.
57. Kuba K., Imai Y., Ohto-Nakanishi T., Penninger J.M. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol. Ther.* 2010. 128. 119-28.
58. Wösten-van Asperen R.M., Lutter R., Specht P.A. et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin (1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J. Pathol.* 2011. 225. 618-27.
59. Mancia G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid19. *N. Engl. J. Med.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
60. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2441-8.
61. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
62. European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, renin angiotensin system blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
63. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
64. Statement from the American Heart Association tHF-SoAtACoC. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>.

Впервые опубликовано в журнале
«Системные гипертензии». 2020. 17 (3). 35-41.
DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362 ■

I.E. Chazova¹, N.V. Blinova¹, V.A. Nevzorova², J.V. Zhernakova¹, M.P. Savenkov³, E.V. Oshchepkova⁴, O.D. Ostroumova⁴, O.A. Kisliak³, S.A. Boytsov^{1,5}

¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

²Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19

Abstract. The novel coronavirus infection (COVID-19) that is caused by the β -coronavirus SARS-CoV-2 and leads to acute respiratory distress syndrome has affected more than nineteen million people worldwide, resulting in 0.7 million deaths as of August 2020. The fact that the virus uses angiotensin-converting enzyme 2 as a receptor for entering the target cell and the high prevalence of hypertension and other cardiovascular diseases among patients with COVID-19 have caused serious discussions on the management of such patients. This consensus of

experts from the Russian Medical Society for Arterial Hypertension analyzed the existing data on the relationship between COVID-19 and hypertension, the pathophysiological aspects of the penetration of the virus into target cells, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with hypertension and COVID-19.

Keywords: coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; hypertension; renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; angiotensin converting enzyme 2

Чазова І.Є.¹, Блінова Н.В.¹, Невзорова В.А.², Жернакова Ю.В.¹, Савенков М.П.³, Ощепкова О.В.¹, Остроумова О.Д.⁴, Кисляк О.А.³, Бойцов С.А.^{1,5}

¹ФДБЗ «Національний медичний дослідний центр кардіології» МОЗ Росії, м. Москва, Росія

²ФДБНЗ ВО «Тихоокеанський державний медичний університет» МОЗ Росії, м. Владивосток, Росія

³ФДАНЗ ВО «Російський національний дослідний медичний університет ім. М.І. Пирогова» МОЗ Росії, м. Москва, Росія

⁴ФДБНЗ ДПО «Російська медична академія неперервної професійної освіти» МОЗ Росії, м. Москва, Росія

⁵ФДБНЗ ВО «Московський державний медико-стоматологічний університет ім. А.І. Євдокимова» МОЗ Росії, м. Москва, Росія

Консенсус експертів Російського медичного товариства з артеріальної гіпертонії: артеріальна гіпертензія і COVID-19

Резюме. Нова коронавірусна інфекція (COVID-19), викликана β-коронавірусом SARS-CoV-2, яка призводить до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, торкнулася більше 19 млн осіб у всьому світі, що призвело до 0,7 млн смертей станом на серпень 2020 р. Встановлений факт, що вірус використовує ангіотензинперетворюючий фермент 2 як рецептор входу в клітину-мішень, і висока поширеність артеріальної гіпертонії та інших серцево-судинних захворювань серед пацієнтів із COVID-19 викликали серйозні дискусії щодо ведення таких пацієнтів. У консенсусі експертів

Російського медичного товариства з артеріальної гіпертонії проаналізовані існуючі дані про зв'язок між COVID-19 і артеріальною гіпертонією, патофізіологічні аспекти проникнення вірусу в клітини-мішені і застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із артеріальною гіпертонією і COVID-19.

Ключові слова: коронавірусна інфекція; COVID-19; SARS-CoV-2; артеріальна гіпертензія; блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; ангіотензинперетворюючий фермент 2

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

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

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

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

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

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

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

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

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

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

Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:
medredactor@i.ua

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

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

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

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

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

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

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

K01206	Исследование артериального пульса: учебно-методическое пособие для студентов / Сост. Ю.В.Ослопов, О.В.Богоявленская. — 24 с.	50,00
K01078	Ишемическая болезнь сердца / В.В. Самойленко. — 152 с.	50,00
K01263	Інфаркт міокарда — не вирок / Катеренчук І.П. — 120 с.	80,00
K01126	Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету типу 2: особливості перебігу та обґрунтування терапії / М.М. Долженко, Н.А. Перепельченко, Н.А. Базилевич. — 100 с.	50,00
K01045	Кардиология / И.А. Латфуллин.	97,00
K01003	Кардиология: основные проблемы/ Мавродий В.М. — 100 с.	50,00
K01197	Клиническая превентология / Шахов Б.Е.	432,00
K01253	Клінічна оцінка, діагностичне та прогностичне значення результатів лабораторних досліджень. Кардіологія, ч.1 / Катеренчук І.П. — 96 с.	50,00
K01080	Конспект кардиолога. Часть 1: Клиника, диагностика, лечение (хроническая сердечная недостаточность, хроническое легочное сердце, артериальная гипертензия) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
K01081	Конспект кардиолога. Часть 2: Актуальные вопросы фармакотерапии / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 96 с.	50,00
K01123	Конспект кардиолога. Часть 3: Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии (2009 г.). — 80 с.	50,00
K01129	Конспект кардиолога. Часть 4: Гипертензивные кризы. Острая сердечная недостаточность. Синдром Бругада. Сотрясение сердца / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
K01130	Конспект кардиолога. Часть 5: Нарушения сердечного ритма (экстрасистолия, фибрилляция предсердий) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
K01131	Конспект кардиолога. Часть 6: Острый коронарный синдром (клиника, диагностика, аспекты лечения) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
K01158	Конспект кардиолога. Часть 7: Рекомендации по диагностике и лечению синкопальных состояний (Европейское общество кардиологов, 2009) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 88 с.	50,00
K01119	Лекарственное лечение артериальной гипертензии. Гипертензивные кризы (2-е изд., доп. и перераб.) / В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная. — 144 с.	50,00
K01122	Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. — 64 с.	50,00
K01107	Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Р.М. Заславская, А.Н.Шакирова, Г.В.Лилица, Э.А.Щербань. — 192 с.	50,00
K01173	Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике / Сыркин А.Л., Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш. — 208 с.	304,00
K01075	Основные направления в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: руководство для врачей терапевтов, врачей общей практики / Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин. — 312 с.	95,00
K01014	Острые коронарные синдромы (пособие для врачей) / Н.Б. Перепеч.	50,00
K01113	Первинна легенева артеріальна гіпертензія: Монографія / Г.А. Ігнатенко. — 536 с.	300,00
K01120	Постінфарктна стенокардія (механізми розвитку, особливості перебігу та лікування, прогноз) / В.О. Бобров, М.М. Долженко, С.В. Поташев. — 104 с.	50,00
K01061	Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / Р.Г. Оганов. — 216 с.	117,00
K01027	Профилактика тромбозмболий у больных мерцательной аритмией / Е.П. Панченко. — 144 с.	70,00

K01214	Ранняя диагностика и профилактика артериальной гипертензии / Калев О.Ф. — 216 с.	430,00
K01141	Реабилитация при заболеваниях сердца и суставов: руководство / Носков С.М, Маргазин В.А., Шкребо А.Н. и др. — 640 с.	431,00
K01066	Руководство по кардиологии: Учебное пособие в 3 томах. Том 1. Гриф УМО / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — 672 с.	321,00
K01068	Руководство по кардиологии: учебное пособие. В 3 томах. Том 3 / Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — 512 с.	292,00
K01265	Сердце при эндокринных заболеваниях / Зубкова С.Т., Тронько Н.Д. — 284 с.	180,00
K01009	Спаси, сохрани свое сердце сам. Тем, кто перенес инфаркт миокарда / В.В. Кабельский. — 200 с.	50,00
K01202	Суть проблемы инфаркта миокарда / В.В. Кривенюк. — 404 с.	95,00
K00244	Сучасні стратегії лікування та реабілітації хворих на інфаркт міокарда / М.І. Швед. — 151 с.	70,00
K01143	Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / Арутюнов Г.П. — 672 с.	439,00
K01239	Фармакологічний довідник із кардіології / В.В. Безруков. — 144 с.	50,00
K01001	Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / Дядык А.И., Багрий А.Э. — 418 с.	200,00
K01038	Хроническая сердечная недостаточность. Руководство для врачей (5-е изд.) / М.А. Гуревич.	170,00
K01031	Хроническая сердечная недостаточность: вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза (гемодинамические, нейрогуморальные, иммунные, генетические аспекты), диагностики и лечения: Учебное пособие / В.В. Калюжин, О.В. Калюжин, А.Т. Тепляков и др. — 288 с.	62,00
K01145	Хроническая сердечная недостаточность: руководство / Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. — 336 с.	223,00
K01191	Школа здоровья. Артериальная гипертензия: руководство / Под ред. Р.Г. Оганова. — 232 с.	172,00
K01210	Школа здоровья. Ишемическая болезнь сердца: руководство / Погосова Г.В., Поздняков Ю.М., Колтунов И.Е. — 112 с.	145,00
K01188	Школа здоровья. Стабильная стенокардия: руководство / Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Еганян Р.А. — 208 с.	163,00
K01189	Школа здоровья. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Еганян Р.А. и др. — 224 с.	185,00
K01033	Электрокардиография высокого разрешения / Г.Г. Иванов. — 304 с.	82,00
Ревматологія		
P01011	Биологическая терапия в ревматологии (2-е изд., доп.) / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина.	234,00
P01036	Диагностика и лечение болезней суставов / О.В.Синяченко. — 560 с.	700,00
P01031	Диагностика ревматических заболеваний: Руководство для врачей / Реуцкий И.А., Маринин В.Ф., Глотов А.В.	341,00
P01023	Инволюционный остеоартроз и остеопороз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.В. Флегонтова. — 724 с.	300,00
P01046	Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний / Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. — 92 с.	57,00
P01041	Ревматические болезни: болезни суставов и диффузные заболевания соединительной ткани. Книга 2 / Стрюк Р. — 480 с.	224,00

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



«Аксімед»
завжди
попереду!

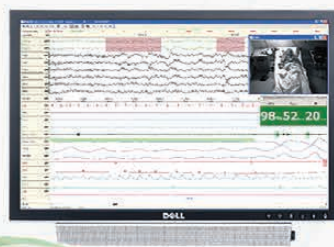
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



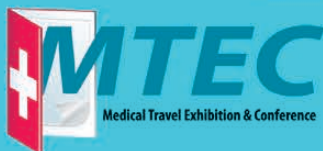
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



International
Dental
Forum

VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER EXPO

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI