

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Том 14, № 4, 2021

Том 14, № 4, 2021

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

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

торасемід Трифас®

Петльовий діуретик тривалої дії^{2, 3}



Нижча смертність при ХСН в порівнянні з фуросемідом або іншими діуретиками^{1 *}
(не первинна кінцева точка)

• **51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹**

• **59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹**

1. Cosin J, Diaz J. TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002 Aug;4(4):507-13 (open-label, non-randomized, postmarketing surveillance trial; 778 pts NYHA class II-III, 10 mg of torasemide a day during 12 months in addition to other therapy). 2. Bagry A.E. Diuretics in modern clinical practice, 2012, p. 40. 3. George C. Roush et al. Diuretics: A Review and Update. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014, Vol 19(1), p. 5-13.

* Відкрите, нерандомізоване, післямаркетингове дослідження, 1377 пацієнтів з ХСН II-III функціональних класів за NYHA, 12 міс. спостереження (торасемід 10 мг/день, фуросемід 40 мг/день та інші діуретики перорально).

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасемід 10 мг, 1 таблетка Трифас® Cor містить торасемід 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасемід натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду).

Показання. Трифас® Cor: есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 10: лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 20 ампули: лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонісечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з азотемією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування 1/2 таблетки препарату Трифас® Cor на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Додаткова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Cor. Набряки та випоти. Лікування розпочинається із застосування дозової 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосовують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. Гострий набряк легень. Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препарату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добу максимуму дозу 20 мг препарату Трифас® 20 ампули.

Побічні реакції. Посилення метаболічного ацидозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при сукупній дії із низьким вмістом калію, білованні, проної та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гаммаглутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

Виробник Трифас® 10, Трифас® Cor – BERLIN-CHEMIE AG.

Місцезнаходження. Гітлікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Лорістекс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження. Via Cete Cairoli 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТОВ».

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

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування Трифас® 20 ампули від 21.11.2019,

Трифас® 10 від 28.11.2019, Трифас® Cor від 06.02.2020, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 2320, № 2352, № 270

UA/2540/03/02

Трифас® 20 ампули
Торасемід - діуретик

розчин для ін'єкцій 20 мг/мл по 4 мл по 5 ампул

Для внутрішньовенного застосування

Трифас® 10
Торасемід - діуретик
30 таблеток - для внутрішнього застосування

Трифас® Cor
Торасемід - діуретик
30 таблеток - для перорального застосування

UA/2540/01/01

UA/2540/01/02

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA_Tri_02_2020_V1_advert.
Останнє оновлення: 02.04.2020.

ZASLAVSKY
Publishing house

www.mif-ua.com



Зокардіс®

зофеноприл

**Інгібітор АПФ тривалої дії
з високою тканинною активністю
та прямими антиоксидантними
властивостями¹**



**Зофеноприл збільшує коронарну циркуляцію
та зменшує ішемію, що дозволяє характеризувати його
як антигіпертензивний препарат з кардіопротекторними
властивостями^{2,3}**

1. Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006 Sep;4(5): 631-47.
2. G. A. Khamidullaeva et al. Antiremodeling Efficacy and Clinical Safety of Zofenopril in Patients with Grade 1 and 2 Hypertension. International Journal of Biomedicine 5(4) (2015) 198-202.
3. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 2007; 7(1):17-24.

Скорочена інформація для медичного застосування препарату ЗОКАРДІС®

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 7,5 мг або 30 мг.

Показання: лікування есенціальної гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості; лікування хворих на гострий інфаркт міокарда у перші 24 години з ознаками або симптомами (або без них) серцевої недостатності зі стабільною гемодинамікою за умови, що їм не проводили тромболітичну терапію. **Протипоказання:** гіперчутливість до зофеноприлу кальцію або до іншого інгібітора АПФ, ангіоневротичний набряк в анамнезі; важкий ступінь порушення функції печінки, вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти; білатеральний ренальний артеріальний стеноз чи однобічний у разі наявності однієї нирки, одночасне застосування із сакубітрілом/валсартаном та інші. **Спосіб застосування та дози:** Зокардіс® приймають незалежно від прийому їжі. **При артеріальній гіпертензії** звичайно ефективна доза дорівнює 30 мг на добу, максимальна доза становить 60 мг на добу в 1 або 2 прийоми. **Гострий інфаркт міокарда.** Лікування Зокардісом® слід розпочинати протягом 24 годин після появи перших симптомів інфаркту міокарда та продовжувати протягом 6 тижнів. Слід застосовувати таку схему дозування: 1-ша та 2-га доба: 7,5 мг кожні 12 годин; 3-тя та 4-та доба: 15 мг кожні 12 годин; з 5-ї доби і далі: 30 мг кожні 12 годин. **Побічні реакції:** часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): запаморочення, головний біль, кашель, нудота, блювання. Побічні реакції, що зустрічались нечасто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), наведені в інструкціях. **Виробники:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Місцезнаходження. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Акваля (АК), Італія. Менаріні - Фон Хейден ГмбХ.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Зокардіс® 7,5, РП № UA/3246/01/01, та Зокардіс® 30, РП № UA/3246/01/02, наказ МОЗ України від 18.12.2015 № 880 зі змінами від 13.05.2020, наказ № 1128.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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_Zoc_06_20_V1_Press.
Останнє оновлення 10.07.2020.

Шановні читачі!



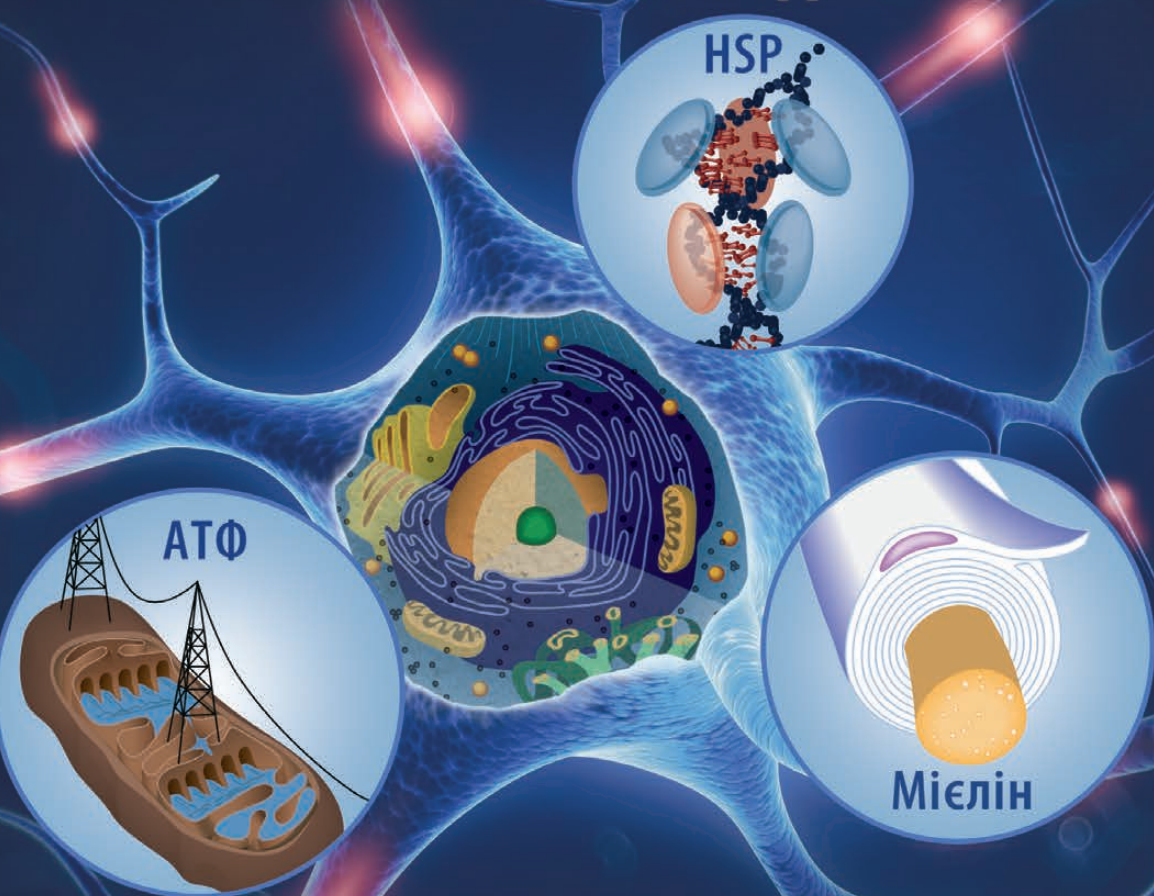
Закінчилася пора відпусток, і почалася осінь. Я особисто люблю осінь не тільки за дуже кольорову природу, а й за те, що восени відбувається багато різних наукових конгресів та конференцій і настає пора, коли ми маємо можливість отримувати нові знання. Оскільки наша професія вимагає безперервного навчання й удосконалення, то для мене особисто цей сезон стає періодом, коли ти, наче губка, вбираєш у себе нові знання, щоб потім протягом цілого року їх усвідомлювати та реалізовувати на практиці. Наприкінці серпня пройшов (на жаль, знову онлайн) Європейський конгрес кардіологів. Він був дуже цікавим щодо новинок, звіт про які ми вже готуємо до наступного номера. У вересні традиційно пройде Конгрес кардіологів України, який ми так само будемо висвітлювати на сторінках нашого журналу.

В цьому номері ви традиційно знайдете наукові статті, огляди, дайджест новин. Після публікації результатів дослідження ОЗІРКА у попередніх номерах ми підготували наші роздуми щодо реалій призначення серцево-судинних препаратів у нашій країні порівняно з настановами. Ми також підготували декілька перекладів мікролекцій провідних європейських експертів щодо гострих питань. Наприкінці хочу, як завжди, закликати вас до співробітництва з нашим виданням: надсилайте ваші наукові статті, огляди, лекції, клінічні випадки, а також конструктивні зауваження. Ми були, є і будемо відкритими для вас.

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІПЕНКО** ■

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 неuropeпідів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби.
Код АТХ N06B X. Фармакологічні властивості. Північний модулятор Цереброкурин® впливає на вміст нервової діяльності шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуоючої 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, мозочку, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатинотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мисливських функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алапії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психомовною затримкою (нетяжкого ступеня), алапичному (декорікаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'являх паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпінна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.
Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл перифузарно, 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 № UA75560101 від 17.01.2016

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

HYPERTENSION

Arterial'naâ gipertenziâ

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

Том 14, № 4, 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, № 4, 2021

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

Передплатний індекс 99320



**Засновник та видавець
Заславський О.Ю.**

**Завідуюча редакцією
Купріненко 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. 8,37
Тираж 20 000 прим. Зам. 2021-аг-78.

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® АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



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



Kai-Hung Cheng et al. Curr Med Res
Opin. 2017;33(6):1111-1117
(lercanidipine)



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



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

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

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

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

1. Інструкція для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) лікарського засобу ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/10 / ЛЕРКАМЕН® АПФ 10/20, РП № UA/13568/01/01, № UA/13569/01/01, наказ МОЗ України № 228 від 11.02.2021. 2. Borghi C., Santi F. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 449-455. 3. Williams B., Mancia G., et al. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. 4. Rump L.C. Arzneimittelforschung 2010; 60(3): 124-130.

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

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

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

За ліцензією Recordati

ЗМІСТ

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Звернення головного редактора 1

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Топчий І.І., Кірієнко О.М., Семенових П.С.,
Кірієнко Д.О., Циганков О.І., Грідасова Л.М.*

Параметри серцевої гемодинаміки
у хворих на цукровий діабет
із порушенням функції нирок 9

*Торбас О.О., Кушнір С.М., Рековець О.Л.,
Сіренко Ю.М.*

Структура призначення медикаментозної
терапії кардіологічним пацієнтам
на первинній ланці надання медичної
допомоги: уроки дослідження ОЗІРКА 17

A. Kei, E. Liberopoulos, M. Elisaf

Вплив небіволулу або комбінації
небіволулу/гідрохлортіазиду плюс аторвастатину
на глікемічний профіль у хворих на артеріальну
гіпертензію з дисліпідемією 27

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Harry Struijker-Boudier

Чи ще корисно обстеження судин сітківки
у пацієнтів з гіпертензією? 28

Christopher Labos

Дебати щодо прийому ліків
від високого артеріального тиску
вранці або ввечері тривають
(Medscape Cardiology, 19 серпня 2021 р.) 32

Piani F., Borghi C.

Підвищення вмісту сечової кислоти
як фактор ризику 36

Бездетко Н.В.

Ліксарит — клініко-фармацевтичні аспекти
ефективності й безпеки генеричного
препарату флекаїніду ацетату 41

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

CLINICAL RESEARCHES

*I.I. Topchiy, O.N. Kirienko, P.S. Semyonovych,
D.O. Kirienko, O.I. Tsygankov, L.M. Gridasova*

Parameters of cardiac hemodynamics
in patients with diabetes mellitus
with impairment of renal function 9

*O.O. Torbas, S.M. Kushnir, O.L. Rekovets,
Yu.M. Sirenko*

The structure of the drug therapy
prescription to cardiac patients during
the primary care:
the lessons of the OZIRKA study 17

A. Kei, E. Liberopoulos, M. Elisaf

Effect of nebivolol
or nebivolol/hydrochlorothiazide
plus atorvastatin on glycemic profile in patients
with hypertension and dyslipidemia 27

TO HELP CLINICIANS

Harry Struijker-Boudier

Is examination of retinal vessels still useful
in hypertensive patients? 28

Christopher Labos

Day vs night blood pressure
drug dosing debate continues
(Medscape Cardiology,
August 19, 2021) 32

F. Piani, C. Borghi

Elevated uric acid as
a risk factor 36

N.V. Bezditko

Lixarit — clinical and pharmaceutical
aspects of efficacy and safety
of flecainide acetate generic drug 41

ОГЛЯД

REVIEW

Милославський Д.К., Коваль С.М., Снігурська І.О.,
Божко В.В., Резнік Л.А., Щенявська О.М.

Кухонна сіль та доданий вільний цукор
як нутрієнтні «мішені» у профілактичній дієтетиці
при гіпертонічній хворобі та асоційованих
з нею захворюваннях (огляд літератури) 46

Коваль С.М., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю.

До проблеми взаємозв'язку
артеріальної гіпертензії і коронавірусної
хвороби (COVID-19): огляд літератури 60

D.K. Miloslavsky, S.N. Koval, I.A. Snegurska,
V.V. Bozhko, L.A. Reznik, E.N. Schenyavska

Table salt and added free sugar
as nutrient "targets" in preventive
dietetics in essential hypertension
and associated diseases (literature review) 46

S.M. Koval, O.V. Mysnychenko, M.Yu. Penkova

On the problem of the relationship between
arterial hypertension and coronavirus disease
(COVID-19): literature review 60

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Антигіпертензивна терапія знижує ризик інсульту:
проспективне когортне дослідження 66

Antihypertensive treatment decreases stroke occur-
rence: a prospective cohort study 66

Протективний вплив контрольованого рівня
артеріального тиску на ризик розвитку
деменції в пацієнтів низького ризику
з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня 66

Protective effect of controlled blood
pressure on risk of dementia
in low-risk, grade 1 hypertension
patients 66

Рівні артеріального тиску та ризик геморагічного
інсульту в пацієнтів з фібриляцією передсердь,
які приймають пероральні антикоагулянти:
результати бази даних The Swedish Primary Care
Cardiovascular Database of Skaraborg 67

Blood pressure levels and risk
of haemorrhagic stroke in patients
with atrial fibrillation and oral anticoagulants:
results from The Swedish Primary Care
Cardiovascular Database of Skaraborg 67

Комбіноване зниження рівня артеріального
тиску за наявності або відсутності фонові
терапії статинами й аспірином: комбінований
аналіз досліджень PROGRESS та ADVANCE 67

Combination blood pressure lowering
in the presence or absence of background
statin and aspirin therapy: a combined analysis
of PROGRESS and ADVANCE trials 67

Взаємозв'язок між інгібіторами
ангіотензинперетворюючого ферменту
або блокаторами рецепторів ангіотензину
та захворюваністю на COVID-19
або тяжким перебігом захворювання 68

Relationship between
angiotensin-converting enzyme
inhibitors or angiotensin receptor
blockers and COVID-19 incidence
or severe disease 68

Гradient жорсткості артерій у сегменті «аорта —
стегнова артерія»: ризик атеросклерозу
в громадах (результати дослідження ARIC) 68

The aortic-femoral arterial stiffness gradient:
an atherosclerosis risk in communities
(ARIC) study 68

Взаємозв'язок між прийомом статинів і побічними
ефектами в первинній профілактиці серцево-
судинних захворювань 69

Associations between statins
and adverse events in primary prevention
of cardiovascular diseases 69

Оптимальний рівень артеріального тиску в різні
фази періоду периферичного тромболізу
при гострому ішемічному інсульті 69

Optimal blood pressure levels in different phases
of peripheral thrombolysis period
in acute ischemic stroke 69

Призначення гіполіпідемічних
та антигіпертензивних препаратів відповідно
до результатів візуалізації субклінічного
атеросклерозу 70

Prescription of lipid-lowering
and antihypertensive drugs following
pictorial information about subclinical
atherosclerosis 70

Оцінка жорсткості артерій і центрального
артеріального тиску в нормотензивного
потомства батьків з артеріальною гіпертензією 71

Evaluation of arterial stiffness and central
blood pressure in normotensive offspring
of hypertensive parents 71

Медична книга 72

Medical book 72

Топчій І.І.¹, Кірієнко О.М.¹, Семенових П.С.¹, Кірієнко Д.О.², Циганков О.І.¹, Грідасова Л.М.¹¹Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна²Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Параметри серцевої гемодинаміки у хворих на цукровий діабет із порушенням функції нирок

Резюме. У наш час цукровий діабет (ЦД) є складною світовою проблемою, вплив якої збільшується щороку. Так, у 2019 році ЦД у світі був виявлений у 463 млн дорослих людей (від 20 до 79 років). А основною причиною смертей у хворих на ЦД є серцево-судинні ускладнення. Метою дослідження було вивчення особливостей структурних і функціональних змін у серці у хворих на ЦД 2-го типу з порушенням функції нирок. Були обстежені 98 хворих із ЦД 2-го типу, із них 78 пацієнтів були з діабетичною нефропатією (ДН) різного ступеня тяжкості. Контрольну групу становили 20 здорових пацієнтів. Після клінічного обстеження залежно від стану функції нирок усі пацієнти були розділені на групи: I група — хворі на ЦД 2-го типу без ознак нефропатії ($n = 36$), II група — хворі на ЦД 2-го типу з нормальною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурією ($n = 33$), III група — хворі на ЦД 2-го типу зі зниженою ШКФ й альбумінурією ($n = 29$). Для дослідження змін гемодинаміки і структурних параметрів серця пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому апараті «Ultima PA» (Radmir, Україна) з використанням секторального фазованого датчика з діапазоном частот 2–3 МГц за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. Для отримання індексованих показників хворим проводили антропометричні виміри. У хворих із ДН та альбумінурією і зниженою ШКФ виявлене збільшення лінійних розмірів серця порівняно з контролем і хворими без ознак нефропатії. При ДН у хворих відзначається вірогідне збільшення маси міокарда лівого шлуночка й істотне збільшення частоти виявлення гіпертрофії лівого шлуночка до 91,3 % у хворих з альбумінурією й збереженою функцією нирок і до 100 % — при зниженні ШКФ.

Ключові слова: цукровий діабет; гіпертонічна хвороба; діабетична нефропатія; ремоделювання серця; хронічна хвороба нирок

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є складною проблемою глобального масштабу для будь-якої країни світу, незважаючи на рівень її економічного розвитку [1]. Щорічно у світі відбувається до 3 млн смертей на тлі ЦД, тобто кожні 10 секунд помирає один хворий на діабет.

За висновками IDF, до 2030 року кількість хворих на діабет збільшиться до 552 млн (9,9 %, або один хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 року — до 592 млн (10,1 %). Також відмічено, що спостерігається тенденція найбільшого поширення діабету серед урбанізованого (міського) пра-

цездатного населення країн, що розвиваються, в осіб віком від 40 до 59 років, приблизно однаково у представників як чоловічої, так і жіночої статі [2–4].

ЦД та розвиток його ускладнень, зокрема ураження нирок та серця, суттєво знижують як якість життя, так і середню його тривалість.

Виявлення у хворих на ЦД нефрологічних та серцевих захворювань на ранніх стадіях належить до важливих завдань як із позиції профілактики, так і для поліпшення перебігу поєднаної патології.

За даними різних авторів, поширеність діабетичної нефропатії (ДН) досягає 12–26 % при ЦД 2-го типу [5, 6].

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

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

Для кореспонденції: Кірієнко Олександр Миколайович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 2а, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: it_org_gridasova@ukr.net

For correspondence: O.N. Kirienko, PhD, Senior Research Fellow at the Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbid conditions, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", L. Malaya ave., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: it_org_gridasova@ukr.net

Full list of authors information is available at the end of the article.

У багатьох багатоцентрих дослідженнях була підтверджена висока поширеність хронічної хвороби нирок (ХХН), порівнянна з поширеністю ЦД і ішемічної хвороби серця (ІХС), а результати вивчення прогнозу ХХН довели безперечну й самостійну асоціацію розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і альбумінурії із загальною та серцево-судинною смертністю, прогресуванням ХХН до стадії термінальної ниркової недостатності й ризиком розвитку гострого ниркового пошкодження [7]. У даний час ХХН вважається незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології [8].

Ретроспективне дослідження, що включало понад 90 000 пацієнтів із ЦД віком 35 і більше років (медіана спостереження — 2,4 року), виявило зв'язок ХХН із виразковими дефектами й ампутаціями нижніх кінцівок, пов'язаними в більшості випадків з периферичним атеросклерозом [9, 10].

У зв'язку з вищезазначеним **метою** дослідження було вивчення особливостей структурних та функціональних змін у серці у хворих на ЦД 2-го типу з порушенням функції нирок.

Досягнення мети передбачало розв'язання таких завдань:

- дослідити структурні особливості лівого шлуночка серця у хворих із ЦД 2-го типу залежно від функціонального стану нирок;
- вивчити параметри систолічної функції лівого шлуночка у хворих на ЦД 2-го типу з порушеннями функції нирок.

Матеріали та методи

Обстежені 98 хворих на ЦД 2-го типу з ДН віком від 40 до 70 років, які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Контрольну групу становили 20 здорових осіб.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією, стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

Усім хворим і особам контрольної групи при госпіталізації проведено загальноклінічне та лабораторне обстеження (клінічні та біохімічні аналізи крові та сечі, альбумінурії, показників вуглеводного обміну тощо), електрокардіографія (ЕКГ), антропометричні вимірювання. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікованого гемоглобіну HbA1c.

Проведення трансторакальної ехокардіографії здійснювали на ультразвуковому апараті «Ultima RA» (Radmir, Україна) з використанням секторного фазованого датчика з діапазоном частот 2–3 МГц за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства

[11]. Визначались товщина міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (ТМШП ЛШ), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) в діастолу, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-сistolічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ), ударний об'єм (УО), об'єм лівого передсердя (ОЛП), величини, індексовані до площі поверхні тіла (іКДО, іКСО, іОЛП). Систолічна функція ЛШ оцінювалася за показником фракції викиду (ФВ). Кількісний показник ФВ розраховували за формулою:

$$\text{ФВ} = \text{УО} / \text{КДО} \times 100.$$

Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) в М-режимі оцінювали за критеріями Американського ехокардіографічного товариства (2015 р.) [11] з використанням корегованої формули:

$$\text{ММЛШ} = 0,80 \times [1,04 \times ((\text{КДР ЛШ} + \text{ТМШПд} + \text{ТЗСд ЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3)] + 0,6.$$

При нормальній вазі ММЛШ індексували до площі поверхні тіла та розраховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S,$$

де S — площа поверхні тіла (м²).

При ожирінні (ІМТ > 30 кг/м²) ММЛШ індексували до зросту та розраховували за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / P^{2,7},$$

де P — зріст (м).

Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2018 р.) при ІММЛШ ≥ 95 г/м² у жінок і ≥ 115 г/м² у чоловіків із нормальною масою тіла та при ІММЛШ ≥ 47 г/м^{2,7} у жінок і ≥ 50 г/м^{2,7} у чоловіків з ожирінням [12].

У дослідження не ввійшли хворі на ЦД 1-го типу, із наявністю штучного водія ритму та/або наявністю штучних клапанів серця, з уродженими вадами серця та сечовивідних шляхів, із важкими формами перебігу серцевої недостатності (ІІБ та ІІІ стадій), із гострим інфарктом міокарда, з інфекційними, гематологічними та онкологічними захворюваннями.

Після первинного обстеження залежно від функціонального стану нирок пацієнти були розподілені на групи: I група — хворі на ЦД 2-го типу без ознак нефропатії (n = 36), II група — хворі на ЦД 2-го типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n = 33), III група — хворі на ЦД 2-го типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n = 29).

Ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)) визначали ферментативним методом.

Математичний аналіз даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними

ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента — Фішера. Вірогідною вважалася ймовірна похибка менше 5 % ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова.

Результати та обговорення

Для кращого розуміння особливостей структурно-функціональних змін у серці при ДН, були відібрані хворі на ЦД 2-го типу з діабетичним ураженням нирок (наявність альбумінурії та зниження ШКФ) або без ниркових порушень і здорові добровольці. Отримані дані наведені в табл. 1.

Так, рівні систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ), концентрації креатиніну та сечовини крові, показники альбумінурії були суттєво підвищені у хворих на ДН порівняно з контролем та групою із ЦД 2-го типу без ознак нефропатії. Крім того, аналіз досліджуваних показників показав, що розвиток ДН залежить від тривалості та ступеня компенсації ЦД і супроводжується вірогідним зменшенням ШКФ.

У пацієнтів другої та третьої груп виявлено вірогідне підвищення САТ та ДАТ порівняно з показниками першої групи пацієнтів та контролем

($p < 0,05$). При цьому найвищі значення як САТ, так і ДАТ спостерігались в групі хворих зі зниженням ШКФ < 60 мл/хв (третя група). Отримані дані свідчать про безумовний взаємозв'язок рівня артеріального тиску з прогресуванням діабетичного ураження нирок.

При ДН були виявлені суттєві порушення ліпідного обміну, а саме підвищення вмісту ЗХС і ТГ в сироватці крові. Більш виражені зміни ліпідного спектра крові в пацієнтів із ДН спостерігались при аналізі рівнів ТГ (табл. 1).

Слід зазначити, що в більшості хворих на ЦД і ДН, зокрема, є певні порушення ліпідного обміну, які зберігаються й після корекції показників глюкози крові. Вони настільки характерні, що отримали назву «діабетична дисліпідемія» [13, 14].

Ремоделювання серця являє собою процес комплексного порушення його структури і функції і включає збільшення маси міокарда, дилатацію порожнин і зміну геометричної характеристики шлуночків [15]. Залежно від виду гемодинамічних порушень формуються різні типи ремоделювання [16]. У численних дослідженнях встановлено принципове прогностичне значення ремоделювання не тільки у виникненні аритмій, розвитку і прогресуванні серцевої недостатності, а й у серцево-судинній смертності. Показано, що

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики та лабораторні параметри в групах обстежених ($M \pm m$)

Показник		ЦД 2-го типу без ознак нефропатії, n = 36	ЦД 2-го типу з альбумінурією, n = 33	ЦД 2-го типу з альбумінурією та зниженням ШКФ, n = 29	Контроль, n = 20	P
Стать, %	чол.	42,6	46,0	47,2	53,7	—
	жін.	57,4	54,0	52,8	46,3	—
Вік, роки		57,55 $\pm$ 4,80	59,61 $\pm$ 4,50	62,15 $\pm$ 6,40	49,62 $\pm$ 4,40	—
Тривалість ЦД, роки		5,22 $\pm$ 0,34	6,35 $\pm$ 1,12	10,14 $\pm$ 1,08	—	$P_{2-3} < 0,05$
САТ, мм рт.ст.		135,31 $\pm$ 10,50	164,22 $\pm$ 18,40	173,13 $\pm$ 24,12	122,34 $\pm$ 12,46	$P_{1-4} < 0,02$
ДАТ, мм рт.ст.		82,25 $\pm$ 6,55	93,55 $\pm$ 8,84	97,24 $\pm$ 5,12	74,26 $\pm$ 6,24	$P_{1-4} < 0,05$
HbA1c, %		6,80 $\pm$ 2,33	7,50 $\pm$ 1,27	7,92 $\pm$ 2,14	5,41 $\pm$ 1,21	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,04$ $P_{1-3} < 0,02$
Креатинін, мкмоль/л		83,36 $\pm$ 8,16	97,50 $\pm$ 10,34	126,57 $\pm$ 9,37	74,23 $\pm$ 7,02	$P_{1-3} < 0,02$
Сечовина, ммоль/л		7,32 $\pm$ 0,56	13,29 $\pm$ 0,21	14,16 $\pm$ 0,19	5,39 $\pm$ 0,84	$P_{1-3} < 0,05$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²		93,24 $\pm$ 6,55	61,08 $\pm$ 7,08	39,05 $\pm$ 4,54	112,16 $\pm$ 4,65	$P_{1-3} < 0,04$ $P_{1-3} < 0,01$
ЗХС, ммоль/л		5,02 $\pm$ 1,06	6,22 $\pm$ 2,05	6,56 $\pm$ 4,49	4,02 $\pm$ 1,12	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,02$
ТГ, ммоль/л		1,99 $\pm$ 0,24	2,54 $\pm$ 0,31	2,42 $\pm$ 0,58	1,10 $\pm$ 1,22	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-4} < 0,01$
ЛПВЩ, ммоль/л		1,18 $\pm$ 0,06	1,12 $\pm$ 0,05	1,16 $\pm$ 0,04	1,45 $\pm$ 0,05	
Альбумінурія, мг/л		28,45 $\pm$ 2,25	351,10 $\pm$ 10,34	574,38 $\pm$ 11,66	17,24 $\pm$ 3,43	$P_{1-3} < 0,02$ $P_{1-4} < 0,01$

Таблиця 2. Показники структурних параметрів серця у хворих на ЦД 2-го типу залежно від порушення функції нирок ($M \pm m$)

Показники	ЦД 2-го типу без ознак нефропатії, n = 25	ЦД 2-го типу з альбумінурією, n = 23	ЦД 2-го типу з альбумінурією та зниженням ШКФ, n = 20	Контроль, n = 20
ТМШП ЛШ, см	1,12 ± 0,12	1,23 ± 0,23*	1,30 ± 0,12*	0,83 ± 0,13
ТЗС ЛШ, см	1,08 ± 0,22	1,21 ± 0,44*	1,30 ± 0,39*	0,78 ± 0,54
КДО, мл	132,8 ± 4,3	159,6 ± 6,3*	169,3 ± 5,9*	121,6 ± 4,0
КСО, мл	48,9 ± 2,8	69,0 ± 2,9*	77,4 ± 3,8*	36,5 ± 2,9
ФВ, %	59,4 ± 4,0	52,2 ± 2,6	49,6 ± 3,6*	66,2 ± 4,9
ММЛШ, г	129,1 ± 9,3	278,3 ± 9,3*	303,4 ± 9,3*	99,1 ± 3,6

Примітка: * — різниця показників порівняно з контролем вірогідна, $p < 0,05$.

ГЛШ є одним із важливих предикторів кардіоваскулярних ускладнень [17].

Збільшення маси міокарда ЛШ, опосередковане гіпертрофією кардіоміоцитів і розростанням інтерстиціального компонента, виявляється у хворих на ЦД 2-го типу навіть при відсутності підвищеного артеріального тиску [18, 19].

Морфологічний субстрат ремоделювання ЛШ характеризується глибокою перебудовою всіх рівнів структурної організації серця: молекулярних, клітинних, інтерстиціальних, і супроводжується клінічними проявами у вигляді зміни розміру, форми і функціональних можливостей серця у відповідь на дію патологічного фактора [19, 20].

При ДН вплив різноманітних патогенетичних факторів, таких як гіперінсулінемія, альбумінурія, азотемія, дисліпідемія, анемія, призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та активації медіаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і факторів росту. Ці процеси є причиною клітинної проліферації, що лежить в основі структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи [17–20].

Ключовими ланками прогресування серцевої недостатності є гіпертрофія міокарда і ремоделювання серця [15, 17]. Однак окремі автори [19] ставлять під сумнів стереотипність процесів зміни геометрії серця й рекомендують вивчати фізіологічні та патогенетичні механізми ремоделювання серця в кожному конкретному випадку.

На процес серцевого ремоделювання впливають гемодинамічні умови, нейрогормональна активація й низка інших факторів, але питання про механізми, які опосередковують істотне збільшення смертності від інфаркту міокарда, у тому числі раптової смерті на фоні гіпертрофії ЛШ у хворих на діабетичну хворобу нирок, залишається дискусійним. Усе це диктує необхідність з'ясування процесів, що впливають на кардіогемодинаміку в пацієнтів, які страждають на ДН.

Як показали результати дослідження, розвиток нефропатії у хворих на ЦД 2-го типу супроводжу-

ється суттєвими змінами досліджуваних показників за даними імпульсної доплер-ехокардіоскопії (табл. 2).

У хворих на ДН (друга та третя групи) виявлене вірогідне ($p < 0,05$) збільшення лінійних розмірів серця завдяки зростанню ТМШП ЛШ та ТЗС ЛШ порівняно з контролем та хворими на ЦД 2-го типу без ознак нефропатії (табл. 2).

За даними ехокардіоскопії систолічна функція лівого шлуночка була збережена у більшості пацієнтів (ФВ > 45 %). Проте при міжгруповому аналізі відмічена тенденція до зниження даного показника у хворих на ЦД 2-го типу з альбумінурією порівняно з контролем та тенденція до збільшення ФВ у хворих I групи порівняно з другою групою. У групі зі зниженою ШКФ (III група) статистичний аналіз виявив вірогідне зменшення ФВ порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$).

Крім того, як видно з наведених в табл. 2 даних, ехокардіоскопічні показники збільшення лівих камер серця (КДО та КСО) були вірогідно вищими у хворих першої та другої груп порівняно з контролем ($p < 0,01$).

Аналіз показав, що вірогідне підвищення ММЛШ мало місце у хворих на ДН обох груп, що, очевидно, пов'язано зі зростанням ТМП ЛШ та ТЗС ЛШ.

Для виявлення ГЛШ ми визначали ІММЛШ. ГЛШ була виявлена у більшості пацієнтів (91,3 %) з альбумінурією та збереженою функцією нирок (друга група) і у всіх пацієнтів (100 %) зі зниженням ШКФ (третя група). У той же час у групі хворих на ЦД 2-го типу без ознак нефропатії ГЛШ мала місце лише в 68 % обстежених.

За даними дослідження встановлено, що частота ГЛШ у хворих на ДН зростає при збільшенні тривалості ЦД та артеріальної гіпертензії.

На сьогодні механізм взаємозв'язку альбумінурії і гіпертрофії серця точно не встановлено. Обговорюється можливість загальних схожих структурних змін в базальній мембрані клубочків і в стінці позаниркових судин.

За сучасними уявленнями, наявність альбумінурії відображає генералізовану судинну дисфункцію. Проходження альбуміну та інших макромолекул плазми, таких як ліпопротеїди низької щільності, у судинну стінку може призводити до запальної відповіді, що, у свою чергу, запускає атеросклеротичний процес. Крім того, підвищення мікросудинного тиску і кровотоку, що спостерігаються при ЦД і артеріальній гіпертензії, можуть ушкоджувати ендотелій, призводячи до порушення вазодилатації, надмірного утворення матриксу, потовщення базальних мембран капілярів і склерозу. Такі зміни можуть сприяти порушенню коронарної гемодинаміки, асоційованої з адаптивним підвищенням маси ЛШ. Надалі розвивається зниження коронарного резерву, порушення ангиогенезу й ішемічне пошкодження кардіоміоцитів. Процеси спільності патогенезу альбумінурії і ГЛШ вимагають подальшого вивчення.

Таким чином, отримані нами наукові дані вказують на безумовний взаємозв'язок структурно-функціональних змін у серці з прогресуванням ниркової дисфункції при ЦД 2-го типу. Особливості структурно-функціональної перебудови лівих відділів серця у хворих на ДН з формуванням дисфункцій ЛШ повинні враховуватися у визначенні серцево-судинного прогнозу.

Висновки

У хворих третьої групи, у яких відмічається зниження ШКФ, виявлене збільшення лінійних розмірів серця ($p < 0,05$) внаслідок метаболічних порушень та значного гемодинамічного навантаження.

Прогресування ДН у хворих на ЦД 2-го типу приводить до зростання ММЛШ ($p < 0,05$), що проявляється суттєвим збільшенням частоти ГЛШ до 91,3 % у пацієнтів II групи та до 100 % у хворих III групи порівняно з хворими I групи (68 %).

Особливості структурно-функціональної перебудови лівих відділів серця у хворих на ДН із формуванням дисфункцій лівого шлуночка повинні враховуватися у визначенні серцево-судинного прогнозу.

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

Інформація про фінансування. Стаття виконана у рамках науково-дослідної роботи «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію з урахуванням поліморфізму гена Клото для визначення оптимальних профілактичних та лікувальних заходів», номер держреєстрації 0118U003157.

Список літератури

1. Whiting D.R., Guariguata L., Weil C. et al. *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. P. 311-321.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. МИА, 2011. 808 с.*

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Видулова О.К. *Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет.* 2015. Т. 18. № 3. С. 5-22.

4. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Казаков И.В. *Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет.* 2011. № 1. С. 15-17.

5. Моисеева В.С., Мухина Н.А. *Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология.* 2014. № 2. С. 4-29.

6. Gross J.L., Azevedo M.J., Silveiro S.P. et al. *Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. № 1. P. 164-176.

7. Беловол А.Н., Князькова И.И. *Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет. Здоровье Украины.* 2014. Т. 3. № 27. С. 28-29.

8. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. *Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты). Терапевтический архив.* 2011. № 12. С. 5-11.

9. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. *Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. Терапевтический архив.* 2013. № 6. С. 17-24.

10. Bansal N., Katz R., Robinson-Cohen C. et al. *Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: an analysis of 3 community-based cohort studies. JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2. № 3. P. 314-318.

11. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. *Recommendations for Cardiac Chamber by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015. Vol. 28(1). P. 1-38.

12. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. *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 European Society of Hypertension (ESH). Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39(33). P. 3021-3104.

13. Kuzin A.I., Vasylyev A.A., Cherednykova M.A., Kameron O.V. *Diagnostyka ta likuvannya dyslipidemii u khvorykh metabolicnym syndromom: metodychni rekomendatsii pryznacheni dlia likariv-terapevtiv, kardiologiv, klinichnykh farmakologiv, endokrynologiv, diietologiv, likariv zahalnoi praktyky, studentiv starshykh kursiv medychnykh VUZiv. [Elektronnyi resurs]. 2003. URL: http://www.medlit.pp.ua/12938_особливості_дисліпідемії_при_цукровому_діабеті_2_mun.html [in Ukrainian].*

14. *Typovi patolohichni protsesy. Patofiziologhiia obminu rechovin: navchalnyi posibnyk [Elektronnyi resurs]. 2008. URL: <http://medbib.in.ua/insulinonezavisimyiy-saharnyy-dia-bet-44217.html> [in Ukrainian].*

15. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. et al. *The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. J. Amer. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 25. P. 2148-2155.

16. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка и методы оценки. Медицинские новости. 2008. № 11. С. 7-13.

17. Tuegel C., Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. Heart. 2017. Vol. 103. № 23. P. 1848-1853.

18. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. Москва: Медицина, 2002. 416 с.

19. Peterson L.R., McKenzie C.R., Schaffer J.E. Diabetic cardiovascular disease: getting to the heart of the mat-

ter. Cardiovasc. Transl. Res. 2012. Vol. 5. № 4. P. 436-445.

20. Wu N., Zhao W., Ye K. et al. Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Early Diabetic Kidney Disease International. Journal of Endocrinology. 2014. P. 8.

Отримано/Received 11.08.2021

Рецензовано/Revised 26.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.09.2021

Information about authors

I.I. Topchiy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbid conditions, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7690-6787>

P.S. Semyonovych, PhD, Senior Research Fellow at the Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbid conditions, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0475-8524>

O.N. Kirienko, PhD, Senior Research Fellow at the Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbid conditions, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: it_org_gridasova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6470-4862>

D.O. Kirienko, Assistant at the Department of surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5290-1159>

O.I. Tsygankov, PhD, Head of the Department of functional and ultrasound diagnostics, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3585-819X>

L.M. Gridasova, Head of the Department of scientific and organizational work and medical information with a library, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4166-5175>

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

Information about funding. The article is performed within the framework of the research "Developing the individualization methods for the assessment of patients with diabetic nephropathy taking into account klotho gene to determine optimal preventive and treatment measures"; state registration number 0118U003157.

I.I. Topchiy¹, O.N. Kirienko¹, P.S. Semyonovych¹, D.O. Kirienko², O.I. Tsygankov¹, L.M. Gridasova¹

¹State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Parameters of cardiac hemodynamics in patients with diabetes mellitus with impairment of renal function

Abstract. Currently, diabetes mellitus (DM) is a complex global problem, which is increasing every year. So, in 2019, diabetes mellitus was detected in 463 million adults (from 20 to 79 years old) in the world. And the main cause of death in patients with diabetes mellitus is cardiovascular complications. The study was aimed to investigate the features of functional and structural changes in the heart in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. A total of 98 patients with type 2 diabetes mellitus were examined, out of which 78 patients had diabetic nephropathy (DN) of varying severity. The control group consisted of 20 healthy patients. After a clinical examination, depending on the state of renal function, all patients were divided into the following groups: group I — patients with type 2 diabetes mellitus without signs of nephropathy (n = 36), group II — patients with type 2 diabetes mellitus with normal glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria (n = 33), group III — patients with type 2 diabetes mellitus with decreased GFR and albuminuria (n = 29).

To study changes in hemodynamics and structural parameters of the heart, patients underwent transthoracic echocardiography on an ULTIMA PA ultrasound machine (Radmir, Ukraine) using a sectoral phased transducer with a frequency range of 2–3 MHz according to the standard technique based on the recommendations of the American Echocardiographic Society. To determine indexing indicators, the patients underwent anthropometric measurements. Patients with DN and albuminuria and decreased GFR showed an increase in the linear dimensions of the heart in comparison with controls and patients without signs of nephropathy. With DN, patients have a significant increase in left ventricular mass and a significant increase in the detection rate of left ventricular hypertrophy up to 91.3 % in patients with albuminuria and preserved renal function and up to 100 % with a decrease in GFR.

Keywords: diabetes mellitus; hypertensive heart disease; diabetic nephropathy; heart remodeling; chronic kidney disease

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

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



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор®, Конкор® Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання мі-

окарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. UA-CONC-PUB-012021-034, UA-CONCO-00003.

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

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

MERCK  **acino**
Швейцарські стандарти якості

ОЗАЛЕКС®

Розувастатин

ВЕЛИКИЙ ТА МОГУТНІЙ



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

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

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

УДК 616.12-009.72:615.849.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.4.2021.240253>

Торбас О.О., Кушнір С.М., Рековець О.Л., Сіренко Ю.М.

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

Структура призначення медикаментозної терапії кардіологічним пацієнтам на первинній ланці надання медичної допомоги: уроки дослідження ОЗІРКА

Резюме. Структура призначень кардіологічних препаратів лікарями на первинній ланці надання медичної допомоги досить довгий час залишалася невідомою. Ми вирішили використати дані дослідження ОЗІРКА, метою якого було вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну і гіперхолестеринемією, та оцінити структуру лікарських призначень в умовах реальної клінічної практики, а також ефективність контролю основних факторів кардіоваскулярного ризику. Ми щиро сподіваємося, що отримані нами дані дозволять оптимізувати схему лікування пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги, покращити прогноз і виживання пацієнтів, а також надати практичному лікарю докази стосовно безпеки й ефективності розувастатину, які можна буде перенести в рутинну клінічну практику вже зараз.

Ключові слова: порушення ліпідного обміну; гіперхолестеринемія; лікування; розувастатин

Вступ

У 2020 році світ у цілому й Україна зокрема зустрілися з новою проблемою пандемії COVID-19. Питання лікування коронавірусної інфекції на сьогодні залишається найбільш актуальним і болючим, останнім часом воно все частіше висвітлюється на шпальтах не тільки галузевих, але й загальних медіаресурсів. І дійсно, проблема світової пандемії продемонструвала не лише неспроможність світової медичної галузі протидіяти поширенню інфекції нового типу, але й проблеми системи охорони здоров'я кожної окремої країни, у якій відбувся спалах COVID-19.

І хоча основне навантаження в усьому світі взяли на себе лікарі-інфекціоністи й працівники первинної ланки надання медичної допомоги, кардіологи теж не можуть стояти осторонь цієї проблеми і намагаються разом з колегами об'єднати зусилля. А тому протягом усього періоду пандемії ми зустрічаємо різні публікації стосовно протективних ефектів різних препаратів кардіологічного

ряду, деякі з них відображені у світових і національних рекомендаціях як супутня терапія для лікування COVID-19, інші тестуються в спеціально розроблених для цього дослідженнях. Питання цитокінового шторму й протромботичного впливу коронавірусу на сьогодні вивчаються найбільшими експертами у цій галузі, однак маємо досить значну проблему таких досліджень — обсерваційний характер, невелика кількість спостережень, дуже короткий період спостережень, методологія досліджень обмежена умовами пандемії і карантину, а отже, ми не можемо бути впевненими стосовно того, що всі несприятливі події на фоні терапії вдалося оцінити. Саме тому схеми лікування часто змінюються, і, як правило, фінальне рішення про те, чи додавати необхідні препарати для лікування інфекції, приймає кожен лікар окремо, оцінюючи стан пацієнта, наявність супутніх захворювань, прийом інших препаратів, а також тяжкість перебігу інфекційного захворювання, якщо вже таке сталося.

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

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

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

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

Однак чим реально може допомогти лікар-кардіолог у боротьбі зі світовою пандемією? Розглянемо це питання з іншого боку. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш поширених неінфекційних патологій і пов'язана з високою частотою інвалідизації і смерті. Фактично ми маємо світову пандемію артеріальної гіпертензії, про яку зовсім не потрібно забувати. Більше того, артеріальна гіпертензія характеризується значно більшою смертністю, ніж коронавірусна інфекція: в Україні протягом періоду пандемії смертність від серцево-судинних хвороб залишалася найбільшою порівняно з іншими патологіями, як інфекційними, так і неінфекційними. Однак, на жаль, ми досить рідко чуємо про методи лікування й профілактики АГ, залишаємо поза увагою таку важливу проблему.

Крім того, практика продемонструвала нам, що на цьому фоні лікування кардіологічного пацієнта ускладнюється додаванням стресу. Щоденні оновлення статистики захворювання й смертей, сюжети в новинах про важкі умови в лікарнях, інформація в засобах медіа про нестачу ліків і медичних засобів — усе це призводить до стресу — доведеного фактора ризику серцево-судинних захворювань. Навіть світові експерти говорять, що «на фоні епідемії COVID-19 ми спостерігаємо епідемію тривожно-депресивних розладів і стресу». Не варто нагадувати, що в багатьох дослідженнях було продемонстровано взаємозв'язок стресу й підвищення ризику серцево-судинних подій і серцево-судинної смерті.

А отже, чим на даний момент може реально допомогти лікар-кардіолог? Призначити пацієнтам правильну адекватну терапію з урахуванням усіх додаткових факторів серцево-судинного ризику й забезпечити жорсткий контроль цих факторів, щоб покращити прогноз наших пацієнтів, запобігти розвитку ускладнень і допомогти пережити цей складний період. І провідне місце серед препаратів, що дійсно покращують прогноз, знижують рівень смертності й мають цілу низку позитивних плеiotропних ефектів, посідають статини. Це саме та група препаратів, на прийомі якої ми повинні зараз особливо наголошувати нашим пацієнтам, оскільки, на жаль, в Україні призначення статинів залишається традиційно низьким. Більше того, в оновлених рекомендаціях запропоновано більш низькі цільові рівні ліпідного профілю, а отже, прийом більш потужних статинів з їх подальшою титрацією зараз є особливо актуальним.

В Україні проблема з призначенням статинів і прихильністю до них існувала й до пандемії, а протягом періоду пандемії навіть можна було часто спостерігати відміну статинів як одних з найбільш «непотрібних» препаратів, якими можна знехтувати тоді, коли пацієнту доводилося приймати інші препарати з метою лікування або профілактики COVID-19. Залишається відкритим питання: чому в наш час попри те, що в численних дослідженнях було підтверджено безумовну користь і потужну

протективну ефективність статинів, статистика призначень залишається доволі низькою? По-перше, відіграють роль побоювання як пацієнтів, так і лікарів щодо появи побічних ефектів, а особливо гепатотоксичності. На сьогодні такі побоювання можна назвати необґрунтованими, адже описані негативні ефекти з боку печінки, м'язового апарату, взаємозв'язок з розвитком цукрового діабету або онкологічних захворювань, очевидно, були притаманні раннім генераціям статинів (ловастатин, флувастатин і правастатин), які в наш час використовуються набагато рідше [1]. Нові дані продемонстрували, що побічні ефекти сучасних статинів порівнянні з такими в плацебо [2], а тому навіть регулярний контроль біохімічних показників крові в наш час використовують все рідше. Однак навіть зараз продовжують з'являтися нові метааналізи, у яких начебто повідомляється про часті побічні ефекти статинів [3]. Однак до таких робіт слід ставитися критично, зокрема, у такі метааналізи продовжують включати «старі» статини, які відповідають за велику частку побічних ефектів [1]. З іншого боку, оскільки зараз готуються до виходу на фармацевтичний ринок нові нестатинові молекули, стосовно яких існує набагато менше доказів, імовірно, що подібних робіт, які намагаються дискредитувати статини, буде з'являтися чимало. Однак, щоб остаточно поставити крапку в дискусії стосовно безпеки статинів, можна як доказ навести той факт, що статини тепер використовуються гастроентерологами з метою лікування неалкогольної жирової хвороби печінки [4]. Варто згадати, що холестерин утворюється в печінці, тому печінка стає першою мішенню для накопичення ліпідів, що призведе до її жирового переродження. Зокрема, окремі європейські експерти виділяють жировий гепатоз як один з компонентів метаболічного синдрому і наслідок дисліпідемії [5]. І це стало ключовим моментом для того, щоб гастроентерологи й кардіологи об'єднали свої зусилля й визнали користь статинів.

По-друге, не останню роль у формуванні ставлення до медикаментозної терапії відіграє реклама на провідних телеканалах. Чомусь так склалося, що серед усіх препаратів кардіологічної групи, яку рекламують на телебаченні, провідне місце посідають антиагреганти (і найчастіше це аспірин), тобто препарати більш небезпечні, які мають значні побічні ефекти й пов'язані з ризиком кровотеч, а тому можуть бути рекомендовані набагато меншому контингенту пацієнтів, ніж, наприклад, статини. Якщо взяти до уваги той факт, що поширеність АГ в українській популяції досить висока, а обізнаність щодо артеріального тиску (АТ) дуже низька, і навіть серед тих, хто знає про наявність у себе АГ і приймає антигіпертензивну терапію, частота поганого контролю АТ залишається досить високою, то рекомендація приймати аспірин, який можна придбати без рецепта, широкому колу пацієнтів в

рекламі по телебаченню є вкрай шкідливою! Крім того, в оновлених європейських рекомендаціях рівень доказовості аспіріну був дещо знижений, причому аспірін більше не радять приймати пацієнтам низького ризику або з метою первинної профілактики серцево-судинних подій [6], тому більшість пацієнтів, які можуть вирішити розпочати прийом аспіріну, взагалі не мають клінічних показань до його призначення й можуть зіткнутися з укр. негативними наслідками. З іншого боку, статини є більш безпечними, не викликають тяжких, загрозливих для життя реакцій, мають важливі плеiotропні ефекти й показані до застосування більшої кількості пацієнтів. Здавалося б, такий препарат є потенційним кандидатом для активної реклами, що покращило б обізнаність пацієнтів і, як наслідок, прихильність до терапії.

Що стосується доцільності відміни статинів на фоні COVID-19, то такий крок також не був підтриманий даними доказової медицини. І навіть навпаки, у регіоні, який постраждав від епідемії найпершим і найбільше і в якому на сьогодні накопичено чимало цікавих даних спостережень, тобто в Китаї, було проведено аналіз результатів прийому супутньої терапії і виживання в пацієнтів із COVID-19 [7]. Було показано, що в пацієнтів, які приймали статини, виживання було найбільшим. Такий взаємозв'язок можна пояснити специфічними плеiotропними протизапальними ефектами статинів, про які вже тривалий час знають кардіологи і які використовують, зокрема, у кардіологічних пацієнтів, які потребують специфічної терапії. А тому не припинення, а навіть продовження прийому статинів здається найбільш оптимальним у хворих на COVID-19.

Розувастатин залишається одним з найбільш ефективних препаратів не лише для зниження холестерину, але й для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ. Його тривалий прийом є абсолютно безпечним і метаболічно нейтральним, що було продемонстровано в низці клінічних досліджень. Ми вирішили дослідити ефективність лікування препаратом розувастатину вітчизняного виробництва (Озалекс, «Кусум Фарм») великої популяції хворих на АГ в Україні, щоб продемонструвати ефективність і безпеку такої терапії, з'ясувати, чого нам слід очікувати і чи буде оптимальним вибір такої терапії в пацієнтів високого ризику. Це дослідження планувалося й проводилося в той момент, коли про початок пандемії COVID-19 ще ніхто у світі не знав, але сталося так, що його результати ми отримали й оцінили на піку цієї епідемії в Україні. Ми широко сподіваємося, що отримані нами дані дозволять оптимізувати схему лікування пацієнтів в умовах названих епідемій, покращити прогноз і виживання пацієнтів, а також надати практичному лікарю докази стосовно безпеки й ефективності розувастатину, які можна буде перенести в рутинну клінічну практику вже зараз.

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

Дизайн та методи

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

Методи обстеження

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

Результати ефективності препарату Озалекс як у загальній популяції пацієнтів, так і в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ми докладно розбирали в наших попередніх публікаціях [8]. У цій статті ми ставили за мету розібрати важливі дані щодо структури призначення медикаментозної терапії пацієнтам кардіологічного профілю в умовах реальної клінічної практики на первинній ланці надання медичної допомоги, зіставити призначене лікування з рекомендованим у сучасних європейських настановах і зробити висновки, що дозволять покращити медичну практику в Україні.

Результати

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

Початкова характеристика пацієнтів подана в табл. 1.

Як видно з табл. 1, пацієнти, включені в дослідження, були віком приблизно 61,8 року, з надмірною масою тіла, але ще без ожиріння, з АГ 2-го ступеня, з тенденцією до збільшення рівня глюкози, підвищеним рівнем загального холестерину й холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів у сироватці крові. Такі пацієнти досить часто звертаються до лікаря в амбулаторному порядку, причому очевидно, що вони перебувають у групі ризику в плані виникнення ускладнень артеріальної гіпертензії, виникнення цукрового діабету, атеросклеротичного ураження судин і, як наслідок, розвитку ішемічної хвороби (ІХС) серця та інших серцево-судинних ускладнень. Саме для таких пацієнтів лікування має бути від самого початку досить потужним, з урахуванням усіх супутніх факторів ризику, а статинотерапію слід починати одразу, обираючи високоефективні препарати й швидко титруючи їх до оптимальних доз.

У табл. 2 наведено структуру захворювань пацієнтів. Майже всі пацієнти, включені в дослідження, хворіли на артеріальну гіпертензію на момент скринінгу, про що також свідчать високий рівень офісного АТ, який наведено в табл. 2. Понад половина пацієнтів мали супутню ІХС, майже в п'ятій частині вибірки додатково був супутній цукровий діабет (ЦД). Близько 3 % усіх пацієнтів повідомили про перенесені раніше мозкові події, а понад 5 % популяції перенесли в минулому гострий коронарний синдром або інфаркт міокарда. Такі пацієнти належать до групи високого ризику, а отже, їм необхідно призначати вискоєфективні статини в оптимальних дозах, а також важливо ретельно контролювати показники ліпідного спектра крові, і розува-статин у такому випадку, напевне, є найбільш опти-мальним вибором. У нашому дослідженні всім паці-єнтам на початку дослідження було призначено розу-вастатин у дозі 10 або 20 мг на вибір лікаря. Структура призначення супутньої терапії подана в табл. 2.

Згідно з дизайном дослідження всі пацієнти повин-ні були отримувати розувастатин у дозі 10 або 20 мг, дозу обирав лікар на власний розсуд. Усім пацієнтам на візиті включення призначалася або корегувалася антигіпертензивна терапія, а також супутня терапія на розсуд лікаря. Лікарям було запропоновано оби-рати для лікування пацієнтів антигіпертензивну, антиангінальну, антиагрегантну й цукрознижуваль-ну терапію метформіном серед препаратів «Кусум

Фарм» або засобів інших виробників. Інші препарати лікар призначав на власний розсуд, також оцінюва-ли прийом супутньої терапії пацієнтом. Як видно із табл. 2, у нашому дослідженні лікарі частіше призна-чали блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), ніж інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (73 % проти 17 %), що цілком відповідає єв-ропейській практиці призначень антигіпертензивної терапії, коли перевага також надається БРА [9]. У по-пуляції пацієнтів, включених у дослідження, частота супутньої ІХС становила більше ніж 50 % від загаль-ної групи, відповідно, це привело до частого викорис-тання бета-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів, але все ж частіше лікарі віддавали перевагу останнім. Якщо поглянути на положення оновлених європейських рекомендацій, то в цьому документі говориться, що бета-адреноблокатори слід призна-чати як терапію першого ряду за наявності відповідних показань, і в першу чергу супутньої ІХС [10]. Як ми бачимо, реальна клінічна практика в Україні цілком відповідає міжнародним стандартам, і частота вико-ристання бета-адреноблокаторів у цьому дослідженні була відносно нижчою порівняно з іншими групами терапії. До речі, частота призначень діуретиків була дещо нижчою порівняно з блокаторами кальцієвих каналів, приблизно на 10 %, а серед призначень час-тіше зустрічався гідрохлортіазид, імовірно, у складі фіксованих комбінацій.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Середнє значення (M ± m)	95% довірчий інтервал
Чоловіки/жінки, %	46,4/53,6	—
Вік, роки	61,86 ± 0,08	61,70–62,02
Маса тіла, кг	83,13 ± 0,10	82,93–83,34
ІМТ, кг/м²	29,10 ± 0,07	28,96–29,23
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	155,37 ± 0,14	155,09–155,65
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,15 ± 0,09	91,98–92,33
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,01	5,68–5,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,68 ± 0,01	6,65–6,70
ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18
Артеріальна гіпертензія, n (%)	17 464 (99,6)	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	10 240 (58,4)	
Цукровий діабет, n (%)	2934 (16,7)	
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, n (%)	504 (2,9)	
Перенесений у минулому ГКС/ІМ, n (%)	940 (5,4)	
Надмірна маса тіла, n (%), у тому числі:	12 572 (72)	
— Ожиріння, n (%)	6015 (34)	
— Передожиріння, n (%)	6557 (37)	

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

Таблиця 2. Структура призначення супутньої терапії

Препарати	n (%)
Розувастатин 10 мг	7154 (40,5)
Розувастатин 20 мг	10 354 (58,8)
Інгібітори АПФ	2973 (16,9)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	8081 (72,5)
— Телмісартан 40 мг	2071 (11,8)
— Телмісартан 80 мг	4622 (26,4)
— Лозартан 25 мг	332 (1,9)
— Лозартан 50 мг	1690 (9,6)
— Лозартан 100 мг	2932 (16,7)
Бета-адреноблокатори	6322 (36)
— Небіволлол	582 (3,3)
— Бісопролол	1164 (6,6)
— Карведилол	984 (5,6)
Діуретики	5724 (36,9)
— Торасемід	399 (2,3)
— Гідрохлортіазид	5045 (33)
— Індапамід	280 (1,6)
Блокатори рецепторів альдостерону	2011 (11,4)
— Спіронолактон	1042 (5,9)
— Еплеренон	969 (5,5)
Блокатори кальцієвих каналів	9282 (53)
— Амлодипін 2,5 мг	2176 (12,4)
— Амлодипін 5 мг	5498 (31,4)
— Лерканідипін	100 (0,6)
Моксонідин	88 (0,5)
Антиагрегантна терапія	13 356 (76,3)
— Ацетилсаліцилова кислота (виробництва «Кусум Фарм») 75 мг	7482 (42,7)
— Ацетилсаліцилова кислота інших виробників	268 (1,6)
— Клопідогрель (виробництва «Кусум Фарм») 75 мг	5592 (31,9)
— Клопідогрель інших виробників	14 (0,1)
Антикоагулянтна терапія	384 (2,2)
— Варфарин	76 (0,4)
— Нові пероральні антагоністи вітаміну К	308 (1,8)
Терапія цукрового діабету	618 (7,2)
— Метформін	3930 (22,4)
- Метформін 1000 мг	3188 (18,2)
- Метформін 850 мг	742 (4,2)
— Гліметірид	79 (0,4)
— Препарати сульфонілсечовини	66 (0,4)
— Інсулін	2178 (12,4)
Інгібітори протонної помпи	540 (3,1)

Примітка: АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент.

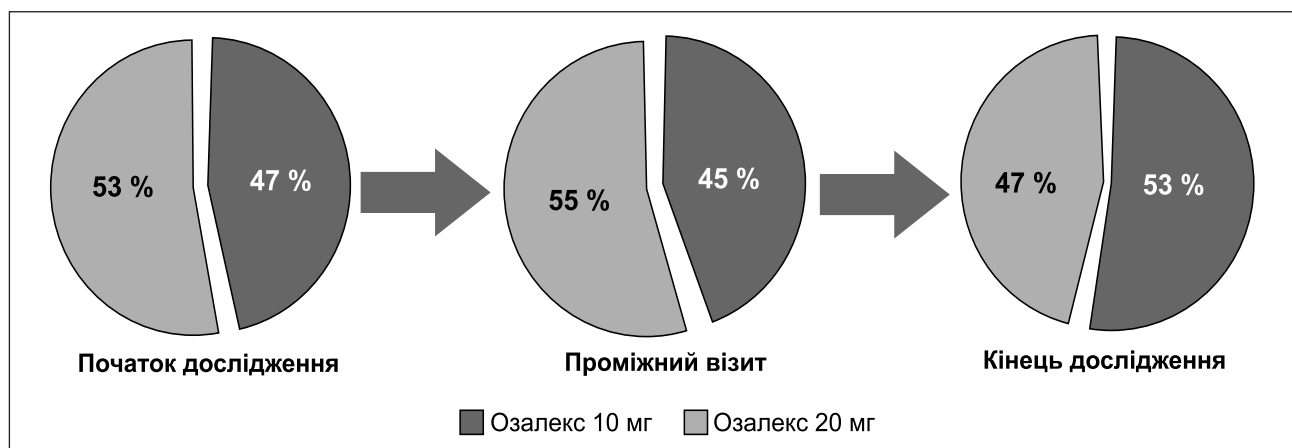


Рисунок 1. Призначення й титрація дози препарату Озалекс протягом дослідження

Частота призначень блокаторів рецепторів альдостерону приблизно відповідає частоті перенесеного інфаркту міокарда, оскільки ці препарати обов'язково мають бути в схемі лікування пацієнтів після перенесеного інфаркту або з хронічною серцевою недостатністю. У цьому дослідженні лікарі віддавали перевагу блокаторам рецепторів ангіотензину II, комбінуючи їх переважно з блокаторами кальцієвих каналів, доповнюючи схему бета-адреноблокаторами й діуретиками, у результаті антигіпертензивне лікування було досить потужним і ефективним, тому препарат другого ряду моксонідин довелося призначити лише 0,5 % пацієнтів. Особливу увагу привертає частота призначень антиагрегантної терапії — понад 76 %. Згідно з останнім оновленням рекомендацій, антиагрегантна терапія більше не рекомендована до використання для первинної профілактики, її призначення доцільне лише пацієнтам, які вже перенесли серцево-судинні події, з метою вторинної профілактики ускладнень [6]. У нашому дослідженні частка таких пацієнтів становила 10 %, але ці препарати призначалися значно частіше. В Україні традиційно часто призначають антитромбоцитарну терапію, однак ми очікуємо, що у світлі оновлених настанов зміниться й клінічна практика. Ще цікаво відзначити, що, незважаючи на високу частоту призначення препаратів ацетилсаліцилової кислоти (майже 44 % пацієнтів), препарати, що захищають слизову оболонку шлунка, призначалися вкрай рідко (лише близько 3 %). Антикоагулянти призначалися лише у 2 % випадків, перевагу віддавали новим антикоагулянтам.

У нашому дослідженні від цукрового діабету страждали близько 17 % пацієнтів, цукрознижувальну терапію отримували близько 35 % пацієнтів від загальної вибірки. Ми пов'язуємо це з тим, що досить часто цукрознижувальну терапію призначав лікар-кардіолог на прийомі пацієнтам зі значно підвищеним рівнем глюкози крові, яким до цього раніше не було виставлено діагноз ЦД. Це також цілком відповідає сучасній терапевтичній практиці й вимогам оновлених настанов, більше того, нові

європейські протоколи з лікування ЦД були написані разом Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством цукрового діабету [11], у них також було дозволено кардіологам одразу призначати пероральні цукрознижувальні препарати для лікування вперше виявленого ЦД, не втрачаючи часу й прихильності пацієнта, доки він очікує на візит до ендокринолога. Препарати сульфонілсечовини як другий крок лікування ЦД, як не дивно, використовувалися вкрай рідко, менше ніж у половині відсотка всіх пацієнтів. Що особливо привертає увагу, так це особливо часте призначення інсуліну для лікування ЦД. На сьогодні, згідно із сучасними рекомендаціями, терапія інсуліном не рекомендована на початкових етапах лікування пацієнтів з неускладненим ЦД через високий ризик ускладнень, високу частоту епізодів гіпоглікемії, особливо вночі, які самі по собі досить негативно впливають на стан здоров'я і самопочуття пацієнта, є прогностичним фактором виникнення ускладнень. Згідно із сучасними концепціями терапії, інсулін призначають виключно тим пацієнтам, які вичерпали всі можливості таблетованої терапії і в яких рівень глюкози в крові залишається неоптимальним.

На рис. 1 зображено схему призначення розувастатину в загальній групі протягом періоду лікування.

Як уже зазначалося, усім пацієнтам, включеним у дослідження, було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг, дози обирав лікар на початку дослідження. Ліпідний профіль крові оцінювали на першому, другому й третьому (фінальному) візиті дослідження, лікар мав право титрувати дози Озалексу на власний розсуд. Титрація препарату відбувалася на проміжному, а також на завершальному візиті, оскільки після завершення двомісячного періоду спостереження пацієнт продовжував терапію призначеними препаратами і далі. Як бачимо з рис. 1, під час дослідження відбулася титрація препарату до більш високої дози для досягнення контролю показників ліпідного профілю. Що цікаво, у попередньому аналізі нами було продемонстровано, що в обох

групах (прийом 10 і 20 мг розувастатину на початку дослідження) вихідні рівні холестерину й ЛПНЩ були порівнянними, а отже, на вибір лікарів, яку саме дозу розувастатину призначити, не впливав вихідний рівень ліпідемії. У даному дослідженні також збирали відомості про дозу розувастатину, яку призначили пацієнтам для самостійного прийому після завершення періоду спостереження. Ми побачили, що в кінці дослідження багато лікарів повернулися до більш низьких доз, які було призначено для подальшого тривалого прийому. На практиці досить часто лікарі остерігаються призначення високих доз статинів на більш тривалий термін через ризик можливих ускладнень або несприятливих подій. І хоча в нашому дослідженні не повідомлялося про тяжкі побічні ефекти терапії, а переносимість та ефективність препарату були високими, усе ж зберігалася тенденція до зменшення лікарями доз розувастатину для тривалого прийому.

У нашому дослідженні ми побачили вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ з $1,34 \pm 0,01$ ммоль/л до $1,50 \pm 0,01$ ммоль/л (p для динаміки $< 0,001$). Варто відмітити, що жодної медикаментозної терапії, яка б дозволяла селективно підвищити рівень ЛПВЩ, у цьому дослідженні пацієнти не приймали. А тому цю знахідку ми пояснили тим, що під час першого візиту, очевидно, більшості пацієнтів, включених у дослідження, лікар надавав рекомендації стосовно модифікації способу життя. А це надає нам обнадійливі дані стосовно того, що на первинній ланці надання медичної допомоги лікарі все частіше звертаються до методів модифікації способу життя як одного з важливих компонентів лікування.

На підтримку цієї гіпотези також виступає той факт, що протягом періоду спостереження в загальній групі відбулося достовірне зниження ІМТ. Середнє зниження ІМТ протягом двох місяців періоду спостереження становило близько 1 %, а значення ІМТ наприкінці дослідження становило $28,18 \pm 0,04$ кг/м². З іншого боку, зниження маси тіла пацієнтів протягом дослідження також могло позитивно вплинути на показники ліпідів сироватки крові, однак в цьому дослідженні зниження ІМТ хоч і було значимим, але не настільки, щоб достовірно впливати на рівні ліпідів крові. Ці дані, найбільш імовірно, говорять нам про те, що рекомендації з модифікації способу життя містять у собі потужний потенціал для контролю основних факторів серцево-судинного ризику в тривалій перспективі, а лікарі на первинній ланці надання медичної допомоги приділяють особливу увагу такому важливому методу контролю ризику, як зниження маси тіла.

Ми вже раніше повідомляли, що окрім доброї динаміки показників ліпідного спектра крові протягом дослідження вдалося досягти достовірного покращання й щодо інших факторів ризику, зокрема рівнів офісного АТ. У загальній популяції відбулося значиме достовірне зниження офісних САТ і ДАТ. Більше того, середні рівні офісних САТ/

ДАТ наприкінці дослідження становили $133,11 \pm 0,09/81,36 \pm 0,06$ мм рт.ст., а отже, лікарям вдалося досягти доброго контролю офісного АТ. Хочеться відзначити, що в структурі антигіпертензивних препаратів частіше за все спостерігалися препарати першої лінії — інгібітори АПФ або сартани, діуретики, бета-адреноблокатори, тіазидні й тіазидоподібні діуретики, а також блокатори кальцієвих каналів. Радісно відзначити, що частота призначень антигіпертензивних препаратів другої лінії з роками стає все меншою, а в нашому дослідженні такі препарати призначали дуже рідко. Окремо хочеться звернути увагу на те, що лікарі на первинній ланці надання медичної допомоги все частіше стали віддавати перевагу подвійним або потрійним комбінаціям в одній таблетці, що, імовірно, позитивно позначилося і на прихильності пацієнтів до терапії, а в результаті привело до доброго контролю рівня АТ. Тому ми можемо з радістю відзначити зростання частоти призначення сучасного лікування, рекомендованого в останніх оновлених настановах Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2018 року [10]. І можна зауважити, що в плані антигіпертензивної терапії в Україні лікарі все частіше користуються новими даними й сучасними рекомендаціями, а це дозволяє нам очікувати покращення контролю АТ у популяції і, ймовірно, кращого контролю серцево-судинних факторів ризику в майбутньому.

Оскільки, згідно з національними настановами, усім пацієнтам з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією необхідно надавати рекомендації з модифікації способу життя [12], у нашому дослідженні цей вид немедикаментозного лікування також широко використовувався лікарями, з чим, імовірно, і пов'язане зниження маси тіла пацієнтів у дослідженні. У середньому протягом дослідження спостерігалось послідовне зниження маси тіла включених пацієнтів, а їх середня маса наприкінці дослідження становила $81,90 \pm 0,10$ кг.

Приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали від ЦД 2-го типу, що цілком відображає умови реальної клінічної практики, оскільки частота ЦД як супутньої патології в Україні залишається досить високою. Як вже йшлося раніше, багато пацієнтів із ЦД до початку участі в дослідженні вже приймали інсулін, що не відповідає вимогам сучасних клінічних настанов [11]. У наш час було продемонстровано, що прийом інсуліну асоційований з виникненням частих епізодів гіпоглікемії, а особливо гіпоглікемії вночі, що саме по собі значно погіршує стан пацієнтів, тому на сьогодні від такої терапії у світі поступово відмовляються. І хоча багатьом пацієнтам призначався метформін, препарат першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, у даному дослідженні ми зовсім не зареєстрували призначень інгібіторів натрій-глюкозового котранспортера-2, рівень доказової бази для якого значно зріс протягом останніх років через його сприятливі

ефекти щодо нирок і серцевої недостатності навіть у пацієнтів без ЦД. Усе це дозволяє нам говорити про те, що терапія пацієнтів із ЦД у багатьох випадках залишається неоптимальною, що визначає напрям подальшого її удосконалення.

Обговорення

Отримані результати дозволили нам оцінити й проаналізувати структуру призначень у пацієнтів кардіологічного профілю на первинній ланці надання медичної допомоги. Оразу хочеться відзначити декілька обмежень даного дослідження, які не є суттєвими, однак створюють перешкоди для повноцінного екстраполювання результатів на загальну популяцію. По-перше, призначення й титрація статинів відбувалися під контролем організаційної групи дослідження, а отже, в умовах реальної клінічної практики частота використання статинів і прихильність пацієнтів може бути значно меншою. По-друге, усі пацієнти, включені в дослідження, перебували під пильним лікарським контролем з досить щільним графіком візитів у лікарню, чим можна пояснити більшу прихильність до медикаментозної терапії і модифікації способу життя. З іншого боку, це дає нам дуже важливий висновок — у пацієнтів високого ризику з дисліпідемією, АГ і особливо ЦД рекомендація більш частого відвідування лікаря на початку терапії з метою кращої її індивідуалізації і детального контролю ефективності допомагає досягти кращих результатів.

Загалом вибірка пацієнтів відображає умови реальної клінічної практики в Україні — це пацієнти працездатного віку з надмірною масою, підвищеним рівнем АТ, дисліпідемією і тенденцією до підвищення рівня глюкози натще або з уже наявним цукровим діабетом. Для лікування такого пацієнта лікар повинен призначати багатокомпонентну медикаментозну терапію з урахуванням усіх додаткових факторів ризику, рекомендувати методи модифікації способу життя, щоб покращити прогноз і якість життя пацієнта. Досить часто в таких ситуаціях лікарю доводиться вибирати з величезного розмаїття препаратів, наявних на ринку України, шукати найбільш оптимальні генеричні форми ліків, які були б високої якості, але при цьому доступні за ціною, щоб зберегти прихильність пацієнта до такої терапії. Хочеться окремо сказати, що в нашому дослідженні, окрім розувастатину (Озалекс), досить часто лікарі призначали сартани, блокатори кальцієвих каналів, антиагрегантну й цукрознижувальну терапію препаратами виробництва підприємства «Кусум Фарм», і така терапія продемонструвала свою високу ефективність, адже наприкінці дослідження лікарям вдалося контролювати більшість факторів серцево-судинного ризику.

Але що ж стосовно найбільш актуальних проблем на сьогодні? На початку цього огляду ми вже торкалися побіжно більшості проблем з веденням кардіологічних пацієнтів на фоні пандемії COVID-19.

Саме зараз, коли з'явилися додаткові фактори ризику, а рівень стресу росте, ми маємо особливу увагу звернути на подібних безсимптомних пацієнтів високого ризику, повинні докласти максимальних зусиль, щоб захистити їх від серцево-судинних ускладнень, ризик яких залишається надзвичайно високим у наш час. І саме статини відіграють провідну роль у покращанні прогнозу. Адже ми призначаємо статини не лише виключно через їх ефективність у зниженні рівнів холестерину, але й через додаткові унікальні плейотропні ефекти. На сьогодні доведено, що статини ефективні при системному запаленні низького градієнту [13], відзначаються нефропротекцією [14] і церебропротекцією [15]. На відміну від статинів перших поколінь сучасні препарати асоціюються зі значно нижчими ризиками рабдоміолізу та інших уражень м'язового апарату [1, 2], крім того, статини не просто не викликають порушення роботи печінки, але й ефективно лікують жировий гепатоз, який також є компонентом порушення обміну ліпідів крові [4].

Більше того, нещодавній аналіз у Китаї продемонстрував, що під час епідемії COVID-19 серед тих, хто захворів на цю інфекцію, достовірно більший рівень виживання спостерігався в тих, хто приймав статини [7]. І якщо сьогодні ця проблема торкнулася всіх галузей і ланок надання медичної допомоги і ми маємо обирати серед препаратів кардіологічного ряду такий, який би допоміг покращити прогноз хворих із COVID-19, то призначення статинів у світлі цих нових результатів дає нам надію: це перевірені препарати, що добре переносяться й не викликають таких тяжких побічних ефектів, як антиагреганти або антикоагулянти, а тому можуть бути рекомендовані майже всім пацієнтам як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах. А тому саме на статинах ми маємо особливо зосередити нашу увагу.

Окрім традиційно актуальної проблеми з призначенням статинів, під час даного аналізу ми звернули увагу ще на низку актуальних питань, зокрема нерациональний прийом антиагрегантної терапії. У даному аналізі частка пацієнтів, яким слід було призначити ацетилсаліцилову кислоту, виявилася значно меншою, ніж загальна сукупність пацієнтів, які приймали антиагреганти. Хочеться вкотре наголосити, що після публікації результатів нещодавніх досліджень і оновлення клінічних настанов роль антиагрегантів як первинної профілактики значно зменшилася порівняно з попередніми роками [6]. Крім того, частота прийому препаратів ацетилсаліцилової кислоти була не порівнянною з частотою прийому інгібіторів протонної помпи для захисту слизової оболонки шлунка, багато пацієнтів, які приймали антиагрегантну терапію, мали високий рівень АТ. Усе це наштовхує на думку, що в нашій популяції існує високий ризик розвитку тяжких кровотеч із шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з прийомом ліків. І тут знову хочеться наголосити, що дані збиралися ще до пандемії COVID-19, під час

якої збільшилася частота безконтрольного призначення антикоагулянтної та антиагрегантної терапії (і в окремих випадках — навіть їх комбінації), а тому кожен лікар незалежно від того, на якому етапі надання допомоги працює, має розглядати таких пацієнтів як осіб високого ризику тяжких кровотеч.

Крім того, існувала проблема з нерациональним вибором цукрознижувальної терапії в певних пацієнтів із ЦД 2-го типу. Однак лікарі досить часто використовували рекомендації щодо модифікації способу життя, а пацієнти, очевидно, були прихильними до таких рекомендацій, що призвело до достовірного зниження рівня глюкози крові в пацієнтів із ЦД без медикаментозної терапії, ІМТ і збільшення концентрації ЛПВЩ у пацієнтів загальної групи. Спостерігається позитивна динаміка щодо збільшення ролі немедикаментозних методів втручання, що варто підтримувати й надалі.

Окремо хочеться відзначити успіхи лікарів у виборі антигіпертензивної терапії і досягненні доброго контролю АТ відповідно до рекомендацій ESC/ESH 2018 [10]. Ми можемо сміливо стверджувати, що за структурою призначення антигіпертензивної терапії, частотою вибору сартанів перед інгібіторами АПФ, фіксованих комбінацій в одній таблетці, як подвійних, так і потрійних, терапія, призначена лікарями первинної ланки надання допомоги, цілком відповідає такій, що призначають у спеціалізованих кардіологічних центрах.

Загалом можна сказати, що виявлені нами закономірності чітко демонструють ті питання й моменти нашої рутинної практики, що потребують подальшої уваги й удосконалення. І якщо ми разом об'єднаємо зусилля, то будемо мати всі можливості, щоб подолати будь-які епідемії — як інфекційних, так і неінфекційних, зокрема серцево-судинних, захворювань.

Важливе повідомлення. Метою даного огляду не було дати негативну оцінку діям окремих лікарів, пацієнтів та експертів. Навпаки, ми з щирою пошаною ставимося до наших колег і щиро вдячні їм за співпрацю й надану дуже цінну для нас інформацію. Метою даної публікації є віднайти шляхи покращання реальної клінічної практики в Україні й допомогти лікарям у прийнятті клінічних рішень.

Висновки-рекомендації

У даному огляді ми отримали багато цікавих результатів, які, безумовно, дозволять покращити реальну клінічну практику. Але для того, щоб ці зміни стали можливими, рішення варто приймати на різних рівнях:

1. Удосконалити законодавство у сфері реклами лікарських засобів, обмежити доступ пацієнтів до інформації, яка спеціально розроблена для медичних працівників, не лише інформувати пацієнта про небезпеку самолікування, але й зобов'язати представників фармацевтичної індустрії надавати детальну інформацію стосовно тяжких побічних ефектів і ускладнень, оцінювати якість і користь ма-

теріалів, що мають інформацію медичного характеру, прибирати з медіа потенційно шкідливі джерела інформації, забезпечити постійний контроль за виконанням цих нормативних актів.

2. Представникам фармацевтичної індустрії — забезпечити чесну конкуренцію, допомагати експертам галузі в поширенні освітніх матеріалів, заохочувати лікарів до вивчення міжнародних рекомендацій і настанов.

3. На рівні експертів, лікарських товариств і національних установ — забезпечити кращу інтеграцію практикуючих лікарів в Україні у світову спільноту клініцистів, перекладати й адаптувати тексти оновлених клінічних настанов, важливих клінічних досліджень, забезпечити вільний доступ до такої інформації.

4. На рівні закладів охорони здоров'я — забезпечити доступ медичних працівників до безперервного навчання, заохочувати, сприяти проходженню ними курсів підвищення кваліфікації і фінансувати його, поширювати важливу інформацію щодо проведення семінарів, вебінарів і лекцій, залучати до роботи з пацієнтами медичних сестер і фармацевтів, забезпечити таким фахівцям відповідне навчання й заохочення.

5. На рівні громад — запроваджувати заходи, спрямовані на популяризацію здорового способу життя населення громади, обладнати навчальні кабінети, спортивні майданчики.

6. На рівні громадських і пацієнтських організацій — сприяти розробці й популяризації навчальних матеріалів стосовно методів модифікації способу життя, прихильності до лікування, нормальних рівнів АТ, холестерину, глюкози крові, маси тіла. Розробляти освітні проекти й соціальну рекламу, просувати їх на телебаченні та за допомогою інших засобів масової інформації.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Vasudevan A.R., Hamirani Y.S., Jones P.H. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin. J. Med.* 2005 Nov. 72(11). 990-3, 996-1001.
2. Tobert J.A., Newman C.B. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. 23(8). 891-896.
3. Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson J.K., Stevens R.J. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021. 374. n1537.
4. Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., Stavropoulos K., Binas A., Athyros V.G. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2018. 24(38). 4587-4592.
5. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism.* 2016 Aug. 65(8). 1109-23.

6. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 407-477.
7. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell. Metab.* 2020 Aug 4. 32(2). 176-187.e4.
8. Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М. Субаналіз дослідження ОЗІРКА: ефективність препарату Озалекс (розувастатин) у пацієнтів із цукровим діабетом. Артеріальна гіпертензія. 2021. Т. 14 (№ 2). С. 30-38.
9. Balkrishnan R., Phatak H., Gleim G. et al. Assessment of the use of angiotensin receptor blockers in major European markets among paediatric population for treating essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009. 23. 420-425.
10. Bryan W. et al. ESC Scientific Document Group / 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). *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104.
11. Cosentino F. et al. ESC Scientific Document Group / 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. Issue 2. P. 255-323.
12. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
13. Toutouzas K., Drakopoulou M., Markou V., Karabelas I., Vaina S., Vavuranakis M., Tsiamis E., Tsioufis C., Androulakis A., Stefanadis C. Correlation of systemic inflammation with local inflammatory activity in non-culprit lesions: beneficial effect of statins. *Int. J. Cardiol.* 2007 Jul 31. 119(3). 368-73.
14. Heymann E.P., Kassimatis T.I., Goldsmith D.J. Dyslipidemia, statins, and CKD patients outcomes — review of the evidence in the post-sharp era. *J. Nephrol.* 2012 Jul-Aug. 25(4). 460-72.
15. Hong K.S., Lee J.S. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J. Stroke.* 2015 Sep. 17(3). 282-301.
- Отримано/Received 30.08.2021
Рецензовано/Revised 08.09.2021
Прийнято до друку/Accepted 14.09.2021 ■

O.O. Torbas, S.M. Kushnir, O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko

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

The structure of the drug therapy prescription to cardiac patients during the primary care: the lessons of the OZIRKA study

Abstract. The structure of prescriptions of cardiac drugs by the primary care physicians has remained unknown for a long time. We decided to use the data of the OZIRKA study, which aimed to investigate the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia, and to assess the structure of prescriptions in real clinical practice, as well as the effectiveness of cardiovascular

risk factors monitoring. We sincerely hope that the data we have obtained will optimize the treatment plan for primary care patients, improve their prognosis and survival, and provide the practitioner with evidence of the safety and efficacy of rosuvastatin that can be transferred to routine clinical practice.

Keywords: lipid metabolism disorders; hypercholesterolemia; treatment; rosuvastatin

A. Kei, E. Liberopoulos, M. Elisaf

Internal Medicine, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Вплив небівололу або комбінації небіволол/гідрохлортіазид плюс аторвастатин на глікемічний профіль у хворих на артеріальну гіпертензію з дисліпідемією

Вступ. Існує припущення щодо потенційно діабетогенної ролі статинів. Так само відомо, що бета-адреноблокатори першого та другого покоління та гідрохлортіазид (ГХТ) негативно впливають на гомеостаз глюкози. Небіволол є бета-блокатором третього покоління, який позитивно впливає на метаболізм вуглеводів. Але ефект комбінованого лікування небівололом, ГХТ та аторвастатином невідомий.

Пацієнти та методи. Було проведено проспективне рандомізоване відкрите дослідження зі сліпою кінцевою точкою (PROBE), у якому брали участь пацієнти з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, які до залучення у дослідження не отримували досліджувані лікарські засоби. Усім пацієнтам було призначено аторвастатин (10 мг). Крім того, пацієнти з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня отримували небіволол (5 мг, група АГ), тоді як пацієнти з артеріальною гіпертензією 2-го ступеня отримували небіволол/ГХТ (у дозі 5/12,5 мг (група АГ/Г-12,5)

або 5/25 мг (група АГ/Г-25)). Первинною кінцевою точкою була середня зміна показників індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) у різних групах через 12 тижнів.

Результати. Дослідження завершили сімдесят вісім пацієнтів. Як у групі АГ, так і в групі АГ/Г-12,5 зміни рівнів НОМА-IR були недостовірними порівняно з вихідним рівнем: від 1,6 (1,4–2,1) до 1,5 (1,4–2,0, значення p недостовірне) у першій групі та від 1,6 (1,3–2,2) до 1,7 (1,7–2,4; $p = 0,07$) у групі АГ/Г-12,5. На відміну від цього встановлено достовірне збільшення НОМА-IR на 10 % у групі АГ/Г-25 з 1,7 (1,3–2,3) до 1,9 (1,4–2,4), $p = 0,02$ порівняно з вихідними даними та $p < 0,01$ порівняно з іншими двома групами.

Висновки. Застосування небівололу незалежно від наявності в таблетці ГХТ у дозі 12,5 мг може компенсувати негативний вплив на НОМА-IR аторвастатину, але це не стосується комбінації небівололу з ГХТ у дозі 25 мг. ■

Harry Struijker-Boudier, FESC

Чи ще корисно обстеження судин сітківки у пацієнтів з гіпертензією?

Резюме. Після тривалої історії офтальмологічних обстежень хворих на артеріальну гіпертензію ця діагностична процедура майже зникла з рутинної медичної практики наприкінці ХХ століття. Близько 2000 року було введено кілька нових методів візуалізації сітківки, які дозволяють кількісно вивчати структуру та функції мікросудин. Розширений аналіз програмного забезпечення, що є частиною цих нових технологій, дозволив провести детальне обстеження у довгострокових дослідженнях у порівняно великій популяції. Ці популяційні дослідження довели цінність візуалізації сітківки ока для оцінки мікросудинних змін у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, а отже, і для прогнозування довгострокових серцево-судинних результатів.

Вступ

Мікроциркуляція відіграє ключову роль у патофізіології артеріальної гіпертензії (АГ) [1, 2]. Мікросудини — це первинне місце підвищення судинного опору, що є основною гемодинамічною ознакою гіпертензії. На ранніх стадіях розвитку АГ дрібні артерії (діаметр від 150 до 300 мікрометрів) та артеріоли (діаметр від 10 до 150 мікрометрів) зазвичай звужуються через різні нервові або ендокринні та аутокринні механізми. У довгостроковій перспективі ці функціональні форми звуження судин приводять до їх структурних змін [2, 3]. Пізня стадія характеризується гіпертрофією внутрішнього шару стінки дрібних артерій та артеріол, а також поступовим розривом артерій та артеріол та капілярів [2, 3]. Ці структурні зміни не тільки підвищують артеріальний тиск (АТ) до постійного гіпертензивного рівня, але й спричиняють серйозні проблеми із перфузією в різних органах, таких як мозок, нирки та серце, з подальшим збільшенням смертності та ризику захворюваності [2, 3]. Мікроциркуляція контролює доставку кисню і поживних речовин майже до кожної клітини тіла. При тяжких захворюваннях, таких як АГ, діабет, ішемічна хвороба серця та деменція, цей потік утруднюється внаслідок погіршення мікросудинної функції [2, 4].

Лікування АГ спрямоване насамперед на зниження АТ, хоча справжня мета має також включати зменшення пошкодження органів-мішеней. Ця остання мета не завжди досягається через технічні та фінансові обмеження щодо отримання інформації про ступінь ураження органів-мішеней. Оцінка ураження органів-мішеней поки що переважно зосереджена навколо загального вимірювання ниркової та серцевої функції або біо-

хімічних параметрів, які вказують на цю функцію. Прямої оцінки функції та структури мікросудинної системи досі в основному бракує. У цьому короткому огляді я стверджуватиму, що сітківка являє собою легкодоступну тканину для спостереження за мікросудинними змінами та потенційними пошкодженнями на початку АГ та під час її лікування.

Оцінка структури та функції мікросудин

Найбільш прямий спосіб оцінки структури та функції мікросудин — це безпосереднє зображення цих дрібних судин. Прижиттєва мікроскопія була використана багатьма дослідниками на тваринних моделях хвороб людини. Ця робота виявила важливі патофізіологічні зміни, що призводять до цих захворювань [5, 6]. Однак такі методи мають лише обмежені можливості використання у людей і можуть застосовувати лише тканини із обмеженим захистом шкіри або без такого, наприклад нігті, язик або око. Насправді, офтальмологічне обстеження із акцентом на сітківку ока вже давно є стандартною процедурою діагностики АГ або діабету. Для класифікації ступеня пошкодження мікросудин в цьому методі офтальмологічного обстеження використовували напівкількісну систему оцінки. У 1960-х роках для зображення судин сітківки була введена флуоресцентна ангіографія. Хоча цей підхід досі використовується в офтальмології як діагностичний тест на прохідність та стан кровотоку судин сітківки, він не підходить для більш узагальненого дослідження пошкодження органів-мішеней унаслідок серцево-судинних захворювань через його інвазивність.

Більш складним, але й більш кількісним методом оцінки мікроциркуляції людини стала капіляроскопія нігтьового ложа, при якій капіляри шкіри спостерігаються за допомогою мікроскопа із системою підсвітлення [5, 6]. За допомогою цього методу спостерігали та кількісно визначали аномальні мікросудинні структури при захворюваннях, що впливають на мікроциркуляцію шкіри, таких як системна склеродермія, діабет та АГ. За останні десятиліття були впроваджені нові методи відеомікроскопічного дослідження глибше розташованих тканин [7, 8]. Ці методи базуються на використанні ортогональної поляризації спектрального або бічного потоку зображення темного поля. Такі пристрої базуються на принципі, що зелене світло висвітлює глибину тканини і що розсіяне світло поглинається гемоглобіном еритроцитів, які містяться у судинній тканині. Ручні камери дозволяють проводити мікроциркуляторні спостереження під час хірургічних втручань, а також у епідеміологічних дослідженнях поза межами госпіталю.

На додаток до (відео-) методів мікроскопії для дослідження структури та функції мікроциркуляції зростає інтерес до передових технологій перфузійної візуалізації, таких як лазерна доплерівська флоуметрія, позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та ангіографія [6, 9]. Лазерна доплерографія особливо підходить для вивчення мікросудинної реактивності та має важливе значення у дослідженні ролі ендотелію, а також у вивченні механізмів, що лежать в основі потікзалежних змін (мікро-) судинної реактивності. Специфічна лазерна доплерівська флоуметрія сітківки була розроблена в Гейдельберзі в 1990-х роках [9]. Ця технологія базується на поєднанні конфокальної скануючої лазерної томографії та лазерної доплерівської флоуметрії. Вона успішно використовувалася R. Schmieder та співавторами при дослідженні АГ протягом останніх 15 років [9]. ПЕТ виявилася корисним інструментом у дослідженнях патофізіології серця у поєднанні з молекулярними дослідженнями серцевого метаболізму. МРТ стала важливою технологією у вивченні будови та функцій судин у кількох органах-мішенях; проте її роздільна здатність все ще недостатньо висока для оцінки найменших судин у мікроциркуляторному руслі. Нарешті, механістичні знання про роль мікросудин у таких станах, як АГ та діабет, набули значного розвитку у зв'язку з використанням ізольованих дрібних артерій. Ця методика вже тривалий час застосовувалася в експериментальних моделях на тваринах і була впроваджена в дослідження у людей наприкінці ХХ століття [3]. Хоча існують чіткі межі використання ізольованих дрібних артерій у клінічних дослідженнях, вони надали нове уявлення про молекулярні та клітинні механізми мікросудинних змін при діабеті, АГ та інших серцево-судинних захворюваннях.

Візуалізація сітківки

Найбільшою технологічною інновацією останніх десятиліть у масштабних дослідженнях щодо ролі мікроциркуляції при серцево-судинних захворюваннях, безперечно, стала вдосконалена візуалізація сітківки ока. Гіпертензивна ретинопатія була описана ще в ХІХ столітті і тривалий час була якісним маркером ступеня ураження органів-мішеней при АГ. Оскільки втрата зорових функцій не розглядалася серед основних ускладнень при АГ, протягом ХХ століття увага поступово переходила на інші органи, зокрема нирки, серце та мозок. Однак близько 20 років тому Т. Wong та співавтори ініціювали пошук візуалізації сітківки [10, 11] у співпраці з багатьма центрами по всьому світу. Вони представили відносно просту у використанні немідріатичну відеокамеру з просунутим програмним забезпеченням для детального аналізу записів мікросудинної мережі сітківки в автономному режимі. Цей прилад дозволяє вимірювати діаметр мікросудин, співвідношення просвіту та стінок, кількість судин, кути розгалуження та звивистість судин. Крім того, ці методи візуалізації мають значну відтворюваність і можуть бути використані неодноразово у тих самих осіб для подальших досліджень.

З моменту їх впровадження на початку ХХІ століття сучасні системи візуалізації мікросудин сітківки розвивалися далі. Технологія Гейдельберзького скануючого лазера з доплерівською флоуметрією (SLDF) вже згадувалася вище. Іншими новинками є оптична когерентна томографія (ОКТ) та ОКТ-ангіографія [12, 13], які зараз навіть потрапили до центрів первинної медичної допомоги для діагностики загрозливого зору захворювання сітківки; однак вони також можуть бути використані для спостереження очних біомаркерів і виявлення системних захворювань та відстеження їх прогресування під час лікування. Цей метод дозволяє збирати широку низку даних про параметри очних судин. Нещодавно в публікації було введено термін «окулом» при використанні цих наборів даних для характеристики системних захворювань [13]. Іншою важливою новою розробкою є адаптивна оптична офтальмоскопія (АОО), яка дозволяє проводити майже гістологічну оцінку мікроциркуляторного русла сітківки з роздільною здатністю всього кілька мікрометрів [14, 15]. АОО базується на комерційно доступній світлопотоківій камері в поєднанні з вдосконаленим напіваавтоматичним програмним забезпеченням для обробки зображень. Було доведено, що методика є високо відтворюваною і особливо підходить для дослідження структурних мікросудинних змін, оскільки забезпечує пряме вимірювання стінки судини. У нещодавньому огляді у журналі Blood Pressure детально обговорюються та порівнюються ці останні технологічні досягнення у дослідженні мікросудин сітківки [9].

Мікросудинні зміни сітківки при гіпертензії

Різні нові технології дослідження мікросудин сітківки дозволили вивчити низку відповідних параметрів, включаючи діаметр судин, їх щільність, архітектуру розгалуження, звивистість, фокусне звуження та параметри, пов'язані з перфузією. Ранні дослідження із цими новими технологіями проводилися насамперед у пацієнтів з АГ та діабетом, оскільки роль мікроциркуляції при цих захворюваннях на той час була чітко встановлена, хоча на основі більш інвазивних та технічно складних методів. Подальші дослідження в основному підтвердили попередні мікросудинні спостереження на тваринних моделях АГ та спостереження у людей з гіпертонічною хворобою. В обох випадках АГ асоціювалася із звуженням артеріол і збільшенням відношення товщини стінки до просвіту стінок. Крім того, втрата дрібних артеріол і капілярів (розрідження) є ознакою навіть ранніх стадій АГ. Ідея полягала в тому, що візуалізація сітківки може стати новим джерелом інформації, зокрема, у довгострокових епідеміологічних спостережних дослідженнях. Низка досліджень населення, проведених у період з 2000 по 2020 рік, справді підтвердили цю ідею. Огляд цих досліджень можна знайти в роботі М. Liu та співавторів за 2012 рік та більш пізній статті С. Cheung та співавторів за 2019 рік [11, 16]. Одним із цікавих висновків цих метааналізів є те, що доклінічні зміни в мікроциркуляції та у великих артеріях мають деякі спільні, але переважно унікальні шляхи, пов'язані із серцево-судинними захворюваннями. Мікросудинні зміни сітківки вже можна спостерігати на ранніх стадіях розвитку АГ, і вони мають прогностичну значимість для її подальшого розвитку та пов'язаного із цим серцево-судинного ризику. Крім серцево-судинного ризику, вони також є ранніми ознаками ризиків, пов'язаних із ураженням мозку, таких як розвиток судинної деменції. Останній факт не є несподіваним, оскільки мікросудинна мережа сітківки часто розглядається як маркер розвитку судин головного мозку та можливих порушень.

На додаток до цих популяційних досліджень декілька авторів також зосередилися на більш механістичних питаннях, таких як судинні зміни на початку життя [17] або генетичні детермінанти функцій та структури мікросудинної системи при АГ [18]. Однією з основних проблем на найближчі роки буде з'ясування того, які молекулярні механізми визначають генетичний вплив на розвиток судин і як ці механізми призводять до стійкої гіпертензії у подальшому житті. З цією метою будуть потрібні дослідження змін (мікро-) судинної стінки. Останнім часом були впроваджені найновіші удосконалення для оцінки артеріолярної морфології сітківки та перфузії, такі як SLDF та AOO, що може сприяти більш широкому проведенню таких досліджень.

Мікроциркуляція сітківки як маркер та прогностичний фактор серцево-судинних захворювань

У нещодавньому огляді R. Allon із співавторами [19] узагальнили результати досліджень, включених до баз даних PubMed та Embase з 1 січня 2000 р. по 1 січня 2020 р. щодо мікросудинних змін сітківки у пацієнтів із різними серцевими захворюваннями, включаючи гострий коронарний синдром, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність та порушення провідності. Їх загальний висновок із цього великого аналізу літератури полягає в тому, що дослідження мікросудин сітківки може надати істотні дані про стан супутніх серцевих захворювань та передбачити майбутній ризик серцево-судинних подій. Одним із найбільш цікавих висновків їх огляду було те, що діаметр мікросудин, зокрема звуження артеріол у поєднанні із більш широкими венулами, корелює із частотою розвитку гострого коронарного синдрому, особливо у жінок, і може бути прогностичним маркером його виникнення. Ця гендерна розбіжність підтримує гіпотезу, що мікросудинна дисфункція відіграє більшу роль у патогенезі ішемічної хвороби серця у жінок, ніж у чоловіків. Інший важливий висновок із цього систематичного огляду полягає в тому, що, крім діаметра мікросудин, інші структурні характеристики сітківки, такі як кути розгалуження та звивистість судин, пов'язані із захворюваннями серця та смертю. Цей цікавий аспект мікроциркуляції та її основні молекулярні детермінанти, безперечно, будуть головною галуззю досліджень протягом наступних років. Розвиток досліджень також може призвести до нових можливих цілей у профілактиці або лікуванні серцево-судинних захворювань.

Висновки

Після тривалої історії офтальмологічних обстежень хворих на АГ ця діагностична процедура майже зникла з рутинної медичної практики наприкінці ХХ століття. Великі технологічні інновації близько 2000 року спростили та покращили спосіб вивчення мікроциркуляції сітківки. Багато досліджень за останні два десятиліття на основі цих нововведень довели цінність дослідження мікроциркуляції сітківки для оцінки мікросудинних змін у пацієнтів з АГ та прогнозування довгострокових серцево-судинних результатів. Хоча назва цієї короткої статті закінчується знаком питання, висновок закінчується знаком оклику: дослідження судин сітківки корисне для пацієнтів з гіпертензією!

Список літератури

1. Struijker-Boudier H.A.J., Rosei E.A., Bruneval P., Camici P.G., Christ F., Henrion D., Lévy B.I., Pries A., Vanoverschelde J.L. Eur. Heart J. 2007. 28. 2834-40.
2. Lévy B.I., Schiffrin E.L., Mourad J.J., Agostini D., Vicaute E., Safar M.E., Struijker-Boudier H.A.J. Circulation. 2008. 118. 968-76.

3. De Ciuceis C., Agabiti Rosei C., Caletti S., Trapletti V., Coschignano M.A., Tiberio G.A.M., et al. *J. Hypertens.* 2018. 36. 1154-63.
4. Guterman D.D., Chabowski D.S., Kadlec A.O., Durand M.J., Freed J.K., Ait-Aissa K., Beyer A.M. *Circ. Res.* 2016. 118. 157-72.
5. Struijker-Boudier H.A.J., Heijnen B.F., Liu Y.P., Staessen A. *Hypertension.* 2012. 60. 523-7.
6. Struijker-Boudier H.A.J. Study of the microcirculation through microscopic techniques. In: *Microcirculation: from bench to bedside*. Eds. M. Dorobantu and L. Badimon. Basingstoke, UK: Springer; 2020. P. 55-63.
7. Henzler D., Scheffler M., Westheider A., Köhler T. *Clin Hemorheol. Microcirc.* 2017. 67. 505-9.
8. De Backer D., Hollenberg S., Boerma C., Goedhart C., Büchele G., Ospina-Tascon G., Dobbe I., Ince C. *Crit. Care.* 2007. 11. R101.
9. Szulc U., Dabrowska E., Pieczynski J., Bialkowski P., Nar-kiewicz K., Schmieder R., Harazny J. *Blood Pressure.* 2021. 30. 4-19.
10. Wong T.Y., Klein R., Couper D.J., Cooper L.S., Sharar E., Hubbard L.D., Wofford M.R., Sharrett A.R. *Lancet.* 2001. 358. 1134-40.
11. Liu M., Wake M., Wong T.Y., He M., Xiao Y., Burgner D.P., Lycett K. *Microcirculation.* 2019. 26. e12557.
12. Chia J., Chin C.W.L., Hong J., Chee M.L., Le T.T., Ting D.S.W., Wong T.Y., Schmetterer L. *J. Hypertens.* 2019. 37. 572-80.
13. Wagner S., Fu D.J., Faes L., Liu X., Huemer J., Khalid H., Ferraz D., Korot E., Kelly C., Balaskas K., Denniston A.K., Keane P.A. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2020. 9. 6.
14. Gallo A., Dietenbeck T., Giron A., Pacques M., Kachenou-ra N., Girerd X. *Clin. Res. Cardiol.* 2020 June 3. [Epub ahead of print].
15. Zaleska-Zmijewska A., Wawrzyniak Z., Kupis M., Szaflik J.P. *J Ophthalmol.* 2021. 2021. 6642059.
16. Cheung C.Y., Ikram M.K., Sabanayagam C., Wong T.Y. *Hypertension.* 2012. 60. 1094-103.
17. Liew G., Wang J.J., Duncan B.B., Klein R., Sharrett A.R., Brancati F., Yeh H.C., Mitchell P., Wong T.Y. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension.* 2008. 51. 933-8.
18. Liu Y.P., Kuznetsova T., Thijs L., Jin Y., Schmitz B., Brand S.M., Brand E., Manunta P., Bianchi G., Struijker-Boudier H., Staessen J.A. *Am. J. Hypertens.* 2011. 24. 1300-5.
19. Allon R., Aronov M., Belkin M., Maor E., Shechter M., Fabian I.D. *Am. J. Med.* 2021. 134. 36-47.

Переклад: Ю. Сіренко

Оригінал статті надрукований в
Journal of Cardiology Practice. 2021 Aug.
Vol. 20. № 10-11 ■

Harry Struijker-Boudier, FESC

Is examination of retinal vessels still useful in hypertensive patients?

Abstract. After a long history of ophthalmological examinations in patients with hypertension, this diagnostic procedure almost disappeared from routine medical care at the end of the XX century. Around the year 2000, several new retinal imaging methodologies were introduced which allow quantitative studies on microvascular structure and function. The advanced software

analysis which is part of these new technologies has made possible detailed examinations in long-term follow-up studies in relatively large populations. These population-based studies have proven the value of retinal imaging in assessing microvascular changes in hypertensive patients and consequently predicting long-term cardiovascular outcomes.

Christopher Labos
м. Монреаль, Канада

Дебати щодо прийому ліків від високого артеріального тиску вранці або ввечері тривають (Medscape Cardiology, 19 серпня 2021 р.)

У 1930-х роках британський професор медицини писав: «Найбільша небезпека для людини з високим кров'яним тиском криється в її відкритті, тому що тоді якийсь дурень неодмінно спробує її знизити» [1].

Сподіваємось, сьогодні важливість лікування високого артеріального тиску (АТ) для запобігання серцево-судинним подіям визнається усіма. Однак досі щодо даної проблеми тривають дискусії. Дві конкурентні редакційні статті журналу «Hypertension» розглядають питання про те, чи має значення прийом антигіпертензивних засобів перед сном, а не вранці. Одна група дослідників стверджує, що перехід від ранку до сну може різко зменшити не тільки серцево-судинну смертність, але й смертність від усіх причин, тоді як протилежна група має глибокі застереження щодо даних випробувань, які використовуються для відстоювання цієї зміни парадигми [2, 3].

Діпери та нон-діпери

Нормальний циркадіанний (добовий) ритм АТ має пік незабаром після пробудження та падіння під час сну. Нічне зниження АТ (діпер), здається, є особливо важливим фізіологічно, і так звані нон-діпери (особи без зниження АТ під час сну) можуть мати підвищений ризик серцево-судинних подій. Це спостереження привело деяких до розуміння переваги хронотерапії або до думки, що прийом антигіпертензивних засобів у різний період часу може вплинути на ефективність терапії.

З одного боку дискусії стоїть Ramón Hermida, професор медицини з Університету Віго в Іспанії та головний автор дослідження ефективності хронотерапії Nugia. Він стверджує, що вечірній прийом антигіпертензивних препаратів є корисним і зменшує ризик клінічних подій значніше, ніж прийом таблеток зранку.

Hermida вказує, що в усій медичній літературі мало доказів, які підтверджують ідею ранкового

прийому ліків від високого АТ. У кількох ключових клінічних випробуваннях, що продемонстрували серцево-судинні переваги зниження АТ, зокрема HOPE, антигіпертензивні препарати приймалися на ніч [4].

«Де фактичні клінічні докази того, що антигіпертензивні препарати слід переважно приймати вранці?» — запитує Hermida. Він цитує власний систематичний огляд літератури, який не зміг показати переконливу користь для переважно ранкового прийому ліків від артеріального тиску [5]. «Найважливішим і найвідповіднішим висновком, — стверджує Hermida, — є те, що жодне з цих 155 досліджень не демонструє жодної суттєвої переваги ранкового прийому антигіпертензивних препаратів перед вечірнім».

Офісні та цілодобові показники АТ

Інші систематичні огляди, здається, підтримують ідею призначення ліків від артеріального тиску на ніч [6, 7]. Але ці огляди включають такі випробування, як HOPE, Syst-China та Syst-Eur, що порівнювали вечірній прийом з плацебо, а не вечірній з ранковим [4, 8, 9].

Навпаки, кокрейнівський огляд 2011 року, який обмежив свій аналіз рандомізованими контрольованими дослідженнями, що порівнювали вечірній і ранковий прийом антигіпертензивної монотерапії, дає більш стриману оцінку даних літератури [10]. Автори виявили, що жодне з опублікованих на той час рандомізованих досліджень не повідомляло про клінічно значущі результати і що вечірній прийом ліків не впливав на ранкові показники АТ. Дані 24-годинного моніторингування АТ показали дещо більше його зниження при вечірньому прийомі (на 1,71/1,38 мм рт.ст.), але мало ймовірно, що воно було клінічно значущим.

Нещодавно випробування CHOSA 2016 року та дослідження HARMONY 2018 року виявили, що вечірній і ранковий прийоми мали подібний

вплив на АТ [11, 12]. Hermida зазначає, що здебільшого в цих дослідженнях використовували лише офісне вимірювання АТ, а не добове моніторування (хоча в дослідженнях CHOSA та HARMONY дійсно оцінювали амбулаторний АТ). Він також зазначає, що в багатьох дослідженнях використовувалися невідповідно широкі часові вікна для прийому замість того, щоб індивідуалізувати вікно дози для циклу «сон — неспання» кожного пацієнта з метою більш точного відображення їх добового ритму. Він зазначає, що ці методологічні питання пояснюють, чому деякі випробування не показали чітку користь для вечірнього дозування.

Випробування Nugia проти проекту Nugia?

Звісно, основні дані, що підтверджують ідею прийому антигіпертензивних засобів перед сном, походять із даних дослідження Hermida, випробування з хронотерапії Nugia. У цьому проспективному дослідженні понад 19 000 пацієнтів з діагнозом «гіпертензія» використовували 48-годинний амбулаторний моніторинг АТ [13]. Пацієнти були розподілені на прийом призначених їм ліків від високого АТ перед сном або після пробудження, і спостереження тривало в середньому 6,3 року.

Опубліковані результати вражають. Прийом перед сном майже вдвічі зменшував ризик серцево-судинної смерті, інсульту, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, геморагічного інсульту та смертності від усіх причин порівняно з ранковим дозуванням.

Ці вражаючі знахідки були сприйняті скептично. Суперечки щодо випробування не вщухають навіть після того, як розслідування European Heart Journal дійшло висновку, що «не було знайдено жодних підстав для занепокоєння з етичної чи фактичної сторони», тоді як редактори визнали, що перевірка початкових даних дослідження виходить за рамки їх компетенції.

Одним із основних джерел суперечок є те, чи справді дослідження хронотерапії Nugia є рандомізованим дослідженням.

Критики зазначають, що в схемі дослідження використовується слово «призначений», а не «рандомізований». Важливо, що в розділі методів немає опису процесу рандомізації. Нещодавні публікації відомих експертів щодо гіпертензії вказують на невідповідності в описі дослідження протягом багатьох років [14, 15]. Експерти припускають, що дані могли бути взяті з одночасного спостережного дослідження.

Hermida припускає, що певна плутанина пов'язана з аналогічною назвою Nugia Project. Це багатоцентрова дослідницька мережа з кількома поточними проектами, серед яких є перспективна когорта хворих, подібна до популяції пацієнтів у

дослідженні Nugia Chronotherapy Trial. Але коментатори продовжують сумніватися щодо того, чи отримані дані з одного й того ж джерела. Hermida наполягає на тому, що Nugia Chronotherapy Trial та проект Nugia є різними явищами, хоча визнає, що давати їм таку ж назву ретроспективно було поганим вибором.

«Якщо ви запитаете мене зараз — я більше цього не робитиму. Але це було зроблено. І я визнаю, що це, ймовірно, була помилка в тій мірі, в якій це спонукало деяких людей робити хибні припущення щодо результатів дослідження», — заявив Hermida в інтерв'ю по скайпу.

Чи має хронотерапія фізіологічний сенс?

Серед тих, хто висловлює сумніви щодо результатів Nugia Chronotherapy Trial, — і Swapnil Hiremath, нефролог і професор Університету Оттави. Своє занепокоєння він висловив у контрредакційній статті, що висвітлювалась у тому ж самому випуску журналу Hypertension, що і стаття Hermida. Hiremath скептично ставиться до поняття хронотерапії, оскільки більшість сучасних антигіпертензивних препаратів мають дуже тривалий період напіввиведення.

При лікуванні препаратами короткої дії з минулого, такими як гідралазин або каптоприл, час прийому дози міг би вплинути на результат. Але сьогодні зазвичай використовуються ліки з тривалим періодом напіввиведення, зокрема амлодипін або периндоприл. «Ранковий або вечірній прийом навряд чи змінить що-небудь, враховуючи те, що ми знаємо про їх фармакокінетику», — стверджує він.

«Це не має фізіологічного сенсу, — висловлює свою думку про ідею хронотерапії Hiremath. — І коли він (дослідник) емпірично дивиться на дані, це все одно не має сенсу».

Окрім того, що він ставить під сумнів, чи було Nugia рандомізованим дослідженням, він вказує на кілька інших питань. Незважаючи на ранні та вражаючі переваги нічного дозування, дослідження не було припинено рано, як це зазвичай відбувалося після проміжного аналізу.

Редакція European Heart Journal вказала, що це сталося тому, що у протоколі дослідження не було офіційних правил припинення або правил Комітету з моніторингу даних та безпеки. Хоча редактори стверджували, що це «може не відповідати чинним стандартам, але немає жодних ознак припущення шахрайства».

Інше питання від Hiremath полягає в тому, що втрата пацієнтів при тривалому спостереженні становила лише 0,4 %, а погана прихильність — лише 3 %, що вкрай мало порівняно з іншими дослідженнями при гіпертензії. Наприклад, в дослідженні ALLHAT коефіцієнт втрати після спостереження та припинення прийому препарату становив 3 та

13 % відповідно [17]. Hermida стверджує, що були особливі елементи протоколу дослідження, зокрема те, що пацієнти тримали ліки біля ліжка та прив'язували момент прийому ліків до їх конкретних циклів сну — неспання, які й пояснюють високу прихильність.

Денне дозування — погано?

Найскладніше, з точки зору Huremath, зрозуміти, чому зміна часу прийому дози антигіпертензивних препаратів з ранку на вечір може призвести до такого значного зниження не тільки серцево-судинної смертності, а й смертності від усіх причин. Зниження смертності від усіх причин на 45 %, що спостерігалось у Hygia, є майже в 2,5 раза більшим, ніж у HOPE (на 16 %), незважаючи на те, що в дослідженні HOPE порівнювались раміприл із плацебо, а в дослідженні Hygia був активний контроль [4]. Ця невідповідність може навести на думку про те, що ранковий прийом дози антигіпертензивних препаратів є шкідливим порівняно з плацебо, і такий висновок, на думку Huremath, є неправдоподібним з точки зору біології.

Канадський нефролог не заперечує, що амбулаторне моніторування АТ допомагає ідентифікувати пацієнтів із гіпертензією білого халата або маскованою гіпертензією (він регулярно використовує його у своїй практиці). Він також не заперечує твердження Hermida про те, що ми можемо пропустити хворих на гіпертензію, якщо будемо покладатися лише на офісні вимірювання АТ. Його аргумент полягає в тому, що перехід від прийому антигіпертензивних засобів з ранку на вечір або навпаки навряд чи матиме такий значний ефект.

«Я намагався змінити терміни [прийому антигіпертензивних засобів. — *Прим. пер.*] і повторювати амбулаторне моніторування АТ, і в моїх руках це нічого не змінювало, — стверджує Huremath. — Якщо пацієнти є нон-діперами, то вони і залишаються нон-діперами».

«Наразі багато клініцистів, імовірно, мають тривалі сумніви щодо обґрунтованості та біологічної правдоподібності хронотерапії, — зазначає він. — Багато з нас пацієнтам, які приймають декілька препаратів, вже призначають антигіпертензивні засоби через певні проміжки часу, щоб уникнути епізодів гіпотензії. І я сподіваюся, що ми визнаємо перевагу того, що не приймаємо сечогінні засоби ввечері. Але чи є переваги в перенесення прийому ліків від високого АТ з ранку на вечір, залишається незрозумілим і недоведеним у свідомості багатьох».

Huremath з нетерпінням чекає результатів двох майбутніх клінічних досліджень: канадського випробування BedMed [18] та британського TIME [19]. Обидва перевіряють теорію хронотерапії, і якщо висновки будуть позитивними, то це забезпечить вирішальну незалежну перевірку резуль-

татів Hygia Chronotherapy Trial. Можливо, тоді ми зможемо назавжди завершити суперечки про нічні ліки від АТ.

Список літератури

1. Hay J. The significance of a raised blood pressure. *Br. Med. J.* 1931. 2(3683). 274.
2. Hermida R.C., Mojón A., Smolemsky M.H., Fernández J.R. Lowering Nighttime Blood Pressure With Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications: Controversies in Hypertension — Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2021. 78. 879-893.
3. Turgeon R.D., Althouse A.D., Cohen J.B. et al. Lowering Nighttime Blood Pressure With Bedtime Dosing of Antihypertensive Medications: Controversies in Hypertension — Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2021 Sep. 78(3). 871-878.
4. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000 Jan 20. 342(3). 145-53.
5. Hermida R.C., Mojón A., Hermida-Ayala R.G., Smolemsky M.H., Fernández J.R. Extent of asleep blood pressure reduction by hypertension medications is ingestion-time dependent: Systematic review and meta-analysis of published human trials. *Sleep Med. Rev.* 2021 Jan 23. 59. 101454.
6. Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M., Otero A. et al. Bedtime hypertension chronotherapy best reduces cardiovascular disease risk as corroborated by the Hygia Chronotherapy Trial. *Rebuttal to European Society of Hypertension officials. Chronobiol. Int.* 2020 May. 37(5). 771-780.
7. Roush G.C., Fapohunda J., Kostis J.B. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2014 Aug. 16(8). 561-8.
8. Liu L., Wang J.G., Gong L., Liu G., Staessen J.A. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. J. Hypertens.* 1998 Dec. 16(12 Pt 1). 1823-9.
9. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Lancet.* 1997 Sep 13. 350(9080). 757-64.
10. Zhao P., Xu P., Wan C., Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 Oct 5. (10). CD004184.
11. Serinel Y., Yee B.J., Grunstein R.R., Wong K.H., Cistulli P.A., Arima H., Phillips C.L. Chronotherapy for hypertension in obstructive sleep apnoea (CHOSA): a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Thorax*. 2017 Jun. 72(6). 550-558.
12. Poulter N.R., Savopoulos C., Anjum A. et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2018 Oct. 72(4). 870-873.
13. Hermida R.C., Crespo J.J., Domínguez-Sardiña M. et al., for the Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treat-

ment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*. 2020 Dec 21. 41(48). 4565-4576.

14. Kreutz R., Kjeldsen S.E., Burnier M., Narkiewicz K., Oparil S., Mancia G. Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HYGIA project. *Blood Press*. 2020 Jun. 29(3). 135-136.

15. Brunström M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Gjesdal K., Narkiewicz K., Burnier M., Oparil S., Mancia G. Missing Verification of Source Data in Hypertension Research: The HYGIA PROJECT in Perspective. *Hypertension*. 2021 Aug. 78(2). 555-558.

16. Hermida R.C., Crespo J.J., Otero A. et al., for the Hygia Project Investigators. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *European Heart Journal*. 2018 Dec 14. 39(47). 4159-4171.

17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002 Dec 18. 288(23). 2981-97.

18. The Effect of Antihypertensive Medication Timing on Morbidity and Mortality.

19. Rogers A., Morrison I., Rorie D.A., Mackenzie I.S., MacDonald T.M. Protocol for assessment of sleep quality and duration in the Treatment In Morning versus Evening (TIME) study: a randomised controlled trial using online patient-reported outcome measures. *BMJ Open*. 2018 Jun 7. 8(6). e021890.

Переклад Ю. Сіренка ■

Piani F., Borghi C.

University of Bologna, IRCCS S. Orsola, Bologna, Italy

Підвищення вмісту сечової кислоти як фактор ризику

Резюме. Гіперурикемія часто недооцінюється як важливий фактор серцево-судинних захворювань. Однак в останні роки кілька досліджень продемонстрували центральну роль сечової кислоти (СК) при гіпертензії, метаболічному синдромі, серцевій недостатності, ішемічній хворобі серця, цукровому діабеті, хронічній хворобі нирок і серцево-судинній смертності в цілому. Було запропоновано декілька механізмів для пояснення ролі СК у серцево-судинних захворюваннях, включаючи окислювальний стрес, опосередкований СК, системне запалення, ендотеліальну дисфункцію та активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон». Більшість європейських та міжнародних рекомендацій радять лікувати симптомну гіперурикемію з цільовим рівнем $СК \leq 6 \text{ мг/дл}$ у сироватці крові. Гостро дискутується питання, чи треба лікувати безсимптомну гіперурикемію.

Вступ

Сечова кислота (СК) є кінцевим продуктом ендегенного й екзогенного пуринового мононуклеотидного катаболізму, каталізованого ферментом ксантиноксидоредуктази (КОР). КОР має дві ізоформи — ксантиндегідрогеназу (КДГ) та ксантиноксидазу (КО) [1]. Дві третини сечової кислоти, що міститься у сироватці крові (ССК) [2], виводяться нирками, одна третина — тонкою кишкою. В основі теорії дистанційного зондування та передачі сигналів лежить гіпотеза, що вміст ССК регулюється синергічною взаємодією між мікробіомом кишечника, нирковими транспортерами уратів і кишковими транспортерами уратів [3]. Однак механізми, що беруть участь у регуляції внутрішньоклітинного рівня СК, до кінця не з'ясовані [4].

Гіперурикемія визначається як $ССК \geq 6,0 \text{ мг/дл}$ у жінок та $\geq 7,0 \text{ мг/дл}$ у чоловіків [5]. З моменту відкриття гіперурикемії як причини подагри в ХІХ столітті кілька епідеміологічних і генетичних досліджень продемонстрували зв'язок між високим рівнем ССК і частотою розвитку деяких серцево-судинних захворювань та факторів ризику [6]. Лікування гіперурикемії рекомендується для всіх симптомних пацієнтів, а саме для осіб з подагрою, тофусами, уратовим нефролітазом або тяжкими супутніми захворюваннями [5]. Мета тривалого лікування — рівень ССК $6,0 \text{ мг/дл}$. Деякі дослідження демонструють, що осіб з безсимптомною гіперурикемією слід лікувати лише у випадку, якщо їх 10-літній розрахунковий ризик серцево-судинних захворювань є високим або дуже високим або якщо вони мають дуже високий рівень ССК ($> 8 \text{ мг/дл}$). Однак поточні міжнародні рекомендації та консенсусні документи рекомендують ні в якому разі не лікувати безсимптомну гіперурикемію [5].

Таким чином, тривають дискусії щодо користі лікування безсимптомної гіперурикемії. Однак клінічно «мовчазні» суглобові відкладення СК були виявлені майже у третини осіб з безсимптомною гіперурикемією [7]. Крім того, було виявлено, що безсимптомна гіперурикемія є незалежним фактором ризику для певних серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця [7]. Сприятливий вплив терапії, спрямованої на зниження рівня уратів, зменшення ризику серцево-судинних захворювань, ще належить повністю з'ясувати у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Причини гіперурикемії

Поширеність гіперурикемії зростає в усьому світі, причому країни з високим рівнем доходу страждають більше. Гіперурикемія може виникнути при надмірній продукції або, частіше, при зменшенні екскреції СК [8]. Деградація пуринів, наприклад під час розщеплення АТФ, ДНК та РНК, може збільшити рівень ССК. Відомо, що дієти з високим вмістом пурину (наприклад, м'ясо, морепродукти) або добавки, багаті фруктозою, алкоголем і натрієм, підвищують рівень ССК [1, 9]. Підвищена активність альдозоредуктази та КО, наприклад під час дегідратації та ішемії, призводить до зростання ССК та внутрішньоклітинного вмісту СК [1, 10]. Дефекти інших ферментів пуринового обміну (наприклад, аденозин-монофосфатдезамінази) також можуть бути причиною збільшення рівня ССК [1, 11]. Крім того, гіперурикемія може бути наслідком посиленої реабсорбції в проксимальних ниркових каналцях або при зменшенні секреції СК — стан, який може бути викликаний гіпотиреозом, метаболічним ацидозом або лікуванням деякими препаратами (наприклад, бета-адреноблокаторами) [10].

Порушення функції нирок може бути причиною накопичення ССК, хоча деякі дослідження показали, що гіперурикемія може передувати розвитку пошкодження нирок [11, 12]. Нарешті, мікробіом кишечника та множинні транспортні білки нирок і кишечника можуть відігравати роль у розвитку гіперурикемії [3].

Гіперурикемія та серцево-судинні захворювання

Взаємозв'язок між СК та серцево-судинною захворюваністю був продемонстрований для кількох станів і навіть для рівнів СК у межах від нормального до високого діапазону (від 5,2 до 6 мг/дл) [6]. Було показано, що гіперурикемія передбачає розвиток гіпертензії, метаболічного синдрому, хронічної хвороби нирок та діабету 2-го типу [7, 10]. Крім того, кілька досліджень продемонстрували, що терапія, спрямована на зниження рівня ССК, може знизити рівень артеріального тиску і резистентність до інсуліну та чинити нефропротекторні ефекти [7, 10].

Гіперурикемія збільшувала ризик розвитку серцевої недостатності і була пов'язана з гіршим прогнозом за даними метааналізу 32 досліджень [13]. Крім того, інше дослідження показало зв'язок між гіперурикемією та поширеністю фібриляції передсердь [14]. Менделівське рандомізоване дослідження, проведене М.Е. Kleber та співавт., продемонструвало, що кожному генетично передбаченому збільшенню ССК на 1 мг/дл відповідає коефіцієнт ризику (КР) 1,77 та 2,41 для серцево-судинної смерті та раптової серцевої смерті відповідно [15]. Гіперурикемія також асоціюється з розвитком ускладнень ішемічної хвороби серця, залишаючись незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця [7].

Італійське багатоцентрове дослідження URRAN (Uric Acid Right for Heart Health — «Правило сечової кислоти для здоров'я серця») нещодавно продемонструвало, що в когорті з понад 20 000 амбулаторних пацієнтів вміст ССК асоціювався з загальною смертністю та смертністю від серцево-судинних захворювань із оптимальною точкою відсічення рівня ССК для смертності від серцево-судинних захворювань 5,6 мг/дл [2]. Хоча причинно-наслідковий зв'язок між СК та серцево-судинною захворюваністю залишається частково недоведеним, було запропоновано кілька механізмів, що пояснюють, як гіперурикемія може відігравати роль у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань. Деякі механізми, такі як ендотеліальна дисфункція, спричинена СК, оксидативний стрес та системне запалення, є спільними з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань [7, 10].

Таким чином, гіперурикемія може збільшувати ризик серцево-судинних захворювань, синергічно діючи на ті ж патофізіологічні механізми інших факторів ризику, що і гіпертензія та діабет, зрештою індукуючи ендотеліальну дисфункцію та атеросклероз. Ми вважаємо, що серцево-судинний ризик —

це складне явище, яке слід оцінювати за допомогою цілісного підходу, що однаково розглядає всі фактори ризику як частини одного процесу [6, 10].

Коли і як лікувати гіперурикемію

Як міжнародні, так і європейські рекомендації щодо лікування гіперурикемії рекомендують алопуринол як препарат першої лінії з початковою рекомендованою дозою від 50 до 200 мг з титруванням до 300–600 мг на день [5]. Препарат другої лінії — інший інгібітор КО фебуксостат. Обидва препарати інгібують активність КО, зменшуючи продукцію СК із ксантину, який, у свою чергу, продукується пуриновим катаболізмом [5]. Проте непуриновий інгібітор КО фебуксостат виявився небезпечним у пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних захворювань [9].

Алопуринол є безпечним і добре переноситься, хоча можуть виникати серйозні реакції гіперчутливості, особливо в населення Азії, що має алель гена HLA B58 [12, 16]. Було показано, що алопуринол знижує ризик серцево-судинних захворювань та покращує результати серцево-судинних ускладнень не тільки завдяки його гіпоурикемічному ефекту, але й пригнічуючи продукцію активних форм кисню та зменшуючи ступінь ендотеліальної дисфункції [7]. Фактично високі рівні КО здатні викликати окислювальний стрес, системне запалення та ендотеліальну дисфункцію [9]. Як уже зазначалося, алопуринол також знижує артеріальний тиск та інсулінорезистентність. Пацієнтам, які не досягають мети лікування (ССК < 6 мг/дл) при застосуванні алопуринолу або не переносять лікування інгібіторами КО, можуть бути призначені інші гіпоурикемічні препарати.

Урикозуричні засоби діють на транспортери проксимальних каналців нирок, зменшуючи реабсорбцію СК. Лесінурад є пероральним селективним інгібітором транспортерів уратів URAT1 та OAT, пробенецид і бензбромарон лише інгібують URAT1 [9, 16]. Пробенецид не можна призначати, якщо є хронічні захворювання нирок або захворювання крові, тоді як бензбромарон викликає гепатотоксичність [16]. Вміст ССК також можна знизити за допомогою рекомбінантних уриказ, таких як пеглотиказа та расбуриказа, що метаболізують сечову кислоту до алантоїну. Ці препарати вводяться парентерально і добре переносяться, хоча в деяких осіб можуть розвиватися анафілактичні реакції та антитіла проти цих засобів, що обмежує їх ефективність [12, 17].

У нещодавньому метааналізі було показано, що препарати, які знижують рівень СК, зменшують частоту серйозних побічних серцево-судинних подій, значно знижуючи смертність від усіх причин [18]. Однак необхідні подальші рандомізовані контрольовані дослідження, щоб остаточно відповісти на питання про те, чи матиме зниження рівня ССК сприятливий вплив на частоту розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень у загальній популяції та в когортах із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань.

Висновки

Гіперурикемія часто є недостатньо визнаним фактором ризику серцево-судинних захворювань. В експериментальних моделях було показано, що СК індукує ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, системне та місцеве запалення. З іншого боку, епідеміологічні та генетичні дослідження показали значні зв'язки між гіперурикемією та деякими серцево-судинними захворюваннями, такими як гіпертензія, метаболічний синдром, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, діабет і хронічна хвороба нирок. Кілька досліджень продемонстрували явну користь терапії, що знижує вміст ССК, для прогнозу серцево-судинних захворювань.

Рекомендується лікувати симптомну гіперурикемію з цільовим рівнем СК у сироватці крові ≤ 6 мг/дл. Однак рівень доказів недостатній для того, щоб рекомендувати лікування безсимптомних осіб без значних супутніх захворювань. Необхідно провести подальші рандомізовані контрольовані дослідження для кращого з'ясування ролі СК як незалежного фактора ризику серцево-судинних захворювань та оцінки сприятливого впливу терапії, що знижує рівень СК, на прогноз серцево-судинних захворювань.

Список літератури

1. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Ann. Rev. Physiol.* 2015. 77. 323-45.
2. Maloberti A., Giannattasio C., Bombelli M. et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular Outcomes: The Experience of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Project. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2020. 27. 121-8.
3. Nigam S.K., Bhatnagar V. The systems biology of uric acid transporters: the role of remote sensing and signaling. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019. 27. 305-13.
4. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G., Shafiu M., Sundaram S., Le M., Ishimoto T., Sautin Y.Y., Lanaspa M.A. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013. 62. 3307-15.
5. Li Q., Li X., Wang J., Liu H. et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open.* 2019. 9. e026677.
6. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2008. 359. 1811-21.
7. Yip K., Cohen R.E., Pillinger M.H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020. 32. 71-9.
8. Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am. J. Transl. Res.* 2020. 12. 3167-81.
9. Borghi C., Tykarski A., Widecka K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol. J.* 2018. 25. 545-63.
10. Piani F., Cicero A.F.G., Borghi C. Uric Acid and Hypertension: Prognostic Role and Guide for Treatment. *J. Clin. Med.* 2021. 10. 448.
11. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Molace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int. J. Cardiol.* 2016. 213. 8-14.
12. Piani F., Sasai F., Bjornstad P. et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. [Article in English, Portuguese]. *J. Bras. Nefrol.* 2021 Mar 5. S0101-28002021005026301. [Epub ahead of print].
13. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H., Jing X., Chen J., Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 15-24.
14. Mantovani A., Rigolon R., Pichiri I., Pernigo M., Bergamini C., Zoppini G., Bonora E., Targher G. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *J. Endocrinol. Invest.* 2016. 39. 159-67.
15. Kleber M.E., Delgado G., Grammer T.B., Silbernagel G., Huang J., Krämer B.K., Ritz E., März W. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 26. 2831-8.
16. Bove M., Cicero A.F., Veronesi M., Borghi C. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2017. 13. 23-8.
17. Sherman M.R., Saifer M.G., Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2008. 60. 59-68.
18. Ying H., Yuan H., Tang X., Guo W., Jiang R., Jiang C. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. 8. 641062.

Оригінал статті надруковано в
E-Journal-of-Cardiology-Practice
від 18 серпня 2021 року, вип. 20, № 11

Переклад Ю. Сіренка ■

F. Piani, C. Borghi
University of Bologna, IRCCS S.Orsola, Bologna, Italy

Elevated uric acid as a risk factor

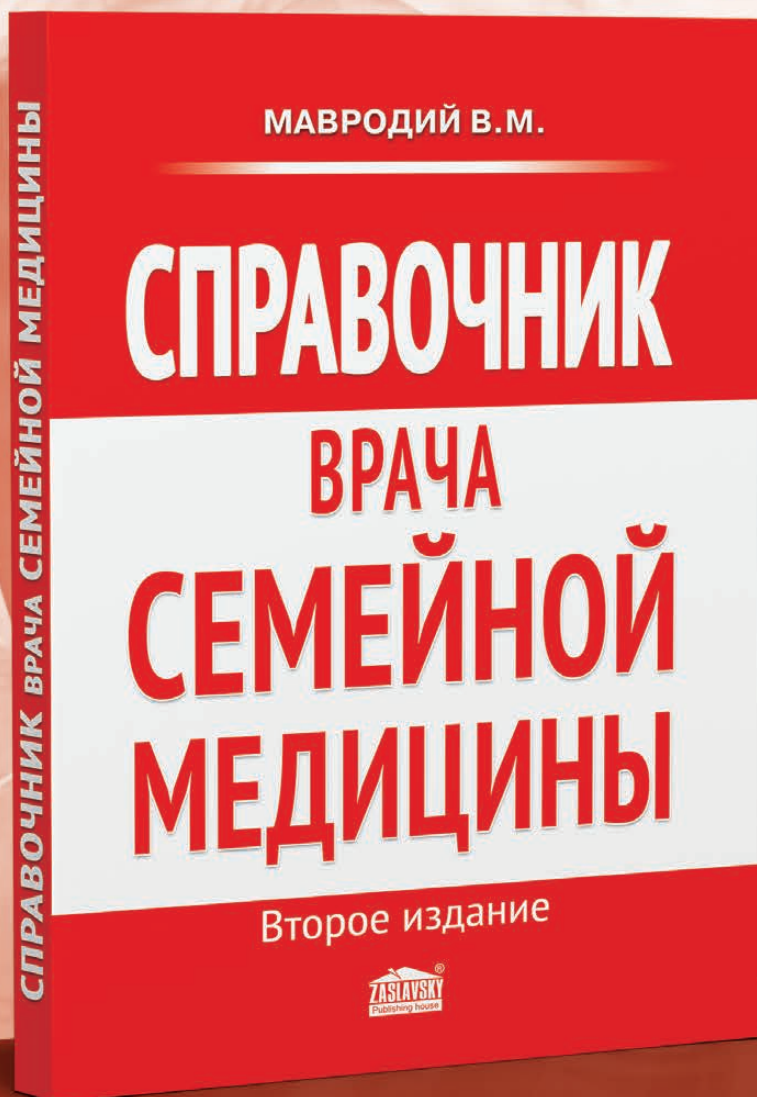
Abstract. Hyperuricaemia is often under-recognised as an important cardiovascular risk factor. However, in recent years several studies have shown a central role for uric acid (UA) in hypertension, metabolic syndrome, heart failure, coronary artery disease, diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular mortality in general. Several mechanisms have been proposed to explain the role of UA

in cardiovascular diseases, including UA-mediated oxidative stress, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and renin-angiotensin-aldosterone system activation. Most European and international guidelines recommend treating symptomatic hyperuricaemia with a target level of serum UA ≤ 6 mg/dL. Whether to treat asymptomatic hyperuricaemia remains hotly debated.

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

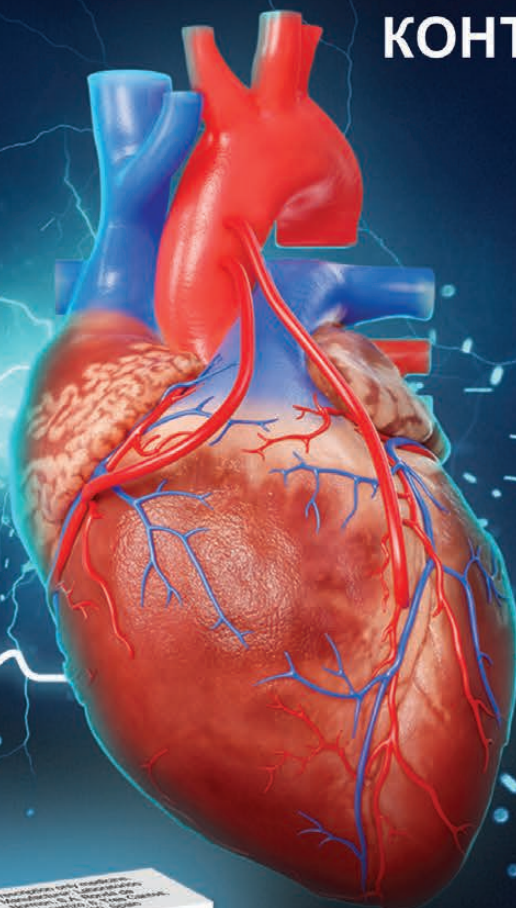
БУКВАМЕД
медичинская литература

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

ТА СТАБІЛЬНИЙ

КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

Склад: діюча речовина: flecainide acetate, 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїніди. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування зі розривом для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. За значними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** – АВ-вузлова стійка тахікардія, аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування). – Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життя пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії. – Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безумовної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** – Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. – Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією. – Кардіогенний шок. – Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників. – Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня. – Застосування у комбінації з протипаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів). – Синдром Бругада. – Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді нижки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів. – Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як дитиллопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторієс Нормон, С.А. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення НРУА/17741/01/01. UA-LICS-IMI-042021-015

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



Бездітко Н.В.

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Харківський національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ліксарит — клініко-фармацевтичні аспекти ефективності й безпеки генеричного препарату флекаїніду ацетату

Резюме. У статті розкривається тема використання антиаритмічного препарату флекаїніду. Наведені результати порівняння біоеквівалентності генеричного препарату флекаїніду ацетату Ліксарит (флекаїніду ацетат, таблетки по 100 мг, Laboratorios Normon SA, Іспанія) і референтного препарату флекаїніду ацетату Апокард® (Health Care Ltd, Велика Британія, таблетки по 100 мг).

Ключові слова: аритмія; лікування; флекаїніду ацетат; фібриляція передсердь; флекаїнід

Порушення ритму серця — одна з найбільш актуальних і складних проблем сучасної кардіології. Аритмії часто зустрічаються як у хворих із серцево-судинними захворюваннями, так і серед здорових осіб, нерідко спричиняючи смерть та інвалідизацію [1–4]. Останніми роками для лікування суправентрикулярних аритмій, особливо фібриляції передсердь (ФП), значного поширення набула транскатетерна абляція, однак важливу роль у лікуванні пацієнтів, як і раніше, відіграють антиаритмічні препарати (ААП) [1, 5, 6]. ААП — група лікарських засобів, що мають здатність впливати на систему електропровідності серця й підтримувати синусовий ритм. Залежно від особливостей впливу на електрофізіологічні властивості кардіоміоцитів існуючі ААП поділяються на кілька груп (класифікація Vaughan-Williams). ААП групи ІС порівняно з іншими більш швидко, ефективно й безпечно купірують ФП, що розвинулася недавно, при невідкладному веденні [7]. У цю групу входять флекаїнід, пропafenон, енкаїнід, морицизин. Два останніх препарати використовуються рідко. Пропafenон на відміну від флекаїніду має β -блокуючі властивості, тому не поєднується з β -блокаторами.

Флекаїнід був синтезований у 1972 р., а в 1984 р. був схвалений FDA для клінічного засто-

сування. Останнім часом частота використання флекаїніду в розвинених країнах підвищується [8–10], що пов'язано з інтенсивним вивченням його фармакологічних властивостей, доказами високої ефективності й безпеки. Так, за останні п'ять років флекаїніду було присвячено майже 2000 публікацій у рецензованих виданнях, з них 99 метааналізів і систематичних оглядів тільки за минулий рік.

Флекаїнід здатний вибірково блокувати швидкі натрієві канали, що уповільнює проведення електричного імпульсу, особливо в клітинах провідних шляхів Гіса — Пуркінє і кардіоміоцитах шлуночків серця. Крім цього, флекаїнід пригнічує відкривання калієвих каналів, затримуючи вихід іонів калію. У цілому флекаїнід збільшує тривалість потенціалу дії і ефективний рефрактерний період у кардіоміоцитах шлуночків і передсердь. Препарат також блокує ріанодинові рецептори, зменшуючи спонтанне вивільнення іонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму і справляючи таким чином аритмогенну дію [11, 12]. Ця здатність флекаїніду дозволяє використовувати його в лікуванні катехоламінергічних поліморфних вентрикулярних тахікардій, уроджених аритмій, що розвиваються внаслідок мутації ріанодинових рецепторів

кардіоміоцитів і пов'язані з високим ризиком раптової серцевої смерті [13].

Флекаїнід характеризується сприятливою фармакокінетикою: при пероральному застосуванні швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, має високу біодоступність, практично не взаємодіє з їжею і антацидами, не підлягає активному метаболічному перетворенню першого проходження, досить швидко досягає необхідної терапевтичної концентрації (1–3 год), виводиться з організму переважно із сечею, близько 30 % отриманої дози виводиться у вигляді незміненої речовини, решта — у вигляді метаболітів, період напіввиведення становить близько 20 годин.

Ефективність флекаїніду у відновленні синусового ритму при ФП, що розвинулася недавно, переконливо доведена в серії клінічних досліджень (Donovan K.D. et al., 1992, 1995; Capucci A. et al., 1992; Boriani G. et al., 1998; Martinez-Marcos F.J. et al., 2000). За даними останнього мета-аналізу, що узагальнив дані 22 випробувань (2320 пацієнтів), при кардіоверсії ФП, що розвинулася недавно, флекаїнід може перевершувати пропafenон [14].

Сучасні рекомендації Європейського товариства кардіологів і Національне керівництво з кардіології чітко визначають місце флекаїніду в лікуванні аритмій. Це передусім медикаментозна кардіоверсія при пароксизмі фібриляції передсердь за відсутності вираженої структурної патології серця [15–17]. Існує можливість застосування як внутрішньовенної форми флекаїніду, так і пероральної, у тому числі як засобу реалізації стратегії «таблетка в кишені» для переривання пароксизму в тих випадках, коли раніше застосовували пропafenон. На думку низки провідних експертів, для стратегії «таблетка в кишені» на сьогодні флекаїнід є препаратом вибору [15, 18]. Рекомендована разова доза флекаїніду для відновлення синусового ритму становить 200–300 мг. За необхідності дозу можна збільшити до 400 мг на добу. Для безпечної фармакотерапії перед початком застосування флекаїніду слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу і/або порушення фракції викиду лівого шлуночка.

Результати останніх досліджень підтверджують високу ефективність і безпеку застосування флекаїніду при лікуванні аритмій плода [19]. З плином часу з'являються нові показання до застосування цього ААП [10, 11].

З 2016 р. флекаїніду ацетат з'явився в Україні, що розширило можливості вітчизняних аритмологів у лікуванні тахіаритмій. Сьогодні на українському фармацевтичному ринку цей антиаритмічний засіб представляють декілька виробників, що ставить перед лікарем проблему вибору оптимального препарату. І економічні

аспекти фармакотерапії мають не менше значення, ніж клінічні, а для значної частини пацієнтів є ключовим фактором прихильності до лікування [20]. З урахуванням цього факту препаратом вибору серед аналогів, що містять ту саму діючу речовину, повинен бути якісний генерик, що не поступається оригінальному препарату за клінічною ефективністю і безпекою, але більш доступний. Строго доведеним науковим підтвердженням відповідності генеричного препарату оригінальному є результати дослідження біоеквівалентності. Теоретичним обґрунтуванням цього методу є положення, що вираженість фармакологічного ефекту лікарського засобу для системного застосування пропорційна його концентрації в плазмі крові.

Ліксарит — генеричний препарат флекаїніду ацетату, що виробляється в Іспанії компанією Laboratorios Normon S.A. На фармацевтичному ринку України препарат Ліксарит представляє ТОВ «Асіно Україна». Для отримання об'єктивної інформації про клінічну ефективність і безпеку, порівнянність з референтним препаратом проаналізовані результати дослідження біоеквівалентності Ліксариту (флекаїніду ацетат, таблетки по 100 мг, Laboratorios Normon SA, Іспанія) і референтного препарату флекаїніду ацетату — Апокард® (Health Care Ltd, Велика Британія, таблетки по 100 мг) [21].

Відкрите порівняльне двохетапне рандомізоване перехресне дослідження з двома періодами введення одноразової дози кожного порівнюваного препарату було проведено в повній відповідності до затвердженого протоколу, з дотриманням принципів належної клінічної практики (GCP), Належної лабораторної практики (GLP) і регламентуючих документів Європейської спільноти, Всесвітньої організації охорони здоров'я [22, 23]. Міжнародний код протоколу дослідження N-FLE-13-189.

Клінічна частина дослідження за участю 35 здорових добровольців була проведена у відділі аналітики, фармакокінетики й клінічних досліджень науково-дослідного інституту при університетській лікарні La Princesa, що входить у структуру Мадридського університету (Мадрид, Іспанія). Дана наукова установа займається дослідженнями з фармакокінетики й біоеквівалентності лікарських засобів з 2009 р. і за минулий час накопичила достатній досвід з їх проведення.

Біоаналітична частина дослідження біоеквівалентності виконана в лабораторії Anapharm Europe (Барселона, Іспанія) — контрактній дослідницькій організації (CRO), що сертифікована за GLP, відповідає вимогам GCP, має понад 30-річний досвід роботи в галузі доклінічних і клінічних випробувань I–IV фази, а також біоеквівалентності. Для визначення концентрації

Таблиця 1. Фармакокінетичні параметри досліджуваних препаратів (середнє значення)

Препарат	$C_{\max}$, нг/мл	$T_{\max}$, год	AUC_{0-t} , нг • год/мл	$AUC_{0-\infty}$, нг • год/мл	$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$, %
Ліксарит	177,75	2,33	3081,27	3141,38	98,08
Апокард®	167,56	2,67	3078,54	3140,29	98,03

Таблиця 2. Параметри біоеквівалентності генеричного (Ліксарит) і референтного (Апокард®) препаратів флекаїніду ацетату

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне співвідношення Ліксарит/Апокард® (%)	Довірчі інтервали (%)
AUC_{0-t}	99,25	95,19–103,48
$C_{\max}$	105,74	100,89–110,84

флекаїніду ацетату використовувалася валідована методика високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-селективним детектуванням, що відповідає міжнародним вимогам у галузі досліджень біоеквівалентності лікарських засобів [24].

Для оцінки біоеквівалентності використовувався метод, заснований на 90% довірчому інтервалі для відношення середніх значень наступних фармакокінетичних параметрів для тестованого й референтного лікарського засобу: $C_{\max}$ — величина максимальної концентрації, AUC_{0-t} — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до останнього моменту відбору крові), $AUC_{0-\infty}$ — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до нескінченності) і $t_{\max}$ — час встановлення максимальної концентрації. Препарати вважають біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відношень логарифмічно перетворених значень AUC_{0-t} і $C_{\max}$, знаходиться в межах 0,80–1,25 (80–125 %) [22, 23].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено у відділі клінічних досліджень НДІ при університетській лікарні La Princesa (Мадрид, Іспанія).

Додатково в дослідженні оцінювалася переносимість кожного з порівнюваних препаратів при одноразовому пероральному введенні здоровим добровольцям у дозі 100 мг. Для оцінки переносимості проведено аналіз побічних реакцій, результатів фізикального огляду й лабораторно-інструментального обстеження.

Для кожного з 35 добровольців були розраховані індивідуальні фармакокінетичні параметри, необхідні для оцінки біоеквівалентності порівнюваних препаратів: $C_{\max}$ — величина максимальної концентрації, AUC_{0-t} — площа під фармакокінетичною кривою «концентрація — час» (від нуля до останнього моменту відбору крові — 48 год), $AUC_{0-\infty}$ — площа під фармакокінетичною кривою

«концентрація — час» (від нуля до нескінченності) і $t_{\max}$ — час встановлення максимальної концентрації. Отримані в результаті проведеного дослідження основні фармакокінетичні параметри порівнюваних препаратів подані в табл. 1.

Геометричні середні для $C_{\max}$ і AUC_{0-t} тестового генеричного (Ліксарит) і референтного (Апокард®) препаратів відрізнялися не більше ніж на 6 %. Розраховані межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів порівнюваних препаратів подані в табл. 2. Як видно з даних таблиці, вони знаходяться в межах допустимих значень — 80–125 % [22, 23], що дозволяє зробити висновок про біоеквівалентність порівнюваних препаратів.

Аналіз результатів обстеження 35 здорових добровольців під час проведення даного дослідження свідчив про порівнянну переносимість одноразового застосування порівнюваних препаратів. Побічних реакцій не було зафіксовано в жодному дослідженні.

Висновки

1. Розраховані межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів $C_{\max}$ і AUC_{0-t} для препаратів флекаїніду ацетату Ліксарит і Апокард® (таблетки по 100 мг) становили 100,89–110,84 % і 95,19–103,48 % відповідно, що відповідає критеріям біоеквівалентності й дозволяє вважати біоеквівалентність даних препаратів встановленою. З точки зору доказової медицини біоеквівалентні препарати є взаємозамінними.

2. Аналіз результатів обстеження здорових добровольців під час проведення дослідження свідчить про порівнянну й достатню безпеку одноразового застосування препаратів флекаїніду ацетату Ліксарит і Апокард® (таблетки по 100 мг).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Сичов О.С., Романова О.М. Порушення серцевого ритму: коли потрібен антиаритмік та який саме? Здоров'я України. Кардіологія. Спец. випуск. 06.2020. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Cardio_6_2020/Cardio_6_2020_st7.pdf
2. Gorenek B., Blomstrom Lundqvist C., Brugada Terradellas J. et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014. 16. 1655–73.
3. Hwang J.K., Park S.J., On Y.K. et al. Clinical characteristics and features of frequent idiopathic ventricular premature complexes in the Korean population. *Korean Circ. J.* 2015. 45(5). 391–7. 7.
4. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г. Распространенность и клиническое значение нарушенного ритма сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. 13(3). 403–408. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408>.
5. Жарінов О.Й. Флекаїніди в Україні: перспективи застосування для лікування передсердних і шлуночкових аритмій. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія: тематичний номер. 2017. № 3 (52). https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2017/Cardio_5_2017/Cardio_5_2017_str_25.pdf.
6. Burashnikov A. Investigational Anti-Atrial Fibrillation Pharmacology and Mechanisms by Which Antiarrhythmics Terminate the Arrhythmia: Where Are We in 2020? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020 Nov. 76(5). 492–505. doi: 10.1097/FJC.0000000000000892. PMID: 33165131; PMCID: PMC7641178.
7. Bonora A., Turcato G., Franchi E., Taioli G., Dilda A., Zerman G., Maccagnani A., Pistorelli C., Olivieri O. Efficacy and safety in pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a propensity score matching to compare amiodarone vs class IC antiarrhythmic drugs. *Intern. Emerg. Med.* 2017 Sep. 12(6). 853–859. doi: 10.1007/s11739-016-1497-4. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27384766.
8. Hayward C., Patel H.C., Patel K., Di Mario C., Lyon A.R., Ahsan S.Y., Rowland E. The evolving landscape of oral anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation in England: 1998–2014. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016 Apr. 2(2). 90–4. doi: 10.1093/ehjcvp/ptv048. Epub 2015 Nov 26. PMID: 27418969; PMCID: PMC4853827.
9. Khan I., Patel H.C., Nanayakkara S., Raju H., Voskoboinik A., Mariani J.A. Trends in outpatient anti-arrhythmic prescriptions for atrial fibrillation and left atrial ablation in Australia: 1997–2016. *Intern. Med. J.* 2018 Apr. 48(4). 427–432. doi: 10.1111/imj.13706. PMID: 29205742.
10. Kraft M., Büscher A., Wiedmann F., L'hoste Y., Haefeli W.E., Frey N., Katus H.A., Schmidt C. Current Drug Treatment Strategies for Atrial Fibrillation and TASK-1 Inhibition as an Emerging Novel Therapy Option. *Front. Pharmacol.* 2021 Mar 4. 12. 638445. doi: 10.3389/fphar.2021.638445. PMID: 33897427; PMCID: PMC8058608.
11. Lavalley C., Magnocavallo M., Straito M., Santini L., Forleo G.B., Grimaldi M., Badagliacca R., Lanata L., Ricci R.P. Flecainide How and When: A Practical Guide in Supraventricular Arrhythmias. *J. Clin. Med.* 2021. 10. 1456. <https://doi.org/10.3390/jcm10071456>.
12. Andrikopoulos G.K., Pastromas S., Tzeis S. Flecainide: Current status and perspectives in arrhythmia management. *World J. Cardiol.* 2015 Feb 26. 7(2). 76–85. doi: 10.4330/wjc.v7.i2.76. PMID: 25717355; PMCID: PMC4325304.
13. Liu N., Denegri M., Ruan Y., Avelino-Cruz J.E., Perissi A., Negri S., Napolitano C., Coetzee W.A., Boyden P.A., Priori S.G. Short communication: flecainide exerts an antiarrhythmic effect in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia by increasing the threshold for triggered activity. *Circ. Res.* 2011 Jul 22. 109(3). 291–5. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247338. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21680895.
14. Ibrahim O.A., Belley-Côté E.P., Um K.J., Baranchuk A., Benz A.P., Dalmia S., Wang C.N., Alhazzani W., Conen D., Dervieux P.J., Whitlock R.P., Healey J.S., McIntyre W.F. Single-dose oral anti-arrhythmic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace*. 2021 Mar 16. euab014. doi: 10.1093/europace/euab014. Epub ahead of print. PMID: 33723602.
15. Varma N., Cygankiewicz I., Turakhia M., Heidbuchel H., Hu Y., Chen L.Y., Couderc J.P., Cronin E.M., Estep J.D., Grieten L., Lane D.A., Mehra R., Page A., Passman R., Piccini J., Piotrowicz E., Piotrowicz R., Platonov P.G., Ribeiro A.L., Rich R.E., Russo A.M., Slotwiner D., Steinberg J.S., Svennberg E. 2021 ISHNE/HRSA/EAHA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *J. Arrhythm.* 2021 Jan 29. 37(2). 271–319. doi: 10.1002/joa3.12461. PMID: 33850572; PMCID: PMC8022003.
16. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2020. 41. 1–125. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Muzzey M., Tellor K.B., Ramaswamy K., Schwarze M., Armbruster A.L. Flecainide is well-tolerated and effective in patient with atrial fibrillation at 12 months: a retrospective study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2020 Jan–Dec. 14. 1753944720926824. doi: 10.1177/1753944720926824. PMID: 32633682; PMCID: PMC7343357.
18. Andrade J.G., MacGillivray J., Macle L., Yao R.J.R., Bennett M., Fordyce C.B., Hawkins N., Krahn A., Jue J., Ramathanathan K., Tsang T., Gin K., Deyell M.W. Clinical effectiveness of a systematic “pill-in-the-pocket” approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2018 Jan. 15(1). 9–16. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002. PMID: 29304952.
19. Alsaied T., Baskar S., Fares M., Alahdab F., Czosek R.J., Murad M.H., Prokop L.J., Divanovic A.A. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2017 Dec 15. 6(12). e007164. doi: 10.1161/JAHA.117.007164. PMID: 29246961; PMCID: PMC5779032.
20. Eberly L.A., Garg L., Yang L., Markman T.M., Nathan A.S., Eneanya N.D., Dixit S., Marchlinski F.E.,

Groeneveld P.W., Frankel D.S. Racial/Ethnic and Socioeconomic Disparities in Management of Incident Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1. 4(2). e210247. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0247. PMID: 33635328; PMCID: PMC7910819.

21. Звіт про біоеквівалентність, код протоколу дослідження N-FLE-13-189.

22. Законодавство України про доклінічні та клінічні випробування. <https://www.dec.gov.ua/materials/zakonodavstvo-ukrayini-pro-doklinichni-ta-klinichni-viprobuvannya/>

23. WHO Guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex09.pdf.

24. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation. US Department of Health and Human Services, FDA, CDER; 2018. 44 p.

Отримано/Received 10.07.2021

Рецензовано/Revised 21.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2021 ■

N.V. Bezditko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Lixarit — clinical and pharmaceutical aspects of efficacy and safety of flecainide acetate generic drug

Abstract. The article considers the use of flecainide, an antiarrhythmic agent. The results of comparing the bioequivalence of Lixarit, flecainide acetate generic drug (flecainide acetate, 100 mg tablets, Laboratorios Normon SA, Spain), and Apocard®, flecainide acetate reference drug (Health Care Ltd, UK, 100 mg tablets), are presented.

Keywords: arrhythmia; treatment; flecainide acetate; atrial fibrillation; flecainide

УДК 616.12-008.331.1-085:615.874.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.4.2021.240255>

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

Кухонна сіль та доданий вільний цукор як нутрієнтні «мішені» у профілактичній дієтетиці при гіпертонічній хворобі та асоційованих з нею захворюваннях (огляд літератури)

Резюме. В огляді закордонних та вітчизняних джерел літератури з наукометричних баз даних наводяться дані щодо шкідливих та корисних властивостей таких загальновідомих нутрієнтів, як кухонна сіль та цукор, за умов гіпертонічної хвороби та асоційованих з нею захворювань, насамперед при абдомінальному ожирінні, цукровому діабеті. Розглядаються історичні аспекти видобування цих нутрієнтів, їх участь у патогенезі гіпертонічної хвороби, фізіологія обміну натрію та глюкози, наводиться доказова база щодо проспективних епідеміологічних досліджень, відмічається негативний вплив цих продуктів на кишкову мікробіоту, тривожна статистика щодо зловживання кухонною сіллю та доданим вільним цукром серед населення різних країн, соціальні, економічні та медичні аспекти надлишку солі та цукру як факторів ризику виникнення хронічних неінфекційних захворювань і прогресування артеріальної гіпертензії. Наводяться методи оцінки їх кількості в їжі, підходи до гальмування зловживання багатими на сіль та цукор продуктами харчування, акцентується увага на матеріалах ВООЗ, європейських, американських та українських рекомендаціях щодо безпечної кількості обох нутрієнтів, надаються поради щодо раціонального харчування пацієнтів та варіанти сучасних дієт, насамперед низькосольова дієта DASH (дієтичні підходи щодо зупинення гіпертензії), з позиції обмеження солі і цукру.

Ключові слова: сіль; цукор; артеріальна гіпертензія; асоційовані захворювання; кишкова мікробіота; рекомендації; раціональне харчування; сучасні дієти; огляд

*Est modus in rebus.
Помірність у всьому.*

*Reducing salt intake to less than 5 grams
per day (1 tsp) will
save about 2.5 million lives each year.
WHO Infographic*

Актуальність проблеми

Уже тривалий час дискутується роль надлишку кухонної солі, або хлориду натрію (NaCl), у виникненні гіпертонічної хвороби (ГХ) та асоційованих з нею захворювань. На співвідношен-

ні провідних есенціальних елементів, а саме натрію (Na⁺) і калію (K⁺), ґрунтуються такі важливі процеси, як регуляція артеріального тиску (АТ), температури тіла, скорочення м'язів, діяльність серця, нирок, накопичення та екскреція води. Переконлива також роль у цих процесах ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем (РААС, САС) [1–5]. За даними проспективних епідеміологічних досліджень, у популяції існують відмінності в чутливості до Na⁺ не тільки у хворих на ГХ, але й у здорових осіб з обтяженим сімейним анамнезом або їх дітей [6]. Сіль є природним консервантом, бере участь у еритропоезі,

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

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

Для кореспонденції: Милославський Дмитро Кирилович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», пр. Л. Малої, 2а, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: dmioloslavsky@gmail.com

For correspondence: Dmitry Miloslavsky, PhD, Senior Research Fellow at the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", L. Malaya ave., 2a, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: dmioloslavsky@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

синтезі гормонів та соляної кислоти, має імунomodуючу та антидепресивну дію, а її повне виключення з раціону може надмірно стимулювати РААС та САС, викликати порушення в ліпідному обміні. Навіть один надлишковий грам Na^+ веде до підвищення АТ на 2,86 мм рт.ст.

Залежно від відповіді на навантаження Na^+ хворих на ГХ поділяють на сільнечутливих і сільчутливих, останній стан може асоціюватися з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, існують етнічні особливості щодо вживання Na^+ [7]. Так, надлишок солі та західна дієта негативно впливають на здоров'я афроамериканців, мешканців Італії, Судану, Ірану [8, 9]. З порушеннями в обміні Na^+ пов'язані і так звані об'ємзалежні варіанти перебігу ГХ, які зустрічаються переважно у жінок, за умов абдомінального ожиріння (АО) [10]. Епідеміологічні спостереження та клінічні дослідження свідчать про достовірну залежність між вживанням Na^+ та рівнем артеріального тиску. Вживання цього природного елемента понад фізіологічну норму позитивно корелює з появою та прогресуванням артеріальної гіпертензії (АГ). Поріг смакової чутливості до кухонної солі і типи відповіді організму на навантаження сіллю та рідиною вивчалися у нашому відділі, ці методи застосовують і сьогодні при діагностиці стадій і клінічних варіантів перебігу ГХ [11, 12].

Прості вуглеводи, перш за все моносахариди, насамперед фруктоза [13] та вільний доданий цукор [14], як і кухонна сіль [15], ці «токсичні білі кристали», за образним висловом Di J.J. Nicolantonio [16, 17], відіграють чільну роль у патогенезі гіпертензії та, на жаль, посідають значне місце у несприятливих кардіоваскулярних та мозкових подіях [18]. Роль дієтичної фруктози як модулятора виникнення ГХ та ожиріння розглядається у низці експериментальних та клінічних робіт [19, 20]. Обидва нутрієнти надають продуктам та стравам виражений смак, є сильними подразниками відповідних рецепторів язика. Доволі часто солодкі продукти містять досить велику кількість солі, і навпаки.

Надмірне вживання кухонної солі та/або вільного доданого цукру справляє значний вплив на ризик хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) в Європі та інших країнах [21–23], отримані переконливі докази зв'язку між їх вживанням і факторами ризику НІЗ [24]. Усі сучасні рекомендації зі здорового і лікувального харчування обов'язково містять рекомендації щодо обмеження споживання доданих солі і цукру [25–27]. Значна кількість наукових публікацій у базі даних PubMed стосується обох цих важливих, але в певних дозах небезпечних нутрієнтів [28–30] щодо впливу на рівні АТ, кардіоваскулярний ризик, відмічаються позитивні ефекти від їх зменшення [31–35]. У низці робіт надлишку солі, цукру та гіперурикемії відводиться місце вагомим ризик-факторів АГ, ожиріння та ЦД [36, 37].

Історичні аспекти

Сіль та цукор мають тривалу, цікаву, іноді драматичну та дуже схожу історію [38]. Лінгвістами розглядається філологічна гіпотеза щодо спільного коріння цих слів. Ці слова увійшли у назви багатьох місць світу, прізвиська людей, прислів'я та приказки, кінематографію. Самі по собі ці речовини є природними й необхідними. На початку існування людства сіль випарювали з морської води, також їли смажене на багатті м'ясо з золою, яка надавала солонуватий смак. Траплялись «м'ясні бенкети» в житті первісних людей не надто часто. У процесі еволюції в організмі встановилася своєрідна рівновага між натрієм (Na^+), який надходить з тваринною їжею, і калієм (K^+), який має переважно рослинне походження. У доісторичному раціоні людини співвідношення Na^+/K^+ було таким, як у племен мисливців-збирачів — 1 : 6, у мешканців сучасних міст це співвідношення інвертоване у зворотний бік і становить 3 : 1. Найбільші поклади NaCl (кам'яна сіль, або галіт) є в районах м. Солікамська та Соль-Ілецька, на Донбасі, значні кількості NaCl видобуваються у вигляді самосадної солі з соляних озер Ельтон, Баскунчак, біля Зальцбургу, Салонік, Солт-Лейк-Сіті. Археологічні розкопки свідчать, що у стародавні часи активно розроблялись соляні копальні. Так, у Прикарпатті та Коломиї видобували сіль кілька десятків тисячоліть тому, на Кавказі — чотири-п'ять тисяч років тому, в Індії, у горах Пенджабу — понад три тисячі років тому. В історії людства траплялись «соляні бунти», до цих білих кристалів ставились як до грошового еквіваленту. Інформативною щодо історичних аспектів, патогенетичної ролі та гальмування зловживання кухонною сіллю при ГХ слід вважати публікацію М.І. Фатули [39]. У 40–50-х рр. ХХ ст. використовували спеціальні дієти для зниження споживання солі за умов серцевої недостатності. Так, калієва дієта передбачає виключення солі, екстрактивних речовин, збагачення раціону K^+ ; дієта Кемпнера (1946), або рисово-компотна (50 г рису, 240 г сушених фруктів, 100 г цукру), — з різким зниженням умісту жирів і білків, обмеженням Na^+ . Магнієва дієта (пшоно, вівсяна, гречана крупи, хліб з борошна грубого помелу, овочі, зелень, горіхи, квасоля) характеризується низькою енергетичною цінністю, страви готують без додавання солі. Кожен раціон розрахований на 3–5 днів з 5–6-разовим прийомом їжі [39]. Недоліком цих дієт слід вважати той факт, що вони є багатими на вільний цукор.

У ХХ сторіччі значний внесок у вивчення асоціацій між вжитим надлишком NaCl та розвитком ГХ зробили вітчизняні (О.Л. М'ясников, М.С. Кушаковський, В.О. Алмазов, Г.Г. Арабідзе, О.І. Грицюк, М.С. Заноздра, Д.Ф. Чеботарьов, Л.Т. Мала, Є.М. Нейко, Ю.М. Сіренко, Є.П. Свіщенко, О.І. Дядик) та закордонні (W. Kempner, L.K. Dahl,

R.A. Law, B. Folkof, A. Guyton, J. Stamler, I. Widimsky, N. Kaplan) дослідники. У зв'язку з важливістю проблеми за ініціативи World Health Organization Ukraine з 14 по 21 березня 2021 року в нашій країні проходив тиждень обізнаності щодо споживання солі.

Щодо цукру, то його історія не менш цікава: це і рубка цукрової тростини, вирощування цукрового буряка, діяльність заводів українських «цукрових королів» Терещенка, Харитоненка, Кеніга та інших. Транспортування солі та цукру в Україні тісно пов'язано з чумацьким промислом. В Україні споживання цукру з їжею за XX століття, на жаль, збільшилось у 200 разів. Документальне розслідування австралійського актора і режисера Деймона Гамо «Цукор» (That Sugar Film, 2014) виявило шоковую правду про правильне харчування. Поставивши на собі експеримент, актор довів, що цукор наявний у багатьох «корисних» продуктах. Під час експерименту він харчувався тільки продуктами з маркуванням «Healthy», які позиціонуються як «правильні». Несподівано Деймон, раніше не схильний до повноти, почав стрімко набирати вагу. У нього виникло ожиріння, значно збільшилися окружність талії та індекс маси тіла (ІМТ), знизилась фізична активність. Режисер розкрив усі таємниці харчової індустрії і дав кілька корисних порад про те, чого варто уникати в гонитві за здоровим способом життя [40].

Доказова база і дослідження

Кінець XX — початок XXI століття ознаменувалися цілою низкою великомасштабних епідеміологічних (FRAMINGHAM STUDY, Північно-Карельський, Ліонський проекти) і профілактичних (DASH, TROPHY, INTERSALT, INTERMAP, perictr NHANES — National Health and Nutrition Examination Survey) досліджень щодо ролі солі та цукру, інших факторів ризику, що модифікуються, за умов ГХ [41–45]. Так, Північно-Карельський проект (1970–2006 pp.) [46] включав відмову від куріння, глобальну зміну раціону харчування, зниження споживання солі, цукру, вершкового масла, збільшення споживання рослинних олій, молочної продукції з низьким вмістом жиру, овочів і фруктів, зміни рецептури традиційних страв, навчання населення здорових технологій приготування їжі. За останнє десятиліття проведено низку епідеміологічних досліджень щодо ролі здорового харчування і окремих нутрієнтів у первинній профілактиці ГХ, АО, ЦД 2-го типу, при компонентах метаболічного синдрому (OMNI HEART, MEDITERRANEAN DIET, EPIC, SUN, PREDIMED, TOMHS, DASH, TRIUMPH, PREMIER) [47–50]. У дослідженні PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) [51] було опитано 135 335 осіб у 18 країнах, які повинні були самостійно повідомити про те, що вони їли на початку дослідження. Досліджувані були

розподілені на п'ять квінтилів залежно від кількості вуглеводів, жирів і білка. Автори дійшли висновку, що споживання багатовуглеводної їжі було пов'язано з більш високим ризиком загальної смертності, у той час як загальні жири і окремі типи жирів були асоційовані з більш низькою загальною смертністю. У гілці цього дослідження PURE SODIUM [52] була встановлена залежність між екскрецією натрію із сечею, серцево-судинними подіями та смертністю. За даними досліджень DASH [53, 54], перехід на низькосольову діету знижує АТ у гіпер- та нормотензивних осіб на 2–3 мм рт.ст., а загальне зниження АТ може становити до 10 мм рт.ст. протягом кількох років.

За даними дослідження STEPS (2020) [55, 56], споживання солі в Україні становить понад 12 г на добу. Згідно з результатами цього дослідження щодо поширеності факторів ризику НІЗ в Україні, 26,9 % українців уживають перероблені продукти з високим вмістом солі, при цьому чоловіки споживають такі продукти частіше (32,5 %) за жінок (21,1 %). За даними цього ж дослідження, кількість хворих з АТ < 140/90 мм рт.ст. в Україні становить лише 14 %.

Кухонна сіль: тривожна статистика

Кухонна сіль, що є хлоридом натрію (NaCl), використовується як у промислових масштабах, так і в повсякденному житті при приготуванні їжі, а також як консервант. На жаль, щорічно у світі 1 500 000 людей вмирають внаслідок станів, які зумовлені надмірним вживанням солі. Потенційна користь від зниження споживання солі для кардіоваскулярного здоров'я досить висока і аналогічна таким превентивним заходам, як відмова від куріння, алкоголю, нормалізація маси тіла і рівня загального холестерину [57–61]. У міжнародному дослідженні INTERSALT (International Study of Sodium, Potassium, and Blood Pressure), до якого було залучено 10 079 чоловіків і жінок з 32 країн, було встановлено, що зменшення вживання NaCl на 100 ммоль на добу протягом життя сприяло б зменшенню приросту САТ на 9 мм рт.ст., що зумовило б зниження смертності від ІХС на 16 %, мозкового інсульту — на 23 %, загальної смертності — на 13 %. Аналогічні результати (2–8 мм рт.ст. щодо САТ) були отримані в різних варіантах дослідження DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [50, 53, 54]. Існує зворотний зв'язок між вживанням K^+ і рівнем АТ. Проте рівень останнього набагато краще корелює зі співвідношенням Na^+/K^+ , ніж з рівнем кожного іона окремо. У вищезгаданому дослідженні INTERSALT встановлено, що при зміні співвідношення Na^+/K^+ у добовій сечі від 3 : 1 до 1 : 1 САТ паралельно знижується на 3–4 мм рт.ст.

Дослідниками в США були розраховані наслідки від зниження споживання солі до 3 г/добу: зни-

ження кількості нових випадків ІХС становитиме 120 000 випадків на рік, нових випадків інсультів — 66 000, інфарктів міокарда — 99 000 випадків на рік, загальна кількість смертей зменшиться на 92 000 випадків на рік; економія коштів становитиме до 25 млрд доларів на рік. В Україні аналогічні заходи можуть дати: невиникнення 16 000 нових випадків ІХС; 8800 нових випадків інсульту; 13 200 випадків ІМ; економію понад 3,5 млрд доларів [57–59].

Фізіологічна роль натрію. Основний фактор обміну води, визначає осмолярність позаклітинної рідини, підвищує нервово-м'язову провідність, бере участь у регуляції внутрішньоклітинних метаболічних процесів, у підтримці трансмембранного потенціалу, у регуляції кислотно-лужного стану (КЛС), тонуусу судин, є складовою мінеральної основи кісток. У нормі концентрація Na^+ — 136–145 ммоль/л, мінімальна добова потреба становить 1–1,5 г. Na^+ надходить в організм з їжею, з продуктами, що багаті на сіль (хліб, технологічно оброблені, солоні та в'ялені м'ясні та рибні продукти, консерви; бульйонні кубики, овочеві консерви та овочі із надмірним додаванням солі; готові соуси та солоні приправи), виводиться з сечею і калом. У медицині NaCl є основним компонентом фізіологічного розчину, що використовується для ін'єкцій, при порушеннях електролітного балансу, приготуванні гіпертонічних розчинів. Нестача Na^+ (гіпонатріємія) викликає судоми, невралгію, втрату ваги, блювання, порушення травлення, кому, іноді смерть, інші серйозні ускладнення [62].

Фізіологічна роль хлору (Cl^-). Головний аніон позаклітинної рідини. Нормальний уміст у плазмі крові — 95–108 ммоль/л. Надходить в організм з їжею, з продуктами, що багаті на сіль. Метаболізм і фізіологічна функція визначаються обміном Na^+ і гідрокарбонатних іонів (HCO_3^-), Cl^- відіграє роль у підтримці осмолярності плазми і регуляції КЛС крові. Рівень елемента регулюється нирковими та позанирковими механізмами, реабсорбція відбувається в ниркових каналцях, тісно пов'язана з реабсорбцією Na^+ і залежить від продукції альдостерону. Екскреція Cl^- залежить від його надходження в організм, елемент пасивно і активно реабсорбується в кишечнику [63].

Британська асоціація захворювань серця [22] вважає мінімально необхідною дозою кухонної солі для дорослих 500 мг/добу, а максимальною, що не призводить до ГХ, — 1500 мг. Дослідження, присвячене профілактиці АГ, однозначно показало, що гарантією від розвитку цього захворювання є щоденне споживання Na^+ не більше ніж 52 ммоль/добу (близько 2,5 г). Споживання понад 100–120 ммоль/добу (приблизно 5,5 г) значно підвищує ризик есенціальної АГ. За нормами ВООЗ, для зниження ризику інсультів та запобігання захворюванням серця, пов'язаним з підвищеним АТ, рекомендується вживати з їжею не більш як 2 г Na^+ на день (5 г солі). Слід пам'ятати, що 1 г NaCl — це 17,1 мЕкв або 17,1 ммоль

Na і Cl ; в 1 грамі NaCl міститься по 17,1 ммоль Na^+ і Cl^- ; 58 мг NaCl містять по 1 ммоль Na^+ і Cl^- ; в 1 літрі 5,8% розчину NaCl міститься по 1000 ммоль Na^+ і Cl^- ; в 1 грамі NaCl міститься 400 мг Na^+ і 600 мг Cl^- . Аналогічні рекомендації АНА стосуються і доданого цукру [25].

Скільки солі в продуктах. Хліб житній з борошна грубого помелу містить 430 мг солі (18 % рекомендованої добової дози), хліб пшеничний з борошна грубого помелу — 250 мг (11 % рекомендованої добової дози), бублик містить 560 мг солі (24 % рекомендованої добової дози солі), пів склянки консервованих спагеті з соусом містить 440 мг солі (19 % рекомендованої добової дози солі), у 227 мл консервованого овочевого соку міститься 410 мг солі (18 % рекомендованої добової дози), 1 скибочка сиру містить 240 мг солі (10 % рекомендованої добової дози), 1 склянка кукурудзяних пластівців містить 270 мг солі (12 % рекомендованої добової дози). Продукти, багаті на натрій (орієнтовний вміст на 100 г продукту): морська капуста (520 мг), мідія (280 мг), камбала (200 мг), лобстер (280 мг), креветки (150 мг), сардини (140 мг), яйце (134 мг), рак річний (120 мг). **Приклад добового раціону з певною кількістю солі** (на 100 г продукту): сніданок: яєчня (162 мг), йогурт (133 мг), пиріжок з яблуком (250 мг), хліб (150 мг); обід: салат зі свіжої капусти (500 мг), ші (1000 мг), хліб (150 мг), сосиски (336 мг), картопля відварна (21 мг), грейпфрут (0 мг); вечеря: рис (4 мг), тріска смажена (144 мг), банан (4 мг), у цілому 2848 мг Na^+ на добу.

Мікробіота та кухонна сіль. Вчені з наукових інститутів Берліна у співпраці з колегами з Массачусетського технологічного інституту і Національного інституту здоров'я США довели, що дієта з підвищеним умістом солі викликає АГ, у тому числі шляхом змін у складі кишкової мікробіоти (КМ). Зниження кількості лактобацил у кишковому середовищі призводить до зміни складу метаболітів кишечника, що, мабуть, і є причиною підвищення АТ, збільшення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), підсумовують автори статті, опублікованої в Nature. Так звана західна дієта, якої дотримуються жителі розвинених країн, включає велику кількість технологічно оброблених продуктів і відрізняється високим умістом кухонної солі. Високосольова дієта також призводить до змін складу імунних клітин і появи прозапальних Т-клітин, зокрема Т-хелперів, які продукують інтерлейкін-17. Поява Th17-клітин також асоційована з розвитком ССЗ та автоімунних захворювань [64]. Складові КМ також впливають на рівні АТ через гуморальні, генетичні, середовищні, ендокринні ланки, імунні механізми, вісь нирки — кишечник, аліментарно залежні та мікрогеномні фактори шляхом порушення адаптивних механізмів організму. Високе споживання солі пов'язане з підвищеним ризиком смерті; а надлишок солі в калі асоціюється з АГ та ожирінням в умовах змін різноманітності КМ [65–69].

Методи визначення і засоби гальмування зловживання NaCl. Визначення сільзалежних варіантів перебігу ГХ, типування сільчутливих генів, визначення порогу смакової чутливості до кухонної солі за модифікованим методом R.J. Henkin, проведення комбінованої густометрії з визначенням чутливості рецепторів язика до солі, глюкози, соляної кислоти, використання сільниць-дозівників, заміників солі (санасол, солена), оцінка зловживання кухонною сіллю за допомогою харчових муляжів. Слід пам'ятати, що на кінчику язика розташовані рецептори, чутливі до солодкого, на бічних поверхах — до кислого та солоного, на корені язика — до гіркого смаку [11, 12]. У нагоді лікарям та пацієнтам може стати калькулятор кухонної солі: <https://solena.ua/uk/kalkulyator-soli/>. Зменшення споживання солі в щоденному раціоні до 4–6 г супроводжується значним зниженням АТ, причому ця закономірність найчіткіше простежується у хворих на АГ та осіб старшого віку. Основну частину солі ми споживаємо з готовими магазинними продуктами і в складі страв. Слід відмовитися від додаткового підсолювання їжі за столом, зменшити вживання солених та консервованих продуктів, сирів, ковбасних виробів, печива, білого хліба. Приблизно через один місяць такої дієти у натрійчутливих хворих відмічається зниження АТ на 5–10 мм рт.ст.; крім того, нерідко вдається зменшити й дозу гіпотензивних препаратів. У цьому плані перевагу слід віддавати рослинним стравам, молочним продуктам із зниженим вмістом жиру, вживати збагачені K^+ (2000 мг на добу), Mg^{2+} (600–800 мг на добу) раціони [70]. Аналогічні таблиці існують і щодо вмісту цукру в провідних групах продуктів харчування: <https://ukrhealth.net/skilki-cukru-v-produkta-xarchuvannya/>.

Важливе місце відводиться **рекомендаціям ВООЗ** щодо надлишку солі 2010–2015 рр. та популяційним стратегіям щодо зниження її вживання [71–74]. Крім низки рекомендацій ВООЗ щодо призупинення зловживання кухонною сіллю, у 2017 році розроблені та впроваджуються спільні рекомендації Української асоціації кардіологів і дієтологів щодо дієти зі зниженим вмістом солі, надаються поради щодо зниження її споживання [27]. Відсутність сільнички на столі і мінімальне додавання солі при приготуванні їжі — ще не низькосольова дієта, це максимальне обмеження технологічно оброблених продуктів з високим вмістом солі.

Продукти, вживання яких необхідно обмежити. Технологічно оброблені і копчені м'ясні і рибні продукти, рибні та м'ясні консерви, готові сніданки, снеки, більшість видів сиру, готові соуси, солоні приправи.

Альтернатива з меншим вмістом солі. Натуральне м'ясо і риба, з мінімальним додаванням виключно йодованої солі, малосольні страви з м'яса і риби, сир з низьким вмістом солі, соуси власного приготування, спеції, зелень.

Обмеження солі може посилити проблему дефіциту йоду (I^-). Тому при приготуванні їжі слід використовувати помірні кількості виключно йодованої солі, вибирати технологічно оброблені продукти з вмістом йодованої солі. При необхідності жорсткого обмеження вживання солі (вагітність, АГ, похилий вік) рекомендувати додатковий прийом препаратів йоду та/або вживати натуральні харчові продукти з високим вмістом I^- : морепродукти, картопля, відварна в шкірці, банани, полуниця, журавлина, чорнослив, зелений горошок, фортифіковані продукти. При споживанні 5 г солі з вмістом 30 мкг/г I^- забезпечується адекватне надходження цього мікроелемента у дорослих і дітей в кількості 150 мкг на день. Обов'язковою умовою є йодування всієї харчової солі, тому що близько 70 % її споживання припадає на технологічно оброблені продукти. Причини недостатнього надходження I^- за рахунок солі: недостатня кількість I^- в солі (менше ніж 30 мкг/г), необхідність обмеження солі менше ніж 5 г/день, велика фізіологічна потреба в I^- [74].

Прості вуглеводи та цукор

Цукор (лат. *Saccharum*) — солодкий на смак харчовий продукт, загальна назва групи вуглеводів, які використовуються в повсякденному вживанні і приготуванні їжі. У повсякденному житті термін «цукор» переважно застосовують до сахарози ($C_{12}H_{22}O_{11}$), яка виробляється промисловим способом з цукрового буряка (31 % світового виробництва), цукрової тростини (69 % світового виробництва) або, значно рідше, з цукрового клена, соку пальми чи сорго. У цукровому буряку вміст сахарози становить від 16 до 20 %, а в цукровій тростині — 14–26 %. Ця група складається з моносахаридів і дисахаридів і включає: *моносахариди* (прості цукри): глюкоза (виноградний цукор, декстроза); фруктоза (фруктовий цукор); галактоза; *дисахариди* (що складаються із залишків двох моносахаридів): сахароза (цукроза, звичайний цукор) = фруктоза + глюкоза; мальтоза (солодовий цукор) = глюкоза + глюкоза; лактоза (молочний цукор) = глюкоза + галактоза; *олігосахариди*, молекули яких містять 3–6 залишків моносахаридів (тріози, тетрази, пентози, гексози). Останні можна знайти у топінамбурі, цибулі і часнику. До складних вуглеводів відносять полісахариди: крохмаль, глікоген, спирти: маніт, ксиліт, сорбіт. Прості вуглеводи — це основна «їжа» тканин організму, їх потреба для мозку становить 100 г/добу, для м'язів — 35 г/добу, еритроцитів — 30 г/добу [75, 76]. Певна інформація щодо цукру, його властивостей та необхідності обмеження наведена на початку огляду [25, 31, 35, 41].

Фізіологія обміну глюкози. Прості вуглеводи після всмоктування викликають надмірний викид інсуліну, 30 % з них перетворюються на вільні жирні кислоти після дії ацетил-коензиму А. Мішенями

інсуліну є клітини печінки, м'язів, жирової тканини. Для рівноваги процесів перетворення глюкози активуються і контрінсулярні гормони — адреналін, норадреналін, глюкагон, кортизол, які мають пряме відношення до виникнення АГ [75–77]. Моносахариди швидко всмоктуються в кров, дисахариди — більш повільно і потребують розщеплення ферментами шлунково-кишкового тракту. Перетворення вуглеводів у тонкій кишці включає такі етапи: дисахариди мальтоза, ізомальтоза, лактоза, сахароза перетворюються на глюкозу, фруктозу, галактозу, манозу, пентозу, потім всмоктуються і надходять до печінки, де знаходяться у вигляді депо — глікогену (10 % вуглеводів). 10–15 % їх метаболізується в м'язах та жировій тканині. Перетворення глюкози відбувається з утворенням CO_2 і води, за допомогою нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН_2), рибози та дезоксирибози з утворенням енергії. Глюкоза в клітині перетворюється шляхом аеробного гліколізу (цикл Кребса: 1 молекула глюкози дає 38 молекул АТФ), пентозофосфатним шляхом (1/3 глюкози залишається в печінці, еритроцитах, жировій тканині, наднирниках). У часи нічного голодування відбувається розпад глікогену — 75 % шляхом глікогенолізу, 25 % шляхом глюконеогенезу (утворення глюкози з органічних молекул, що не є вуглеводами — лактату, аланіну, гліцерину).

Глюкоза підсилює активність серотонінергічної системи, формує почуття ситості та емоційного комфорту. Цукор має низку негативних ефектів: сприяє зниженню імунітету, може викликати порушення мінерального обміну, значне підвищення рівня тригліцеридів, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, збільшення рівня глюкози та інсуліну, може викликати гіпоглікемію, сприяти зниженню опірності бактеріальним інфекціям, викликати пошкодження нирок, сітківки ока [78–80]. Цей нутрієнт веде до дефіциту мікроелементів хрому, міді, сприяє виникненню раку молочної залози, яєчників, кишечника, передміхурової залози, прямої кишки, порушує всмоктування кальцію (Ca^{2+}) і магнію (Mg^{2+}), збільшує концентрацію нейромедіатора серотоніну, у дітей може підвищувати рівень адреналіну, у пацієнтів з порушеннями травного тракту призводить до порушення всмоктування поживних речовин, прискорює настання вікових змін, сприяє розвитку алкоголізму, викликає карієс, сприяє ожирінню, збільшує ризик розвитку виразкового коліту, сприяє підвищенню АТ за рахунок надмірного викиду норадреналіну, збільшення осмосу клітин, затримки рідини та інсулінорезистентності [81–89].

Мікробіота та прості вуглеводи. Цукор, як і сіль, винищує важливі мікробні асоціації у кишечнику, блокує ключовий білок у мікробіоті, при цьому існує дозозалежний вплив простих вуглеводів на мікробіом та спостерігається негативний вплив цукорозамінників на мікробіоту організму,

але модулюючий вплив метформіну на мікробні асоціації кишечника зараз дискутується. Відомий негативний вплив простих цукрів на оральну мікробіоту, формування карієсу та пародонтозу, цукрового діабету, у тому числі на експериментальних моделях [77, 90]. В Україні споживання цукру з 1925 року збільшилося у 25 разів: у 2018 році українці витратили 22 млрд грн на солодоші. Це показало і дослідження ВЕСНА («Вивчення харчових звичок, споживання напоїв, факторів ризику та стану здоров'я населення України») [91], яке було проведено у 2015 році із метою відстежити та вивчити зв'язок між харчовими звичками, факторами ризику і станом здоров'я населення. Результати впливу споживання цукру на ризик серцево-судинних захворювань наводяться у [45]. Дослідники вивчили результати трьох національних досліджень з харчування і здоров'я (NHANES), зіставивши їх з подальшим аналізом смертності від ССЗ. Середнє споживання цукру дорослими американцями старше 20 років становило в ці періоди: 15,7; 16,8 і 14,9 % від добової калорійності відповідно.

Скільки цукру в продуктах. У плитці молочного шоколаду (100 г) — 7 чайних ложок цукру; у батончику Snickers (52,7 г) — 6,75 чайної ложки цукру; Milky Way (58 г) — 8,75 чайної ложки; шоколадка Milka — (40,8 г) — 5,5 чайної ложки; Twix (50,7 г) — по 3 чайних ложки в кожній паличці; Coca-Cola (0,33 л) — 8,25 чайної ложки цукру; Pepsi (0,33 л) — 8,75 чайної ложки; Red Bull (0,25 л) — 6,9 чайної ложки; Sprite (0,33 л) — 8,25 чайної ложки, пакетик M&M's (47,9 г) — 7,5 чайної ложки цукру. Велика кількість цукру міститься і у 100 г таких фруктів: манго — 3,2 чайної ложки цукру; банани — 3 чайні ложки цукру; яблука — 2,6 чайної ложки цукру; ананаси — 2,5 чайної ложки цукру; виноград — 4 чайні ложки цукру; лимони — 0,6 чайної ложки цукру; ківі — 2,3 чайної ложки цукру; абрикоси — 2,3 чайної ложки цукру; полуниця — 1,3 чайної ложки цукру; малина — 1 чайна ложка цукру; чорниця — 1,7 чайної ложки цукру; журавлина — 1 чайна ложка цукру; навіть 100 грамів помідорів містять 0,7 чайної ложки цукру. Тому небажано вживати продукти харчування, що містять великі дози кухонної солі та цукру, а також трансжири: продукцію fast food, кондитерські вироби — торти, тістечка, печиво, крекери тощо, для виготовлення яких використовувався кулінарний жир; снеки, чіпси, попкорн, підсолоджені напої [81–89].

Існує ціла низка **рекомендацій АНА та ВООЗ щодо вживання цукру 2010–2015 рр.** [25, 92, 93]. Рекомендації ESC/ESH 2018, ACC/АНА 2019, ААСЕ/ACE 2016, American Diabetes Association 2020 щодо модифікації способу життя у хворих на АГ з АО та/або ЦД 2-го типу передбачають раціональний план харчування, можуть бути рекомендовані такі дієти: середземноморська, DASH з низьким вмістом солі, з низьким вмістом вуглеводів, з низьким

умістом жирів, волюметрична та ін. [94–97]. Дані літератури про глікемічні індекси і глікемічне навантаження в осіб з АГ, АО та ЦД суперечливі, хоча в деяких дослідженнях з низьким глікемічним навантаженням від уживаних вуглеводів продемонстровано зниження HbA1c від $-0,2$ до $-0,5$ % та рівня АГ на 2–4 мм рт.ст. Людям з АГ та ЦД 2-го типу показаний прийом складних вуглеводів з цільного зерна, овочів, фруктів, бобових і молочних продуктів, з акцентом на продукти харчування, багаті клітковиною і з низьким глікемічним навантаженням (**рівень доказовості В**). Змінений метод вимірювання «чашкою» для надання допомоги у вимірюванні порцій може бути ефективною альтернативою для підрахунку вуглеводів для деяких хворих при прогресуванні гіперглікемії. Людям з АГ і діабетом і тим, хто піддається ризику його розвитку, слід уникати вживання підсолоджених напоїв для контролю ваги і зниження ризику розвитку ССЗ і жирової інфільтрації печінки (**рівень доказовості В**), також вони повинні зменшити споживання продуктів із зайвими калоріями, додаванням солі і цукру, якщо вони витісняють більш здорові, більш поживні продукти харчування (**рівень доказовості В**) [97, 98–101]. Пацієнтам **слід значно обмежити**: кондитерські вироби, пироги, пудинги, випічку, солодкі десерти, цукерки, цукор, морозиво, солодкі напої, банани, хурму, яблука, виноград, родзинки, інжир, фініки, солодку кукурудзу, рис, продукти із солодом; **помірно обмежити**: каші із цільних круп, житній хліб, коренеплоди, фрукти та фруктові соки вживати тільки один раз на день; **не обмежувати**: усі види капусти, кабачки, баклажани, цукіні, помідори, перець, огірки, зелень, гриби, спаржу, кукурудзяну крупу грубого помелу, квасоллю, горох.

За рекомендаціями ВООЗ, на частку вільного цукру не повинно припадати більше 10 % добової калорійності. Американська асоціація серця наполягає на ще більш строгих обмеженнях — менше 100 калорій для жінок (або менше 5 % добової калорійності) і менше 150 калорій для чоловіків (менше 7,5 % від загального добового споживання калорій) [102–105]. Реальне вживання доданого цукру серед дорослих американців суттєво перевищує рекомендовані цифри. Тільки 18,6 % споживають менше ніж 10 % калорій за рахунок доданого цукру, 71,4 % — більше ніж 10 % і 10 % опитуваних більше ніж 25 % калорій отримують за рахунок простих вуглеводів. Цікавим також є розподіл надходження цих солодких відсотків. Найбільше припадає на солодкі газовані напої — 37,1 %, злакові десерти надають 13,7 %, фруктові напої — 8,9 %, молочні десерти становляють 6,1 % і цукерки — 5,8 % солодких калорій. За даними Державної служби статистики, середній українець споживає 100 г цукру на день, тобто 400 калорій, або 20 % від рекомендованих 2000 калорій. У США використання трансжирів обмежено законодавчо і буде заборонено найближчим часом, а в Україні вони часто йдуть у комплекті з цукром.

Усе це дозволяє віднести вживання доданого цукру, особливо з підсолоджених напоїв у підлітків, до самостійного і надзвичайно важливого фактору ризику ССЗ, ГХ, АО та ЦД 2-го типу [106–112].

ВООЗ рекомендує знизити рівні споживання вільних цукрів як дорослим, так і підліткам до менше ніж 10 % від загальної калорійності споживаних продуктів (**сильна рекомендація**). ВООЗ рекомендує підтримувати знижені рівні споживання вільних цукрів протягом усього життя (**сильна рекомендація**). ВООЗ пропонує подальше зниження рівнів споживання вільних цукрів до менше ніж 5 % від загальної калорійності споживаних продуктів (**умовна рекомендація**). Для більшості людей з помірною фізичною активністю рівень споживання вільного цукру не повинен перевищувати 50 г на день. Оптимальною кількістю вільного цукру можна вважати менше ніж 25 г на день, бажано на робочому місці не вживати вільний цукор. Нагадуємо, що 25 г цукру містять: один молочний шоколадний батончик, три цукерки по 10 г, один пакетик M&M's, 200 мл кока-коли, 500 мл апельсинового соку, 300 мл фруктового смузі, одна чашка гарячого шоколаду [110–112].

Уряди більшості розвинених країн щорічно виділяють кошти на популяризацію здорового способу життя і, зокрема, здорового харчування. У стратегії зниження споживання кухонної солі великої популярності набули засоби інфографіки, розроблені з урахуванням національних особливостей піраміди харчування; на зображеннях візуально вказується рекомендована кількість різних видів продукції, у тому числі солі та цукру. Лікарі-дієтологи здійснюють спостереження і лікування таких груп пацієнтів: з АГ, цукровим діабетом 2-го типу, надмірною масою тіла та ожирінням I–III ступеня; з іншими аліментарно-залежними захворюваннями. Європейські та американські експертні групи рекомендують такі зміни в харчуванні з метою профілактики і лікування АГ: регулярну фізичну активність, поміrne вживання алкоголю; зниження надмірної ваги; значне обмеження споживання технологічно оброблених продуктів; збільшення вживання овочів, фруктів, бобових, горіхів і знежирених молочних продуктів; регулярне вживання омега-3 кислот; збільшення частки споживання рослинних і молочних білків [22, 34, 57, 58, 99–105].

За рекомендаціями ВООЗ, з профілактичною і лікувальною метою необхідно обмежити вживання вільного цукру, знизити споживання солі і призупинити зростання поширеності АГ, діабету і ожиріння у дорослих і підлітків, зайвої ваги у дітей і осіб похилого віку. При цьому, на жаль, жителі всіх 53 країн Європейського регіону споживають більше граничної кількості солі, а у 24 європейських країнах 25 % школярів 15-річного віку щодня вживають солодку газовану воду. Найважливішим завданням цієї стратегії також є суворий контроль над цими харчовими продуктами, вживаними на

робочому місці, а також школярами і особами пенсійного віку, з урахуванням частки солі та цукру на етикетках [112–115]. У той же час існують певні категорії, наприклад спортсмени, у яких треба контролювати вживання кухонної солі та цукру у зв'язку з їх високими тратами при тренуваннях [116–118]. Якщо підтримувати нормальну вагу (індекс маси тіла 18,5–24,9 кг/м²), можливе зниження АТ на 5–20 мм рт.ст. на кожні 10 кг її зниження; харчування відповідно до системи DASH, що є багатим на овочі та фрукти, нежирні молочні продукти із зменшеним умістом як насиченого, так і загального жиру, — можливе зниження АТ на 8–14 мм рт.ст.; зменшення споживання Na⁺ з їжею: якщо споживати не більше ніж 100 ммоль Na⁺ (2–4 г Na⁺ або 6 г NaCl), можливе зниження АТ на 2–8 мм рт.ст.; збільшення фізичної активності: регулярна аеробна фізична активність (швидка ходьба принаймні 30–45 хвилин на день більшу частину тижня) може знизити АТ на 4–9 мм рт.ст. [118, 119].

Для європейців основні ідеї щодо правильного харчування, вживання солі та цукру розроблені і викладені у 2016 р. у European Guidelines On Cardiovascular Disease Prevention In Clinical Practice, Dietary Guidelines About Sugar, Salt, Food Based Dietary Guidelines in Europe, у збірнику міжнародних стандартів з харчових продуктів Codex Alimentarius, рекомендаціях Міжнародного комітету дієтичних асоціацій, Асоціації дієтологів України. Вийшли рекомендації ADA (Standards Of Medical Care In Diabetes — 2020) щодо контролю вживання вуглеводів за умов АГ, АО та ЦД 2-го типу [94–97]. Основний акцент у них робиться на зменшенні вживання Na⁺, збільшенні вживання овочів, фруктів і цільних зерен, а також рекомендовані нежирні молочні продукти, птиця, риба, бобові, корисні рослинні олії та їх суміші, горіхи; обмежується вживання солодощів, підсолоджених напоїв і червоного м'яса. Особам з АГ, АО та ЦД 2-го типу слід обмежити споживання солі до 2300 мг/добу. В осіб з АГ і ЦД зниження споживання Na⁺ до 1500 мг/добу в певних обставинах може сприяти подальшому зниженню АТ (*рівень доказовості В*), використання нехарчових підсолоджувачів дає можливість знизити загальну калорійність і споживання вуглеводів. Нехарчові підсолоджувачі, як правило, безпечні для використання в рамках допустимої добової дози (*рівень доказовості В*).

Харчування та гіпертонічна хвороба з позицій обмеження солі і цукру

У ХХ столітті отримані дані про гіпертензивну дію Na⁺, встановлені гіпотензивні властивості харчових продуктів, які містять K⁺ і Mg²⁺. Незалежно від статури слід прагнути до обмеження споживання кухонної солі до 5–6 г на добу (2400 мг Na⁺), включати в раціон продукти, багаті K⁺, — абрикоси, соки, горіхи, уникати легкозасвоюваних вуглеводів, збільшувати вживання продуктів,

багатих рослинною клітковиною (несолодкі сорти фруктів, ягід, овочів). Особи з непереборною тягою до досолоювання їжі повинні користуватися заміниками солі або сільничками-дозаторами. Дієта гіпертоніків повинна бути збагачена іонами K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, I⁻. Іонами K⁺ багаті овочі, фрукти, ягоди, какао, баранина, іонами Mg²⁺ — квасоля, горох, соя, зелений горошок, родзинки, інжир, шипшина, кукурудза, курага, I⁻ міститься в продуктах моря. З профілактичною метою збільшуємо квоту K⁺ за рахунок певних продуктів (у 100 г): курага — 1700 мг; квасоля — 1100 мг; родзинки, чорнослив — 860 мг; волоські горіхи — 690 мг; насіння соняшника — 645 мг; картопля — 570 мг; молочний шоколад — 540 мг; морепродукти — 530 мг; риба — 430 мг; банани — 400 мг, м'ясні продукти — від 150 до 360 мг. Збільшуємо і вживання Mg²⁺ до 700–1200 мг [98–105].

Низькосольова дієта DASH [50, 53, 54, 116] (Dietary Approaches to Stop Hypertension) запропонована National Heart, Lung, and Blood Institute. Це оптимальна дієта для хворих на ГХ з АО, ЦД 2-го типу, патологією нирок, тобто для пацієнтів з високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Це перша дієта рейтингу 25 кращих дієт, рекомендованих для використання населенню США в 2012–2017 рр. DASH зайняла такі місця: 1-ше місце в рейтингу кращих дієт взагалі, 1-ше місце в рейтингу найбільш здорових дієт, 1-ше місце в рейтингу кращих для профілактики діабету, 3-тє місце в рейтингу кращих для серця, 6-тє місце в рейтингу найпростіших дієт, 9-тє місце в рейтингу кращих для схуднення. Дієта DASH характеризується переважанням в раціоні фруктів, овочів, знежиреного або з низьким вмістом жиру молока і молочних продуктів, продуктів з цільного зерна, риби, м'яса, птиці, бобових, насіння і горіхів. Обмежують вміст солі і Na⁺ (1500–2300 мг на день); вуглеводів (45–50 % від загального числа калорій), солодощів, цукру (до 5 порцій на тиждень) та цукровмісних напоїв; жирів (не більш ніж 27 % від загального числа калорій), їх насичених фракцій (6–7 %), червоного м'яса (500–600 г/тиждень). Обов'язково слід знизити споживання насичених жирів, трансжирів і холестерину (до 150 мг/добу) і збільшити споживання поживних речовин, які впливають на зниження АТ, а саме K⁺ (4700 мг), Mg²⁺ (500 мг), Ca²⁺ (1240 мг), білка (18%) і клітковини (31–35 г). Необхідно щодня вживати задану кількість порцій з різних харчових груп: 7–8 порцій зернових, 4–5 порцій овочів і фруктів, 2–3 порції рослинної олії, знизити споживання молочних продуктів до 2–3 порцій, а м'яса — до 1–2 порцій щодо добового калоражу у 2000 ккал. Кількість порцій окремих груп продуктів залежить від добової кількості калорій (1600–2400), що необхідна пацієнту кожен день. Ефективними у хворих на АГ слід також вважати середземноморську дієту (Mediterranean diet) та її синтез з дієтою DASH —

дієту MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay), особливо при когнітивному дефіциті [47, 120].

З урахуванням статури пацієнтів при гіпотрофії ($IMT < 18 \text{ кг/м}^2$) потрібна висококалорійна і високобілкова дієта, потреба в енергії на добу становить 35–40 ккал/кг; *кількість вуглеводів* на добу — 6,5 г/кг, у тому числі простих — 1,0 г/кг; енергетична цінність їжі — 2400–2700 ккал. За умов *нормотрофії* ($IMT 18,1\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$) потреба в енергії на добу — 30–35 ккал/кг, *кількість вуглеводів* на добу — 5,5 г/кг, у тому числі простих — 0,8 г/кг; енергетична цінність їжі — 2200–2400 ккал. **При гіпертрофії** ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$) необхідна низькокалорійна дієта, потреба в енергії на добу становить 25–30 ккал/кг, *кількість вуглеводів* на добу — 3,0 г/кг, у тому числі простих — 0,5 г/кг; енергетична цінність їжі — 1900–2000 ккал.

Таким чином, превентивне харчування при АГ має на меті значне обмеження вживання кухонної солі і доданого цукру. При цьому споживання солі повинно становити менше ніж 5 г на день. Пацієнти з артеріальною гіпертензією та асоційованими захворюваннями можуть потребувати ще більшого обмеження солі, що може посилити проблему дефіциту йоду. Істотним це може бути при підвищенні фізіологічної потреби в йоді у населення ендемічних регіонів, вагітних і жінок, які годують. Використання йодованої солі, продуктів, багатих на йод, дозволяє запобігти цьому недоліку при зниженні споживання солі. Оптимальною дієтою для пацієнтів є низькосольовий варіант дієти DASH.

Надмірне споживання цукру є ознакою нездорового харчування, підвищує ризик не тільки АГ, а й ЦД 2-го типу, ожиріння, інших ССЗ. Хворим необхідно вживати на добу не більше ніж 10 % добової калорійності за рахунок вільних цукрів. Зниження їх частки до 5 % може мати ще більше користі. При цих «хворобах цивілізації» також слід обмежити квоту вуглеводів, що легко засвоюються, з дієти виключаються трансжири, незбалансований холестерин, зменшується частка гіперфагічних страв, збільшується кількість клітковини, раціон збагачується мікро- та мікроелементами, які мають гіпотензивні та цукорзнижуючі властивості.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана в рамках НДР відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити методи оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням на підставі вивчення гуморальних і епігенетичних факторів та параметрів мікробіоти кишечника» (2020–2022).

Внесок авторів у роботу над статтею. Милославський Д.К. — систематизація літературних джерел

та написання огляду; Коваль С.М. — загальне керівництво роботою, постановка проблеми, вступ та висновки; Снігурська І.О. — пошук літературних джерел, обговорення назви та висновків; Божко В.В. — пошук літературних джерел; Резнік Л.А. — пошук літературних джерел, обговорення назви та висновків; Щенявська О.М. — оформлення статті та списку літературних джерел.

Список літератури

1. Shi A., Tao Z., Wei P., Zhao J. Epidemiological aspects of heart diseases. *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12(3). P. 1645–1650.
2. Bhat S., Marklund M., Henry M.E. et al. A Systematic Review of the Sources of Dietary Salt Around the World. *Adv. Nutr.* 2020. pii: nmz134. doi: 10.1093/advances/nmz134.
3. Agócs R., Sugár D., Szabó A.J. Is too much salt harmful? Yes. *Pediatr. Nephrol.* 2020. Vol. 35(9). P. 1777–1785. doi: 10.1007/s00467-019-04387-4.
4. Волошина І.М., Кривенко В.І., Дейнега В.Г. Сіль при гіпертензії: вживати неможливо відмовитись? *Артеріальна гіпертензія*. 2016. № 5(49). С. 47–50. doi: 10.22141/2224-1485.5.49.2016. 83864.
5. Komnenov D., Levanovich P.E., Rossi N.F. Hypertension Associated with Fructose and High Salt: Renal and Sympathetic Mechanisms. *Nutrients.* 2019 Mar 7. Vol. 11(3). P. 569. doi: 10.3390/nu11030569. PMID: 30866441 Free PMC article.
6. Lava S.A., Bianchetti M.G., Simonetti G.D. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr. Nephrol.* 2015. Vol. 30(9). P. 1389–96. doi: 10.1007/s00467-014-2931-3.
7. Garg R., Sun B., Williams J. Effect of low salt diet on insulin resistance in salt-sensitive versus salt-resistant hypertension. *Hypertension.* 2014. Vol. 64(6). P. 1384–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03880.
8. Awadalla H., Elmak N.E., El-Sayed E.F. et al. Hypertension in Sudanese individuals and associated risk factors: the critical intersection between salt and sugar intake. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018. Vol. 8(4). P. 432–438. doi: 10.21037/cdt.2018.04.05.
9. Iaccarino Idelson P., D'Elia L., Cairrella G. et al. On Behalf Of The Sinu-Gircsi Working Group. Salt and Health: Survey on Knowledge and Salt Intake Related Behaviour in Italy. *Nutrients.* 2020. Vol. 12(2). P. E279. doi: 10.3390/nu12020279.
10. Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Female Sex, a Major Risk Factor for Salt-Sensitive Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2020 Oct 21. Vol. 22(12) P. 99. doi: 10.1007/s11906-020-01113-6. PMID: 33089375 Free PMC article. Review.
11. Ferraris C., Turner A., Kaur K. et al. Salt Taste Genotype, Dietary Habits and Biomarkers of Health: No Associations in an Elderly Cohort. *Nutrients.* 2020. Vol. 12(4). pii: E1056. doi: 10.3390/nu12041056.
12. Martinelli J., Conde S.R., Araiyo A.R., Marcadenti A. Association between salt taste sensitivity threshold and blood pressure in healthy individuals: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med. J.* 2020. Vol. 138(1). P. 4–10. doi: 10.1590/1516-3180.2019.0166.R1.02102019.
13. Liu Q., Ayoub-Charette S., Khan T.A. et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Incident Hypertension: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8(24). P. e010977. doi: 10.1161/JAHA.118.010977.

14. Kell K.P., Cardel M.I., Bohan Brown M.M., Fernández J.R. Added sugars in the diet are positively associated with diastolic blood pressure and triglycerides in children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100(1). P. 46-52. doi: 10.3945/ajcn.113.076505.
15. Cappuccio F.P., Beer M., Strazzullo P. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from the European Salt Action Network. *European Salt Action Network. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018 Dec 7. Vol. 29(2). P. 107-114. doi: 10.1016/j.numecd.2018.11.010. PMID: 30583888.
16. DiNicolantonio J.J., Lucan S.C. The wrong white crystals: not salt but sugar as aetiological in hypertension and cardio-metabolic disease. *Open Heart.* 2014. Vol. 1(1). P. e000167. doi: 10.1136/openhrt-2014-000167.
17. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H. Hypertension Due to Toxic White Crystals in the Diet: Should We Blame Salt or Sugar? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 59(3). P. 219-225. doi: 10.1016/j.pcad.2016.07.004.
18. Stolarz-Skrzypek K., Bednarski A., Kawecka-Jaszcz K. et al. Will Sodium Intake Reduction Improve Cardiovascular Outcomes in the General Population? A Critical Review of Current Evidence. *Curr. Hypertens. Rev.* 2015. Vol. 11(1). P. 22-9. doi: 10.2174/1573402111666150530205428.
19. Ares G.R., Ortiz P.A. Direct renal effects of a fructose-enriched diet: interaction with high salt intake. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. Vol. 309(9). P. R1078-81. doi: 10.1152/ajpregu.00156.2015.
20. Dupas J., Feray A., Goanvec C. et al. Metabolic Syndrome and Hypertension Resulting from Fructose Enriched Diet in Wistar Rats. *Biomed Res. Int.* 2017. Vol. 2017. P. 2494067. doi: 10.1155/2017/2494067.
21. Arora N.K., Pillai R., Dasgupta R., Garg P.R. Whole-of-society monitoring framework for sugar, salt, and fat consumption and noncommunicable diseases in India. *Ann. NY Acad. Sci.* 2014. Vol. 1331. P. 157-173. doi: 10.1111/nyas.12555.
22. He F.J., Li J., Macgregor G.A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Brit. Med. J.* 2013. Vol. 346. P. f1325. doi: 10.1136/bmj.f1325.
23. Kloss L., Meyer J.D., Graeve L., Vetter W. Sodium intake and its reduction by food reformulation in the European Union — A review. *Nutrition & Food Science Journal (NFS Journal).* 2015. Vol. 1. P. 9-19. doi: 10.1016/j.nfs.2015.03.001.
24. WHO: Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2020. URL: https://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/en/
25. American Heart Association. Added Sugars. URL: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/sugar/added-sugars>
26. Silva S.M., Facchini L.A., Tomasi E. et al. Advice for salt, sugar and fat intake habits among adults: a national-based study. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2013. Vol. 16(4). P. 995-1004. doi: 10.1590/S1415-790X2013000400019.
27. Сіренко Ю.М., Швець О.В., Волошина І.М. Рекомендації Української асоціації кардіологів і дієтологів щодо дієти з пониженим вмістом солі. *Артеріальна гіпертензія.* 2017. № 5. С. 73-75.
28. Preuss H.G., Cloutatre D., Swaroop A. et al. Blood Pressure Regulation: Reviewing Evidence for Interplay Between Common Dietary Sugars and Table Salt. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. Vol. 36(8). P. 677-684. doi: 10.1080/07315724.2017.1345338.
29. Stolarz-Skrzypek K. Sugar and salt in the pathogenesis of elevated blood pressure. *Hypertension.* 2011. Vol. 57(4). P. 676-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167429.
30. Genovesi S., Giussani M., Orlando A. et al. Salt and Sugar: Two Enemies of Healthy Blood Pressure in Children. *Nutrients.* 2021 Feb 22. Vol. 13(2). P. 697. doi: 10.3390/nu13020697. PMID: 33671538 Free PMC article. Review.
31. Mansoori S., Kushner N., Suminski R.R. et al. Added Sugar Intake is Associated with Blood Pressure in Older Females. *Nutrients.* 2019. Vol. 11(9). pii: E2060. doi: 10.3390/nu11092060.
32. D'Elia L., La Fata E., Giaquinto A. et al. Effect of dietary salt restriction on central blood pressure: A systematic review and meta-analysis of the intervention studies. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2020. doi: 10.1111/jch.13852.
33. Nilson E.A.F., da Silva E.N., Jaime P.C. Developing and applying a costing tool for hypertension and related cardiovascular disease: Attributable costs to salt/sodium consumption. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2020. Vol. 22(4). P. 642-648. doi: 10.1111/jch.13836.
34. He F.J., Tan M., Ma Y., MacGregor G.A. Salt Reduction to Prevent Hypertension and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 75(6). P. 632-647. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.055.
35. Anari R., Amani R., Veissi M. Sugary beverages are associated with cardiovascular risk factors in diabetic patients. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2019. Vol. 18(1). P. 7-13. doi: 10.1007/s40200-019-00383-5.
36. Caliceti C., Calabria D., Roda A., Cicero A.F.G. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review. *Nutrients.* 2017 Apr 18. Vol. 9(4). P. 395. doi: 10.3390/nu9040395. PMID: 28420204.
37. Johnson R.J., Nakagawa T., Sanchez-Lozada L.G. et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013. Vol. 62(10). P. 3307-15. doi: 10.2337/db12-1814. 35.
38. Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Andrews P., Lanaspa M.A. Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Adv. Nutr.* 2017. Vol. 8(3). P. 412-422. doi: 10.3945/an.116.014654.
39. Фатула М.І., Машура Г.Ю. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію. *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина».* 2015. № 1 (51). С. 259-264.
40. That Sugar Film. From Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/wiki/That_Sugar_Film
41. Green A.K., Jacques P.F., Rogers G. et al. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring).* 2014. Vol. 22(5). P. E157-63. doi: 10.1002/oby.20724.
42. Brown I.J., Stamler J., Van Horn L. et al.; International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure Research Group. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: International Study Of Macro/Micronutrients And Blood Pressure. *Hypertension.* 2011. Vol. 57(4). P. 695-701. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165456.
43. Barrio-Lopez M.T., Martinez-Gonzalez M.A., Fernandez-Montero A. et al. Prospective study of changes in sugar-sweetened beverage consumption and the incidence of the metabolic

syndrome and its components: the SUN cohort. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 110(9). P. 1722-31. doi: 10.1017/S0007114513000822.

44. Chen L., Appel L.J., Loria C. et al. Reduction in consumption of sugar-sweetened beverages is associated with weight loss: the PREMIER trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89(5). P. 1299-306. doi: 10.3945/ajcn.2008.27240.

45. Zhou L., Feng Y., Yang Y. et al. Diet behaviours and hypertension in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *J. Hypertens.* 2019. Vol. 37(6). P. 1230-1238. doi: 10.1097/HJH.0000000000002037.

46. Vartiainen E. The North Karelia Project: Cardiovascular disease prevention in Finland. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2018 Jun 30. Vol. 2018(2). P. 13. Published online 2018 Jun 30. doi: 10.21542/gcsp.2018.13.

47. Walker M.E., O'Donnell A.A., Himali J.J. et al. Associations of the Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay Diet with cardiac remodeling in the community: The Framingham Heart Study. *Br. J. Nutr.* 2021 Feb 23. P. 1-28. doi: 10.1017/S0007114521000660. Online ahead of print. PMID: 33618785.

48. Vandevijvere S., Ruttens A., Wilmet A. et al. Urinary sodium and iodine concentrations among Belgian adults: results from the first National Health Examination Survey. *J. Eur. J. Clin. Nutr.* 2020 Oct 8. doi: 10.1038/s41430-020-00766-5. Online ahead of print. PMID: 33033379.

49. Aljuraiban G., Chan Q., Gibson R. et al. Association between plant-based diets and blood pressure in the INTERMAP study. INTERMAP Research Group. *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2020 Jul 8. Vol. 3(2). P. 133-142. doi: 10.1136/bmj-nph-2020-000077. eCollection 2020 Dec. PMID: 33521522.

50. Derkach A., Sampson J., Joseph J. et al. Effects of dietary sodium on metabolites: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) — Sodium Feeding Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 106(4). P. 1131-1141. doi: 10.3945/ajcn.116.150136.

51. Malhotra A., Sahdev N., Sharma S. Diet and Nutrition after the PURE study. *European Heart Journal.* 2018. Vol. 39(17). P. 1503-1504. doi: 10.1093/eurheartj/ehy178.

52. Khitan Z.J., Kheetan M.M., Shapiro J.I. PURE is not so pure when it comes to dietary sodium and cardiovascular events! *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2018 May. Vol. 20(5). P. 976-977. doi: 10.1111/jch.13267. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29603554 Free article. No abstract available.

53. Kucharska A., Jaworski M., Panczyk M. et al. The Effectiveness of Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet Intervention in Persons with Arterial Hypertension and Obesity: A Key Role of the Patients' Personality Profile. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. Vol. 72(2). P. 104-111. doi: 10.1159/000486520.

54. Lima S.T., da Silva Nalin de Souza B., França A.K. et al. Dietary approach to hypertension based on low glycaemic index and principles of DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension): a randomised trial in a primary care service. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 110(8). P. 1472-1479.

55. Фактори ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році: Короткий огляд результатів дослідження STEPS / BOO3. Copenhagen, 2019. 14 с. Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/reform-plan/doslidzhennja-steps-vijavilo-duzhe-visokuposhirenist-faktoriv-riziku-neinfekciynih-zahvorjuvan-v-ukraini>; 2. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/nacionalne-doslidzhennya-steps-v-ukraini>

56. Noncommunicable diseases and their risk factors. STEP wise approach to surveillance (STEPS). <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en/>

57. He F.J., Tan M., Song J., MacGregor G.A. Salt substitution to lower population blood pressure. *Nat. Med.* 2020. Vol. 26(3). P. 313-314. doi: 10.1038/s41591-020-0784-9.

58. Ma Y., He F.J., MacGregor G.A. High salt intake: independent risk factor for obesity? *Hypertension.* 2015. Vol. 66(4). P. 843-9. doi: 10.1161/HYPERTENSION.115.05948.

59. Превентивна кардіологія: імплементація міжнародних рекомендацій в Україні. Київ: МОРІОН, 2015. 104 с.

60. Фадєєнко Г.Д., Ісаєва Г.С., Гальчінська В.Ю., Бондар Т.М. Персоналізовані підходи до первинної профілактики серцево-судинних захворювань. *Український терапевтичний журнал.* 2019. № 2. С. 14-24.

61. Фадєєнко Г.Д., Колеснікова О.В. Основні стратегії профілактики неінфекційних захворювань в Україні. *Раціональна фармакотерапія.* 2017. № 2. С. 5-10.

62. Wick J.Y. Salt: important element, invisible menace. *Consult. Pharm.* 2012 Nov. Vol. 27(11). P. 756-62. doi: 10.4140/TCP.n.2012.756.

63. van der Leeuw J., de Borst M.H., Kieneker L.M. et al. Separating the effects of 24-hour urinary chloride and sodium excretion on blood pressure and risk of hypertension: Results from PREVEND. *PLoS One.* 2020 Feb 5. Vol. 15(2). P. e0228490. doi: 10.1371/journal.pone.0228490.

64. Wilck N., Matus M.G., Kearney S.M. et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature.* 2017. Vol. 551(7682). P. 585-589. doi: 10.1038/nature24628.

65. Jama H.A., Marques F.Z. Don't Take It With a Pinch of Salt: How Sodium Increases Blood Pressure via the Gut Microbiota. *Circ. Res.* 2020. Vol. 126(7). P. 854-856. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316816.

66. Ramos-Romero S., Hereu M., Atienza L. et al. Mechanistically different effects of fat and sugar on insulin resistance, hypertension, and gut microbiota in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 314(6). P. E552-E563. doi: 10.1152/ajpendo.00323.2017.

67. Allison S.J. Hypertension: Salt the microbiome immune function and hypertension. *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. Vol. 14(2). P. 71. doi: 10.1038/nrneph.2017.166.

68. Naqvi S., Asar T.O., Kumar V. et al. Cross-talk between gut microbiome, salt and hypertension. *Biomed. Pharmacother.* 2021 Feb. Vol. 134. P. 111156. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111156. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401080 Review.

69. Колеснікова О.В. Кишкова мікробіота і метаболічний синдром: що їх об'єднує? *Сучасна гастроентерологія.* 2016. № 2. С. 61-70.

70. Taylor R.S., Ashton K.E., Moxham T. et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24(8). P. 843-53. doi: 10.1038/ajh.2011.115.

71. World Health Organization Collaborating Centre for Population Salt Reduction (WHO CC SALT). URL: <https://www.georgeinstitute.org/projects/world-health-organization-collaborating-centre-for-population-salt-reduction-who-cc-salt>

72. World Health Organization. Sodium intake for adults and children. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf

73. World Health Organization. *SHAKE the salt habit — Technical package for salt reduction*. URL: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/reducingsalt/en/index1.html>
74. World Health Organization. *Salt reduction and iodine fortification strategies in public health. Report of a Joint Technical Meeting*. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/publichealth_saltreduc_iodine_fortification/en/
75. Farmaki A.E., Rayner N.W., Kafyra M. et al. *A Dietary Pattern with High Sugar Content Is Associated with Cardiometabolic Risk Factors in the Pomak Population*. *Nutrients*. 2019. Vol. 11(12). pii: E3043. doi: 10.3390/nu11123043.
76. Wölnerhanssen B.K., Meyer-Gerspach A.C. *Health effects of sugar consumption and possible alternatives*. *Ther. Umsch*. 2019. Vol. 76(3). P. 111-116. doi: 10.1024/0040-5930/a001070. Article in German.
77. Ho Do M., Seo Y.S., Park H.Y. *Polysaccharides: bowel health and gut microbiota*. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2020. doi: 10.1080/10408398.2020.1755949.
78. Kell K.P., Judd S.E., Pearson K.E. et al. *Associations between socio-economic status and dietary patterns in US black and white adults*. *Br. J. Nutr*. 2015. Vol. 113(11). P. 1792-9. doi: 10.1017/S0007114515000938.
79. Kearney F.M., Fagan X.J., Al-Qureshi S. *Review of the role of refined dietary sugars (fructose and glucose) in the genesis of retinal disease*. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2014. Vol. 42(6). P. 564-73. doi: 10.1111/ceo.12290.
80. Macdonald I.A. *A review of recent evidence relating to sugars, insulin resistance and diabetes*. *Eur. J. Nutr*. 2016 Nov. Vol. 55(Suppl 2). P. 17-23. doi: 10.1007/s00394-016-1340-8.
81. Kokubo Y., Higashiyama A., Watanabe M., Miyamoto Y. *A comprehensive policy for reducing sugar beverages for healthy life extension*. *Environ Health Prev. Med*. 2019. Vol. 24(1). P. 13. doi: 10.1186/s12199-019-0767-y.
82. *Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of childhood overweight and obesity*. URL: https://www.who.int/elena/titles/ssbs_childhood_obesity/en/
83. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Edmonds P.J. et al. *Sugar and artificially sweetened soda consumption linked to hypertension: a systematic review and meta-analysis*. *Clin. Exp. Hypertens*. 2015. Vol. 37(7). P. 587-93. doi: 10.3109/10641963.2015.1026044.
84. Warshaw H., Edelman S.V. *Practical Strategies to Help Reduce Added Sugars Consumption to Support Glycemic and Weight Management Goals*. *Clin. Diabetes*. 2021 Jan. Vol. 39(1). P. 45-56. doi: 10.2337/cd20-0034. PMID: 33551553.
85. Kim Y., Je Y. *Prospective association of sugar-sweetened and artificially sweetened beverage intake with risk of hypertension*. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2016. Vol. 109(4). P. 242-53. doi: 10.1016/j.acvd.2015.10.005.
86. Xi B., Huang Y., Reilly K.H. et al. *Sugar-sweetened beverages and risk of hypertension and CVD: a dose-response meta-analysis*. *Br. J. Nutr*. 2015. Vol. 113(5). P. 709-17. doi: 10.1017/S0007114514004383.
87. Siervo M., Montagnese C., Mathers J.C. et al. *Sugar consumption and global prevalence of obesity and hypertension: an ecological analysis*. *Public Health Nutr*. 2014. Vol. 17(3). P. 587-96. doi: 10.1017/S1368980013000141.
88. Ruanpeng D., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Harindhanavudhi T. *Sugar and artificially sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis*. *QJM*. 2017. Vol. 110(8). P. 513-520. doi: 10.1093/qjmed/hcx068.
89. Karalius V.P., Shoham D.A. *Dietary sugar and artificial sweetener intake and chronic kidney disease: a review*. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013. Vol. 20(2). P. 157-64. doi: 10.1053/j.ackd.2012.12.005.
90. Di Rienzi S.C., Britton R.A. *Adaptation of the Gut Microbiota to Modern Dietary Sugars and Sweeteners*. *Adv. Nutr*. 2020. Vol. 11(3). P. 616-629. doi: 10.1093/advances/nmz118.
91. Барна О.М., Корост Я.В. *Дослідження ВЕСНА: самооцінка стану здоров'я населенням України. Ліки України*. 2015. № 9—10. С. 39-43. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2015_9-10_9
92. WHO. *Sugars intake for adults and children. Guideline*. 2015. URL: https://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sugars_intake/en/
93. World Health Organization *lowers sugar intake recommendations*. URL: <https://www.cbsnews.com/news/world-health-organization-lowers-sugar-intake-recommendations/>
94. *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.
95. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *Circulation*. 2019. Sep 10. Vol. 140(11). P. e596-e646. PMID: PMC7734661. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
96. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. *Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines*. *American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity*. *Endocr. Pract*. 2016. Vol. 22. Suppl. 3. P. 1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
97. *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020, abridged for primary care providers*. *Clinical Diabetes*. 2020. Vol. 38(1). P. 10-38. doi: 10.2337/cd20-as01.
98. Jayalath V.H., de Souza R.J., Ha V. et al. *Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts*. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015. Vol. 102(4). P. 914-21. doi: 10.3945/ajcn.115.107243.
99. Keller A., Heitmann B.L., Olsen N. *Sugar-sweetened beverages, vascular risk factors and events: a systematic literature review*. *Public Health Nutr*. 2015. Vol. 18(7). P. 1145-54. doi: 10.1017/S1368980014002122.
100. Fowler S.P.G. *Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans*. *Physiol. Behav*. 2016. Vol. 164(Pt B). P. 517-523. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.047.
101. Hauner H., Bechthold A., Boeing H. et al. *Carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases*. *Dtsch Med. Wochenschr*. 2012. Vol. 137(8). P. 389-93. doi: 10.1055/s-0031-1298916. German.
102. Homma T., Homma M., Huang Y. et al. *Combined Salt and Caloric Restrictions: Potential Adverse Outcomes*. *J. Am. Heart Assoc*. 2017. Vol. 6(10). pii: e005374. doi: 10.1161/JAHA.116.005374.
103. Zhang L., Pagoto S., May C. et al. *Effect of AHA dietary counselling on added sugar intake among participants with meta-*

- bolic syndrome. *Eur. J. Nutr.* 2018 Apr. Vol. 57(3). P. 1073-1082. doi: 10.1007/s00394-017-1390-6. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28353070.
104. Nestel P.J., Beilin L.J., Clifton P.M., Watts G.F., Mori T.A. Practical Guidance for Food Consumption to Prevent Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ.* 2021 Feb. Vol. 30(2). P. 163-179. doi: 10.1016/j.hlc.2020.08.022. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33158734.
105. Tsilas C.S., de Souza R.J., Mejia S.B. et al. Relation of total sugars, fructose and sucrose with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *CMAJ.* 2017 May 23. Vol. 189(20) P. E711-E720. doi: 10.1503/cmaj.160706. PMID: 28536126.
106. Malik A.H., Akram Y., Shetty S. et al. Impact of sugar-sweetened beverages on blood pressure. *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 113(9). P. 1574-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.437.
107. Mansouri M., Sharifi F., Yaghubi H. et al. Sugar-sweetened beverages consumption in relation to hypertension among Iranian university students: the MEPHASOUS study. *Eat Weight Disord.* 2020. Vol. 25(4). P. 973-982. doi: 10.1007/s40519-019-00713-9.
108. Mirmiran P., Yuzbashian E., Asghari G. et al. Consumption of sugar sweetened beverage is associated with incidence of metabolic syndrome in Tehranian children and adolescents. *Nutr. Metab. (Lond).* 2015. Vol. 12. P. 25. doi: 10.1186/s12986-015-0021-6.
109. Cicero A.F.G., Fogacci F., Desideri G. et al. Arterial Stiffness, Sugar-Sweetened Beverages and Fruits Intake in a Rural Population Sample: Data from the Brisighella Heart Study. *Nutrients.* 2019. Vol. 11(11). pii: E2674. doi: 10.3390/nu11112674.
110. Park S., Lundeen E.A., Pan L., Blanck H.M. Impact of Knowledge of Health Conditions on Sugar-Sweetened Beverage Intake Varies Among US Adults. *Am. J. Health Promot.* 2018. Vol. 32(6). P. 1402-1408. doi: 10.1177/0890117117717381.
111. Stevens A., Hamel C., Singh K. et al. Do sugar-sweetened beverages cause adverse health outcomes in children? A systematic review protocol. *Syst. Rev.* 2014. Vol. 3. P. 96. doi: 10.1186/2046-4053-3-96.
112. Welsh J.A., Lundeen E.A., Stein A.D. The sugar-sweetened beverage wars: public health and the role of the beverage industry. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2013. Vol. 20(5). P. 401-6. doi: 10.1097/01.med.0000432610.96107.f5.
113. Sahned J., Mohammed Saeed D., Misra S. Sugar-free Workplace: A Step for Fighting Obesity. *Cureus.* 2019. Vol. 11(12). P. e6336. doi: 10.7759/cureus.6336.
114. Acton R.B., Hammond D. Impact of sugar taxes and front-of-package nutrition labels on purchases of protein, calcium and fibre. *Prev. Med.* 2020. Vol. 136. P. 106091. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106091.
115. Yusta-Boyo M.J., Bermejo L.M., Garcia-Solano M. et al. Sugar Content in Processed Foods in Spain and a Comparison of Mandatory Nutrition Labelling and Laboratory Values. *Nutrients.* 2020. Vol. 12(4). pii: E1078. doi: 10.3390/nu12041078.
116. Ge L., Sadeghirad B., Ball G.D.C. et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m696. doi: 10.1136/bmj.m696.
117. Takahara M., Shimomura I. Metabolic syndrome and lifestyle modification. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2014. Vol. 15(4). P. 317-27. doi: 10.1007/s11154-014-9294-8.
118. Wadden T.A., Webb V.L., Moran C.H., Bailer B.A. Lifestyle Modification for Obesity New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation.* 2012. Vol. 125(9). P. 1157-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453.
119. Koval S.M., Snihurska I.O., Vysotska O. et al. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In: *Information Technology in Medical Diagnostics II*, Wójcik, Pavlov & Kalimoldayev (Eds). Taylor&Francis Group, London. 2019. P. 275-288. doi: 10.1201/9780429057618-32
120. Милославський Д.К. Сучасні погляди на роль і місце лікувально-профілактичної дієтики при захворюваннях внутрішніх органів. *Український терапевтичний журнал.* 2016. № 3. С. 83-92.

Отримано/Received 02.07.2021

Рецензовано/Revised 14.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.07.2021

Information about authors

Miloslavsky D.K., PhD, Senior Research Fellow at the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: dmloslavsky@gmail.com

Koval S.N., MD, Professor, Head of the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-8699-2324

Snegurskaya I.A., PhD, Senior Research Fellow at the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Bozhko V.V., PhD, Researcher at the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Reznik L.A., PhD, Senior Research Fellow at the Department of hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Schenyavskaya E.N., Researcher of the Laboratory of Molecular-genetic and Immuno-Biochemical Research Methods, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

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

Information about funding. The work was carried out as part of the research work of the department of arterial hypertension and the prevention of its complications GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" "To Develop the methods of optimizations of hypertension and obesity patients treatment based on the study of humoral and epigenetic factors and intestinal microbiota parameters" (2020–2022).

Authors' contribution. Miloslavsky D.K. — systematization of literary sources and writing an article; Koval S.N. — general management of the work, setting the perspective, introduction and conclusions; Snegurskaya I.A. — search for literary sources, discussion of the title and conclusions; Bozhko V.V. — search for literary sources; Reznik L.A. — search for literary sources, discussion of the title and conclusions; Schenyavskaya E.N. — registration of the article and the list of references.

D.K. Miloslavsky, S.N. Koval, I.A. Snegurska, V.V. Bozhko, L.A. Reznik, E.N. Schenyavska

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

Table salt and added free sugar as nutrient "targets" in preventive dietetics in essential hypertension and associated diseases (literature review)

Abstract. A review of foreign and native sources of literature from scientometric databases provides data on the harmful and beneficial properties of such well-known nutrients as table salt and sugar in essential hypertension and associated diseases, primarily in abdominal obesity and diabetes mellitus. The historical aspects of obtaining these nutrients, their participation in the pathogenesis of hypertension, the physiology of sodium and glucose metabolism are considered; the evidence base for prospective epidemiological studies is provided; the negative impact of these products on the intestinal microbiota, alarming statistics of salt and added free sugar abuse in population of different countries, social, economic and medical aspects of excess salt and sugar as

risk factors for chronic non-communicable diseases emergence and progression of arterial hypertension are noted. The methods for assessing their amount in food, approaches to inhibiting salt and sugar-rich food abuse are given; the attention on the materials of the WHO, European, American, and Ukrainian guidelines on the safe amount of both nutrients is focused. The paper gives advice on rational nutrition of patients and options for modern diets, first of all, a low-salt DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) from the standpoint of salt and sugar limiting.

Keywords: salt; sugar; essential hypertension; associated diseases; intestinal microbiota; guidelines; rational nutrition; modern diets; review

До проблеми взаємозв'язку артеріальної гіпертензії і коронавірусної хвороби (COVID-19): огляд літератури

Резюме. Огляд літератури присвячений проблемі взаємозв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ) і коронавірусною хворобою (КВХ; COVID-19), що привернула до себе увагу із самого початку пандемії даного інфекційного захворювання. Дані літератури, незважаючи на певні розбіжності, свідчать про більшу частоту КВХ (COVID-19) серед хворих на АГ, особливо осіб похилого віку та хворих із коморбідними серцево-судинними захворюваннями, ожирінням і цукровим діабетом. Крім того, показано, що у вказаних хворих COVID-19 перебігає у більш тяжкій формі. У зв'язку з цим даним категоріям хворих необхідні забезпечення ефективної лікувально-профілактичної допомоги та створення умов для профілактики інфікування КВХ (COVID-19) відповідно до сучасних європейських стандартів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; коронавірусна хвороба (COVID-19); огляд

Проблема взаємозв'язку між артеріальною гіпертензією (АГ) і коронавірусною хворобою (КВХ; COVID-19) привернула до себе увагу із самого початку пандемії даного інфекційного захворювання. Даний огляд базується на результатах цілої низки клінічних, епідеміологічних, експериментальних та статистичних досліджень, які були опубліковані в період пандемії COVID-19. Треба відмітити, що вже після перших місяців від початку пандемії COVID-19 у літературі почали з'являтися дані, які вказували на неоднакову частоту розвитку даної хвороби серед різних груп населення [7, 21]. Було виявлено, що найбільш схильними до захворювання на КВХ категоріями населення є особи похилого і старечого віку, ослаблені пацієнти, пацієнти з множинними коморбідними захворюваннями, а також хворі на серцево-судинні захворювання (ССЗ), ожиріння та цукровий діабет (ЦД) [17, 26]. До переліку таких захворювань увійшла й АГ, що є одним із найбільш поширених ССЗ, та її масштаби також сягають розмірів пандемії [10, 14, 16, 17, 27].

Дані, які були зібрані щодо поширеності COVID-19 у різних країнах, особливо в перші місяці від початку епідемії КВХ, свідчать про існування достатньо тісної асоціації між даним захворюванням і АГ. Так, показано, що підвищення артеріального тиску (АТ) реєструється в 30–50 % пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу КВХ [17, 21]. Висока частота АГ серед хворих на КВХ була зареєстрована в Китаї (до 50 %), а також у США (56,6 %), в Іспанії (50,9 %) та Італії (49 %) [7, 13, 20]. Однак низка інших досліджень свідчить про дещо нижчу частоту АГ серед хворих на COVID-19. Так, у метааналізі, що об'єднав дані 8 досліджень (46 248 пацієнтів), наводиться така частота супутніх захворювань у пацієнтів із КВХ: АГ (у 17 % хворих), ЦД 2-го типу (у 8 % хворих), інші ССЗ (у 5 % хворих) та захворювання бронхолегеневої системи (у 2 %) [37]. Аналогічні результати наведені і в іншому метааналізі, що включав 6 досліджень із загальною кількістю пацієнтів із КВХ — 1527. Серед включених у метааналіз пацієнтів АГ виявлялась у 17 %, інші ССЗ — у 16 %, ЦД — у 10 % [27].

У цілій низці досліджень відмічається, що частота вищевказаних супутніх захворювань була значно вища у хворих на КВХ похилого віку. Так, АГ виявлялась у 39 % таких хворих проти 11 % осіб середнього віку ($p < 0,001$), ЦД — у 18 % проти 5 % ($p < 0,001$), інші ССЗ — у 4 % проти 0,8 % ($p = 0,005$) [26].

Виявлена також асоціація АГ із більш тяжким перебігом КВХ. Було продемонстровано більш тяжкий перебіг КВХ у хворих на АГ: серед пацієнтів із тяжким перебігом КВХ, які потребували переведення у відділення реанімації та інтенсивної терапії, АГ реєструвалась у третини хворих — у два рази частіше, ніж у хворих, які не потребували інтенсивної терапії та реанімації [20, 38]. У метааналізі 13 досліджень також було показано, що наявність АГ, незалежно від інших факторів, включаючи вік, асоційована з 2,5-кратним підвищенням ризику розвитку тяжкого перебігу КВХ, а також зі співставним підвищенням ризику смерті порівняно з пацієнтами без АГ [28]. Багатофакторний аналіз показав, що чоловіча стать, вік старше 50 років і АГ були незалежними факторами тяжкості COVID-19 [14].

Однак і серед пацієнтів із ЦД та іншими ССЗ необхідність в інтенсивній терапії була частіша (приблизно в 3 рази), ніж серед осіб без вказаних захворювань [27].

Більш тяжкий перебіг COVID-19 та значно вища частота летальних випадків серед пацієнтів із супутньою коморбідною патологією, у тому числі з АГ, знайшли підтвердження також у крупному метааналізі, який був проведений у Китаї і включив дані 339 клінік (більше ніж 1500 хворих на COVID-19). У даній роботі було показано, що частота летальних випадків, та/або необхідності лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, та/або необхідності проведення штучної вентиляції легенів достовірно підвищувалась при зростанні числа коморбідних станів: за наявності одного коморбідного стану частота більш тяжкого перебігу COVID-19 становила 20 % проти 5 % у хворих без коморбідних захворювань ($p < 0,05$), за наявності двох коморбідних станів і більше — зростала до 30 % ($p < 0,001$). Дуже важливим є те, що автори даного дослідження особливо підкреслили той факт, що навіть за наявності таких факторів, як похилий вік і паління, в осіб з АГ ризик несприятливого перебігу COVID-19 був у 1,5 рази вищий, ніж в осіб без АГ [21].

Однак у деяких дослідженнях були отримані і суперечливі результати щодо асоціації між частотою АГ і частотою COVID-19 та тяжкістю перебігу даного захворювання. До таких досліджень, зокрема, можливо віднести і дослідження F. Zhou та співавт., що було проведено в Китаї у 2020 році (м. Ухань) [38]. Так, з одного боку, за результатами даного дослідження летальні випадки в спеціалізованих клініках в Ухані частіше реєструвались у

хворих на COVID-19 за наявності в них таких супутніх захворювань, як АГ (48 % проти 23 % у хворих без АГ, $p < 0,001$), ЦД 2-го типу (31 % проти 14 % у хворих без ЦД, $p < 0,01$) та ішемічна хвороба серця (ІХС) (24 % проти 1 % у хворих без ІХС, $p < 0,001$). Проведення однофакторного аналізу дозволило виявити підвищення ризику смерті у хворих з АГ більше ніж у 3 рази порівняно з хворими без АГ. Але, з іншого боку, було знайдено, що відмічений зв'язок не зберігався при проведенні багатофакторного аналізу, за даними якого до найбільш значимих предикторів смерті хворих на COVID-19 були віднесені не АГ, а похилий вік, більш високий бал за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) та рівень D-димеру [38]. В іншому крупному дослідженні OpenSAFELY, в якому були проаналізовані дані 17 млн електронних медичних звітів про пацієнтів, які перенесли COVID-19 в Англії, також насамперед була знайдена достовірна асоціація частоти даного захворювання, тяжкості і смерті від нього з віком, а не з АГ [36].

У той же час проблему асоціації між АГ і КВХ (COVID-19) неможливо було зняти з порядку денного. Це було пов'язане з виявленням того факту, що одним із клітинних рецепторів для вірусу SARS-CoV-2, за допомогою зв'язування з яким вірус проникає в клітини легенів та інших органів, є фермент ренін-ангіотензинової системи (РАС) — ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2) [11, 14]. А саме РАС є однією з нейрогуморальних систем, яка відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні АГ та її ускладнень [4, 11, 22].

Для розуміння суті можливого етіопатогенетичного взаємозв'язку між АГ і COVID-19 необхідно більш детально охарактеризувати РАС. На сьогодні з'ясовано, що до РАС входить ціла низка біологічно активних гуморальних факторів та ферментів із протеолітичною активністю, за допомогою яких запускаються численні внутрішньоклітинні реакції регуляції АТ та системної гемодинаміки як у практично здорових осіб, так і у хворих на АГ [10, 11, 22, 35]. До основних протеолітичних ферментів РАС належать такі: ренін (даний фермент перетворює ангіотензиноген печінки в неактивний ангіотензин І (АТІ)) та АПФ (даний фермент перетворює неактивний АТІ в біологічно активний пептид АТІІ — основний пептид РАС, що зв'язується зі специфічними тканинними рецепторами і реалізує головні гемодинамічні ефекти РАС: вазоконстрикторні, прозапальні, проліферативні, а також призводить до підвищення продукції великої низки інших пресорних гормонів (насамперед катехоламінів, альдостерону, вазопресину)) [7, 11, 22, 25]. Наведені вище ефекти АТІІ власне і мають ключове значення для розвитку і прогресування АГ.

При характеристиці РАС необхідно вказати, що існують чотири специфічні рецептори до

АТІІ — АТ1, АТ2, АТ3 та АТ4. Найбільш вивчені і найбільш вагомими два типи рецепторів до АТІІ — АТ1 і АТ2. Зв'язування АТІІ з рецепторами АТ1 викликає активацію процесів вазоконстрикції, запалення і проліферації, тобто патогенетично вагомими для розвитку АГ процесів. Зв'язування АТІІ з рецепторами АТ2, навпаки, викликає протилежні ефекти: вазодилатацію, пригнічення запалення та проліферації ендотеліальних та гладеньком'язових клітин, що сприяє зниженню артеріального тиску, гальмуванню патологічної перебудови серцево-судинної системи і гальмуванню прогресування АГ загалом [22, 35].

Крім описаних вище двох протеолітичних ферментів РАС (реніну і АПФ), існує ще один фермент — АПФ-2, що, незважаючи на структурну схожість з АПФ, викликає прямо протилежні ефекти: вазодилатацію та протизапальну і антипроліферативну дії [11, 22, 35]. Тобто активація утворення АПФ-2 призводить до гальмування негативних прогностично несприятливих нейрогуморальних змін, які лежать в основі розвитку не тільки АГ, а й інших ССЗ, таких як ІХС, ЦД, хронічна серцева недостатність (ХСН) [12, 15, 16, 22].

Однак після початку пандемії COVID-19 АПФ-2 опинився у фокусі уваги. Виявлено, що АПФ-2 існує у двох формах: мембранозв'язаний і розчинний, і зв'язування вірусу SARS-CoV-2 з мембранозв'язаною формою АПФ-2 є одним із шляхів проникнення вірусу в клітини людини [1, 12].

Гострота проблеми була обумовлена тим, що більшість хворих із тяжким перебігом КВХ — це особи похилого віку з наявністю коморбідної патології, і насамперед з АГ, ІХС, ЦД та ХСН, які упродовж тривалого періоду приймають інгібітори АПФ (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРАП), що, зі свого боку, призводять до зміни (підвищення) експресії АПФ-2 [8, 11, 14, 15].

З урахуванням вказаних даних виникло припущення, що з наявністю АГ та прийомом ІАПФ та БРАП може бути пов'язаний підвищений ризик інфікування КВХ (COVID-19) та більш тяжкий її перебіг. Однак у цілій низці клінічних та епідеміологічних досліджень, які були проведені упродовж останнього року, із включенням великої кількості спостережень (більше ніж 30 000 пацієнтів зі США та Італії) не було виявлено підвищення ризику захворювання на COVID-19, частоти тяжких форм і смертності у хворих на АГ, у тому числі в тих осіб, які приймали ІАПФ або БРАП [1, 14, 19, 29, 33, 34].

У зв'язку з цим експертами Міжнародного товариства з гіпертонії [23], Європейського товариства з гіпертензії [19], Європейського товариства кардіологів [15] і Американської кардіологічної асоціації [34] зроблені спеціальні заяви, згідно з якими ІАПФ/БРА рекомендовані для лікування хворих на АГ у період пандемії COVID-19 (як тих, що не хворіли на COVID-19, так і хворих на

гостру КВХ, а також після перенесеної КВХ), оскільки дані препарати мають доказану кардіо-, нефро- та церебропротекторну дію, знижують ризики серцево-судинних ускладнень і смертність від серцево-судинних причин та не підвищують ризик інфікування COVID-19 і не сприяють обтяженню перебігу даної хвороби. Більше того, на сьогодні опубліковані результати досліджень, які вказують на позитивний вплив блокаторів РАС на перебіг КВХ (COVID-19) [8, 19].

Підсумовуючи вищенаведене, треба відмітити, що описаний шлях проникнення вірусу в організм, безумовно, має фундаментальне значення, але не асоціюється з ризиком інфікування даним вірусом і тяжкістю перебігу хвороби [1, 14]. Крім того, треба вказати, що механізми інфікування вірусом SARS-CoV-2 і генералізації інфекції потребують подальшого поглибленого вивчення, оскільки зараз виявлені мутації в гені АПФ-2, поліморфізм даного гена, а також описані інші клітинні рецептори і корецептори для вірусу SARS-CoV-2 (матриксна металопротеїназа CD147, дипептидилпептидаза 4, протеаза TMPRSS2), значимість яких для інфікування різних індивідумів не визначена [1, 14, 33]. Але все ж таки є зрозумілим, що велика категорія осіб має підвищений ризик як інфікування КВХ, так і тяжкого перебігу даної хвороби. До категорії таких осіб належать ослаблені хворі з наявністю тяжкої коморбідної патології, хворі похилого і старечого віку, у тому числі хворі на ССЗ, зокрема на АГ [2, 12, 34].

До переліку тих порушень, які виявляються при АГ і можуть сприяти підвищенню тяжкості перебігу КВХ (COVID-19), належать такі: активація пресорних нейрогуморальних і гормональних систем (насамперед симпатоадреналової і РАС); активація продукції прозапальних цитокінів, факторів росту, які мають проліферативні, проатерогенні та профіброгенні властивості; системна вазоконстрикція; субклінічне запалення; ендотеліальна дисфункція; порушення системної і регіональної гемодинаміки, у тому числі в нирках (прогресуюче зниження їх функції), головному мозку (гіпертензивна енцефалопатія та інсульти); розвиток та прогресування гіпертензивної хвороби серця з порушеннями ритму і провідності та формуванням СН; метаболічні порушення: інсулінорезистентність та предіабет, дисліпопротеїнемія, ініціація атерогенезу, що сприяє розвитку ІХС, у тому числі інфаркту міокарда, цереброваскулярних ускладнень (інсульти) та подальшому прогресуванню СН і ниркової недостатності [3, 22, 24, 31, 35]. Дуже важливе значення для розвитку тяжкого перебігу КВХ (COVID-19) у хворих на АГ має також те, що, по-перше, у більшості випадків АГ асоціюється з ІХС, ожирінням, ЦД та СН, а, по-друге, у переважній більшості хворих на АГ залишається недостатньо контрольованим

АТ, що призводить до ураження в них органів-мішеней: міокарда, судин, нирок та головного мозку, й ускладнень: як власне АГ, так і вищевказаних супутніх коморбідних захворювань [7, 11, 14, 22]. Мабуть, із такою поліасоціацією АГ з іншими чинниками, які здатні підвищувати ризик інфікування населення вірусом SARS-CoV-2 та обтяжувати перебіг COVID-19, і пов'язана неоднорідність наведених вище результатів досліджень, в яких вивчався взаємозв'язок між АГ і KBX (COVID-19).

При розгляданні асоціації АГ і COVID-19 доцільно навести також деякі дані, які стосуються взаємозв'язків між COVID-19 й ожирінням [7, 21]. Справа в тому, що ожиріння та його найбільш поширена форма — абдомінальне ожиріння (АО) у переважній більшості випадків (більше ніж у 60 %) перебігає в поєднанні саме з АГ і теж за своїм масштабом може кваліфікуватись як пандемія [14, 18, 35]. Показано, що для ожиріння, як і для АГ, характерними є значна активація прозапальних реакцій із гіперпродукцією прозапальних цитокінів, окиснювального стресу, що призводить до раннього розвитку тяжких метаболічних порушень: дисліпідемії з прискореним розвитком атеросклерозу, порушень вуглеводного обміну, аж до формування ЦД 2-го типу [5, 6, 9, 18], зменшення резервного об'єму видиху, утруднення екскурсії діафрагми і порушення вентиляції легенів, що може сприяти виникненню гіперзапального процесу та «цитокінового шторму» і більш тяжкому перебігу KBX (COVID-19) [8, 11].

Таким чином, незважаючи на певні розбіжності, результати проведених досліджень свідчать про більшу частоту KBX (COVID-19) серед хворих на АГ, особливо осіб похилого віку та хворих із коморбідними ССЗ, ожирінням і ЦД. Крім того, показано, що у вказаних хворих KBX (COVID-19) перебігає у більш тяжкій формі. З урахуванням пандемічного значної поширеності АГ, особливо в похилому віці, і того факту, що в переважній більшості випадків АГ асоціюється з ожирінням, іншими ССЗ і ЦД 2-го типу та кваліфікується як патологічний стан високого і дуже високого ризику ускладнень, перебіг KBX (COVID-19) у таких хворих є прогностично несприятливим. У зв'язку з цим хворим на АГ, особливо високого і дуже високого ризику ускладнень, необхідно обов'язково проводити корекцію способу життя, починати або продовжувати патогенетично обґрунтовану антигіпертензивну терапію, а також терапію з приводу наявних коморбідних станів згідно із сучасними європейськими рекомендаціями [4, 10, 12, 16, 18, 34], ретельно контролювати ефективність проведеної терапії, суворо дотримуватись правил профілактики інфікування KBX (COVID-19) і в разі зараження своєчасно звертатися до медичних закладів із метою призначення адекватного лікування.

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

Список літератури

1. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020. 11(2). 50-61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
2. Голубовська О.А. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Здоров'я України. 2021. № 2(495). С. 16-18.
3. Коваль С.М. Проблеми класифікації і діагностики артеріальної гіпертензії та стратифікації ризику розвитку її ускладнень в світлі Європейських рекомендацій 2018 року (коментар до рекомендацій). Артеріальна гіпертензія. 2019. № 1(63). С. 33-41.
4. Коваль С.М., Снігурська І.О. Сучасна стратегія антигіпертензивного лікування артеріальної гіпертензії і профілактики її ускладнень у світлі нових Європейських рекомендацій 2018 року. Раціональна фармакотерапія. 2019. № 1-2(50-51). С. 11-18.
5. Коваль С.М., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю. Високочутливий С-реактивний протеїн та його взаємозв'язки з особливостями перебігу артеріальної гіпертензії у хворих з абдомінальним ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2020. № 4. С. 60-65. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.07.
6. Колеснікова О.В., Радченко А.О. Сучасний погляд на механізми розвитку окисдативного стресу і його біомаркери при найбільш поширених неінфекційних захворюваннях. Український терапевтичний журнал. 2020. № 1. С. 51-61.
7. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID 19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020. 26(2). 124-132. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
8. Петрушев Н.Н., Халеп О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2020. 19(3). 90-98. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
9. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М., Рековець О.Л. Фактори ризику, що впливають на прогноз у хворих з артеріальною гіпертензією. Артериальная гипертензия. 2018. 2(58). 59-69.
10. Сіренко Ю.М., Міщенко Л.А., Радченко Г.Д., Купчинська О.Г., Рековець О.Л., Кушнір С.М. Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію. Артериальная гипертензия. 2018. 4(60). 26-47.
11. Чазова И.Е., Блинова Н.В., Невзорова В.А. и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии: артериальная гипертония и COVID-19. Системные гипертензии. 2020. 17(3). 35-41. doi: 10.26442/2075082X.2020.3.200362.
12. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020. 25(3). 3801. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
13. Casas-Rojo J.M., Antón-Santos J.M., Millán-Núñez-Cortés J. et al. Clinical characteristics of patients hospitalized

with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry [Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *Rev. Clin. Esp. (Barc.)*. 2020. 220(8). 480-494. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003.

14. Clark C.E., McDonagh S.T.J., McManus R.J., Martin U. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *Journal of Human Hypertension*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00451-x>.

15. ESC Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Councilon-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-theescouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Councilon-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-theescouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

16. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39. 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

17. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *European Society of Cardiology*. 2020. Last updated on 21 April 2020. 119 p.

18. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016. 37. 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

19. 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/>.

20. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020. 323(16). 1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.

21. Guan W., Ph D., Liang W., Zhao Y., Med M., Liang H. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur. Respir. J.* 2020. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.

22. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Ed. by George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. 497. doi: 10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6.

23. 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/>.

24. Koval S.M., Snihurska I.O., Vysotska O., Strashnenko H.M., Wójcik W., Dassibekov K. Prognosis of essential hypertension progression in patients with abdominal obesity. In book: *Information Technology in Medical Diagnostics II*, Wójcik, Pavlov & Kalimoldayev (Eds). London: Taylor & Francis Group, 2019. P. 275-288. doi: 10.1201/9780429057618-32.

25. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv I.V., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial. Hypertens.* 2019. Vol. 23(3). P. 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.

26. Lian J., Jin X., Hao S., Cai H., Zhang S., Zheng L. et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients

with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin. Infect. Dis.* 2020. pii: ciaa242. doi: 10.1093/cid/ciaa242.

27. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., Liu L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. (0123456789). doi: 10.1007/s00392-020-01626-9 [Epub ahead of print].

28. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the portrait of a perfect storm. *ATM*. 2020. 8(7).

29. Mancina G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.

30. Mehta N., Kalra A., Nowacki A.S., Anjewierden S., Han Z., Bhat P. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. 5. 1020-1026.

31. Nagele M.P., Haubner B., Tanner F.C., Ruschitzka F., Flammer A.J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020. 314. 58-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.

32. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician: Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology [press release]. 2020, Mar 17. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>.

33. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2441-2448.

34. Tadic M., Saeed S., Grassi G., Taddei S., Mancina G. and Cuspidi C. Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. 2021. *Front. Cardiovasc. Med.* 8. 639222. doi: 10.3389/fcvm.2021.639222.

35. Victor R.G. Systemic hypertension: Mechanisms and diagnosis. In: *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine* (ed. by D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. 10 ed.). 2015. P. 934-952.

36. Williamson E., Walker A.J., Bhaskaran K.J., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>.

37. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Intern. J. Infectious Dis.* 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017 [Epub ahead of print].

38. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. 395(10229). 1054-1062. doi: 10.1016/S 0140-6736(20)30566-3.

Отримано/Received 10.07.2021

Рецензовано/Revised 02.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2021 ■

Information about authors

S.M. Koval, MD, PhD, Professor, Head of the Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>.

O.V. Mysnychenko, PhD, Research fellow at the Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olgastelet@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7577-2545>.

M. Yu. Penkova, PhD, Research fellow at the Department of arterial hypertension and prevention of its complications, State Institution "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4997-5936>

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

S.M. Koval, O.V. Mysnychenko, M. Yu. Penkova

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

**On the problem of the relationship between arterial hypertension and coronavirus disease (COVID-19):
literature review**

Abstract. The literature review is devoted to the problem of the relationship between arterial hypertension and coronavirus disease (CVD; COVID-19), which has attracted attention from the very beginning of the pandemic of this infectious disease. The literature data, despite certain disagreements, indicate a higher incidence of CVD (COVID-19) among hypertensive patients, especially the elderly and patients with comorbid cardiovascular diseases, obesity, and diabetes mel-

litus. Besides, it has been shown that in these patients, CVD (COVID-19) has a more severe course. In this regard, these categories of patients need to provide effective treatment and prophylactic care and create conditions for the prevention of CVD (COVID-19) infection based on the modern European standards.

Keywords: arterial hypertension; coronavirus disease (COVID-19); review

Антигіпертензивна терапія знижує ризик інсульту: проспективне когортне дослідження

Reference: Zuo Y., Wang A., Wu S., Chen S., Tian X., Li H., He Y. Antihypertensive treatment decrease stroke occurrence: a prospective cohort study. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1652-1661.

Мета. Артеріальна гіпертензія (АГ) вважається одним із найважливіших модифікованих факторів ризику інсульту. Дане дослідження мало на меті оцінити в проспективному когортному дослідженні, чи може антигіпертензивна терапія до досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) знизити ризик інсульту.

Методи. Випробування Kailuan було проспективним поздовжнім когортним дослідженням факторів ризику інсульту та частоти подій. Автори проаналізували взаємозв'язок ефективності призначення на початку антигіпертензивної терапії з ризиком інсульту під час 11-річного спостереження, а в подальшому також оцінили взаємозв'язок ефективності призначення вперше антигіпертензивної терапії під час 4-річного спостереження з ризиком інсульту в подальшому. Для розрахунку коефіцієнтів ризику та їх 95% довірчих інтервалів (ДІ) для інсульту використовували багатоваріантні моделі пропорцій Кокса.

Результати. Загалом були включені 97 772 особи (середній вік — 51,65 року) без перенесеного інсульту. На початку 55 558 учасників були нормотоніками, 2339 хворіли на АГ та отримували терапію і контролювали рівень АТ, 32 331 учасник хворів на АГ та не отримував терапію та 7584 хворіли на АГ і не контролювали рівень АТ. Після внесення поправок щодо потенційних факторів ризику інсульту виявилось, що порівняно з нормотензивними учасниками в пацієнтів, які отримували терапію і контролювали свій рівень АТ, пацієнтів з АГ, які не лікувалися, пацієнтів з АГ, які отримували терапію, але не контролювали рівень АТ, спостерігалось підвищення ризику розвитку загального інсульту на 83,97 та 162 % відповідно (коефіцієнт ризику 1,83 [95% ДІ 1,56–2,15], 1,97 [95% ДІ 1,85–2,11] та 2,62 [95% ДІ 2,40–2,86]; усі $p < 0,05$). Тоді як порівняно з нормотензивними учасниками в пацієнтів з АГ і нормальним рівнем АТ на фоні антигіпертензивної терапії після 4 років спостереження не було виявлено підвищеного загального ризику інсульту (коефіцієнт ризику 1,41 [95% ДІ 0,87–2,30]). Подібні результати спостерігалися також і для підтипів інсульту (ішемічний і геморагічний).

Висновок. Дані свідчать про те, що антигіпертензивна терапія в пацієнтів з досягненням нормально-го рівня АТ може знизити ризик інсульту протягом короткого часу.

Протективний вплив контрольованого рівня артеріального тиску на ризик розвитку деменції в пацієнтів низького ризику з артеріальною гіпертензією 1-го ступеня

Reference: Lee C.J., Hwang J., Kang C.Y., Kim H.C., Ryu D.R., Ihm S.H., Kim Y.J., Shin J.H., Pyun W.B., Kim C., Park S. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1662-1669.

Мета. Підвищення рівня артеріального тиску (АТ) збільшує ризик деменції, однак у кількох дослідженнях було продемонстровано підвищення ризику розвитку деменції навіть у пацієнтів низького ризику з початковою артеріальною гіпертензією (АГ). Автори дослідили протективний вплив доброго контролю рівня АТ на ризик розвитку деменції в пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня в когорті Національної служби медичного страхування.

Методи. Дослідники відбирали пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня (140–159/90–99 мм рт.ст.), діагноз яким був встановлений у 2005–2006 роках. Усі пацієнти ($n = 128\ 665$) були розподілені у групи контрольованого АТ (середній АТ $< 140/90$ мм рт.ст. під час періоду спостереження) та неконтрольованого АТ (середній АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст.), результати оцінювали за допомогою моделі пропорційної небезпеки Кокса після корегування оцінки схильності.

Результати. Середній рівень АТ становив 131/81 мм рт.ст. у групі контрольованого АТ ($n = 49\ 408$) та 144/87 мм рт.ст. у групі поганого контролю АТ ($n = 99\ 257$). Загальний рівень захворюваності на деменцію у групах контрольованого АТ та поганого контролю АТ становив 4,9 та 8,1 на 1000 осіб на рік відповідно. У групі доброго контролю АТ був виявлений більш низький ризик загальної деменції, хвороби Альцгеймера та судинної деменції, ніж у групі поганого контролю АТ. У групі контрольованого АТ спостерігався низький ризик розвитку судинної деменції у будь-якому віці, особливо в молодшій групі (віком < 60 років). Оптимальний рівень АТ, пов'язаний з найнижчим ризиком деменції, становив від 130 до 140 мм рт.ст.

Висновок. Дослідники дійшли висновку, що навіть у пацієнтів низького ризику з АГ 1-го ступеня добрий контроль АТ дозволяє значно знизити ризик деменції, включаючи хворобу Альцгеймера та судинну деменцію.

***Рівні артеріального тиску та ризик
геморагічного інсульту в пацієнтів
з фібриляцією передсердь,
які приймають пероральні
антикоагулянти: результати бази даних
The Swedish Primary Care Cardiovascular
Database of Skaraborg***

Reference: Bager J.E., Hjerpe P., Schiöler L., Bengtsson Boström K., Kahan T., Ödesjö H., Jood K., Hasselström J., Ljungman C., Manhem K., Mourtzinis G. Blood pressure levels and risk of haemorrhagic stroke in patients with atrial fibrillation and oral anticoagulants: results from The Swedish Primary Care Cardiovascular Database of Skaraborg. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1670-1677.

Мета. Оцінити ризик геморагічного інсульту згідно з різними рівнями вихідного середнього артеріального тиску (САТ) в популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) на рівні первинної ланки надання медичної допомоги, з фібриляцією передсердь (ФП) та тих, які нещодавно розпочали прийом пероральних антикоагулянтів (ПАК).

Методи. Дослідники відібрали дані 3972 пацієнтів з АГ, ФП і нещодавно розпочалим прийомом ПАК у базі даних The Swedish Primary Care Cardiovascular Database of Skaraborg. Пацієнти проходили обстеження з 1 січня 2006 року до першої події геморагічного інсульту, смерті, припинення прийому ПАК або до 31 грудня 2016 року. Автори проаналізували взаємозв'язок між різними рівнями САТ і частотою геморагічного інсульту за допомогою багатоваріантної моделі регресії Кокса та побудували графік відношення ризиків як функцію САТ з обмеженим кубічним сплайном із 130 мм рт.ст.

Результати. Під час спостереження було виявлено 40 випадків геморагічного інсульту. Рівень САТ на початку спостереження в діапазоні 145–180 мм рт.ст. асоціювався зі збільшенням понад удвічі ризику геморагічного інсульту порівняно з рівнем САТ 130 мм рт.ст.

Висновок. У цій когорті пацієнтів з АГ і ФП на рівні первинної ланки надання медичної допомоги було продемонстровано, що при вихідному рівні САТ у діапазоні 145–180 мм рт.ст. до початку прийому ОАК ризик геморагічного інсульту був вищим понад удвічі порівняно з рівнем САТ 130 мм рт.ст. Це свідчить про те, що зниження САТ < 145 мм рт.ст. до початку прийому ОАК може знизити ризик геморагічного інсульту в пацієнтів з АГ та ФП.

***Комбіноване зниження рівня
артеріального тиску за наявності
або відсутності фонові терапії
статинами й аспірином: комбінований
аналіз досліджень PROGRESS
та ADVANCE***

Reference: Wang N., Harris K., Chalmers J., Harrap S., Mancia G., Marre M., Poulter N., Tzourio C., Williams B., Zoungas S., Woodward M., Rodgers A. Combination blood pressure lowering in the presence or absence of background statin and aspirin therapy: a combined analysis of PROGRESS and ADVANCE Trials. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1689-1696.

Мета. Оцінити вплив комбінованого зниження артеріального тиску (АТ) на частоту серцево-судинних подій і смертність при терапії аспірином та/або статинами в поєднаному аналізі досліджень ADVANCE та PROGRESS.

Методи. Автори включили в аналіз 14 682 особи, яким було призначено комбіновану антигіпертензивну терапію периндоприлом і індапамідом або плацебо та які завершили період спостереження протягом у середньому 4,2 року. Учасники були розподілені у чотири групи, визначені за типом призначення супутньої терапії на початку дослідження: статини, аспірин, обидва засоби або жоден із них. Моделі лінійного змішаного ефекту були використані для оцінки відмінностей у моделях пропорційної небезпеки АТ та Кокса для оцінки ризиків серйозних серцево-судинних подій, смертності від усіх причин і припинення лікування.

Результати. На початку досліджень 14 % пацієнтів приймали і аспірин, і статини, 35 % — тільки аспірин, 9 % — тільки статини і 42 % не приймали нічого (аспірин/статини). Порівняно з плацебо комбінована антигіпертензивна терапія призвела до зниження середнього АТ на 5,7 мм рт.ст. у дослідженні PROGRESS і на 12,1 мм рт.ст. у дослідженні ADVANCE без вірогідної різниці ($P > 0,447$) між ними щодо прийому аспірину/статинів. Комбінована антигіпертензивна терапія призвела до зниження ризику серйозних серцево-судинних подій (коефіцієнт ризику 0,78, 95% ДІ 0,71–0,86) без вірогідної різниці ($P = 0,600$) між підгрупами аспірину/статинів. Частота припинення лікування була подібною на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії порівняно з плацебо (18,4 проти 18 %), без жодної вірогідної відмінності між підгрупами ($P = 0,340$).

Висновок. Зниження рівня АТ за допомогою периндоприлу й індапаміду дозволяє зменшити ризик серйозних серцево-судинних подій незалежно від вихідного прийому аспірину та/або статинів.

**Взаємозв'язок між інгібіторами
ангіотензинперетворюючого ферменту
або блокаторами рецепторів ангіотензину
та захворюваністю на COVID-19
або тяжким перебігом захворювання**

Reference: Tse G., Zhou J., Lee S., Wong W.T., Li X., Liu T., Cao Z., Zeng D.D., Wai A.K.C., Wong I.C.K., Cheung B.M.Y., Zhang Q. Relationship between angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and COVID-19 incidence or severe disease. *J. Hypertens.* 2021 Aug 1. 39(8). 1717-1724.

Довідка. Існувала думка, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) асоціюються з більш високою сприйнятливістю до інфікування COVID-19 та несприятливими наслідками хвороби. Дослідники порівняли прийом ІАПФ/БРА та частоту отримання позитивного тесту на COVID-19 у схемі «контроль за випадками» та ступінь тяжкості перебігу COVID-19.

Методи. У дослідження проспективно включали пацієнтів, які зверталися в державні лікарні або амбулаторії Гонконгу в період з 1 січня по 28 липня 2020 року для проведення ПЛР-тестів у реальному часі на COVID-19. Автори порівняли вихідні демографічні показники, зазначені в пацієнтів супутні захворювання, лабораторні тести та застосування різних препаратів у хворих із позитивними та негативними тестами на COVID-19. Тяжкою кінцевою точкою у пацієнтів з COVID-19 вважали 28-денну смертність, необхідність госпіталізації у відділення інтенсивної терапії або інтубацію.

Результати. У дане дослідження було включено 213 788 пацієнтів (позитивний тест на COVID-19 — 2774 особи, негативний — 211 014). Загалом у 162 пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 (5,83 %) спостерігався тяжкий перебіг захворювання. Ці випадки вірогідно частіше визначалися серед пацієнтів, які приймали ІАПФ/БРА, ніж у групі контролю ($n = 156/2774$, 5,62 % проти $n = 6708/211014$, 3,17 %; $P < 0,0001$). Вірогіднішими одноманітними предикторами позитивного тесту на COVID-19 та тяжкого перебігу COVID-19 були старший вік, вищий бал за Чарльсоном, супутні захворювання, прийом ІАПФ/БРА, протидіабетичних, гіполіпідемічних препаратів, антикоагулянтів та антиагрегантів, а також лабораторні результати (коефіцієнт ризику > 1 , $P < 0,05$). Взаємозв'язок між прийомом ІАПФ/БРА та позитивним тестом на COVID-19 або тяжким перебігом захворювання залишався вірогідним після багатоваріантної корекції. Ніяких вірогідних відмінностей щодо частоти позитивного тесту на COVID-19 або тяжкості перебігу захворювання між прийомом ІАПФ та БРА не спостерігалось ($P > 0,05$).

Висновок. Існував вірогідний взаємозв'язок між прийомом ІАПФ/БРА та позитивним тестом на COVID-19 і тяжким перебігом захворювання після внесення поправок на важливі фактори ризику.

**Гradient жорсткості артерій у сегменті
«аорта — стегнова артерія»: ризик
атеросклерозу в громадах (результати
дослідження ARIC)**

Reference: Stone K., Fryer S., Meyer M.L., Kucharska-Newton A., Faulkner J., Zieff G., Paterson C., Credeur D., Matsushita K., Hughes T.M., Tanaka H., Stoner L. The aortic-femoral arterial stiffness gradient: an atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J. Hypertens.* 2021 Jul 1. 39(7). 1370-1377.

Довідка. Gradient жорсткості артерії в сегменті «аорта — стегнова артерія» (гж-АС) може бути новим фактором ризику ураження артерій у майбутньому та зростання частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ), але його зв'язок з факторами кардіоваскулярного ризику та наявністю ССЗ, а також те, чи мають вплив референтні значення вимірювань швидкості поширення пульсової хвилі у сегменті каротидно-стегнової кістки (ксШКФ), і досі залишалося невідомим.

Метод. З огляду на це автори оцінили взаємозв'язок гж-АС та ксШКФ із віком і традиційними факторами ризику ССЗ та наявними ССЗ. У дослідження Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study включили 4183 пацієнти — чоловіків і жінок старшого віку ($75,2 \pm 5,0$ року). КсШКФ та ШКФ у стегново-гомільковому сегменті (сгШПХ) вимірювали за допомогою автоматичного пристрою для скринінгу стану серцево-судинної системи. Гж-АС розраховували як сгШКФ, поділену на ксШКФ. Взаємозв'язок гж-АС та ксШКФ із віком, факторами ризику ССЗ (вік, ІМТ, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, рівень глюкози та ліпідів у крові) та наявністю ССЗ (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, інсульт) визначався за допомогою лінійної та логістичної регресійних моделей.

Результати. Було продемонстровано наявність взаємозв'язку гж-АС та ксШКФ, які показали порівнянні асоціації з віком та факторами ризику ССЗ, за винятком ІМТ. Нижчий рівень гж-АС асоціювався з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та інсультом, тоді як висока ксШКФ асоціювалася лише з цукровим діабетом.

Висновок. Хоча для підтвердження клінічної корисності необхідно в подальшому проводити подібні дослідження, гж-АС є перспективним інструментом, що може надавати унікальну картину гемодинамічної інтеграції й ідентифікації ризику ССЗ порівняно з ксШКФ.

Взаємозв'язок між прийомом статинів і побічними ефектами в первинній профілактиці серцево-судинних захворювань

Reference: Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson J.K., Stevens R.J. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021. 374. n1537.

Мета. Оцінити взаємозв'язок між прийомом статинів і частотою небажаних явищ у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань та вивчити, як зміниться цей взаємозв'язок відповідно до типу та дози статинів.

Дизайн. Систематичний огляд та метааналіз.

Джерела даних. Для даного огляду було відібрано дослідження з попередніх систематичних оглядів та у базах даних Medline, Embase і в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань, відбір проводили до серпня 2020 року.

Методи огляду. Включені рандомізовані контрольовані дослідження за участю дорослих пацієнтів без серцево-судинних захворювань в анамнезі, у яких порівнювали статини з нестатиновими препаратами у групі контролю або різні типи чи дози статинів.

Основна оцінка результатів. Первинною кінцевою точкою були загальні побічні явища: м'язові симптоми, про які пацієнт повідомляв самостійно, клінічно підтверджені розлади з боку м'язів, порушення функції печінки, ниркова недостатність, цукровий діабет і захворювання очей. Вторинні кінцеві точки включали інфаркт міокарда, інсульт і смерть від серцево-судинних захворювань як показники ефективності.

Синтез даних. Був проведений попарний метааналіз з метою розрахунку коефіцієнтів ризику та 95% довірчих інтервалів для кожного результату порівняння статинів і нестатинових препаратів, а також оцінювання абсолютної різниці ризику за кількістю подій на 10 000 пацієнтів, які проходили лікування протягом року. Був проведений мережевий метааналіз даних з метою порівняння несприятливих ефектів різних типів статинів. Для вивчення взаємозв'язку «доза — відповідь» та частоти побічних ефектів кожного статину використовували метааналіз на основі моделі Emax.

Результати. У даний аналіз включили 62 дослідження, в яких взяли участь 120 456 пацієнтів, які закінчили період спостереження, що тривав у середньому 3,9 року. Статини асоціювалися з підвищенням ризику виникнення м'язових симптомів, про які пацієнти повідомляли самостійно (21 дослідження, коефіцієнт ризику 1,06 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 1,01 до 1,13); абсолютна різниця

ризик 15 (95% ДІ від 1 до 29)), порушенням функції печінки (21 дослідження, коефіцієнт ризику 1,33 (95% ДІ від 1,12 до 1,58); абсолютна різниця ризику 8 (95% ДІ від 3 до 14)), нирковою недостатністю (8 досліджень, коефіцієнт ризику 1,14 (95% ДІ від 1,01 до 1,28); абсолютна різниця ризику 12 (95% ДІ від 1 до 24)), та станом очей (6 досліджень, коефіцієнт ризику 1,23 (95% ДІ від 1,04 до 1,47); абсолютна різниця ризику 14 (95% ДІ від 2 до 29)), але не були пов'язані з клінічно підтвердженими розладами м'язів або цукровим діабетом. Зростання ризику побічних ефектів не переважили зниження ризику серйозних серцево-судинних подій. Аторвастатин, ловастатин і розувастатин індивідуально асоціювалися з деякими побічними явищами, проте значних відмінностей між цими типами статинів було виявлено мало. Вплив аторвастатину на дисфункцію печінки виявили за допомогою аналізу зв'язку дози та відповіді E_{max}, проте взаємозв'язок «доза — відповідь» для інших статинів і побічних ефектів був непереконливим.

Висновки. Для первинної профілактики серцево-судинних захворювань ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаний із статинами, був низьким і не переважав їх здатність запобігати серцево-судинним захворюванням, що свідчить про те, що співвідношення користі та шкоди статинів зазвичай є сприятливим. Однак доказова база, яка б дозволила внести поправки щодо типу або дози статинів з огляду на проблеми безпеки перед початком лікування, була недостатньою.

Оптимальний рівень артеріального тиску в різні фази періоду периферичного тромболізу при гострому ішемічному інсульті

Reference: He M., Wang H., Tang Y., Cui B., Xu B., Sun Y., Zhang G., He X., Niu X., Wang B., Xu B., Li Z., Hui R., Wang Y. Optimal blood pressure levels in different phases of peripheral thrombolysis period in acute ischemic stroke. *J. Hypertens*. 2021 Jul 1. 39(7). 1453-1461.

Довідка. У період периферичного тромболізу часто спостерігалися різкі зміни рівня артеріального тиску (АТ), проте єдиної думки щодо цільового рівня АТ для його контролю на різних етапах не існувало.

Методи. Автори ретроспективно вивчили послідовну вибірку з 510 пацієнтів, яким був проведений внутрішньовенний тромболізис та які проходили спостереження протягом 3 місяців. Період тромболізу був поділений на такі фази: 1-ша (від початку до тромболізу), 2-га (тромболізис), 3-тя (від тромболізу до 24 годин після тромболізу) та 4-та (від 24 годин до 7 днів після тромболізу). Пацієнти були розділені на квінтилі згідно з середнім рівнем АТ на кожному з цих етапів відповідно. Неврологічне по-

ліпшення оцінювали за допомогою модифікованої шкали Rankin Scale через 3 місяці після тромболізу.

Результати. Найменший ризик внутрішньомозкової кровотечі протягом 7 днів спостерігався у більш низьких квінтилях середнього АТ (САТ) (OR = 0,100, 95% ДІ 0,011–0,888, P = 0,039 фази 1 у квінтилі Q1; OR = 0,110, 95% ДІ 0,012–0,974, P = 0,047 у фазі 2–3 у квінтилі Q1; та OR 0,175, 95% ДІ 0,035–0,872; P = 0,033 у квінтилі Q2 фази 4 відповідно). Найбільше поліпшення неврологічних функцій було виявлено у квінтилях САТ: Q2–Q4 (127,3–155,7 мм рт.ст.) у фазі 4 (OR = 3,095, 95% ДІ 1,524–6,286, P = 0,002 для Q2; OR = 2,697, 95% ДІ 1,354–5,370, P = 0,005 для Q3; і OR = 2,491, 95 % ДІ 1,263–4,913, P = 0,008 для Q4 відповідно). Отримані результати також продемонстрували, що вища середня варіабельність САТ негативно асоціювалася з покращенням неврологічних функцій у фазах 1 та 2–3.

Висновки. Підтримання рівня середнього АТ (≤ 148 мм рт.ст.) з моменту надходження до лікарні та до перших 24 годин після тромболізу з подальшим підтриманням рівнів САТ (127–138 мм рт.ст.) може бути найбільш оптимальною тактикою.

Призначення гіполіпідемічних та антигіпертензивних препаратів відповідно до результатів візуалізації субклінічного атеросклерозу

Reference: Sjölander M., Carlberg B., Norberg M., Näslund U., Ng N. Prescription of Lipid-Lowering and Antihypertensive Drugs Following Pictorial Information About Subclinical Atherosclerosis: A Secondary Outcome of a Randomized Clinical Trial. JAMA Netw. Open. 2021. 4(8). e2121683.

Запитання. Чи пов'язане надання пацієнтам і лікарям результатів візуалізації з виявленням безсимптомного атеросклерозу з призначенням гіполіпідемічних або антигіпертензивних препаратів протягом 465 днів від отримання результату?

Висновки. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні, до якого було включено 3532 особи низького та помірного ризику серцево-судинних захворювань, оцінювали використання даних візуалізації щодо товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій та наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях за допомогою ультразвукового дослідження. Було виявлено, що після отримання результатів зростала частота призначення препаратів, які знижують рівень ліпідів у крові, неантигіпертензивних препаратів.

Значення. Результати цього рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували, що інформація про товщину комплексу інтима-медіа та наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях може покращити призначення ліків, що знижують рівень ліпідів у крові.

Анотація

Важливість. Медикаментозна терапія з метою профілактики призначається рідше, ніж потрібно. Товщина комплексу інтима-медіа та наявність атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях асоціюються з частотою серцево-судинних захворювань (ССЗ), а тому виявлення цих маркерів допомогло б покращити оцінку ймовірності ССЗ та збільшити призначення препаратів з метою профілактики.

Мета. Оцінити, чи впливають дані візуалізації щодо наявності безсимптомного атеросклерозу за допомогою ультразвукового дослідження сонних артерій на рішення учасників та їх лікарів додати гіполіпідемічні або антигіпертензивні препарати протягом наступних 465 днів.

Дизайн, оцінка та учасники. Isualization of Asymptomatic Atherosclerotic Disease for Optimum Cardiovascular Prevention — це прагматичне рандомізоване клінічне дослідження, що входило в Västerbotten Intervention Program, програму скринінгу та профілактики серцево-судинних захворювань у Швеції з відсотком участі від 60 до 70 та невеликим ухилом у соціальному відборі. Загалом було включено 4177 осіб віком 40, 50 або 60 років, які брали участь у Västerbotten Intervention Program, мали низький і помірний ризик серцево-судинних захворювань та яким було запропоновано взяти участь у цьому дослідженні в період з 29 квітня 2013 року по 7 червня 2016 року. Автори оцінили призначення для всіх учасників протягом 465 днів після візуалізації. Аналіз даних проводили з 6 грудня 2019 року по 2 квітня 2020 року.

Втручання. Учасники та їх сімейні лікарі були рандомізовані у співвідношенні 1 : 1 у групи прийому або призначення ультразвукової візуалізації сонних артерій з розрахунком віку судин, що оцінювали за допомогою товщини комплексу інтима-медіа та наявності атеросклеротичних бляшок сонних артерій, в подальшому медсестри здійснювали дзвінок до пацієнта.

Основні результати та їх оцінка. Оцінка двох подій призначення антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів протягом 465 днів після проведення УЗД. Дані, отримані шляхом аналізу намірів до лікування, були наведені у вигляді індивідуальних пропорцій учасників, які отримали рецепт, та тих, хто не приймав препарати цих класів на початку дослідження.

Результати. Із 4177 осіб, яким запропонували участь, 3532 пацієнтів були рандомізовані та включені до аналізу; жінок було 1870 (52,9 %), 2278 (64,5 %) були віком 60 років, 978 (27,7 %) — 50 років, а 276 (7,8 %) — 40 років. Призначення гіполіпідемічних препаратів вперше було вищим у групі втручання порівняно з контрольною групою серед чоловіків (118 із 639 [18,5 %] проти 38 із 692 [5,5 %]; P < 0,001) та жінок (126 із 804 [15,5 %] проти 38 із 817 [4,7 %]; P < 0,001). Вірогідних відмінностей у співвідношенні за кількістю призначень антигіпертензивних пре-

паратів в активній групі проти контрольної групи після УЗД серед чоловіків (58 із 482 [12,0 %] проти 56 із 528 [10,6 %]; $P = 0,47$) та жінок (60 із 612 [9,8 %] проти 64 із 615 [10,4 %]; $P = 0,73$) не спостерігалось.

Висновки та актуальність. Результати цього дослідження показують, що надання результатів візуалізації віку судин і наявності атеросклеротичних бляшок сонних артерій на основі результатів ультразвукового обстеження протягом наступних 465 днів збільшили частоту призначень гіполіпідемічних препаратів, але не антигіпертензивних засобів.

Оцінка жорсткості артерій і центрального артеріального тиску в нормотензивного потомства батьків з артеріальною гіпертензією

Reference: Cansu Sivrikaya Yildirim, Pelin Kosger et al. Evaluation of arterial stiffness and central blood pressure by oscillometric method in normotensive offspring of hypertensive parents. Cardiol. Young. 2021 Aug 13. 1-8.

Діти з родинним анамнезом артеріальної гіпертензії мають підвищений рівень артеріального тиску, а патофізіологічні зміни внаслідок артеріальної гіпертензії в них починаються ще до клінічних даних. Автори дослідили стан артерій за допомогою вимірювання центрального артеріального тиску й аналізу пульсової хвилі в нормотензивних дітей, у яких принаймні один із батьків страждає на есенціальну гіпертензію. В основній групі нормотензивних дітей батьків з артеріальною гіпертензією

віком від 7 до 18 років (112) проводили 24-годинне амбулаторне моніторування з аналізом пульсової хвилі за допомогою осцилометричного методу та порівнювали результати з контрольною групою дітей із нормотензивними батьками (101), які були порівнянними за віком і статтю. Швидкість пульсової хвилі, центральний систолічний і діастолічний артеріальний тиск, систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск були більш високими в досліджуваній групі, ніж у групі контролю ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,008$, $p = 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ відповідно). У всіх вікових групах (7–10, 11–14 та 15–18 років) швидкість пульсової хвилі була більш високою в досліджуваній групі, ніж у групі контролю ($p < 0,001$). Швидкість пульсової хвилі була більш високою в дітей, у яких обидва батьки страждали на артеріальну гіпертензію, порівняно з дітьми, в яких гіпертоніком був лише один із батьків ($p = 0,011$). Значення швидкості пульсової хвилі позитивно корелювали з віком, вагою, зростом та індексом маси тіла ($p < 0,05$). Більш високі показники швидкості пульсової хвилі, центрального систолічного та діастолічного артеріального тиску, виявлені в досліджуваній групі, можна розглядати як ранні ознаки гіпертензивних змін судин. Аналіз пульсової хвилі може бути надійним неінвазивним і відтворюваним методом, що дозволяє вжити необхідних запобіжних заходів щодо модифікації способу життя з метою запобігання захворюванням та ураженню органів-мішеней шляхом виявлення ранніх гіпертензивних змін у дітей з генетичною схильністю.

Підготувала Олена Торбас ■

**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 гипертония / Г. Биверс, Г. Лип, Э.О'Брайен. — 176 с.	149,00
K01053	Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев. — 864 с.	438,00
K01148	Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. — 384 с.	160,00
K01012	Атеросклероз и его осложнения со стороны сердца, мозга и аорты / Б.М. Липовецкий.	62,00
K01168	Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Аронов Д.М., Лупанов В.П. — 248 с.	106,00
K01166	Аускультация сердца / А.И. Дядык, Л.С. Холопов. — 80 с.	60,00
K01266	Биологические ритмы в кардиологии / Барабаш О.Л., Фомина Н.В. — 142 с.	76,00
K01217	Блокатори рецепторів ангіотензину II у лікуванні артеріальної гіпертензії / Є.П.Свищенко, Л.В. Безродна. — 72 с.	50,00
K01218	Блокаторы рецепторов ангиотензина II в лечении артериальной гипертензии / Е.П.Свищенко, Л.В. Безродная. — 72 с.	50,00
K01022	Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца / В.И. Шумаков. — 160 с.	301,00
K01127	Выход из тупика. Ошибки медицины исправляет физиология (5-е изд., исправ. и доп.) / Ю.Н. Мишустин. — 80 с.	50,00
K01192	Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н. Сиренко.	100,00
K01103	Гипертония под контролем. — 144 с.	25,00
K01160	Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. — 288 с.	100,00
K01110	Гострий коронарний синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування (2-ге видання) / В.З. Нетяженко. — 194 с.	60,00
K01208	Диагностика и лечение венозных тромбозмболических 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., Волон 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

**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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



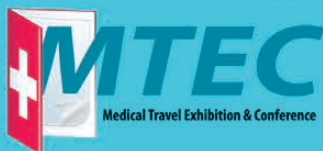
НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

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