

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ®

Том 15, № 1, 2022

Том 15, № 1, 2022

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹
Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ
лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4, 5, *}



№1 у Німеччині²



Ефективніший
за бетагістин
та інші препарати⁴



Добре
переноситься^{3, 4}



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажів в Європі у Німеччині. IMS data MAT/03/2021.

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТХ N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозра на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №1498 від 20.07.2021. Р.П. UA/14331/01/01.

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

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

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

UA-ARL-03-2021_V1_print. Затверджено 20.08.2021.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



www.mif-ua.com

Кардосал® Плюс

Олмесартан + ГХТЗ

**Кардосал плюс - ефективне зниження
артеріального тиску протягом 24 годин¹**



1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу
Кардосал плюс 20/12,5, Кардосал плюс 20/25 № 43 від 11.01.2022 р.

Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КАРДОСАЛ® ПЛЮС

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг.

Показання: лікування есенціальної гіпертензії. Комбінований препарат Кардосал® плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня.

Спосіб застосування та дози: таблетки препарату Кардосал® плюс приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Протипоказання: алергічна реакція (гіперчутливість) на діючі речовини, на будь-яку з допоміжних речовин або на інші похідні сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Вагітність або планування вагітності.

Побічні реакції: найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %) та інші.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату Кардосал плюс 20/12,5, РП UA7139/01/01; Кардосал плюс 20/25, РП UA7140/01/01, № 43 від 11.01.2022 р., повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування.

UA_CPL-01-2022_V1_print.
Дата випуску 17.02.2022.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

HYPERTENSION

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

Том 15, № 1, 2022

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®

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 1, 2022

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. 4,07
Тираж 20 000 прим. Зам. 2022-аг-81.

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»

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)
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., 2022

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



ЗМІСТ

CONTENTS

ОГЛЯД

REVIEW

Ghada Youssef

Сіль і гіпертензія: сучасні погляди..... 7

Ghada Youssef

Salt and hypertension: current views..... 7

Лазарев П.О.

Що потрібно знати сімейному лікарю
про центральний артеріальний тиск? 12

P.O. Lazarev

What should a family doctor know about
central blood pressure? 12

Ташчук В.К., Хребтій Г.І.

Лікування артеріальної гіпертензії
на сучасному етапі розвитку медичної
практики..... 16

V.K. Tashchuk, H.I. Khrebtii

The treatment of arterial hypertension
at the present stage of medical
practice 16

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL RESEARCHES

*Несен А.О., Савічева К.О., Семенових П.С.,
Щербань Т.Д., Топчій І.І.*

Генетичні особливості ремоделювання серця
у хворих на діабетичну нефропатію 24

*A. Nesen, K. Savicheva, P. Semenovych,
T. Shcherban, I. Topchii*

Genetic features of heart remodeling
in patients with diabetic nephropathy..... 24

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Вплив дигідропіридинових блокаторів кальцієвих
каналів на варіабельність артеріального тиску
згідно з дослідженням SPRINT 30

Influence of dihydropyridine calcium channel
blockers on the variability of arterial pressure
is consistent with the results of SPRINT 30

Амлодипін для боротьби із циркадними
коливаннями артеріального тиску 30

Amlodipine for the fight against circadian colitis
of the arterial pressure..... 30

Регулярний прийом ацетамінофену
(парацетамолу) та артеріальний тиск
у людей з артеріальною гіпертензією:
дослідження PATH-BP 32

Regular use of acetaminophen
(paracetamol) and arterial pressure
in people with arterial hypertension:
PATH-BP follow-up 32

Взаємозв'язок систолічного артеріального тиску з ризиком деменції та роль віку, U-подібний асоціативний зв'язок та смертність 32	Relationship between systolic arterial pressure and risk of dementia and the role of the age, U-like associative link that death rate 32
Фармакотерапія у дорослих із зайвою масою тіла та ожирінням: системний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень 33	Pharmacotherapy in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies 33
Споживання ультраобробленої їжі та смертність в осіб із серцево-судинними захворюваннями 34	Consumption of ultra-processed food and mortality in people with cardio-vascular diseases 34
Центр контролю та профілактики захворювань США: більше ніж 1 із 10 жителів США хворіє на цукровий діабет 34	US Centers for Disease Control and Prevention: more than 1 in 10 people in the US has diabetes 34
Випадки розширення кореня аорти в загальній популяції: результати дослідження Pamela 35	Cases of aortic root dilatation in the upper population: results of Pamela study 35



Небілет®

небіволол



ПОКАЗАННЯ:

- ✓ **Артеріальна гіпертензія¹**
- ✓ **Хронічна серцева недостатність¹**
- ✓ **Хронічна ішемічна хвороба серця¹**



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

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

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

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

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

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препарату Небілет® № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 11.11.2020, № 2595.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Небілет®, № UA/9136/01/01, наказ МОЗ України № 2181 від 26.11.2018 зі змінами від 11.11.2020 № 2595.

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

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





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. Antiremodelling 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.

УДК 616.12-008.331.1:613.29

Ghada Youssef, MD

Cardiology Department, Kasr Al Ainy School of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Сіль і гіпертензія: сучасні погляди

Резюме. Зв'язок між споживанням натрію та артеріальною гіпертензією (АГ) добре відомий, оскільки високе споживання натрію може негативно вплинути на контроль гіпертензії. Більшість настанов рекомендують добову дозу натрію < 2 г, однак було виявлено, що більшість людей споживають майже вдвічі більше цієї рекомендованої добової дози. Високий вміст натрію міститься в солоних овірках, солоній рибі, газованих напоях, оброблених і консервованих продуктах. Вважається, що обмеження споживання солі є економічно ефективним заходом для зниження захворюваності та смертності населення. ВООЗ намагається підвищити обізнаність про обмеження солі, маючи на меті скоротити світове споживання натрію на відносні 30 % до 2025 року.

Вступ

Сіль, крім цукру, як відомо, є горезвісним вбивцею білого кольору. Хоча вплив високого рівня цукру в крові на серцево-судинну систему був добре встановлений, вплив високого споживання солі на ризик серцево-судинної захворюваності і смертності все ще обговорюється. Взаємозв'язок між споживанням солі та поганим серцево-судинним прогнозом існує не у вигляді послідовної лінійної залежності, а скоріше J-подібної кривої [1]. Це пояснює, чому у людей, які вживають значно високу та значно низьку кількість солі, виникають несприятливі серцево-судинні реакції. Більшість рекомендацій пропонують низьке споживання солі, що визначається як < 2 – $2,3$ г натрію (еквівалент < 5 – $5,75$ г хлориду натрію) на добу, щоб знизити високий артеріальний тиск (АТ) і покращити серцево-судинні результати [2, 3]. Механізми, за допомогою яких високе споживання солі впливає на АТ, полягають у затримці води, ремоделюванні судин та ендотеліальній дисфункції [1]. З іншого боку, механізми, що пов'язують низьке споживання солі та високу смертність, ще недостатньо вивчені, хоча можуть включати активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатичної нервової системи, а також підвищення інсулінорезистентності [1].

Звичка до значного споживання солі

Споживання солі варіює в різних країнах світу, причому найвищі рівні виявлені в Північному Китаї [4] та Японії (де щоденне споживання солі перевищує 10 г), а найнижчі рівні — в ізольованому племені (індіанці яномамі), що населяє тропічний екваторіальний регіон, тропічні ліси північної Бразилії та

південної Венесуели (споживають всього 0,2 г солі на добу) [5]. У всьому світі звичайне споживання натрію становить 3,5–5,5 г на добу (що еквівалентно 9–12 г солі на день) [2].

З XII століття країни Західної та Південної Африки видобували сіль і використовували її для торгівлі з Північною Африкою, а також з Європою. У жаркому кліматі люди, як правило, споживають більше харчової солі, ніж у холодному кліматі, ймовірно, унаслідок збільшення втрати натрію через надмірне потовиділення при високих температурах. Африканська дієта має високий вміст солі, що, можливо, є однією з причин, чому АГ дуже поширена на континенті [6]. У римські часи сіль називали «білим золотом», оскільки використовували її для консервування м'яса та риби. Нині в європейських країнах добове споживання солі з їжею для більшості дорослих коливається від 7 до 13 г, що значно перевищує рекомендовану добову дозу [5]. У багатьох західних країнах високий вміст харчової солі пов'язаний з обробленою їжею, тоді як в африканських країнах вона надходить переважно з хліба, солоної риби, солі, доданої під час приготування їжі, а також приправ і спецій [6].

У багатьох країнах на південь від Сахари відбулася зміна типів доступних продуктів, що призвело до радикальної зміни дієтичних звичок, переходу від традиційної рослинної та свіжої їжі до обробленої та швидкої їжі, яка зазвичай містить багато цукру та/або жир і має високий вміст солі. Ці типи їжі називають енергетично щільними, бідними поживними речовинами продуктами [3].

Обізнаність та ставлення до обмеження солі оцінювалися в дослідженні Мепуану із співавторами [6], які опитували людей із Гани та Південної Аф-

рики. Вони виявили, що третина респондентів не знала, що високе споживання солі може спричинити серцево-судинні проблеми, що може пояснити, чому не було вжито заходів для зменшення споживання солі. Автори також повідомили, що високе споживання солі спостерігалось в основному в молодшому віці та у популяції чоловіків. Вони також відзначили, що часте вживання алкоголю пов'язане з меншим бажанням вживати сіль [6].

Інше дослідження в Австрії показало, що більша кількість солі пов'язана із споживанням солі зі столу, крупами, м'ясом та молочними продуктами. Автори також помітили, що споживання солі було вищим у чоловіків та людей з ожирінням [7]. Дані Національного дослідження охорони здоров'я та харчування (NHANES) вказують на те, що американці щодня споживають у середньому 3,4 г натрію, що перевищує рекомендовану добову дозу [8].

Продукти із високим вмістом солі

Слова «натрій» і «сіль» не є синонімами; сіль (яку зазвичай називають кухонною сіллю) — це хімічна сполука, що складається із натрію та хлориду. Люди часто використовують ці два слова як взаємозамінні, але важливо знати різницю, оскільки рекомендовані щоденні дози натрію та солі не збігаються. Існує багато інших харчових добавок, що містять натрій, які використовуються у виробництві харчових продуктів, в основному в оброблених і консервованих харчових продуктах, таких як глутамат натрію, бікарбонат натрію (харчова сода) і бензоат натрію.

Сіль є важливою складовою нашої щоденної їжі. Вона робить їжу смачною, а також використовується як консервант для різних видів оброблених і консервованих продуктів. Оброблена їжа включає всі продукти, які зазнають будь-яких змін у своєму природному стані, такі як хліб, м'ясні продукти, сир та інші молочні продукти [7]. Деякі продукти мають високий вміст солі, але не мають солоного смаку, наприклад випічка, крупи, хліб, фаст-фуд, консерви та оброблені харчові продукти. Відповідно, лише смак не можна використовувати для визначення вмісту солі в їжі.

Важливо знати, як читати етикетки про харчову цінність, щоб визначити вміст натрію в упакованій їжі. Етикетка про поживну цінність зазвичай друкується на зворотному боці упаковки харчового продукту і містить перелік калорій, а також різних складових продукту. Важливо розуміти, що інформаційний список про склад зазвичай базується на певній кількості їжі (одна порція або 100 г), а не на всій кількості, що міститься в упаковці. Загалом низький вміст натрію визначається як < 140 мг на порцію, тоді як високий вміст натрію визначається як > 400 мг на порцію [9].

Люди, які споживають продукти із високим вмістом солі, як правило, страждають від ожиріння частіше, ніж ті, які споживають менше солі у своєму раціоні. Було виявлено, що високе споживання солі певним чином пов'язане зі збільшенням маси тіла, частково через високий вміст енергії та жиру в солоній їжі, а частково тому, що вона має кращий смак, і це збільшує бажання з'їсти більшу її кількість [7].

Сіль і гіпертензія

Натрій є основним катіоном (позитивно зарядженим іоном) у позаклітинній рідині, тоді як хлорид є основним аніоном (негативно зарядженим іоном). Натрій важливий для багатьох клітинних функцій, і разом з хлоридом вони відповідають за осмолярність позаклітинної рідини. Крім того, натрій необхідний для збудження нервових і м'язових клітин, для кислотно-лужної рівноваги та секреції деяких травних ферментів. Дієта із низьким вмістом натрію може активувати РААС, що, як наслідок, призводить до затримки солі та відновлення балансу рідини [5].

Надмірне споживання натрію (за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більше як 2 г натрію або понад 5 г солі на добу) [3] безпосередньо пов'язане із високим АТ, і було виявлено, що чим вище добове споживання солі, тим вищий систолічний АТ [1]. Крім того, було виявлено, що високе споживання солі зменшує фізіологічне зниження АТ у нічний час і збільшує денну часто-

Таблиця 1. Приклади деяких харчових продуктів з високим вмістом солі

Типи харчових продуктів	Приклади
М'ясо	Копчене, солоне, у консервах, бекон, франкфуртські та інші сорти сосисок
Риба	Копчена, солена, консервована, сардини
Птиця	Копчена, солена, консервована
Молочні продукти	Звичайні та оброблені сири, бринза
Овочі	Звичайні овочеві консерви та овочеві соки, оливки, соління
Випічка	Хліб, бісквіт, оладки, вафлі, піца
Соуси	Томатні соуси, соєві соуси, сезонні соління та інші соуси та маринади
Паста	Оброблена та змішана паста, комерційно приготовлена паста, готові стакани із супами та локшиною
Інші	Рис, солоні горішки, газовані напої

ту серцевих скорочень при амбулаторному моніторингу АТ [10]. І навпаки, зменшення споживання натрію/солі із їжею може призвести не тільки до зниження АТ, але й до зниження серцево-судинної захворюваності та смертності [11].

Існує багато механізмів, які пов'язують високе споживання солі та гіпертензію. Затримка води пояснювалася класичною концепцією Гайтона [12], який продемонстрував, що високе споживання солі призводить до більшої затримки води, що, у свою чергу, призводить до збільшення об'єму циркуляції, збільшення серцевого викиду та підвищення тиску перфузії нирок. При підвищенні перфузійного тиску в нирках збільшується швидкість клубочкової фільтрації і екскреція натрію із метою відновлення балансу рідини в організмі. Ця фізіологічна реакція на високе споживання солі називається тиск-натрійуретичним механізмом (рис. 1). Коли порушується здатність нирки виділяти натрій, може розвинути АГ [1]. Проте деякі інші дослідження показали, що об'єми циркуляції та серцевий викид були подібними у людей, чутливих до солі, і людей, які нечутливі до солі. Вони пояснили ці висновки неосмотичним зберіганням натрію, тобто тим, що натрій може зберігатися в організмі без затримки води [13].

Підвищення системного периферичного опору є наслідком ремоделювання в малих резистентних артеріях, викликаного високим вмістом натрію. Ремоделювання дрібних резистентних артерій під впливом натрію може виникати як у пацієнтів із нормальним тиском, так і у хворих на АГ. Встановлено, що ризик розвитку АГ був вищим серед чутливих до солі нормотензивних осіб порівняно із нечутливими до солі [1].

Ендотеліальна дисфункція: було виявлено, що високе споживання солі може спричинити значне зниження оксиду азоту (NO) в ендотелії, який відповідає за ендотелійзалежне розширення судин. Зниження NO призводить не тільки до підвищення АТ, але й до багатьох серцево-судинних ускладнень, що безпосередньо не залежать від АТ [14].

Щодо змін в структурі та функції великих еластичних артерій було виявлено, що високе споживання солі може впливати на властивості великих еластичних артерій, що призводить до збільшення жорсткості судин [15]. Відбувається модуляція автономного нейронного постачання та симпатичної діяльності серцево-судинної системи [1].

Чутливість до солі

Чутливість до солі визначається як сприйнятливості АТ людини до споживання харчової солі, коли зміни АТ паралельні змінам споживання солі [16]. У людей, чутливих до солі, механізм фізіологічного тиск-залежного натрійурезу порушується, і нирки стають нездатними виділяти достатню кількість натрію у відповідь на високе його споживання [1]. Відповідно, люди поділяються на чутливих до солі та нечутливих до солі, і було підраховано, що близько 50–60 % хворих на АГ є чутливими до солі. Чутливість до солі більш поширена у людей похилого віку, жінок, людей з ожирінням та пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок [5]. Показано, що існує етнічна чутливість до солі, оскільки вона частіше зустрічається у людей африканського походження та вихідців із регіонів Східної Азії [17].

Механізми виникнення сольової чутливості різноманітні. До них належать: затримка натрію,

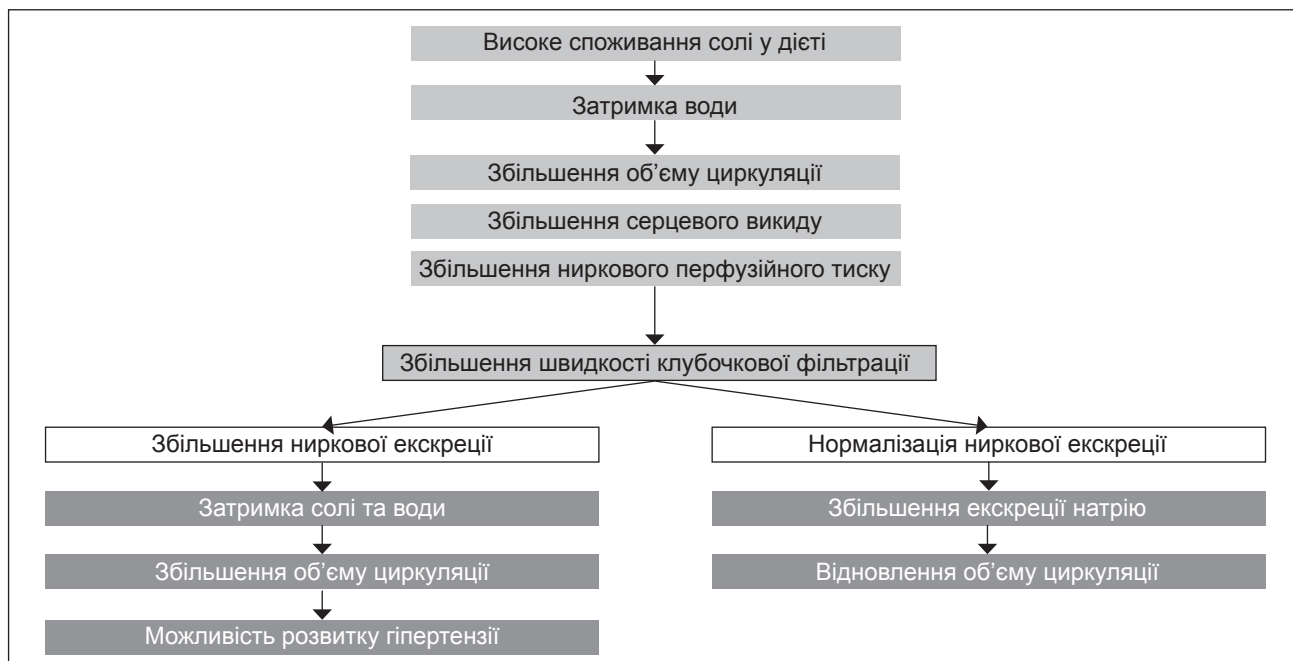


Рисунок 1. Механізм тиск-залежного натрійурезу

спричинена аномальною екскреторною реакцією нирок на високий вміст натрію в сечі, зменшення природної здатності пригнічувати РААС, стимуляція симпатичної нервової системи, резистентність до інсуліну, генетичний поліморфізм та запальні процеси [1, 5].

Незважаючи на чіткий зв'язок між чутливістю до солі та патофізіологічними механізмами гіпертонічної хвороби, лікарі не можуть не використовувати цей факт у повсякденній клінічній практиці лише через відсутність практичного діагностичного тесту на сольову чутливість [16].

Окремих пацієнтам складно визначити добову норму споживання солі. Дослідження, які вимірювали 24-годинну екскрецію натрію із сечею, а потім пов'язували ці результати з самооцінкою споживання солі окремими пацієнтами, виявили, що існує занижена оцінка споживання натрію за суб'єктивним сприйняттям через складність кількісної оцінки вмісту солі, прихованої в оброблених продуктах. У деяких звітах ступінь недооцінки коливався від 29 до 41 % [6].

Обмеження споживання солі і зниження АТ

Було показано, що обмеження солі може знизити АТ: зниження приблизно на 1,75 г натрію на добу (4,4 г хлориду натрію на добу) було пов'язано із середнім зниженням систолічного/діастолічного АТ на 4,2/2,1 мм рт.ст. відповідно. Більш виражений ефект (зниження на 5,4/2,8 мм рт.ст.) спостерігався у хворих на АГ [18].

Результати багатьох досліджень припускають, що зменшення споживання солі до помірної кількості пов'язане із меншим ризиком серцево-судинних подій, проте проспективні рандомізовані контрольовані дослідження не надали остаточних доказів щодо оптимального споживання натрію для зниження серцево-судинних подій і смертності [2].

Як правило, зниження споживання солі до помірної кількості (добова доза натрію 2,3–4,6 г, що еквівалентно 5,75–11,5 г хлориду натрію) вважається економічно ефективним методом зниження АТ та зменшення серцево-судинних ускладнень відповідно [6, 15].

Сіль і антигіпертензивні препарати

Недавній метааналіз показав, що блокатори кальцієвих каналів у поєднанні із гідрохлоротіазидом були найбільш ефективними антигіпертензивними препаратами для зниження АТ у людей, чутливих до солі [19]. У пацієнтів із гіпертензією, які лікуються, ефективне обмеження солі може допомогти зменшити кількість та/або дози антигіпертензивних препаратів [2].

Низьке споживання солі: чи це справді небезпечно?

Прспективні когортні дослідження показали, що зниження споживання натрію із їжею (менше ніж 2 г натрію на добу) може знизити АТ, але асо-

ціюється із підвищеним ризиком небажаних явищ (смерть від усіх причин і серцево-судинна смертність) як у людей із нормальним тиском, так і у хворих на АГ, що свідчить про наявність J-подібної кривої [2, 20]. Навпаки, епідеміологічні дослідження не показали будь-яких негативних наслідків низького вмісту солі в дієті.

На сьогодні немає переконливих доказів із рандомізованих контрольованих досліджень щодо надання переваги низькому споживанню натрію (< 2 г/добу) перед помірним (2,3–4,6 г/добу), з огляду на зниження серцево-судинних ризиків і несприятливих наслідків [15].

Натрієва сіль проти калієвої

Багато досліджень показали прямий зв'язок між високим вмістом натрію й АГ та зворотний зв'язок між високим вмістом калію та гіпертензією [11]. Також неодноразово було показано, що зменшення кількості натрієвої солі та збільшення споживання калієвої солі може знизити АТ, покращити загальне фізичне здоров'я та знизити чутливість до солі [21], тому доцільно замінити солі натрію солями калію. Продукти, багаті калієм, включають сухофрукти (родзинки, абрикоси), сочевицю, квасолю, картоплю, шпинат, броколі, авокадо та банани.

Актуальні рекомендації в різних настановах

Рекомендації Міжнародного товариства гіпертензії 2020 року щодо глобальної практики боротьби із АГ радять зменшити кількість солі, що додається під час приготування їжі та за столом, а також уникати або обмежувати споживання продуктів із високим вмістом солі, таких як фаст-фуд, соєвий соус та оброблені продукти (включаючи хліб і крупи). Також рекомендовано направити зусилля на заохочення населення щодо зменшення споживання солі та стимулювання споживання свіжих овочів і фруктів [17].

Рекомендації Європейського товариства кардіологів з гіпертензії 2018 року [2] та заява ВООЗ 2020 року [3] пропонують обмежити споживання натрію до < 2 г на день (еквівалент < 5 г солі на день) у загальній популяції, а також у хворих на АГ.

План дій

Зменшення споживання солі має бути пріоритетом охорони здоров'я, що вимагає спільних зусиль від урядів, виробників харчових продуктів та населення у цілому [2]. ВООЗ запропонувала план дій щодо скорочення споживання солі в усьому світі на відносні 30 % до 2025 року. Для досягнення цієї мети вона рекомендує запровадити правила для виробників харчових продуктів, щоб виробляти більш здорові продукти із меншим вмістом солі, а також рекомендує підвищити обізнаність споживачів про ризики високого споживання солі та більш здорові альтернативи [3].

Висновки

Високе споживання солі шкідливе для серцево-судинної системи в осіб як із нормо-, так і з гіпертензією. Багато харчових продуктів містять сіль, і слід знати про вміст солі у своєму раціоні, щоб уникнути надмірного споживання. Зв'язок між високим споживанням солі та АГ добре встановлений, і всі настанови рекомендують зменшити споживання солі як один із перевірених заходів для зниження високого АТ. Рекомендується обмежити споживання солі до помірної кількості, тому що недостатня кількість солі в дієті може призвести до несприятливих серцево-судинних подій. Популяційні кампанії повинні підвищити обізнаність громадськості про ризики високого споживання харчової солі та про доступні заходи щодо заміни нездорової дієти більш здоровою.

Список літератури

1. Grillo A., Salvi L., Coruzzi P., Salvi P., Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019. 11. 1970.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018. 36. 1953-2041.
3. World Health Organization. Salt reduction. 2020.
4. Tan M., He F.J., Wang C., MacGregor G.A. Twenty-Four-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc*. 2019. 8. e012923.
5. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. 956. 61-84.
6. Menyau E., Charlton K.E., Ware L.J., Russell J., Biritwum R., Kowal P. Salt Use Behaviours of Ghanaians and South Africans: A Comparative Study of Knowledge, Attitudes and Practices. *Nutrients*. 2017. 9. 939.
7. Hasenegger V., Rust P., König J., Purtscher A.E., Erler J., Ekmekcioglu C. Main Sources, Socio-Demographic and Anthropometric Correlates of Salt Intake in Austria. *Nutrients*. 2018. 10. 311.
8. US Department Of Agriculture. Nutrient intakes from food: mean amounts consumed per individual, by gender and age, what we eat in America. NHANES 2007–2008, 2010, 2019 [Available from: USDA Agricultural Research Service].
9. UCSF, Health. Patient Education: Guidelines for a low sodium diet. 2021.
10. Castiglioni P., Parati G., Brambilla L., Brambilla V., Gualerzi M., Di Rienzo M., Coruzzi P. Detecting sodium-sensitivity in hypertensive patients: information from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011. 57. 180-5.
11. Whelton P.K., He J. Health effects of sodium and potassium in humans. *Curr. Opin. Lipidol*. 2014. 25. 75-9.
12. Guyton A.C. Blood pressure control — special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991. 252. 1813-6.
13. Laffer C.L., Scott R.C. 3rd, Titze J.M., Luft F.C., Eliovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension*. 2016. 68. 195-203.
14. Boegehold M.A. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J. Vasc. Res*. 2013. 50. 458-67.
15. O'Donnell M., Mente A., Alderman M.H., Brady A.J.B., Diaz R., Gupta R., et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur. Heart J*. 2020. 41. 3363-73.
16. Balafa O., Kalaitzidis R.G. Salt sensitivity and hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2021. 35. 184-92.
17. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020. 75. 1334-57.
18. He F.J., Li J., Macgregor G.A. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013. (4). Cd004937.
19. Qi H., Liu Z., Cao H., Sun W.P., Peng W.J., Liu B., et al. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Salt-Sensitive Hypertensive Patients: A Network Meta-Analysis. *Am. J. Hypertens*. 2018. 31. 835-46.
20. Garg R., Williams G.H., Hurwitz S., Brown N.J., Hopkins P.N., Adler G.K. Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. *Metabolism*. 2011. 60. 965-8.
21. Ellison D.H., Welling P. Insights into Salt Handling and Blood Pressure. *N. Engl. J. Med*. 2021. 385. 1981-93.

Уперше опубліковано:
E-Journal-of-Cardiology-Practice. 2022.
Vol. 22. № 3. 16th of February
(<https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/salt-and-hypertension-current-views>) ■

Ghada Youssef, MD

Cardiology Department, Kasr Al Ainy School of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt

Salt and hypertension: current views

Abstract. The association between sodium consumption and hypertension is well known, as high sodium intake can negatively affect control of hypertension. Most guidelines recommend a daily dose of sodium < 2 g, yet it was found that most individuals consume almost double this recommended daily dose. High sodium

content is found in pickles, salty fish, carbonated beverages, and processed and canned food. Salt restriction is believed to be a cost-effective measure to reduce population morbidity and mortality. WHO is raising awareness about salt restriction, aiming to reduce the global sodium intake by a relative 30 % by the year 2025.

Лазарев П.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Що потрібно знати сімейному лікарю про центральний артеріальний тиск?

Резюме. У публікації наведено огляд сучасних даних щодо клінічного значення показників центрального артеріального тиску в повсякденній практиці лікаря терапевтичного профілю. Розібрано механізми формування центрального АТ. Наведено дані щодо впливу основних класів антигіпертензивних засобів на показники периферичного та центрального артеріального тиску. Застосування діуретиків та невазодилатуючих бета-блокаторів не забезпечує пропорційного зниження центрального артеріального тиску відповідно до периферичного.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; центральний артеріальний тиск; антигіпертензивні засоби

Протягом останніх 50 років дані численних рандомізованих контрольованих досліджень чітко демонструють, що зниження плечового тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) істотно зменшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень [1, 2]. Простота і доступність вимірювання плечового артеріального тиску (АТ) призвели до широкого застосування цього методу в повсякденній клінічній практиці в усьому світі. Але, як відомо, АТ постійно змінюється протягом серцевого циклу, при цьому в клінічній практиці зазвичай оцінюють лише показники систолічного та діастолічного тиску. Вони завжди вимірюються на плечовій артерії за допомогою манжетної сфігмоманометрії — рутинної практики, яка мало змінилася за останнє століття. Однак сьогодні добре відомо, що плечовий тиск є сурогатним маркером аортального тиску, який незмінно нижчий за відповідні значення плечового тиску. Центральний АТ (тиск в аорті та каротидних артеріях) менший за периферичний. Пульсова хвиля, що генерується викидом крові в аорту під час систоли лівого шлуночка, створює певний тиск в артеріальному руслі. Коли вона проходить від високоеластичних центральних артерій до жорсткішої плечової артерії, систолічний тиск підвищується (рис. 1).

Для розуміння процесу формування тиску в аорті слід взяти до уваги той факт, що пульсова хвиля

відбивається від периферії (у місцях розгалуження судин або стенозів та внаслідок периферичного опору судин) і починає поширюватися у зворотному напрямку. З віком у людей судини втрачають еластичність і стають жорсткішими, що прискорює швидкість поширення пульсової хвилі та ускладнює роботу серцевого м'яза. Коли жорсткість артерій висока, зворотна хвиля повертається в аорту скоріше, ніж у здорових осіб, і може збільшувати систолічний тиск у ній. При цьому якщо у фізіологічних умовах відбита хвиля досягає аорти на початку діастолі, то за умови підвищення жорсткості артерій вона повертається раніше (тобто до початку діастолі — під час систолі), що призводить до збільшення центрального систолічного АТ і відповідно до зменшення центрального діастолічного тиску. За цих умов добре зрозумілим стає механізм формування високого пульсового тиску при ізольованій систолічній АГ. Також зрозумілим стає прискорення розвитку ішемічної хвороби серця у таких пацієнтів (через зниження центрального діастолічного АТ, оскільки коронарні артерії наповнюються кров'ю саме під час діастолі).

Вимірювання центрального АТ (порівняно з периферичним) надає більш точне уявлення про ступінь жорсткості артерій. Експерти вважають, що центральний АТ є більш важливим, ніж периферичний, у прогнозуванні ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [4–8]. Централь-

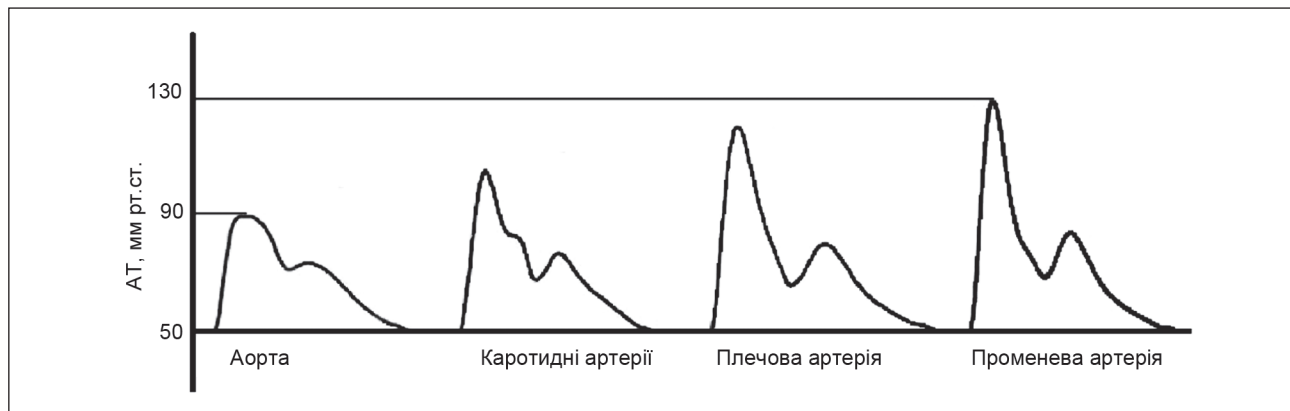


Рисунок 1. Підвищення систолічного тиску від центральних до периферичних артерій (адаптовано з [3])

ний АТ привертає все більшу увагу щодо його клінічного застосування в процесі лікування АГ, оскільки сьогодні стали доступними методи його неінвазивного вимірювання [9]. Тим не менш практично в усьому світі ці методики сертифіковано як наукові і вони не належать до стандартів обстеження пацієнтів з АГ. Сьогодні добре відомо, що різні класи антигіпертензивних засобів можуть справляти різний вплив як на центральну гемодинаміку, так і на центральний та плечовий тиск [10–12]. Тому лікар при призначенні пацієнтам антигіпертензивної терапії сьогодні не тільки має орієнтуватися на виміряні показники периферичного АТ, але й брати до уваги дані з наукових джерел щодо впливу різних препаратів на зниження АТ в центральних артеріях.

Той факт, що різні антигіпертензивні засоби можуть справляти різний вплив на центральний АТ і ризик виникнення ускладнень АГ, незважаючи на однаковий вплив на периферичний АТ, уперше було продемонстровано в дослідженні CAFE, яке було частиною відомого англо-скандинавського дослідження ASCOT [13]. У дослідженні проводилося порівняння впливу двох різних схем антигіпертензивної терапії (на основі атенололу $\pm$ тіазиди проти терапії на основі амлодипіну $\pm$ інгібітор

АПФ). Незважаючи на практично однакове зниження АТ на плечовій артерії в обох групах, спостерігалось значне зниження центрального тиску в аорті в групі амлодипін $\pm$ інгібітор АПФ порівняно з групою атенолол $\pm$ тіазиди (центральный систолічний АТ — 4,3 мм рт.ст.; $P < 0,0001$; центральний пульсовий тиск в аорті — 3,0 мм рт.ст.; $P < 0,0001$). Різниця центрального систолічного тиску на 4 мм рт.ст. зберігалася протягом 5 років спостереження. Таким чином, виявилось, що інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію більше знижують центральний АТ порівняно з бета-блокаторами/тіазидами.

Загалом вазоактивні препарати мають більш сприятливий вплив на центральний АТ в аорті, ніж невазоактивні. Лікарські засоби із вазодилатуючим механізмом дії сприяють розслабленню гладком'язових клітин судин, сповільнюючи повернення відбитої пульсової хвилі та зменшуючи підвищення центрального систолічного тиску.

З метою систематизації даних щодо здатності різних класів антигіпертензивних препаратів впливати на показники центрального АТ у табл. 1 наведено порівняння впливу на центральний пульсовий АТ основних 5 класів лікарських засобів, що використовуються для зниження АТ [12–34].

Таблиця 1. Вплив різних класів антигіпертензивних засобів на показники центрального АТ

Клас антигіпертензивних засобів	Центральний САТ	Центральний ПАТ
Інгібітори АПФ	↓↓	↓
Блокатори рецепторів АII	↓ ↔	↓
Бета-блокатори		
Невазодилатуючі	↓ ↔	↓ ↔
Вазодилатуючі	↓	↓
Антагоністи Са		
Дигідропіридини	↓	↓
Недигідропіридини	↓ ↔	↓ ↔
Діуретики	↔	↔ ↓

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск; ПАТ — пульсовий артеріальний тиск.

Підсумовуючи основні моменти публікації, зазначимо:

— центральний артеріальний тиск, скоріше за все, є більш важливим при оцінці ризику серцево-судинних ускладнень при АГ (майте на увазі, що оцінка ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у повсякденній практиці проводиться за показниками периферичного АТ);

— підвищення центрального систолічного АТ унаслідок збільшення жорсткості артерій призводить до зниження перфузійного тиску в коронарних артеріях, що підвищує ризик ішемії міокарда;

— індивідуальна варіабельність різниці між центральним і плечовим тиском може бути значною, і це клінічно важливо;

— різні класи антигіпертензивних засобів по-різному впливають на показники центрального АТ.

Список літератури

- Lewington S., Clarke R. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002. 360. 1903-1913.
- Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003. 362. 1527-1535.
- Brandão A.A., Amodeo C. et al. I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017 Feb. 108(2). 100-108.
- Cheng et al. Consensus of the Taiwan Hypertension Society and Taiwan Society of Cardiology on the Clinical Application of Central Blood Pressure in the Management of Hypertension. *Acta Cardiol. Sin*. 2019 May. 35(3). 234-243.
- Roman M.J., Devereux R.B. et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007. 50. 197-203.
- Safar M.E., Blacher J. et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002. 39. 735-738.
- Pini R., Cavallini M.C. et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008. 51. 2432-2439.
- Jankowski P., Kawecka-Jaszcz K. et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008. 51. 848-855.
- Hao-Min Cheng et al. Central blood pressure for the management of hypertension: Is it a practical clinical tool in current practice? *J. Clin. Hypertens*. 2020. 22. 391-406.
- Morgan T.O., Anderson A.I.E., MacInnis R.J. ACE inhibitors, β -blocking drugs, calcium channel blocking drugs and diuretics for the control of elevated systolic blood pressure in the elderly. *Am. J. Hypertens* 2001. 14. 241-247.
- Deary A.J., Schumann A.L. et al. Double blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J. Hypertens*. 2002. 20. 771-777.
- Morgan T., Lauri J. et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am. J. Hypertens*. 2004. 17. 118-123.
- Williams B. et al. CAFE Investigators: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators: CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006. 113(9). 1213-25.
- Deary A.J., Schumann A.L. et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin. Sci*. 2002. 103. 493-499.
- Mackenzie I.S., McEniery C.M. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2009. 54. 409-413.
- Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J. Hypertens*. 2005. 23. 551-556.
- London G.M., Pannier B. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation*. 1994. 90. 2786-2796.
- London G.M., Pannier B. et al. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J. Hypertens*. 1996. 14. 1139-1146.
- Mitchell G.F., Izzo J.L.J. et al. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the conduit hemodynamics of omapatrilat international research study. *Circulation*. 2002. 105. 2955-2961.
- Ahimastos A.A., Natoli A.K. et al. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension*. 2005. 45. 1194-1199.
- Dart A.M., Cameron J.D. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2007. 49. 1242-1247.
- Azaouiridis K.A., Stamatelopoulos K.S. et al. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens*. 2007. 21. 654-663.
- Jiang X.J., O'Rourke M.F. et al. Superior effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor over a diuretic for reducing aortic systolic pressure. *J. Hypertens*. 2007. 25. 1095-1099.
- Dhakam Z., McEniery C.M. et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am. J. Hypertens*. 2006. 19. 214-219.
- Stokes G.S., Barin E.S., Gilfillan K.L. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2003. 41. 297-301.
- Mahmud A., Feely J. Favourable effects on arterial wave reflection and pulse pressure amplification of adding angiotensin II receptor blockade in resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2000. 14. 541-546.
- Asmar R.G., London G.M. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-

low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001. 38. 922-926.

28. Dhakam Z., Yasmin et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens.* 2008. 26. 351-356.

29. Polonia J., Barbosa L., Silva J.A., Bertoquini S. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press. Monit.* 2010. 15. 235-239.

30. Shah N.K., Smith S.M. et al. Carvedilol reduces aortic wave reflection and improves left ventricular/vascular coupling: a comparison with atenolol (CENTRAL Study). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2011. 13. 917-924.

31. Goupil R. et al. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: A

propensity score analysis. *Journal of Hypertension*. 2016. 34(8). 1535-43.

32. Vaz-de-Melo R.O., Giollo-Júnior L.T. et al. Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study. *Sao Paulo Med. J.* 2014. 132(5). 290-6.

33. Topouchian et al. Changes in Arterial Structure and Function Under Trandolapril-Verapamil Combination in Hypertension. *Stroke*. 1999. 30. 1056-1064.

34. Pucci G., Ranalli M.G. et al. Effects of β -Blockers With and Without Vasodilating Properties on Central Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials in Hypertension. *Hypertension*. 2016 Feb. 67(2). 316-24.

Отримано/Received 20.01.2022

Рецензовано/Revised 02.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 08.02.2022 ■

P.O. Lazarev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

What should a family doctor know about central blood pressure?

Abstract. The article deals with a review of current data about the clinical importance of central blood pressure values in the routine practice of therapists. The mechanisms of formation of central blood pressure are considered. The article presents the data on the effect of various classes of antihypertensive agents on the values of

peripheral and central blood pressure. The use of diuretics and non-vasodilating beta-blockers does not provide a decrease in central blood pressure proportionally to peripheral blood pressure.

Keywords: arterial hypertension; central blood pressure; anti-hypertensive agents

Лікування артеріальної гіпертензії на сучасному етапі розвитку медичної практики

Резюме. *Мета роботи* — об'єктивізація результатів опублікованих клінічних досліджень впливу лікування на перебіг артеріальної гіпертензії. *Результати.* Оптимізація профілактики та лікування артеріальної гіпертензії вимагає зміни парадигми на ступінчасту допомогу та використання ефективних стратегій контролю артеріального тиску. *Висновки.* Сучасне ефективне лікування артеріальної гіпертензії повинно базуватися на корекції факторів ризику, модифікації способу життя, використанні медикаментозних препаратів на основі фактичних даних щодо їх впливу на запобігання захворюваності/смертності; підборі режиму терапії, який забезпечує цілодобовий контроль АТ. Ступенева концепція лікування артеріальної гіпертензії є пріоритетною стратегією ведення пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском. Лікування повинно бути доступним та/або економічно вигідним, мати високий профіль безпеки, перевагу слід надавати фіксованим комбінаціям антигіпертензивних препаратів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; фактори ризику; ступінчаста терапія; огляд

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найпоширенішим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1]. Дослідження китайських вчених ще раз підтвердило зв'язок АГ з ризиком ССЗ та смертності від усіх причин [2]. І чим меншим був вік початку АГ, тим сильнішим був цей зв'язок [2]. Встановлено, що АГ є одним з основних факторів ризику тяжких ускладнень COVID-19 [3, 4]. Однак залишається спірним, чи пов'язане це безпосередньо з АГ, чи із супутніми факторами (такими як похилий вік, цукровий діабет та інші супутні захворювання, що часто асоційовані з АГ). Ретроспективний аналіз 2877 пацієнтів із COVID-19 у Китаї продемонстрував підвищений скорегований ризик смерті у пацієнтів із АГ порівняно з пацієнтами без АГ (4,0 проти 1,1 %; $p = 0,013$) [5].

До модифікованих факторів ризику АГ відносять надмірну масу тіла/ожиріння, нераціональне харчування, надмірну кількість натрію та недостатній уміст калію в раціоні, недостатню фізичну активність і споживання алкоголю [6]. Слід зауважити, що не лише антигіпертензивна терапія, але й оптимізація прихильності пацієнтів до призначеного лікування, мінімізація терапевтичної інер-

ції пов'язані з більш високими показниками контролю артеріального тиску (АТ) [7]. Спільне партнерство між пацієнтом, лікарем і системою охорони здоров'я, включає багаторівневий підхід до контролю АГ [7]. Оптимізація профілактики, діагностики та лікування АГ вимагає зміни парадигми на ступінчасту допомогу та використання ефективних стратегій контролю АТ.

Високий АТ є провідним фактором ризику ССЗ, а АГ займає перше місце у світі за зменшенням тривалості життя та зростанням інвалідності [6, 8]. Субоптимальний контроль АТ є найбільш частим фактором ризику ССЗ і цереброваскулярних захворювань, включаючи геморагічний (58 %) і ішемічний (50 %) мозкові інсульти, ішемічну хворобу серця (ІХС) (55 %) та інші форми кардіоваскулярних захворювань (58 %), у тому числі серцеву недостатність (СН) і захворювання периферичних артерій [6, 8]. Крім того, АГ є основною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН), розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, а також деменції внаслідок церебральної хвороби дрібних судин [9–11].

Починаючи зі 115/75 мм рт.ст. кожен приріст на 20 мм рт.ст. систолічного артеріального тиску (САТ)

або на 10 мм рт.ст. діастолічного артеріального тиску (ДАТ) пов'язаний з подвоєнням ризику фатальної серцево-судинної події [8].

Поширеність АГ у всьому світі висока і продовжує зростати [8, 12]. При пороговому рівні САТ/ДАТ > 140/90 мм рт.ст. поширеність гіпертензії в усьому світі становить 31 %, тобто приблизно 1,4 мільярда дорослого населення [8, 12].

Незважаючи на те, що генетична схильність до АГ — немодифікований фактор ризику, розвитку АГ можна значною мірою запобігти завдяки сильному впливу ключових факторів навколишнього середовища/способу життя [6, 7]. Найбільш важливими з цих факторів, які часто наявні вже в дитинстві і ранньому дорослому віці, є збільшення маси тіла, що призводить до ожиріння, нераціональне харчування, надмірне споживання натрію і недостатнє споживання калію, недостатня фізична активність і вживання алкоголю [13]. Найбільшого ефекту можна досягти, модифікуючи водночас декілька з вищезазначених факторів/способів життя, оскільки індивідуальні механізми зниження АТ мають адитивну дію [6]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували, що лише невелика частка дорослих змінює свій спосіб життя після встановлення діагнозу АГ [14, 15].

На сьогодні накопичилась потужна доказова база, що лежить в основі кожного з модифікованих факторів навколишнього середовища/способу життя, які сприяють підвищенню АТ [14–17].

Здорова дієта знижує артеріальний тиск. Дієта DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) визнана особливо ефективною для зниження АТ [16, 18]. Дієта DASH багата фруктами, овочами, цільно-зерновими, горіхами, бобовими, нежирним білком і нежирними молочними продуктами, і в ній помітно менше рафінованого цукру, насичених жирів і холестерину [16]. Комбінація низького споживання натрію і дієти DASH забезпечує значно більше зниження АТ, ніж обмеження натрію або тільки дієта DASH [18, 19]. Тому і дієта DASH, і зниження натрію рекомендуються дорослим з підвищеним АТ та АГ [17].

Надмірне споживання натрію. Натрій є важливим нутритивним компонентом і дієтичною потребою для всіх людей [20]. Проте надмірне споживання натрію є важливим фактором АГ [13, 20]. Споживання натрію позитивно корелює з АТ у дослідженнях поперечного зрізу і перспективних когорт [21–23].

У США велика частка (> 70 %) споживання натрію є результатом його додавання під час обробки харчових продуктів, включаючи хліб, солоне м'ясо, консерви, крупи, випічку і приготування їжі (фаст-фуд і ресторанне харчування) [24]. Дослідження прогностичного моделювання продемонстрували, що навіть невелике скорочення споживання натрію населенням може запобігти тисячам смертей, пов'язаних з АГ, і заощадить фінансові витрати на охорону здоров'я щороку [25].

Зазвичай споживання натрію повинне становити 3,5–5,5 г на день (що відповідає 9–12 г солі на добу) [25, 26]. Проте Європейська асоціація кардіологів рекомендує обмежити споживання натрію приблизно до 2,0 г на день (що відповідає приблизно 5,0 г солі на день) [1]. Тому зменшення споживання солі серед населення залишається пріоритетом громадського здоров'я.

Недостатнє споживання калію. Збільшення споживання калію знижує АТ у хворих на АГ дорослих [26–30], особливо серед афроамериканців, людей похилого віку, осіб, які споживають багато натрію з їжею [31]. Завдяки його антигіпертензивному впливу можна очікувати, що підвищене споживання калію запобігатиме серцево-судинним подіям, і кілька досліджень продемонстрували зворотну залежність споживання калію та розвитку мозкового інсульту, а також інших форм ССЗ [32]. Підвищене споживання калію може бути досягнуто шляхом збільшення споживання калію з їжею або шляхом добавок калію. Перший підхід є найбільш виправданим, тому дієта DASH забезпечує рекомендоване щоденне споживання 4700 мг калію на 2000 калорій [14].

Надмірне вживання алкоголю. Алкоголь має сильний пресорний ефект [3]. Саме тому чоловікам з АГ, які вживають алкоголь, слід обмежити його споживання до 2–4 стандартних доз (standard drinks — для США 1 стандартна доза становить 12 г алкоголю, в Англії — 8 г) алкогольних напоїв на день, а жінкам — до 1–2 доз на день та уникати пияцтва [3]. Вищі дози алкоголю асоційовані з дозозалежним збільшенням загальної смертності. Розбіжності між чоловіками та жінками дослідники пояснюють меншою масою тіла у жінок, нижчою активністю шлункової алкогольної дегідрогенази, а також різницею в розподілі жиру в тілі [3].

Недостатня фізична активність. Епідеміологічні дослідження незмінно демонструють захисний ефект фізичної активності в плані запобігання АГ і контролю АТ у дорослого населення [33]. Навіть помірна фізична активність була пов'язана зі зниженням ризику розвитку АГ [34]. Рандомізовані дослідження демонструють, що кращою формою фізичної активності, що сприяє зниженню АТ, є аеробні вправи (зниження на 5–7 мм рт.ст.), але також ефективні динамічні і ізометричні вправи з обтяженням (зниження на 4–5 мм рт.ст.) [35, 36]. Механізми фізичної активності для запобігання АГ не з'ясовані, але можуть включати зниження серцевого викиду, зниження активності симпатичної нервової системи і активності ренін-ангіотензинової системи (РАС), зниження загального периферичного судинного опору й інсулінорезистентності, а також поліпшення функції ендотелію [37].

Надмірна маса тіла й ожиріння. Дослідження в різних популяціях демонструють пряму, майже лінійну залежність індексу маси тіла (ІМТ) з рівнем АТ [38]. Ризик розвитку АГ постійно збільшується

ся зі збільшенням антропометричних показників (окружність талії, співвідношення окружності талії і окружності стегон) паралельно з ІМТ [39]. Близько 40 % дорослих з АГ в США страждають від абдомінального ожиріння (АО) ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$), і більше однієї третини населення з АО страждає на гіпертензію ($\text{САТ/ДАТ} > 140/90 \text{ мм рт.ст.}$ або приймають антигіпертензивні препарати), у той час як підвищення АТ реєструється в менше ніж однієї п'ятої людей з нормальною масою тіла [40, 41]. Клінічні дослідження неодноразово демонстрували, що втрата маси тіла знижує ризик розвитку АГ та рівень АТ у дорослих з гіпертензією [42, 43].

Деякі патофізіологічні механізми, безперечно, сприяють розвитку АГ при АО, включаючи резистентність до інсуліну, хронічне малоінтенсивне запалення, окиснювальний стрес, дисбаланс адипокінів (наприклад, високий рівень лептину, зниження адипонектину), активацію симпатичної та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, розвиток ендотеліальної дисфункції і підвищену реабсорбцію натрію [44, 45].

Зважаючи на накопичену доказову базу щодо впливу корекції модифікованих факторів ризику на розвиток та прогресування АГ, у всіх чинних настановах нефармакологічна корекція є першим, базовим кроком лікування АГ [1].

Фармакологічна антигіпертензивна терапія у керівництві Міжнародного товариства з гіпертензії (International Society of Hypertension, ISH) рекомендована для дорослих із $\text{САТ} > 140 \text{ мм рт.ст.}$ та/або $\text{ДАТ} > 90 \text{ мм рт.ст.}$ [7]. Крім того, дорослим із САТ від 130 до 139 мм рт.ст. або ДАТ від 80 до 89 мм рт.ст. рекомендується фармакологічне антигіпертензивне лікування за умови високого ризику кардіоваскулярних ускладнень, який визначається ССЗ в анамнезі, діабетом, захворюваннями нирок, 10-річним ризиком серцево-судинних захворювань $> 10 \%$, віком 65 років і старше [7].

Низька прихильність до антигіпертензивних препаратів є поширеним явищем і основним фактором неконтрольованого АТ [46]. Наприклад, у проведеному дослідженні серед 6627 літніх людей в США, які почали прийом антигіпертензивних препаратів в 2012 році, 21,3 % припинили лікування протягом першого року [47]. Крім того, 31,7 % пацієнтів, які не припиняли прийом антигіпертензивних препаратів, мали низьку прихильність до лікування, що визначалося наявністю ліків, доступних для прийому впродовж $< 80 \%$ днів у році після початку лікування [47]. Перешкоди на шляху досягнення високої прихильності до лікування є багатофакторними і включають складні схеми прийому препаратів (наприклад, схеми з декількома таблетками), фактори зручності (наприклад, частоту дозування), поведінкові фактори і проблеми з лікуванням безсимптомних захворювань (наприклад, побічні ефекти лікування) [47]. Додаткові фактори, що пов'язані з низькою прихильністю до антигіпертензивного лі-

кування і неконтрольованим АТ, включають: молодий вік, симптоми депресії, відсутність модифікації способу життя, а також обмежений доступ до медичної допомоги [48–50].

Серед основних антигіпертензивних засобів при АГ рекомендованими на сьогодні є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК) і тіазидні (або тіазидоподібні) діуретики у зв'язку з додатковим захистом серцево-судинної системи, ефективністю і/або доступністю [7].

Незважаючи на доступність більш ефективних антигіпертензивних засобів, будь-яка антигіпертензивна монотерапія забезпечує адекватний контроль АТ в обмеженого числа пацієнтів [51, 52]. Більшості пацієнтів з АГ, особливо з групи високого ризику, потрібні два або більше препарати різних фармакологічних класів для досягнення цільового рівня АТ [53, 54]. Рання комбінація антигіпертензивних засобів є більш відповідною стратегією лікування, ніж початкова монотерапія високими дозами, унаслідок адитивної дії та меншої кількості побічних ефектів [55, 56]. Проте одним із недоліків комбінованої терапії при лікуванні АГ є те, що дотримання режиму лікування знижується при збільшенні кількості призначених препаратів [57].

Фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, що поєднують в собі два або більше активних лікарських засоби в одній лікарській формі, набули значного поширення при лікуванні АГ [1]. Фіксовані комбінації забезпечують збільшення прихильності (комплаєнтності/адгіренсу) до лікування, порівняно з відповідними компонентами, які призначаються окремо [58]. Амлодипін, дигідропіридинний БКК тривалої дії, і валсартан, непептидний БРА, відносяться до антигіпертензивних засобів першої лінії [1]. З огляду на те, що дані молекули спрямовані на домінуючі патофізіологічні каскади АГ, яка має контррегуляторні механізми, фіксована комбінація амлодипін/валсартан суттєво підсилює гіпотензивні ефекти кожного окремо взятого лікувального компонента та істотно збільшує комплаєнтність [59].

Отже, оптимальною початковою терапією є призначення фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів усім пацієнтам, окрім тих, у яких рівень АТ знаходиться в діапазоні високого нормального, та хворих похилого віку зі старечою астеною («крихкий» пацієнт) [7].

При лікуванні резистентної до трикомпонентної терапії АГ експерти пропонують додавання антигіпертензивних препаратів інших класів (інший діуретик, α - чи β -адреноблокатор (β -АБ)) або спіронолактону [1]. У такому випадку вважається доцільним розглянути питання про направлення хворого до спеціалізованого центру для подальшого обстеження з метою виявлення можливих причин резистентності [1].

Відповідно до нових вказівок 2020 року Міжнародного товариства з гіпертензії діагноз АГ не слід встановлювати під час одного відвідування лікарського кабінету [7]. Зазвичай для підтвердження діагнозу АГ необхідні два-три візити до лікаря з інтервалом в 1–4 тижні (залежно від рівня АТ) [7]. Діагноз може бути встановлено під час одного візиту за умови, що АТ становить $\geq 180/110$ мм рт.ст. та є дані про ССЗ [7].

Під час кожного відвідування лікаря слід вимірювати АТ три рази через одну хвилину, при цьому обчислюючи середнє значення останніх двох вимірювань. Якщо АТ при першому вимірюванні $< 130/85$ мм рт.ст., подальших вимірювань не потрібно [7].

При значеннях АТ при двох-трьох візитах до лікаря $\geq 140/90$ мм рт.ст. слід розглянути встановлення діагнозу АГ у даного пацієнта [7]. Якщо можливо і доступно, діагноз АГ повинен підтверджуватись вимірюванням АТ поза лікарським кабінетом [7].

Міжнародне товариство з гіпертензії у настанові 2020 року прописало план вимірювання АТ відповідно до вихідних показників [7]. Згідно з ним, якщо при вимірюванні в кабінеті лікаря рівень АТ $< 130/85$ мм рт.ст., то варто пройти повторне обстеження через три роки (або через рік, якщо наявні інші фактори ризику). В іншому випадку, коли показники АТ $130\text{--}159/85\text{--}99$ мм рт.ст., необхідно підтвердити діагноз поза межами лікарського кабінету, оскільки висока ймовірність гіпертензії «білого халата» чи «маскованої» гіпертензії [7]. При гіпертензії «білого халата» пацієнти зазвичай мають низький загальний серцево-судинний ризик і немає гіпертонічного пошкодження органів, тому медикаментозне лікування може не призначатися [7]. При «маскованій» гіпертензії пацієнти мають ризик серцево-судинних порушень, як у пацієнтів з резистентною АГ, у таких випадках діагноз підтверджують повторними вимірюваннями АТ у кабінеті лікаря та поза ним [7]. Показники АТ $> 160/100$ мм рт.ст. вимагають повторного підтвердження через декілька днів/тижнів.

Згідно з практичними настановами Міжнародного товариства з гіпертензії 2020 року, виділяють такі групи антигіпертензивних препаратів:

- діуретики (*гідрохлоротіазид, хлорталідон, спіронолактон, еплеренон, індапамід, фуросемід, торасемід, ксіпамід*);

- β -адреноблокатори (*пропранолол, метопролол, атенолол, бисопролол, бетаксолол, небіволол, есмолол*);

- блокатори кальцієвих каналів (*ніфедипін ретард, дилтіазем, верапаміл, амлодипін, лерканідипін*);

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (*каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, моексиприл, квінаприл, периндоприл, трандолаприл, фозиноприл, зофеноприл*);

- блокатори АТ₁-рецепторів до ангіотензину (*лосартан, ірбесартан, валсартан, кандесартан, телмісартан, епросартан, азилсартан*);

- α_1 -адреноблокатори (*празозин, доксазозин*);
- α_1 -адреноблокатори + блокатори серотонінових рецепторів (*уранідил*);
- $\alpha + \beta$ -адреноблокатори (*карведилол*);
- центральні α_2 -агоністи (*резерпін, метилдопа, клонідин*) і агоністи імідазолінових (ІІ) рецепторів (*моксонідин*) [7].

Згідно з настановою Міжнародного товариства з гіпертензії 2020 року, метою лікування АГ є досягнення цільових рівнів АТ у хворих залежно від супутньої патології та найголовніше — їх утримання протягом 3 місяців [7]:

- у всіх пацієнтів початковою метою терапії є зниження АТ $< 140/90$ мм рт.ст.;

- якщо лікування добре переноситься, більшості пацієнтів рекомендовано подальше зниження АТ до $130/80$ мм рт.ст. або менше (залежно від супутньої патології);

- для пацієнтів молодше від 65 років — $130/80$ мм рт.ст. (але не нижче ніж $120/70$ мм рт.ст.);

- для людей старше від 65 років потрібно дотримуватися меж $130\text{--}140/80\text{--}90$ мм рт.ст. за умови доброї переносимості лікування.

Критерії ефективного медикаментозного лікування [7]:

- лікування повинно базуватися на фактичних даних щодо запобігання захворюваності/смертності;

- використання режиму терапії, який забезпечує цілодобовий контроль АТ;

- лікування повинно бути доступним та/або економічно вигідним порівняно з іншими препаратами;

- лікування повинно добре переноситися;

- докази переваг використання препарату серед груп населення, у яких він повинен застосовуватися.

Згідно з настановою Міжнародного товариства з гіпертензії 2020 року, виділяють наступні рекомендації щодо медикаментозного лікування АГ [7].

Базове антигіпертензивне лікування

Застосування кількох препаратів (перевага надається фіксованим комбінаціям):

- *іАПФ/БРА + БКК*;

- *іАПФ/БРА + БКК + тiazидоподібний діуретик*;

- *іАПФ/БРА + БКК + тiazидоподібний діуретик + спіронолактон*.

До оптимальних рекомендацій відносять покрокове застосування препаратів з рекомендованими і низькими дозами (половина рекомендованої дози):

Крок 1. Подвійна комбінована терапія у низькій дозі (А + С).

- Монотерапія доцільна у хворих низького ризику або осіб дуже похилого віку (> 80 років) та астенізованих.

Крок 2. Подвійна комбінована терапія у повній дозі (А + С).

Крок 3. Потрійна комбінована (А + С + D).

Крок 4 (при резистентній АГ). Потрійна комбінована терапія + спіронолактон або інші препарати (**A + C + D + спіронолактон 12,5–50 мг**). Спіронолактон слід з обережністю застосовувати при швидкості клубочкової фільтрації (**ШКФ**) < 45 мл/хв. До альтернативних препаратів відносять: амілорид, доксазозин, еплеренон, клонідин або β -АБ.

Крок 5. При резистентній АГ потрібно розглянути питання про направлення хворого до спеціалізованої установи для подальшого обстеження та визначення тактики лікування [7].

Примітка: **A** — іАПФ або БРА; **C** — блокатор кальцієвих каналів; **D** — тіазидний або тіазидоподібний діуретик [7].

Міжнародне товариство з гіпертензії в 2020 році опублікувало практичні рекомендації щодо лікування АГ з ускладненнями, наведені нижче [7].

Артеріальна гіпертензія та серцева недостатність

АГ є фактором ризику розвитку СН.

Основні рекомендації щодо лікування АГ та СН:

- зміна способу життя, а саме фізичні вправи і дієтотерапія;

- рівень АТ слід знижувати при $\geq 140/90$ мм рт.ст. і лікувати до цільового рівня $< 130/80$ мм рт.ст. ($< 140/80$ мм рт.ст. у людей похилого віку);

- блокатори РАС, β -АБ і антагоністи альдостерону ефективні для клінічного результату при зниженій фракції викиду лівого шлуночка, діуретики — при декомпенсації;

- інгібітор ангіотензинового рецептора й неприлізину (сакубітріл/валсартан) для лікування СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка як альтернатива іАПФ або БРА у пацієнтів із АГ.

Артеріальна гіпертензія та хронічна хвороба нирок

АГ є основним фактором ризику розвитку і прогресування альбумінурії та будь-якої форми ХХН.

Основні рекомендації щодо лікування АГ та ХХН:

- постійний контроль ШКФ, мікроальбумінурії та електролітного складу крові;

- інгібітор РАС є препаратом 1-ї лінії (зменшує альбумінурію на додаток до контролю АТ);

- блокатори кальцієвих каналів і діуретики (петльові діуретики, якщо ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) також можна додавати до схеми лікування.

Артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

АГ є найчастішим супутнім захворюванням у хворих на ХОЗЛ. Згідно з рекомендаціями ISN 2020 року:

- рівень АТ слід знижувати при $\geq 140/90$ мм рт.ст і лікувати до цільового рівня $< 130/80$ мм рт.ст. ($< 140/80$ мм рт.ст. у літніх пацієнтів);

- БРА і БКК і/або діуретик, тоді як β -АБ (селективні до β_1 -рецепторів) можна використовувати в певних групах пацієнтів (наприклад, із супутніми ІХС, СН);

- основним пунктом у лікуванні є зміна способу життя, а саме фізична активність та відмова від куріння.

Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет (ЦД)

- Рівень АТ слід знижувати при $\geq 140/90$ мм рт.ст. і лікувати до цільового рівня $< 130/80$ мм рт.ст. ($< 140/80$ мм рт.ст. у людей похилого віку);

- стратегія лікування повинна включати інгібітор РАС і БКК та/або тіазидоподібний діуретик;

- лікування повинно включати статини для первинної профілактики, якщо рівень ХС ЛПНЩ $> 1,8$ ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) або 2,6 ммоль/л (неускладнений ЦД);

- лікування повинно включати зниження рівня глюкози та ліпідів згідно з чинними рекомендаціями.

Артеріальна гіпертензія та ліпідні порушення

- АТ слід знижувати так, як це робиться у загальній популяції, переважно за допомогою інгібіторів РАС (іАПФ, БРА) та БКК;

- статини — пріоритетні препарати для зниження рівня ліпідів;

- слід розглянути можливість зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові, якщо показник $> 2,3$ ммоль/л, особливо у пацієнтів з АГ та ЦД. Можливі додаткові переваги використання фенофібрату у підгрупі з низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим рівнем тригліцеридів.

Артеріальна гіпертензія та запальні ревматичні захворювання

Запальні ревматичні захворювання (ревматоїдний артрит, псоріаз-артрит тощо) пов'язані зі збільшенням поширеності та поганим контролем АГ. Наявність запальних ревматичних захворювань збільшує ступінь серцево-судинного ризику.

- АТ слід знижувати, як у загальній популяції, переважно за допомогою інгібіторів РАС та БКК;

- лікування основних захворювань вважається ефективним при униканні високих доз нестероїдних протизапальних засобів та зниженні запальних реакцій.

Артеріальна гіпертензія та коронавірусне захворювання COVID-19

Відомо, що експресія ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) може бути збільшена інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину [60]. Оскільки АПФ2 сприяє проникненню SARS-CoV-2 у клітини, було висловлено припущення,

що лікування цими препаратами може збільшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 [1, 60, 61]. Хоча вплив припинення прийому ІАПФ та БРА у пацієнтів з COVID-19 був невизначеним, деякі автори запропонували замінити антигіпертензивну терапію блокаторами РАС на антагоністи кальцію [60, 61]. У березні 2020 року Європейське товариство кардіологів рекомендувало продовжувати звичайну антигіпертензивну терапію, оскільки відсутні переконливі докази, що лікування ІАПФ або БРА під час інфекції SARS-CoV-2 є шкідливим [62]. Декілька обсерваційних досліджень показали, що ні ризик зараження SARS-CoV-2, ні ризик тяжкого перебігу COVID-19 не пов'язаний з терапією ІАПФ або БРА [63–65]. Результати цих спостережень нещодавно були підтверджені висновками двох рандомізованих контрольованих досліджень [66, 67]. У відкритому дослідженні REPLACE-COVID-Study 152 пацієнти, які отримували БРА або ІАПФ у співвідношенні 1 : 1, були рандомізовані для продовження або припинення цього лікування [66]. Значних відмінностей між двома групами в ранговій оцінці клінічного результату під час госпіталізації (дні виживання, тривалість ШВЛ, тривалість діалізу, оцінка за шкалою SOFA) не виявлено [66].

Повертаючись до покрокової терапії АГ, представленої в оновлених настановах Міжнародного товариства з гіпертензії 2020 року, слід окремо відзначити, що при неефективності подвійної фіксованої комбінації (слід переконатися, що вона використовується в оптимальних дозуваннях обох компонентів) експерти вказують на необхідність переведення пацієнта на другу сходинку антигіпертензивної терапії — трикомпонентну схему [3]. Уперше заявлено, що за відсутності особливих клінічних ситуацій найбільш раціональним варіантом такої схеми є поєднання блокатора РАС з БКК і діуретиком, і теж у вигляді фіксованої комбінації [3]. Трикомпонентна терапія повинна також передбачати титрацію доз усіх компонентів до максимальних перед тим, як переходити на наступну, третю сходинку антигіпертензивної терапії — чотирикомпонентну [3]. Слід зауважити, що фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів з різноманітними компонентами та варіантами дозувань дають змогу максимально ефективно проводити ступінчасту терапію АГ у всіх категорій пацієнтів, забезпечуючи надійний контроль АГ та збільшуючи прихильність пацієнтів до лікування.

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

Список літератури

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018 Sep 1. 39(33). 3021–3104.
2. Wang C., Yuan Y., Zheng M., Pan A., Wang M., Zhao M., et al. Association of age of onset of hypertension with cardiovascular diseases and mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. 75. 2921–2930.
3. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020. 116. 1666–1687.
4. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708–1720.
5. Gao C., Gao C., Cai Y., Cai Y., Zhang K., Zhang K., et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur. Heart J.* 2020. 41. 2058–2066.
6. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2016. 390. 1345–422.
7. Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020. 75. 1334–1357.
8. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A., et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA.* 2017. 317. 165–82.
9. Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P., Culleton B., Wilson P.W., Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004. 291. 844–50.
10. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Darbinian J., Go A.S., Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2005. 165. 923–8. [
11. Hwang S., Jayadevappa R., Zee J., et al. Concordance between clinical diagnosis and medicare claims of depression among older primary care patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2015. 23. 726–34.
12. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global Disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* 2016. 134. 441–50.
13. Whelton P.K., Appel L.J., Sacco R.L., et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation.* 2012. 126. 2880–9.
14. Ineke Neutel C., Campbell N.R.C. Changes in lifestyle after hypertension diagnosis in Canada. *Can. J. Cardiol.* 2008. 24. 199–204.
15. Hinderliter A.L., Sherwood A., Craighead L.W., et al. The long-term effects of lifestyle change on blood pressure: one-year follow-up of the ENCORE study. *Am. J. Hypertens.* 2014. 27. 734–41.
16. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., et al.; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1997. 336. 1117–24.
17. Van Horn L., Carson J.A.S., Appel L.J., et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Recommended dietary pattern to achieve adherence to the American

Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: a scientific statement from the American Heart Association [Published correction appears in: *Circulation*. 2016. 134. e534]. *Circulation*. 2016. 134. e505-e529.

18. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 2001. 344. 3-10.

19. Juraschek S.P., Miller E.R. III, Weaver C.M., Appel L.J. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 70. 2841-8.

20. O'Donnell M., Mente A., Yusuf S. Sodium intake and cardiovascular health. *Circ. Res.* 2015. 116. 1046-57.

21. Klag M.J., He J., Coresh J. et al. The contribution of urinary cations to the blood pressure differences associated with migration. *Am. J. Epidemiol.* 1995. 142. 295-303.

22. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988. 297. 319-28.

23. Mente A., O'Donnell M.J., Rangarajan S., et al.; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 2014. 371. 601-11.

24. Harnack L.J., Cogswell M.E., Shikany J.M., et al. Sources of sodium in US adults from 3 geographic regions. *Circulation*. 2017. 135. 1775-83.

25. Bibbins-Domingo K., Chertow G.M., Coxson P.G., et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2010. 362. 590-9.

26. Whelton P.K., He J., Cutler J.A., et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997. 277. 1624-32.

27. Geleijnse J.M., Kok F.J., Grobbee D.E. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J. Hum. Hypertens.* 2003. 17. 471-80.

28. Aburto N.J., Ziolkovska A., Hooper L., Elliott P., Cappuccio F.P., Meerpohl J.J. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013. 346. f1326.

29. Filippini T., Violi F., D'Amico R., Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017. 230. 127-35.

30. Poorolajal J., Zeraati F., Soltanian A.R., Sheikh V., Hooshmand E., Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017. 12. e0174967.

31. Brancati F.L., Appel L.J., Seidler A.J., Whelton P.K. Effect of potassium supplementation on blood pressure in African Americans on a low-potassium diet. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 1996. 156. 61-7.

32. Vinceti M., Filippini T., Crippa A., de Sesmaisons A., Wise L.A., Orsini N. Meta-analysis of potassium intake and the risk of stroke. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. 5. e004210.

33. Huai P., Xun H., Reilly K.H., Wang Y., Ma W., Xi B. Physical activity and risk of hypertension: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension*. 2013. 62. 1021-6.

34. Hayashi T., Tsumura K., Suematsu C., Okada K., Fujii S., Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in

men: the Osaka Health Survey. *Ann. Intern. Med.* 1999. 131. 21-6.

35. Dimeo F., Pagonas N., Seibert F., Arndt R., Zidek W., Westhoff T.H. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012. 60. 653-8.

36. Blumenthal J.A., Siegel W.C., Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *JAMA*. 1991. 266. 2098-104.

37. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J. Hypertens.* 1993. 11. 223-9.

38. Hall J.E. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003. 41. 625-33.

39. Jayedi A., Rashidy-Pour A., Khorshidi M., Shab-Bidar S. Body mass index, abdominal adiposity, weight gain and risk of developing hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of more than 2.3 million participants. *Obes. Rev.* 2018. 19. 654-67.

40. Egan B.M., Li J., Hutchison F.N., Ferdinand K.C. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*. 2014. 130. 1692-9.

41. Saydah S., Bullard K.M., Cheng Y., et al. Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity (Silver Spring)*. 2014. 22. 1888-95.

42. Jones D.W., Miller M.E., Wofford M.R., et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am. J. Hypertens.* 1999. 12. 1175-80.

43. Stevens V.J., Obarzanek E., Cook N.R., et al.; Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann. Intern. Med.* 2001. 134. 1-11.

44. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ. Res.* 2015. 116. 991-1006.

45. DeMarco V.G., Aroor A.R., Sowers J.R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. 10. 364-76.

46. Peacock E., Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *Med. Clin. North Am.* 2017. 101. 229-45.

47. Tajeu G.S., Kent S.T., Kronish I.M., et al. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among Medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension*. 2016. 68. 565-75.

48. Krousel-Wood M., Hyre A., Muntner P., Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions. *Curr. Opin. Cardiol* 2005. 20. 296-300.

49. Krousel-Wood M.A., Muntner P., Islam T., Morisky D.E., Webber L.S. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the Cohort Study of Medication Adherence Among Older Adults. *Med. Clin. North Am.* 2009. 93. 753-69.

50. Krousel-Wood M., Islam T., Muntner P., et al. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO. *Ann. Behav. Med.* 2010. 40. 248-57.

51. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A., Margolis K.L., Davis B.R., Grimm R.H., et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2002. 4. 393-404.
52. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., Wedel H., Beevers D.G., Caulfield M., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005. 366. 895-906.
53. Wright J.T., Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N. Engl. J. Med.* 2015. 373. 2103-16.
54. UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998. 317. 703-13.
55. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003. 326. 1427.
56. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009. 122. 290-300.
57. Gupta P., Patel P., Štrauch B., Lai F.Y., Akbarov A., Gul-sin G.S., et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017. 70. 1042-8.
58. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010. 55. 399-407.
59. Cappuccio F.P., Markandu N.D., Sagnella G.A., Singer D.R., Buckley M.G., Miller M.A., et al. Effects of amlodipine on urinary sodium excretion, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial natriuretic peptide and blood pressure in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1991. 5. 115-9.
60. Vaduganathan M., Vardeny Orly, Michel Thomas, McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Ph D., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(17). 1653-1659.
61. Kintscher U., Slagman A., Domenig O., Röhle R., Konitschke F., Poglitsch M., et al. Plasma angiotensin peptide profiling and ACE2-activity in COVID-19 patients treated with pharmacological blockers of the renin angiotensin system. *Hypertension*. 2020. 76. e34-e36.
62. Giovanni de Simone. 2020. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
63. Mancina G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 2431-2440.
64. 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.
65. Semenzato L., Botton J., Drouin J., Baricault B., Vabre C., Cuenot F., et al. Antihypertensive drugs and COVID-19 risk. *Hypertension*. 2021. 833-842.
66. Cohen J.B., Hanff T.C., William P., Sweitzer N., Rosado-Santander N.R., Medina C., et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir. Med.* 2021. 9. 275-284.
67. Lopes R.D., Macedo A.V.S., De Barros E Silva P.G.M., Moll-Bernardes R.J., Dos Santos T.M., Mazza L., et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA, J. Am. Med Assoc.* 2021. 325. 254-264.

Отримано/Received 10.04.2022

Рецензовано/Revised 20.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 02.05.2022 ■

V.K. Tashchuk, H.I. Khrebti
Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The treatment of arterial hypertension at the present stage of medical practice

Abstract. The purpose of the work is to objectify the results of the published clinical studies on the impact of treatment on the course of hypertension. **Results.** Optimizing the prevention and treatment of hypertension requires a paradigm shift to step-by-step care and the use of effective blood pressure control strategies. **Conclusions.** The modern effective treatment of hypertension should be based on the correction of risk factors, lifestyle modifications, the use of drugs based on the evidence of their impact on the prevention

of morbidity/mortality; selection of the mode of therapy which provides round-the-clock control of BP. The step-by-step concept of treating hypertension is a priority strategy for managing patients with a high blood pressure. The treatment should be affordable and/or cost-effective, have a high safety profile, the fixed combinations of antihypertensive drugs should be preferred.

Keywords: arterial hypertension; risk factors; step-by-step therapy; review

Несен А.О., Савічева К.О., Семенових П.С., Щербань Т.Д., Топчій І.І.
ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Генетичні особливості ремоделювання серця у хворих на діабетичну нефропатію

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш пріоритетних медико-соціальних проблем сучасності. Основними причинами смертності у хворих на ЦД є ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія з розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та діабетичне ураження нирок. **Мета роботи:** визначення поліморфізму *Alu Ins/Del* гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) у хворих на ЦД 2-го типу з діабетичною нефропатією (ДН) та виявлення можливого асоціативного зв'язку особливостей ремоделювання серця з генетичним профілем обстежених. **Матеріали та методи.** Обстежені 73 хворі на ДН, контрольну групу становили 19 здорових осіб. Хворі на ЦД 2-го типу були розділені на три групи: I група — хворі на ДН, носії D/D поліморфізму гена АСЕ ($n = 23$); II група — хворі на ДН, носії I/D поліморфізму гена АСЕ ($n = 32$); III група — хворі на ДН, носії I/I поліморфізму гена АСЕ ($n = 18$). Ампліфікацію ДНК та генотипування здійснювали методом ПЛР в режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT» («Литех», РФ). Усім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому апараті «ULTIMA RA» («Radmir», Україна) згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства. **Результати.** У хворих з генотипом D/D розміри лівого шлуночка серця, а саме ТЗС ЛШ, а також ІММ ЛШ достовірно більші, ніж у гетерозигот I/D ($p < 0,05$). У групі хворих на ДН, що мали поліморфізм I/I досліджуваного гена, відзначалися достовірно більші розміри устя аорти, ніж у носіїв гомозиготного варіанта D/D гена АСЕ ($p < 0,05$). У хворих на ЦД 2-го типу, гомозигот за алеллю D/D гена АСЕ, відмічається значне переважання концентричної гіпертрофії у структурі змін геометрії ЛШ (78,3 %) порівняно з гетерозигатами I/D (56,3 %) та носіями I/I поліморфізму (66,7 %). Встановлений негативний кореляційний зв'язок рівня ЛПДНШ з ФВ ЛШ та позитивний з рівнем креатиніну сечі. Рівень ЛПНШ позитивно корелював з показниками, що відображають гіпертрофію ЛШ, а саме з ТМШП ЛШ та ТЗС ЛШ. Також виявлений позитивний кореляційний зв'язок рівня креатиніну сечі та КДР ЛШ. У хворих на ДН поліморфізм I/D асоційований із зниженням ризику зростання ММ ЛШ понад 251 г (ВШ = 0,24 (0,08–0,76); $p = 0,012$ — кодомінантна модель успадкування; ВШ = 0,24 (0,09–0,63); $p = 0,003$ — надмірно-домінантна модель успадкування). **Висновки.** Гетерозиготний генотип I/D гена АСЕ асоційований із зниженням ризику зростання ММ ЛШ та ІММ ЛШ порівняно з D/D генотипом, що вказує на важливий вплив цього поліморфізму не тільки на патогенез ДН, а й на розвиток та прогресування серцево-судинних ускладнень в когорті хворих на ЦД 2-го типу. **Ключові слова:** цукровий діабет; діабетична нефропатія; поліморфізм гена АСЕ; гіпертрофія лівого шлуночка

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш пріоритетних медико-соціальних проблем сучасності. Захворюваність на ЦД продовжує невпинно зростати протягом останніх 30 років, і на сьогодні кількість хворих у світі становить 537 мільйонів серед дорос-

лих. За прогнозами, це число зросте до 643 мільйонів до 2030 року і 783 мільйонів до 2045 року. Діабет є причиною 6,7 мільйона смертей у 2021 році [1]. Основними причинами смертності у хворих на ЦД є ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія з розвитком гіпертрофії міокарда лівого шлуночка

(ГЛШ) та діабетичне ураження нирок [2]. Хронічна гіперглікемія являє собою самостійний фактор ризику виникнення та прогресування ураження серця та судин у хворих на цукровий діабет [3].

У сучасній медицині ехокардіографічне дослідження серця є провідним неінвазивним методом діагностики, що дозволяє виявити морфологічні зміни структур серця [4]. У розвитку серцевої недостатності велика увага приділяється змінам геометричної форми лівого шлуночка — ремоделюванню міокарда [5].

Виявлення взаємозв'язку генного поліморфізму з морфофункціональними змінами лівого шлуночка серця у хворих на цукровий діабет могло б сприяти вирішенню завдання формування груп ризику та здійсненню серед зазначених груп превентивних заходів, а також кращому розумінню патогенезу цих двох станів, а отже, можливого поліпшенню медикаментозного лікування.

Матеріали та методи

Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Біохімічні та імуноферментні дослідження виконували у лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень. Дослідження виконані згідно з міжнародними стандартами щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Хворі, які брали участь у дослідженні, підписували інформовану згоду на участь у ньому. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

У процесі виконання дослідження обстежені 73 хворі на діабетичну нефропатію (ДН), які перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Контрольну групу становили 19 здорових осіб.

Після первинного обстеження залежно від поліморфного варіанта гена *ACE* хворі з ЦД 2-го типу були розділені на три групи:

- I група — хворі на ДН, носії D/D поліморфізму гена *ACE* ($n = 23$);
- II група — хворі на ДН, носії I/D поліморфізму гена *ACE* ($n = 32$);
- III група — хворі на ДН, носії I/I поліморфізму гена *ACE* ($n = 18$).

Критеріями включення пацієнтів були: наявність ЦД 2-го типу, підписання інформованої згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів були: вік менше ніж 18 років, вагітні жінки, хворі з декомпенсацією ЦД, наявність первин-

ної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції вивідних шляхів, уроджені аномалії нирок), термінальна стадія ниркової недостатності, тяжкі захворювання печінки, злоякісні новоутворення, захворювання системи крові, відсутність інформованої згоди.

Дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК) виділяли з крові стандартним методом з використанням набору реагентів «ДНК-сорб-В» («Амп-лісенс», РФ) згідно з інструкцією виробника. Ампліфікацію ДНК та генотипування здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу з використанням набору реагентів «SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT» («Литех», РФ) згідно з інструкцією виробника за допомогою системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad) (зав. № СТ 014010, 785 BR11304).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому апараті «ULTIMA PA» («Radmir», Україна) (метрологічна придатність підтверджена свідоцтвом про перевірку) секторальним фазованим датчиком з діапазоном частот 2–3 МГц, за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства [6].

Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводився з використанням програми SNP Stats [7]. Для порівняння виявлених і очікуваних частот генотипів розраховували рівновагу Харді — Вайнберга за критерієм χ^2 з одним ступенем свободи.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійним комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента — Фішера. Достовірно вважалася ймовірна похибка менше ніж 5 % ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати

Порівняльний аналіз параметрів внутрішньосерцевої та центральної гемодинаміки у хворих на ЦД 2-го типу з ДН, носіїв різних поліморфних варіантів гена *ACE*, показав, що у хворих з генотипом D/D розміри лівого шлуночка серця, а саме ТЗС ЛШ, а також ІММ достовірно більші, ніж у гетерозигот I/D ($p < 0,05$). Згідно з даними, наведеними у табл. 1, у групі хворих на ДН, що мали поліморфізм I/I досліджуваного гена, відзначалися достовірно більші розміри устя аорти, ніж у носіїв гомозиготного варіанта D/D гена *ACE* ($p < 0,05$).

Носії різних поліморфізмів гена *ACE* мали достовірні відмінності у структурно-геометричних показниках ЛШ, а саме ТЗС ЛШ та ІММ ЛШ були досто-



Рисунок 1. Розподіл за типом гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на ДН, носіїв різних поліморфізмів *Alu I/D* гена *ACE*

вірно вищі у пацієнтів з D/D генотипом порівняно з носіями I/D поліморфізму гена *ACE* (табл. 1).

Згідно з отриманими нами даними, що наведені на рис. 1, у хворих на ЦД 2-го типу, гомозигот за алеллю D/D гена *ACE*, відмічається значне переважання концентричної гіпертрофії у структурі змін геометрії ЛШ (78,3 %) порівняно з гетерозиготами I/D (56,3 %) та носіями I/I поліморфізму (66,7 %). Таким чином, ми можемо припустити, що у хворих на ЦД 2-го типу з генотипом D/D гена *ACE*, імовірно, буде мати місце більш тяжкий перебіг ГЛШ, висока коморбідність з ризиком розвитку порушень ритму, серцевої недостатності та інсульту, а також більший ризик розвитку летальних серцево-судинних ускладнень (ССУ). Перевірка цього припущення потребує подальших досліджень з визначенням кардіальних та ниркових кінцевих точок.

З метою виявлення взаємозв'язків між біохімічними показниками та основними кардіометричними характеристиками у хворих на ДН нами

був проведений кореляційний аналіз, наведений у табл. 2.

При аналізі встановлений негативний кореляційний зв'язок рівня ЛПДНЩ з ФВ ЛШ та позитивний з рівнем креатиніну сечі. Рівень ЛПНЩ позитивно корелював з показниками, що відображають гіпертрофію ЛШ, а саме з ТМШП ЛШ та ТЗС ЛШ. Також виявлений позитивний кореляційний зв'язок рівня креатиніну сечі та КДР ЛШ.

Аналіз даних за допомогою онлайн-програми SNP Stats продемонстрував, що у хворих на ДН поліморфізм I/D асоційований із зниженням ризику зростання ММ ЛШ понад 251 г (ВШ = 0,24 (0,08–0,76); $p = 0,012$ — кодомінантна модель успадкування; ВШ = 0,24 (0,09–0,63); $p = 0,003$ — надмірно-домінантна модель успадкування) (табл. 3).

При аналізі асоціації ризику зростання ІММ ЛШ у хворих на ДН з поліморфним варіантом гена *ACE* залежно від гендерної приналежності встановлено, що у жінок з гетерозиготним поліморфізмом I/D

Таблиця 1. Кардіометричні та гемодинамічні параметри в групах обстежених (Ме [Q1–Q3])

Показник	Генотип			P
	D/D (n = 23)	I/D (n = 32)	I/I (n = 18)	
ЛП, см	3,89 [3,68–4,13]	3,80 [3,63–3,90]	3,90 [3,65–4,25]	
КДР ЛШ, см	5,27 [4,92–5,37]	5,19 [5,06–5,30]	5,28 [5,12–5,57]	
ТМШП ЛШ, см	1,20 [1,18–1,35]	1,20 [1,06–1,22]	1,21 [1,14–1,33]	
ТЗС ЛШ, см	1,20 [1,16–1,38]	1,17 [1,08–1,20]	1,20 [1,11–1,33]	$P_{1-2} < 0,05$
ФВ, %	56 [54–62]	57 [53–60]	56,5 [52–63]	
Аорта, см	3,00 [3,00–3,3]	3,10 [3,00–3,50]	3,25 [3,10–3,50]	$P_{1-3} < 0,03$
ІММ ЛШ, г/м ²	133,00 [116,00–158,00]	117,00 [98,50–143,25]	124,50 [112,50–149,00]	$P_{1-2} < 0,05$
ММ ЛШ, г	262,0 [234,0–299,0]	238,0 [196,5–263,0]	259,5 [235,5–315,0]	
ВТС ЛШ	0,45 [0,43–0,57]	0,45 [0,40–0,47]	0,46 [0,41–0,52]	
Е/А	0,90 [0,82–1,12]	0,96 [0,83–1,07]	0,80 [0,78–0,85]	$P_{1-3} = 0,003$ $P_{2-3} < 0,01$

Примітки: ЛП — ліве передсердя; КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ); ТМШП ЛШ — товщина міжшлуночкової перегородки ЛШ; ТЗС ЛШ — товщина задньої стінки ЛШ; ФВ — фракція викиду; ІММ ЛШ — індекс маси міокарда ЛШ; ММ ЛШ — маса міокарда ЛШ; ВТС ЛШ — відносна товщина стінки ЛШ.

знижений ризик збільшення ІММ ЛШ (ВШ 0,16 (0,03–0,85); $p < 0,05$) порівняно з гомозиготами D/D.

При вивченні асоціації ризику зростання ММ ЛШ у хворих на ДН з поліморфним варіантом гена ACE залежно від гендерної приналежності встановлено, що у жінок з гетерозиготним поліморфізмом I/D знижений ризик збільшення ММ ЛШ (ВШ 0,15 (0,03–0,80); $p < 0,05$).

Обговорення

ГЛШ — це патологічний стан, який характеризується аномальним збільшенням маси ЛШ та тісно пов'язаний з розвитком інших серцево-судинних захворювань, фатальних ССУ, а саме з ішемічною хворобою серця [8], серцевою недостатністю [9], гострим порушенням мозкового кровообігу [10] та ураженням периферичних артерій [11]. Патогенез гіпертрофії ЛШ є складним та має тісний зв'язок з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою. Відомо, що ангіотензин II має трофічну дію та сприяє розвитку гіпертрофії міокарда [12]. За результатами багатьох досліджень, у пацієнтів, у яких експресується генотип D/D гена ACE, відзначаються більш високі рівні сироваткового ангіотензинперетворювального ферменту, а також підвищений ризик раптової смерті та більш значима й тяжка гіпертрофія міокарда [13, 14].

Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників.

За результатами метааналізу, проведеного Т. Kuznetsova у 2000 р., встановлено, що алель D поліморфізму Alu Ins/Del гена ACE пов'язана зі збільшенням ризику гіпертрофії лівого шлуночка [15]. Подібні результати були продемонстровані в іншому метааналізі 2019 р., у якому показана достовірною асоціація D-алелі ($p = 0,0180$) та поліморфізму D/D гена ACE ($p = 0,0110$) з підвищеним ризиком розвитку гіпертрофії ЛШ [16].

За даними літератури, традиційно виділяють концентричну та ексцентричну ГЛШ. Концентрична ГЛШ характеризується потовщенням стінки внаслідок функціонального навантаження тиском, у результаті відбувається потовщення міофібрилярних пучків при їх незмінній довжині. При концентричній ГЛШ спостерігається високий загальний периферичний судинний опір, субнормальний ударний об'єм та підвищений пульсовий артеріальний тиск, обумовлений ригідністю артерій.

Ексцентрична ГЛШ виникає при навантаженні об'ємом та супроводжується збільшенням порожнини ЛШ, подовженням кардіоміоцитів за рахунок додавання нових саркомерів без зміни поперечних розмірів та довжини самого саркомера. Для таких пацієнтів більш характерно збільшення порожнини ЛШ, відносно низький пульсовий артеріальний тиск та відсутність виражених вазоспастичних реакцій [17].

Тип геометрії ЛШ є важливим індикатором розвитку порушень ритму. Згідно з дослідженням

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між кардіометричними параметрами та показниками альбумінурії та ліпідного обміну у хворих на ДН

Показник	КДР ЛШ	ТМШП ЛШ	ТЗС ЛШ	ФВ	ВТС ЛШ	ЛПДНЦ
ЛПДНЦ	0,233	–0,074	–0,025	–0,254*	–0,110	1
ЛПНЦ	–0,123	0,24*	0,232*	0,172	0,259*	–0,263*
Креатинін сечі	0,295*	–0,104	–0,139	–0,118	–0,199	0,327*

Примітка: * — $p < 0,05$.

Таблиця 3. Асоціація ММ ЛШ та поліморфізмів Alu Ins/Del гена ACE у хворих на ЦД 2-го типу з ДН (n = 73)

Модель успадкування	Генотип	ММ ЛШ, абс. (%)		ВШ (95% ДІ)	P	ІКА	РХВ
		≤ 251 г	> 251 г				
Кодомінантна	D/D	8 (22,2)	15 (40,5)	1,00	0,012	98,4	105,3
	I/D	22 (61,1)	10 (27,0)	0,24 (0,08–0,76)			
	I/I	6 (16,7)	12 (32,4)	1,07 (0,29–3,92)			
Домінантна	D/D	8 (22,2)	15 (40,5)	1,00	0,09	102,3	106,9
	I/D–I/I	28 (77,8)	22 (59,5)	0,42 (0,15–1,17)			
Рецесивна	D/D–I/D	30 (83,3)	25 (67,6)	1,00	0,12	102,7	107,3
	I/I	6 (16,7)	12 (32,4)	2,40 (0,79–7,32)			
Наддомінантна	D/D–I/I	14 (38,9)	27 (73,0)	1,00	0,003	96,4	101,0
	I/D	22 (61,1)	10 (27,0)	0,24 (0,09–0,63)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,96 (0,52–1,77)	0,88	105,2	109,7

J. Ghali [17], концентрична ГЛШ асоційована з більш високим ризиком смерті внаслідок аритмії порівняно з ексцентричною та не залежить від коморбідності з ішемічною хворобою серця [18, 19]. Також за наявності ГЛШ значно збільшується ризик виникнення інсульту, що обумовлено супутніми змінами у судинах мозку. За даними дослідження, проведеного на японській популяції, доведено зв'язок концентричної ГЛШ з доклінічними ураженнями центральної нервової системи [20]. За результатами Фремінгемського дослідження, продемонстровано збільшення частоти фібриляції передсердь (ФП) у 1,5 раза при збільшенні ІММ ЛШ на кожні 40 г/м². ГЛШ збільшує ризик виникнення ФП у 3–4 рази у пацієнтів однакового віку, а кожне потовщення стінки ЛШ на 4 мм підвищує ризик на 28 % [21].

Як вже було зазначено вище, ДН є багатофакторним захворюванням, і наявність або відсутність певних генотипів в інших релевантних локусах, безумовно, може впливати на фенотип, що визначає актуальність подальшого вивчення зв'язку передбачуваних генетичних маркерів з нирковими та серцево-судинними ураженнями в когорті хворих на ЦД 2-го типу.

Таким чином, спадкові розбіжності у носіїв різних поліморфних варіантів Ins/Del гена ACE можуть бути пов'язані з ДН, на що вказують патогенетичні особливості цього захворювання. Гетерозиготний генотип I/D гена ACE асоційований із зниженням ризику зростання ММ ЛШ та ІММ ЛШ порівняно з D/D поліморфізмом, що дозволяє припустити важливий вплив не тільки на патогенез ДН, але й на розвиток і прогресування коморбідних захворювань та ССУ. Для підтвердження отриманих результатів, а також подальшого поглиблення наукових знань та розуміння генетичних основ діабетичних уражень нирок та перебігу захворювання у даній категорії хворих необхідні подальші дослідження.

Висновки

1. Носії різних поліморфізмів гена ACE мали достовірні відмінності у структурно-геометричних показниках ЛШ, а саме ТЗС ЛШ та ІММ ЛШ були достовірно вищі у пацієнтів з D/D генотипом порівняно з носіями I/D поліморфізму гена ACE ($p < 0,05$).

2. У хворих на ЦД 2-го типу, гомозигот за алелю D/D гена ACE відмічається значне переважання концентричної гіпертрофії у структурі змін геометрії ЛШ (78,3 %) порівняно з гетерозиготами I/D (56,3 %) та носіями I/I поліморфізму (66,7 %).

3. Гетерозиготний генотип I/D гена ACE асоційований із зниженням ризику зростання ММ ЛШ та ІММ ЛШ порівняно з D/D генотипом, що вказує на важливий вплив даного поліморфізму не тільки на патогенез ДН, але й на розвиток та прогресування ССУ в когорті хворих на ЦД 2-го типу.

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

Список літератури

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022. P. 1-183. e. 109119. doi:0.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Ettinger O.A. *Diabetic heart disease: modern approaches to diagnosis and treatment. Meditsinskij Vestnik.* 2012. № 17/18. P. 13. (in Russian)
3. Goncharenko O.N., Ametov A.S., Bysarov S.L. *Heart at gunpoint. diabetes and cardiovascular disease (questions therapy). Vestnik Poslediplomnogo Meditsinskogo Obrazovania.* 2008. № 3–4. P. 21–26. (in Russian)
4. Belaev A.B., Cholodova O.E., Kuchalechvili H.R. et al. *The leading role of echocardiography in the diagnosis of cardiovascular diseases. Funkzionalnaya diagnostika.* 2010. № 3. P. 56. (in Russian)
5. Serebrakova O.V. *Pathogenetic mechanisms of cardiomyopathy in thyrotoxicosis and hypothyroidism: Thesis DSc in Medicine.* Chita. 2008. P. 1–39. (in Russian)
6. 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. № 28(1). P. 1–38. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
7. Solé X., Guinó E., Valls J. et al. *SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics.* 2006. № 22 (15). P. 1928–1929. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268.
8. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. *Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. Am. Heart J.* 2000. № 140(6). P. 848–856. doi: 10.1067/mhj.2000.111112.
9. Gradman A.H., Alfayoumi F. *From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006. № 48(5). P. 326–341. doi: 10.1016/j.pcad.2006.02.001.
10. Bruno A., Brooks D.D., Abrams T.A. *Left ventricular hypertrophy in acute stroke patients with known hypertension. Clin. Exp. Hypertens.* 2017. № 39(6). P. 502–504. doi: 10.1080/10641963.2016.1259328.
11. Albuquerque P.F., Albuquerque P.H., Albuquerque G.O. et al. *Ankle-brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension. Arq. Bras. Cardiol.* 2012. № 98(1). P. 84–86. doi: 10.1590/s0066-782x2012000100013.
12. Kawano H., Do Y.S., Kawano Y. et al. *Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. Circulation.* 2000. № 101. P. 1130–1137. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1130.
13. Lechin M., Quinones M.A., Omran A. et al. *Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation.* 1995. № 92. P. 1808–1812. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1808.
14. Jan Danser A.H., Schalekamp M., Bax W.A. et al. *Angiotensin-converting enzyme in human heart. Effect of the deletion/*

insertion polymorphism. *Circulation*. 1995. № 92. P. 1387-1388. doi: 10.1161/01.cir.92.6.1387.

15. Kuznetsova T., Staessen J.A., Wang J.G. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2000. № 14(7). P. 447-454. doi: 10.1038/sj.jhh.1001055.

16. Fajar J.K., Pikir B.S., Heriansyah T. et al. The Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Intron Deletion and Angiotensin-Converting Enzyme G2350A in Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Meta-analysis. *Indian Heart J.* 2019. № 71(3). P. 199-206. doi: 10.1016/j.ihj.2019.07.002.

17. Safarova A.F., Kotovskaya Yu.V., Korovina E.P. Sovremennyye metody diagnostiki gipertrofii miokarda levogo zhe-ludochka u bolnykh arterialnoy gipertoniei. *Moskva: In-t problem upr. zdravooohraneniem*, 2009. P. 1-77. (in Russian)

18. Ghali J., Kadakia S., Cooper R. et al. Impact of left ventricular hypertrophy patterns on ventricular arrhyth-

mias in the absence of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991. № 17. P. 1277-1282. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80135-4.

19. Ghali J.K., Liao Y., Cooper R.S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. № 31. P. 1635-1640. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00131-4.

20. Kohara K., Zhao B., Jiang Y. et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1999. № 83. P. 367-370. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00870-4.

21. Savage D.D., Garrison R.J., Konnel W.B. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation*. 1987. № 75. P. 26-33.

Отримано/Received 15.03.2022

Рецензовано/Revised 26.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 03.04.2022 ■

A. Nesen, K. Savicheva, P. Semenovych, T. Shcherban, I. Topchii

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

Genetic features of heart remodeling in patients with diabetic nephropathy

Abstract. Background. Diabetes mellitus (DM) is one of the highest priority medical and social problems today. The main causes of death in patients with diabetes are coronary heart disease, hypertension with the development of left ventricular (LV) myocardial hypertrophy and diabetic kidney disease. The aim of the study to determine the prevalence of the Alu Ins/Del polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with type 2 DM with nephropathy and to identify a possible association between cardiac remodeling with genetic profile. **Materials and methods.** 73 patients with diabetic nephropathy (DN) were examined. The control group consisted of 19 healthy individuals. Depending on the polymorphic variant of the ACE gene, patients with type 2 DM were divided into three groups: group I — patients with DN and D/D polymorphism of the ACE gene (n = 23); group II — patients with DN and I/D polymorphism of the ACE gene (n = 32); Group III — patients with DN and I/I polymorphism of the ACE gene (n = 18). DNA amplification and genotyping were carried out by real-time polymerase chain reaction (PCR) using the SNP-EXPRESS-SHOT reagent kit (Litech, RF). All patients were diagnosed by transthoracic echocardiography on an ultrasound machine “ULTIMA PA” (“Radmir”, Ukraine) according to the recommendations of the American Echocardiographic Society. **Results.** In patients with the D/D genotype, the size of the left ventricle of the heart, as well as LV mass index (MI) is significantly higher than in

I/D heterozygotes ($p < 0.05$). Significantly higher aortic ostium diameter observed in patients with I/I polymorphism than in homozygous variant of the D/D ACE gene carriers ($p < 0.05$). In patients with type 2 DM, homozygotes for the ACE D/D allele, there is a significant predominance of concentric hypertrophy in the structure of changes in LV geometry (78,3 %), compared with I/D heterozygotes (56,3 %) and I/I carriers polymorphism (66,7 %). We found a negative correlation between very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol and LV ejective fraction and positive correlation with urinary creatinine concentration. The level of LDL-cholesterol was positively correlated with interventricular septal thickness (IVST) and posterior wall thickness (PWT) LV. There was also a positive correlation between urinary creatinine and LV volume. In patients with DN I/D polymorphism is associated with a reduced risk of LV mass over 251 g (OR = 0,24 (0,08–0,76); $p = 0.012$ — codominant model of inheritance; OR = 0,24 (0,09–0,63); $p = 0,003$ — overdominant model of inheritance). **Conclusions.** The heterozygous I/D genotype of the ACE gene is associated with a reduced risk of LV mass and LVMI growth compared to the D/D genotype, which indicates an important effect of this polymorphism not only on the pathogenesis of DN but also on the development and progression of cardiovascular disease in 2 type DM patients. **Keywords:** diabetes mellitus; diabetic nephropathy; ACE gene polymorphism; left ventricular hypertrophy

***Вплив дигідропіридинових блокаторів
кальцієвих каналів на варіабельність
артеріального тиску згідно з дослідженням
SPRINT***

Довідка. Підвищена варіабельність артеріального тиску від візиту до візиту (ВАТвв) негативно впливає на багато систем організму. Попередні дослідження показали, що дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК) можуть знижувати ВАТвв, що ми спробували перевірити у високоякісній базі даних за допомогою статистичних методів.

Методи. Був проведений post-hoc аналіз дослідження SPRINT і включені пацієнти, які отримували дигідропіридинові БКК або 0, або 100 % наступних відвідувань. Первинним результатом був показник ВАТвв, що визначався як залишкове стандартне відхилення (зСВ) систолічного артеріального тиску (АТ) від 6-го місяця до завершення дослідження.

Результати. Із 9361 учасника дослідження SPRINT ми включили 5020, з яких 1959 отримували дигідропіридинові БКК, а 3061 — ні; середній вік становив $67,4 \pm 9,2$ року, серед них 34,5 % чоловіків, 34,1 % були темношкірими, 49,4 % були рандомізовані для інтенсивного контролю АТ, а зСВ становило $10,1 \pm 4,0$ мм рт.ст. Амлодипін становив понад 95 % із групи дигідропіридинових БКК, що використовувалися. Після проведеного аналізу в пацієнтів, які отримували дигідропіридинові БКК, зСВ було на 2,05 мм рт.ст. нижчим (95% ДІ від -3,19 до -0,91). Ми не виявили зниження ВАТвв серед інших груп препаратів, але окремі з них підвищували цей показник.

Висновки. У дослідженні SPRINT послідовне використання дигідропіридинових БКК було пов'язано із зниженням ВАТвв на 2 мм рт.ст. Застосування цієї знахідки у високоякісній базі даних може бути корисним у наступних дослідженнях для зниження ВАТвв за допомогою дигідропіридинових БКК.

Reference. De Havenon A., Petersen N., Wolcott Z. et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers on blood pressure variability in the SPRINT trial: a treatment effects approach. *Journal of Hypertension*. 2022. V. 40 (3). P. 462-469.

***Амлодипін для боротьби із циркадними
коливаннями артеріального тиску***

Артеріальна гіпертензія є найпотужнішим фактором ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі інсульту, ішемічної хвороби серця, сер-

цевої недостатності, хронічної хвороби нирок, захворювання аорти та периферичних артерій [1]. Артеріальний тиск (АТ) демонструє класичну модель добових коливань із підвищенням вранці, що відповідає підвищеному ризику серцево-судинних подій приблизно в цей час доби [2]. Тому важливо зрозуміти механіку цього біологічного годинника та уточнити схеми антигіпертензивної терапії таким чином, щоб ранковий підйом артеріального тиску (РПАТ) знаходився під контролем, а пов'язаний із цим ризик серцево-судинних подій знижувався. У наступному огляді обговорюється роль і доказова база перевіреної часом молекули амлодипіну в боротьбі із РПАТ.

***Пояснення механізмів серцево-судинних
циркадних ритмів***

Судинні захворювання як дрібних, так і великих артерій вважаються не лише наслідками, а й головною причиною збільшення РПАТ, обставини, що створює замкнуте коло в серцево-судинному континуумі [3, 4]. Різні механізми, пов'язані з цим спостереженням, наведено нижче.

Активация різних пресорних нейрогуморальних факторів, у тому числі симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензинової системи, відбувається рано-вранці. Підвищена симпатична активність, особливо альфа-адренергічного компонента, підвищує тонус судин в артеріях малого опору і може сприяти ранковому підйому АТ [1].

Активність реніну плазми, рівень ангіотензину II і альдостерону збільшуються перед пробудженням, а потім ще більше нарастають та сприяють підвищенню АТ [1]. Дисфункція барорефлексів у великих артеріях, яка є більш вираженою в ранкові години, може сприяти циркадним варіаціям [1].

***Фармакологічний контроль ранкового
підвищення артеріального тиску***

Ефект лікування для зниження АТ у ранкові години має два відмінні (хоч і не пов'язані між собою) аспекти: необхідність адекватного контролю рівня АТ вранці та вплив лікування на динамічну зміну АТ [5]. Перший тісно пов'язаний із тривалістю антигіпертензивної дії ліків; враховуючи, що прийом антигіпертензивної терапії зазвичай відбувається вранці, втрата ефективності препаратів в останні години періоду дозування у разі недостатнього 24-годинного контролю неминує призведе до погіршення контролю АТ у ранкові години, що є частим явищем серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою [5]. Декілька факторів можуть мати значення щодо впливу конкретних препаратів на ранковий АТ.

Тривалість антигіпертензивної дії

Хоча для більшості антигіпертензивних препаратів, що застосовуються сьогодні, зниження антигіпертензивного ефекту протягом годин, що передують наступній ранковій дозі, є поступовим, залишається ймовірність, що у разі застосування препаратів, які забезпечують неповний 24-годинний ефект, прогресуюче зниження концентрації препарату протягом години, коли оцінюють РПАТ, може сприяти значному ранковому підвищенню АТ [5].

Взаємозв'язок між варіабельністю та рівнем артеріального тиску

Поганий контроль АТ в останні години ефекту препаратів короткої дії може сприяти значним короточасним змінам АТ (наприклад, РПАТ) відповідно до відомого прямого зв'язку між рівнем та варіабельністю АТ [5].

Час прийому ліків

Обидва вищевказані механізми можуть мати значення при розгляді «хронобіологічного» підходу, заснованого на прийомі антигіпертензивних препаратів перед сном, особливо короткої дії [5]. Антигіпертензивний ефект блокаторів кальцевих каналів тривалої дії, таких як амлодипін, залежить від базового рівня АТ, при цьому вищі амбулаторні показники АТ знижуються інтенсивніше, а нічний АТ зменшується не так сильно, і, таким чином, ранковий сплеск АТ значно зменшується [1].

Ефективність амлодипіну для контролю ранкового підйому артеріального тиску: короткий огляд доказів

У дослідженні, у якому порівнювали антагоніст кальцію тривалої дії амлодипін із блокатором рецепторів ангіотензину середньої тривалості дії валсартаном у монотерапії, лише перший значно знижував ранковий систолічний АТ (САТ), тоді як обидва препарати однаково знижували нічний САТ. Отже, зниження РПАТ було більш значимим у пацієнтів, які отримували амлодипін ($-6,1$ проти $+4,5$ мм рт.ст., $P < 0,02$) [6]. Цікаві результати отримані в іншому дослідженні, де порівнювали монотерапію високими дозами (10 мг) амлодипіну із комбінацією аліскірену та амлодипіну (150/5 мг). Згідно з результатами, висока доза амлодипіну контролювала ранковий АТ і зменшувала РПАТ краще, ніж доза аліскірену із амлодипіном [7]. Квон та співавтори у своїй роботі порівняли лозартан з амлодипіном і виявили, що останній мав більшу тенденцію викликати згладжений РПАТ [8].

Прогностичні наслідки ранкового контролю АТ

Група досліджень підтверджує незалежний зв'язок РПАТ із ураженням органів-мішеней, цереброваскулярними ускладненнями та смертністю [5]. Наприклад, виражений РПАТ підвищує ризик

інсульту незалежно від 24-годинного контролю АТ [9]. РПАТ також був причетний до виникнення гіпертонічної хвороби серця, альбумінурії у діабетиків, нестабільності атеросклеротичних бляшок тощо [1, 10, 11]. Таким чином, суворий контроль АТ у ранкові години за допомогою таких препаратів, як амлодипін, може значно зменшити прояви ураження органів-мішеней.

Амлодипін: прихильність до лікування

Амлодипін, що має тривалий період напіввиведення, додає зручностей при режимі дозування один раз на добу, що робить його найкращим вибором порівняно з іншими доступними блокаторами кальцевих каналів (такими як ніфедипін), які потребують дворазового або триразового дозування через короткий період напіввиведення [12, 13].

Наріжним каменем у лікуванні таких хронічних захворювань, як артеріальна гіпертензія, є забезпечення високої прихильності до лікування. Завдяки своєму безпечному профілю побічних ефектів амлодипін забезпечує добру прихильність до лікування. Також на зворотній частині блістера є надруковані надписи послідовно розташованих днів тижня, щоб забезпечити оптимальне дотримання прийому препарату. Такі прості заходи допомагають досягти цільового прийому лікарських засобів у пацієнтів, які використовують велику кількість медичних засобів, або у пацієнтів похилого віку, які навряд чи будуть вести суворий облік щоденного споживання ліків [14].

Висновки

РПАТ є складним явищем, яке залежить від кількох механізмів, серед яких симпатична активація відіграє центральну роль. Цей стан тісно пов'язаний з ураженням органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію. Тому вибір препарату, підкріплений надійними науковими доказами та перевірений клінічною практикою, може забезпечити кращі довгострокові результати для цієї групи населення. Амлодипін завдяки своїй тривалості дії ефективно знижує РПАТ, а наявність блістерних упаковок, які забезпечують прихильність до лікування, робить його одним із найкращих варіантів, доступних сьогодні для лікаря.

References

1. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010 Nov. 56(5). 765-73.
2. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation*. 1989. 79. 733-743.
3. Kario K. Vascular damage in exaggerated morning surge in blood pressure. *Hypertension*. 2007. 49. 771-772.
4. Kario K. Preceding linkage between a morning surge in blood pressure and small artery remodeling: an indicator of prehypertension? *J. Hypertens*. 2007. 25. 1573-1575.

5. Bilo G., Grillo A., Guida V., Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integrated Blood Pressure Control*. 2018. 11. 47-56. doi: 10.2147/IBPC.S130277

6. Eguclii K., Kario K., Hoshide Y. et al. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory and morning blood pressure in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens*. 2004. 17. 112-117.

7. Mizuno H., Hoshide S., Fukutomi M., Kario K. Differing effects of aliskiren amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on ambulatory blood pressure and target organ protection. *J. Clin. Hypertens*. 2016. 18. 70-78.

8. Kwon H.M., Shin J.W., Lim J.S., Hong Y.H., Lee Y.S., Nam H. Comparison of the effects of amlodipine and losartan on blood pressure and diurnal variation in hypertensive stroke patients: a prospective, randomized, double-blind, comparative parallel study. *Clin. Ther*. 2013. Dec. 35(12). 1975-82.

9. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003. 107. 1401-1406.

10. Gosse P., Lasserre R., Minifie C., Lemetayer P., Clementy J. Blood pressure surge on rising. *J. Hypertens*. 2004. 22. 1113-1118.

11. Caramori M.L., Pecis M., Azevedo M.J. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2003. 348. 261-262.

12. Burges R.A., Dodd M.G., Gardiner D.G. Pharmacologic profile of amlodipine. *Am. J. Cardiol*. 1989 Nov 7. 64(17). 101-181; discussion 181-201.

13. Khan K.M., Patel J., Schaefer T.J. Nifedipine. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537052.

14. Bosworth H.B., Granger B.B., Mendys P., Brindis R., Burkholder R., Czajkowski S.M., et al. Medication adherence: a call for action. *American Heart Journal*. 2011. 162(3). 412-424. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.007.

Регулярний прийом ацетамінофену (парацетамолу) та артеріальний тиск у людей з артеріальною гіпертензією: дослідження PATH-BP

Довідка. Ацетамінофен (парацетамол) широко використовується як терапія першої лінії для лікування хронічного больового синдрому через його безпечність та припущення, що на відміну від нестероїдних протизапальних препаратів він практично не впливає на артеріальний тиск (АТ). Хоча спостереження показують, що парацетамол може підвищувати АТ, клінічні випробування відсутні. Тому в даному дослідженні вивчався вплив регулярного прийому парацетамолу на артеріальний тиск в осіб із артеріальною гіпертензією.

Методи. У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 110 осіб було рандомізовано для отримання 1 г парацетамолу 4 рази на добу або плацебо протягом 2 тижнів з подальшою

2-тижневою паузою перед переходом на альтернативний препарат. На початку та в кінці кожного періоду лікування проводили 24-годинне моніторування АТ. Основним результатом було порівняння зміни середньоденного систолічного АТ від початкового рівня до кінця лікування між групами плацебо та парацетамолу.

Результати. 103 пацієнти успішно повністю завершили дане дослідження. Регулярний прийом парацетамолу порівняно із плацебо призвів до значного підвищення середньоденного систолічного АТ (від $132,8 \pm 10,5$ до $136,5 \pm 10,1$ мм рт.ст. (парацетамол) проти від $133,9 \pm 10,3$ до $132,5 \pm 9,9$ мм рт.ст. (плацебо); $P < 0,0001$) із плацебо-корегованим підвищенням на 4,7 мм рт.ст. (95% ДІ 2,9–6,6), а також середньоденного діастолічного АТ (від $81,2 \pm 8,0$ до $82,1 \pm 7,8$ мм рт.ст. (парацетамол) проти від $81,7 \pm 7,9$ до $80,9 \pm 7,8$ мм рт.ст. (плацебо); $P < 0,005$) із плацебо-корегованим підвищенням на 1,6 мм рт.ст. (95% ДІ 0,5–2,7).

Висновки. Регулярний щоденний прийом 4 г парацетамолу підвищує систолічний АТ у хворих із артеріальною гіпертензією приблизно на 5 мм рт.ст. порівняно з плацебо; це підвищує ризик серцево-судинних захворювань і ставить під сумнів безпеку регулярного прийому парацетамолу за даних обставин.

Reference. MacIntyre I.M., Turtle E.J., Farrar T.E., et al.; PATH-BP (Paracetamol in Hypertension-Blood Pressure) Investigators. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. *Circulation*. 2022 Feb 8. 145(6). 416-423. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056015. Epub 2022 Feb 7.

Взаємозв'язок систолічного артеріального тиску з ризиком деменції та роль віку, U-подібний асоціативний зв'язок та смертність

Запитання. Чи наявний U-подібний асоціативний зв'язок між систолічним артеріальним тиском і деменцією і чи відіграють роль у цьому випадку вік та супутні захворювання?

Знахідки. У цьому когортному дослідженні, що складалось із 7 окремих досліджень із загальним числом учасників 17 286, більш високий систолічний артеріальний тиск (САТ) був пов'язаний із меншим ризиком деменції у літніх людей, а U-подібний асоціативний зв'язок мав місце лише у більш старших вікових групах. Це не було пов'язано із більш тривалим виживанням із нижчим САТ.

Значення. Результати дослідження свідчать про те, що рівні САТ, які відповідають найнижчому ризику деменції, можуть відрізнятися у різних вікових групах і, таким чином, вимагають подальших досліджень персоналізованих цільових показників АТ, які враховують тривалість життя та стан здоров'я.

Важливість. Оптимальний САТ для мінімізації ризику деменції у старшому віці невідомий.

Довідка. Дослідити, чи взаємозв'язок між САТ та ризиком деменції має вигляд U-подібної кривої і чи відіграють роль у цьому зв'язку вік та супутні захворювання.

Дизайн, умови та учасники. У цьому когортному дослідженні використовувався аналіз 7 проспективних обсерваційних популяційних когортних досліджень, які були розроблені для оцінки випадків деменції у літніх людей. Ці дослідження проходили між 1987 та 2006 роками в Європі та США. Учасники не мали діагностованої деменції та мали дані про систолічний або діастолічний АТ (ДАТ) на початковому етапі дослідження та випадки деменції під час наступного спостереження. Аналіз даних проводився з 7 листопада 2019 року по 3 жовтня 2021 року.

Експозиція. Вихідний систолічний АТ.

Основні результати. Були проаналізовані всі випадки деменції (виявлені за допомогою діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів (третє або четверте видання) і встановлені під час подальшого обстеження в клінічній практиці), смертність та їх поєднання. Коваріати включали початкове застосування антигіпертензивних препаратів, стать, рівень освіти, індекс маси тіла, статус куріння, цукровий діабет, інсульт, інфаркт міокарда в анамнезі та поліпрагмазію.

Результати. У дослідженні було проаналізовано 7 когортних досліджень із 17 286 учасниками, серед яких 10 393 були жінками (60,1 %), а середній вік становив 74,5 ($\pm 7,3$) року. Загалом ризик деменції був нижчим для осіб із вищим САТ, причому найнижчий ризик пов'язаний із САТ приблизно 185 мм рт.ст. (95% ДІ 161–230 мм рт.ст.; $P = 0,001$). Стратифікований за 10-річними вихідними віковими групами, найнижчий ризик деменції спостерігався при дещо нижчих рівнях САТ в осіб старше 75 років (від 158 [95% ДІ 152–178] мм рт.ст. до 170 [95% ДІ 160–260] мм рт.ст.). Щодо смертності, то була чітка U-подібна асоціація з найнижчим ризиком при 160 мм рт.ст. (95% ДІ 154–181 мм рт.ст.; $P < 0,001$). Ця U-подібна крива зустрічалася в усіх вікових групах, при цьому найнижчий ризик деменції, пов'язаний із САТ 134 мм рт.ст. (95% ДІ 102–149 мм рт.ст.; $P = 0,03$), в осіб віком від 60 до 70 років і збільшується до 155 мм рт.ст. (95% ДІ 150–166 мм рт.ст.; $P < 0,001$) і 166 мм рт.ст. (95% ДІ 154–260 мм рт.ст.; $P = 0,02$) для вікових груп від 70 до 95 років. Комбінована крива ризику деменції та смертності нагадувала криву смертності. Асоціація ДАТ з ризиком деменції була дещо подібною, але менш чіткою.

Висновки і актуальність. Це когортне дослідження показало, що ризик деменції був нижчим у літніх людей з вищим рівнем САТ, і чітко U-подібний асоціативний зв'язок з'явився в осіб старше 75 років, але це не пов'язано зі змінами ризику смертності залежно від САТ. Отримані результати вимагатимуть

подальших досліджень терапії АТ в старших вікових групах, у яких буде враховуватись очікувана тривалість життя та стан здоров'я.

Reference. Van Dalen J.W., Brayne C., Crane P.K., et al. Association of Systolic Blood Pressure With Dementia Risk and the Role of Age, U-Shaped Associations, and Mortality. JAMA Intern. Med. 2022. 182(2). 142–152.

Фармакотерапія у дорослих із зайвою масою тіла та ожирінням: системний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Коротка довідка. Фентермін/топірамаат та агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), зокрема семаглутид, ймовірно, є найбільш ефективними для схуднення у дорослих із зайвою масою тіла та ожирінням.

Фентермін/топірамаат і налтрексон/бупропіон асоціювались із найвищим ризиком побічних ефектів, що призвели до припинення лікування.

Питання для вивчення. Які препарати для схуднення є найефективнішими у дорослих з ожирінням і зайвою масою тіла?

Методи. Це системний огляд і локальний метааналіз. Посилання були проведені за допомогою пошуку PubMed, Embase та Cochrane Library від початку до 23 березня 2021 року.

Результати. Усього проаналізовано 14 605 досліджень, з яких 143 відповідали критеріям включення. Загальна кількість учасників становила 49 810 осіб. Середній вік був 47 (міжквартильний діапазон 43–54) років, жінки становили 75 % (54–89 %), а середній початковий індекс маси тіла був 35,3 (33,1–36,8) кг/м². Середня тривалість спостереження становила 24 (24–52) тижні. За винятком левокарнітину, усі препарати призвели до зниження маси тіла порівняно із модифікацією способу життя. Наявні помірні та сильні докази ефективності фентермін/топірамаату щодо зниження ваги ($OR \geq 5$ % зниження ваги, 8,02; 95% ДІ 5,24–12,27; відсоток зміни (MD) маси тіла –7,97; 95% ДІ від –9,28 до –6,66) порівняно із модифікацією способу життя. Агоністи ГПП-1 також були ефективними щодо зниження маси тіла (OR 6,33; 95% ДІ 5,00–8,00; MD –5,76; 95% ДІ від –6,30 до –5,21). Налтрексон/бупропіон (OR 2,69; 95% ДІ 2,11–3,43), фентермін/топірамаат (OR 2,40; 95% ДІ 1,69–3,42), агоністи ГПП-1 (OR 2,17; 95% ДІ 1,0–2,77) та орлістат (OR 1,72; 95% ДІ 1,44–2,05) спричинили виникнення побічних ефектів, що призводило до відміни препарату. У post hoc аналізі семаглутид, агоніст ГПП-1, продемонстрував значно більшу перевагу, ніж інші препарати з подібною частотою побічних ефектів, щодо ймовірності втрати ваги ≥ 5 % (OR 9,82; 95% ДІ 7,09–13,61) і відсотка зміни маси тіла (MD –11,41; 95% ДІ від –12,54 до –10,27).

Висновки. Дослідники дійшли висновків, що серед дорослих із зайвою вагою або ожирінням фен-термін/топірамат та агоністи ГПП-1 виявилися найкращими препаратами для зниження маси тіла. У класі агоністів ГПП-1 семаглутид показав най-ефективніший результат. У дорослих із ожирінням зниження становило 6–11 % маси тіла.

Перспектива. Даний системний огляд і мета-аналіз показують, що фентермін/топірамат і агоністи ГПП-1 (зокрема, семаглутид) є найбільш ефективними для схуднення, ніж інші порівнювані препарати. Однак слід зазначити, що це метааналіз, і дані про якість життя та клінічні параметри, включаючи глікозильований гемоглобін, ліпідний профіль та артеріальний тиск, не були зібрані однаково. Крім того, випробування були нетривалими, а порівнянням була зміна способу життя. Ці обмеження свідчать про те, що випробування, які безпосередньо оцінюють один препарат проти іншого та в поєднанні зі зміною способу життя, є виправданими.

Reference. Shi Q., Wang Y., Hao Q., et al. Pharmacotherapy for Adults With Overweight and Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lancet*. 2022. 399. 259–269.

Споживання ультраобробленої їжі та смертність в осіб із серцево-судинними захворюваннями

Мета. Оцінити зв'язок споживання ультраобробленої їжі (УОЇ) та смертності серед осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі та проаналізувати деякі біологічні шляхи, які пов'язують споживання УОЇ та смертність.

Методи та результати. Тривалий аналіз 1171 особи, чоловіків та жінок (середній вік: 67 ± 10 років) із ССЗ в анамнезі, залучених у дослідження «Молісані» (2005–2010 рр., Італія), проводився протягом 10,6 року (медіана). Споживання їжі оцінювали за допомогою опитувальника частоти прийому їжі. УОЇ визначалась за допомогою класифікації NOVA за ступенем обробки та класифікована як квартилі співвідношення (%) між УОЇ (г/день) та загальною кількістю спожитої їжі (г/день). Опосередковані ефекти 18 запальних, метаболічних, серцево-судинних і ниркових біомаркерів оцінювали за допомогою моделі логістичної регресії в рамках протилежних даних. В аналізі Кокса, скорегованому на багато змінних параметрів, більш високе споживання УОЇ (Q4, $\geq 11,3$ % від загальної кількості їжі), на відміну від найнижчого (Q1, $< 4,7$ %), було пов'язано із більшою смертністю від усіх причин (HR 1,38; 95% ДІ 1,00–1,91) і смертністю від ССЗ (HR 1,65; 95% ДІ 1,07–2,55). Також спостерігали лінійну залежність доза — відповідь на 1 % збільшення споживання УОЇ із смертністю від усіх причин та ССЗ. Зміна рівня цистатину С пояснює 18,3 і 16,6 % зв'язку між

УОЇ (збільшення на 1 % у дієті) та смертністю від усіх причин і ССЗ відповідно.

Висновки. Дієта, багата на УОЇ, пов'язана з підвищеною небезпекою смертності від усіх причин і ССЗ в осіб із ССЗ в анамнезі, можливо, через зміну функції нирок. Підвищене споживання УОЇ є серйозною проблемою для громадського здоров'я у вторинній профілактиці ССЗ.

Reference. Bonaccio M., Costanzo S., Di Castelnuovo A., et al. for the Moli-sani Study Investigators. Ultra-processed food intake and all-cause and cause-specific mortality in individuals with cardiovascular disease: the Moli-sani Study. *European Heart Journal*. 2022 Jan 14. V. 43. 3. P. 213–224.

Центр контролю та профілактики захворювань США: більше ніж 1 із 10 жителів США хворіє на цукровий діабет

Згідно з оновленою статистикою Центру контролю та профілактики захворювань США (CDC), більше ніж 1 з 10 американців хворіє на цукровий діабет, а більше третини мають предіабет.

Національний звіт статистики про цукровий діабет містить дані за 2017–2020 роки з кількох національних репрезентативних джерел щодо поширеності та захворюваності на цукровий діабет та предіабет, фактори ризику ускладнень, гострі та довгострокові ускладнення та витрати.

Згідно з новими даними цього звіту, опублікованими 25 січня, загалом 37,3 мільйона осіб (11,3 % всього населення) у Сполучених Штатах Америки хворіють на цукровий діабет.

Ще 96 мільйонів дорослих (38,0 % дорослого населення) мають предіабет, із них лише 19 % знають про свій статус предіабету.

У своїй заяві Американська асоціація діабету (ADA) сповістила, що нові дані CDC «показують тривожне зростання рівня цукрового діабету в нашій країні серед дорослих», у той час як велика кількість людей з предіабетом, які не знають про свій стан, «сприяє епідемії цукрового діабету».

Загалом, за словами ADA, «національний звіт статистики цукрового діабету ще раз підтверджує, чому ADA ініціює інноваційні дослідження, щоб знайти ліки від діабету раз і назавжди».

Нові дані свідчать про значне зростання захворюваності після звіту CDC за 2019 рік, згідно з яким населення США із цукровим діабетом у 2018 році становило 34,2 мільйона, або 10,5 % населення. Поширеність предіабету цього ж року становила 88 мільйонів. Серед дітей та підлітків молодше 20 років у 283 000, або 35 на 10 000 молодих людей США, у 2019 році був діагностований цукровий діабет. З них 244 000 мали цукровий діабет 1-го типу. Ще 1,6 мільйона дорослих віком 20 років і старше також встановлений діагноз цукрового діабету 1-го типу, що стано-

виль 5,7 % дорослих у США з діагностованим цукровим діабетом.

Reference. National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>.

Випадки розширення кореня аорти в загальній популяції: результати дослідження Pamela

Мета. Дослідники намагалися оцінити довгострокові зміни діаметра кореня аорти в популяційній вибірці, зосередившись на новому прояві розширення кореня аорти, а також на демографічних і клінічних змінних, незалежно пов'язаних з цим динамічним процесом.

Методи. Усього було включено 1122 учасника з вимірюванням ехокардіографічних параметрів на початковому етапі та після 10-річного спостереження. Верхні межі референтних значень залежно від статі для абсолютного діаметра кореня аорти, діаметра кореня аорти, індексу площі поверхні тіла (ІМТ) та зросту були отримані від 712 здорових учасників дослідження Pamela з нормальним артеріальним тиском.

Результати. Протягом 10-річного спостереження випадки розширення кореня аорти виникли у 3,4 % (корінь аорти/ІМТ), 4,4 % (корінь аорти/зріст) і 7,3 % (абсолютний розмір кореня аорти) відповідно. Не спостерігалось істотного зв'язку між вихідним офісним та амбулаторним артеріальним тиском (АТ) або їх змінами з часом та випадками розширення кореня аорти/ІМТ та кореня аорти/зросту. Вихідний діаметр кореня аорти та індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ) виявилися важливими предикторами розширення кореня аорти, незалежно від використовуваних діагностичних критеріїв. Це також стосувалося 10-річної зміни ІМЛШ. Сила зв'язку між негемодинамічними змінними та випадками дилатації кореня аорти була різною залежно від визначення фенотипу аорти.

Висновки. Розширення кореня аорти серед населення середнього віку є відносно рідкісним; на нього майже не впливає офісний і амбулаторний АТ. Навпаки, це тісно пов'язано із ІМЛШ (і його змінами протягом часу). З клінічної точки зору це підкреслює, що профілактика та регресування ГЛШ можуть знизити ризик розширення кореня аорти в суспільстві.

Reference. Cuspidi C., Facchetti R., Quarti-Trevano F. et al. Incident aortic root dilatation in the general population: findings from the Pamela study. *Journal of Hypertension*. 2022. V. 40 (3). P. 544-552. ■

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) Відновлення репродуктивного здоров'я



Профілактика та лікування



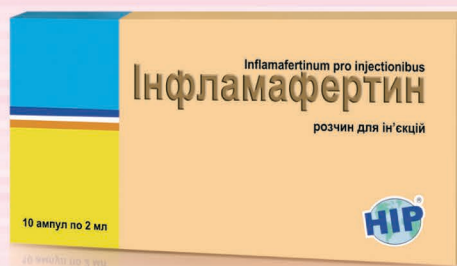
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінозол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокинів, впливає на регуляторну активність субпопуляцій лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунізального запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкування забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво перевищує екстракт плаценти. **Інфламафертин®** – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-посередників в організмі людини та тварин, тому вивчені фармакокінетичні властивості не є можливими. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічне запальне захворювання (салпінгіт, оофорит, періофорит, салпіноофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °С. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °С до +8 °С у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не вивалена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною чарунковою вкладкою. **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.

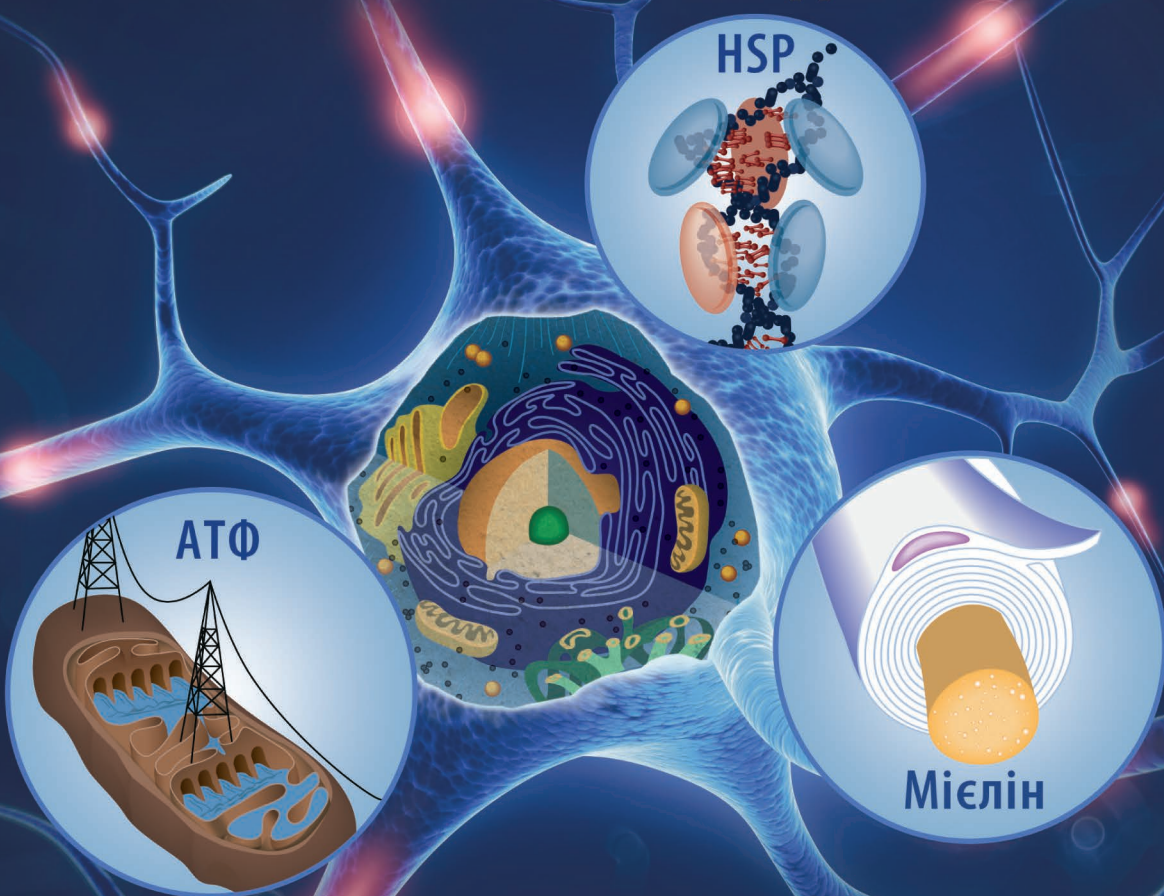
www.immunologs.com.ua

IGP
pharm



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Похистимуючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозолин руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, збільшує 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 функціональним, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психичній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання.** Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи, зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі 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, синдромах Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'явних паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хореоретиніопія, непроліферативна діабетична ретиніопія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним 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, хворобу 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 перифульварно, 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 № UA7560101 від 17.01.2018