

# АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ<sup>®</sup>

Том 15, № 3–4, 2022

# 4 3-

Том 15, № 3–4, 2022

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ



## Арлеверт<sup>®</sup>

Подвійна дія проти запаморочення<sup>1</sup>  
Дименгідрилат + цинаризин



**ПЕРША ЛІНІЯ**  
лікування запаморочення<sup>4</sup>

**Швидка дія<sup>4, 5, \*</sup>**

**№1 у Німеччині<sup>2</sup>**

**Ефективніший за бетагістин та інші препарати<sup>4</sup>**

**Добре переноситься<sup>3, 4</sup>**



по  
**1 табл.**  
3 рази на день<sup>1</sup>



\* Вже протягом першого тижня.

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

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу 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<sup>®</sup>**, 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. 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<sup>®</sup> №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

**ZASLAVSKY**  
Publishing house

www.mif-ua.com



## СЕРІЯ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА»

Інститут сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика спільно з Видавничим домом «Заславський» вперше в Україні започаткував проєкт — серію навчальних посібників «Сімейна медицина», за загальною редакцією академіка НАМН України, професора Ю.В. Вороненка, професора О.Г. Шекери та завідувачів кафедр Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, за актуальними напрямками сімейної медицини. Підготовкою матеріалів кожного навчального посібника займаються кращі фахівці післядипломної освіти України. Посібники рекомендовані до друку вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України.

В РАМКАХ СЕРІЇ «СІМЕЙНА МЕДИЦИНА» ВЖЕ ВИЙШЛИ У СВІТ ТАКІ КНИГИ:

- Актуальні питання **педіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нервових хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **нефрології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **геронтології та геріатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини невідкладних станів** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **фтизіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **алергології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **акушерства** у практиці сімейного лікаря
- Актуальні питання **паліативної та хоспісної допомоги** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **радіаційної медицини** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **медицини катастроф** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **серцево-судинних хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **внутрішніх хвороб** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **психіатрії** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **офтальмології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **ендокринології** у практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання **гінекології** у практиці сімейного лікаря.

**БУКВАМЕД**  
медична література

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

[www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)

або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

# АРТЕРІАЛЬНА<sup>®</sup> ГІПЕРТЕНЗІЯ

## HYPERTENSION

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

Том 15, № 3–4, 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, № 3–4, 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:**

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. 6,51  
Тираж 20 000 прим. Зам. 2022-аг-83–84.

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.

zaslavsky@i.ua

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. (Тоуб Ш.)  
(Онтаріо, Канада)  
Viigima 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

## Шановні читачі!



Ми продовжуємо працювати для вас. У цей нелегкий для нашої країни час, із зрозумілих причин, кількість номерів буде зменшена, але журнал збережеться. Зрозуміло, що відбулося багато різних наукових подій, конференцій, симпозіумів. Ми, на жаль, не змогли з тих самих причин повною мірою висвітлити ці події на сторінках журналу.

Через це колонка головного редактора цього разу буде дещо відрізнятися. Я розповім про важливі події, у яких мені особисто довелося брати участь, та проілюструю їх фотографіями.

Цього року на Всесвітньому конгресі Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) в Афінах (Греція) співробітників нашого відділу вторинних та легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» нагородили за досягнення у галузі діагностики і лікування легеневої гіпертензії. На фото представлений момент нагороджен-

ня, зліва направо: професор Ю.М. Сіренко, науковий співробітник О.О. Торбас, виконавчий директор PVRI Стефані Барвік (Велика Британія), останній президент PVRI Пол Хасон (США).

У серпні на Європейському конгресі кардіологів у Барселоні Асоціація кардіологів України (АКУ), у свою чергу, нагородила президента Європейського товариства кардіологів (ЄТК) професора Стефана Ахенбаха (Німеччина) почесною медаллю нашого товариства за його вклад у співробітництво ЄТК із Україною. Вручити нагороду було доручено вашому покірному слугі як представнику президії АКУ. На фото представлено момент нагородження: зліва — професор Ю.М. Сіренко, справа — професор С. Ахенбах. На наступному фото представлена делегація кардіологів України на Європейському конгресі разом із президентом ЄТК професором С. Ахенбахом (у центрі).



**Всесвітній конгрес  
Pulmonary Vascular Research Institute в Афінах  
(Греція)**



**Нагородження професора Стефана Ахенбах  
(Німеччина) почесною медаллю Асоціації  
кардіологів України**



**Президент Європейського товариства кардіологів проф. С. Ахенбах (Німеччина) і українська делегація  
на Європейському конгресі кардіологів у Барселоні (Іспанія)**

Як зазначено вище, я навмисно відійшов від розповіді про зміст номера (ви його знайдете на сторінці 5), а хотів показати лікарській спільноті, нашим читачам, що українські лікарі залишаються у контакті із світовими науковими товариствами, вони нас підтримують і цінують, на відміну від росіян. Незважаючи на обмеження під час війни, науковий обмін між нами і нашими західними партнерами за-

лишається у пріоритеті, і його активність не зменшується.

Як завжди, чекаємо на ваші статті, клінічні випадки, конструктивні зауваження та побажання. Ми працюємо для вас, заради вас і говоримо мовою науки і найкращої медичної практики.

**З найкращими побажаннями,  
Юрій СІРЕНКО** ■

# Леркамен® АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії<sup>1\*</sup>



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



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



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

**Леркамен® АПФ 10/10**  
Лерканідипіну гідрохлорид/еналаприлу малеат

28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

**Леркамен® АПФ 10/20**  
Лерканідипіну гідрохлорид/еналаприлу малеат

28 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

**Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку головних серцево-судинних подій та ураження органів-мішеней<sup>2-4</sup>**

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

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

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

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

## Представництво –

«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»

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



За ліцензією Recordati

# Зокардіс® плюс

Зофеноприл з гідрохлоротіазидом

## Комбінована терапія для пацієнтів:

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



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

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

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

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

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



**ЗМІСТ**

**ОГЛЯД**

*Лазарев П.О.*  
Комбінована терапія артеріальної гіпертензії із застосуванням бета-блокаторів згідно з сучасними рекомендаціями ..... 6

*Скибчик В.А., Пилипів О.С.*  
Ортостатична артеріальна гіпертензія: потенційні клінічні наслідки цього недооціненого стану ..... 10

*Тетяна Чистик*  
Лікування артеріальної гіпертензії поза парадигмою офісного вимірювання артеріального тиску ..... 21

**КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

*Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Радченко Г.Д.*  
Артеріальна гіпертензія та стрес: С-тип артеріальної гіпертензії та резистентність до антигіпертензивної терапії ..... 25

**НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ**

*Міщенко Л.А., Соколова Л.К.*  
Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і хронічної хвороби нирок у стресових умовах воєнного часу ..... 37

**НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ**

Дослідження TIME: частота серцево-судинних подій однакова при ранковому або вечірньому прийомі антигіпертензивних препаратів ..... 46

Зниження рівня глікемії при цукровому діабеті 2-го типу — глікемічні наслідки ..... 48

Зниження рівня глікемії при цукровому діабеті 2-го типу — мікросудинні й серцево-судинні наслідки ..... 49

Даплагліфлозин при серцевій недостатності з помірно зниженою або збереженою фракцією викиду ЛШ ..... 49

Чи дійсно ацетамінофен безпечніший за нестероїдні протизапальні препарати при серцево-судинних захворюваннях? ..... 50

Кумулятивне навантаження артеріальною гіпертензією — кращий предиктор серцево-судинних подій? ..... 50

Дослідження SECURE продемонструвало кращу прихильність до терапії та кращі результати при застосуванні стратегії поліпілу у хворих після інфаркту міокарда ..... 52

**Вимоги до оформлення статей** ..... 53

**CONTENTS**

**REVIEW**

*P.O. Lazariev*  
Combined therapy of arterial hypertension with the use of beta-blockers according to current guidelines ..... 6

*V.A. Skybchyk, O.S. Pylypiv*  
Orthostatic hypertension: potential clinical implications of this underestimated condition ..... 10

*Tetiana Chistyuk*  
Treatment of hypertension outside the paradigm of office blood pressure measurement ..... 21

**CLINICAL RESEARCHES**

*Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, G.D. Radchenko*  
Hypertension and stress: C-type hypertension and resistance to antihypertensive drugs ..... 25

**TO HELP CLINICIANS**

*L.A. Mishchenko, L.K. Sokolova*  
Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime ..... 37

**ADVANCES IN CARDIOLOGY**

The TIME trial: the incidence of cardiovascular events is the same when antihypertensive drugs are taken in the morning or in the evening ..... 46

Lowering the level of glycemia in type 2 diabetes — glycemic outcomes ..... 48

Lowering the level of glycemia in type 2 diabetes — microvascular and cardiovascular outcomes ..... 49

Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved LV ejection fraction ..... 49

Is acetaminophen really safer than nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular diseases? ..... 50

Is cumulative systolic blood pressure load a better predictor of cardiovascular events? ..... 50

The SECURE trial demonstrated better adherence and better outcomes with the polypill strategy in post-myocardial infarction patients ..... 52

**Guidelines for submitting articles** ..... 53

УДК 616.12-008.331-085.001.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.340>

Лазарев П.О.

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

## Комбінована терапія артеріальної гіпертензії із застосуванням бета-блокаторів згідно з сучасними рекомендаціями

**Резюме.** У статті розглянуті основні сучасні підходи до комбінованої терапії артеріальної гіпертензії із застосуванням β-блокаторів. Наведений перелік клінічних ситуацій, у яких β-блокатори застосовуються з першого кроку. Розглянуте питання застосування β-блокаторів із дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів тривалої дії з акцентом на комплементарну дію. Через ризик атріовентрикулярної блокади та брадикардії поєднання недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів та β-блокаторів не рекомендується. Спільне призначення β-адреноблокаторів та діуретиків на початковому етапі не є кращою комбінацією при неускладненій артеріальній гіпертензії. Але існують певні клінічні ситуації, коли слід розглянути одночасне застосування цих двох класів препаратів. При цьому перевага надається вазодилатуючим препаратам як таким, що не мають дисметаболическої дії. Використання блокаторів ренін-ангіотензинової системи як початкової комбінованої терапії з більшістю β-блокаторів не рекомендується через недостатню антигіпертензивну ефективність. Бета-блокатор небіволол, що має додатковий вазодилатуючий механізм дії, може застосовуватися разом із блокаторами ренін-ангіотензинової системи й забезпечувати адекватний для подвійної терапії контроль артеріального тиску.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; комбінована терапія; β-блокатор

Останні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) із ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) 2018 року не розглядають бета-блокатори (ББ) як препарати першого вибору для лікування неускладненої АГ [1]. При цьому відзначається, що ББ знижують артеріальний тиск (АТ) так само ефективно, як і інші основні антигіпертензивні препарати. Більше того, ББ мають доказову базу щодо можливості запобігання серцево-судинним ускладненням у кардіологічних пацієнтів. Добре відомо, що патогенез есенціальної АГ від ранніх до пізніх фаз захворювання супроводжується активацією симпатоадреналової системи (САС), що робить використання цього класу препаратів патофізіологічно доцільним за умови наявності ознак активації САС. ББ сприятливо впливають на різноманітні клінічні стани, які можуть супроводжувати АГ, що робить необхідним їх використання як компонента специфічної

терапії деяких кардіологічних захворювань або як супутнього лікування, потенційно поширеного в клінічній практиці. Рекомендації ЄТК 2018 року містять таке положення щодо доцільності призначення ББ у пацієнтів з АГ: «Було показано, що бета-адреноблокатори особливо корисні для лікування АГ у специфічних ситуаціях, таких як симптомна стенокардія, для контролю частоти серцевих скорочень, після інфаркту міокарда, при ХСН із зниженою фракцією викиду, а також як альтернатива інгібіторам АПФ або БРА у молодих жінок з АГ, які планують вагітність або мають дітородний потенціал» [1]. Тому як препарати першого та другого кроків терапії АГ вони застосовуються за наявності у пацієнта з АГ супутніх ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН) та/або фібриляції передсердь (ФП). Кількість пацієнтів з АГ, які мають супутні серцево-судинні захворювання, достатньо велика. За даними різних

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Лазарев П.О., к.м.н., доцент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: [redact@i.ua](mailto:redact@i.ua)  
For correspondence: P. Lazarev, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: [redact@i.ua](mailto:redact@i.ua)

досліджень, частота АГ в поєднанні з ІХС становить від 30 до 44 % [2, 3]. В Україні, згідно з останніми офіційними даними статистики, наведеними в клінічній настанові «Артеріальна гіпертензія» 2012 року, «у 2010 році поширеність комбінації АГ та ІХС серед дорослого населення становила 63,3 % випадків» [4]. На жаль, статистичні дані останніх років не вдалося знайти у відкритому доступі. За даними великого багаточетрового міжнародного дослідження АСТІОН, у якому брали участь виключно пацієнти з ІХС, 53 % рандомізованих осіб мали супутню АГ [5]. Тому для практикуючого лікаря правильне призначення комбінованої терапії з включенням ББ до схеми лікування набуває суттєвої актуальності.

Згідно з рекомендаціями ЄТК 2018 року, за наявності вищезазначеної супутньої патології на першому кроці терапії АГ застосовують комбінацію ББ з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (РАС), або з блокаторами кальцієвих каналів (БКК), або з діуретиками.

### Бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів

Перш за все потрібно зазначити, що ББ слід поєднувати з дигідропіридиновими БКК тривалої дії. Комбінація з недигідропіридиновими БКК, такими як верапаміл та дилтіазем, може призводити до негативних хронотропного, інотропного та дромотропного ефектів. Крім того, застосування цієї комбінації спричиняє часті побічні явища, переважно втому від фізичного навантаження, брадикардію та АВ-блокаду першого ступеня у стані спокою [6]. Щодо пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю слід пам'ятати, що і недигідропіридинові БКК, і ББ знижують фракцію викиду.

Три дигідропіридинові БКК, які широко використовуються сьогодні в Україні: амлодипін, лерканідипін та ніфедипін. Ці препарати зменшують периферичний судинний опір, блокуючи трансмембранний рух кальцію, що забезпечує зниження тону м'язу гладкої мускулатури судин. У минулому β-блокатори використовувалися в комбінації з БКК короткої дії для зменшення тахікардії, індукованої цими агентами. З розробкою препаратів пролонгованої дії проблема прискореного серцевого ритму помітно зменшилася. Вважається, що мінімальний ризик виникнення тахікардії (так само як і периферичних набряків) спостерігається при призначенні лерканідипіну. На додаток до зменшення частоти серцевих скорочень комбінація β-блокаторів та дигідропіридинових БКК призводить до більшого зниження АТ, ніж при застосуванні будь-якого препарату окремо. Незважаючи на те, що БКК мають лінійну криву «доза — відповідь», синергія для контролю АТ є набагато більшою при додаванні другого антигіпертензивного засобу, наприклад ББ, до БКК порівняно із результатами, що досяга-

ються простим подвоєнням дози при монотерапії. Таким чином, ця комбінація може вважатися не тільки ефективною, але й такою, що має комплексну дію.

### Бета-блокатори та діуретики

Застосування ББ з діуретиками було однією з найбільш ранніх форм комбінованої терапії АГ; ця комбінація широко застосовувалася у 1980-х роках. Але у 2007 році вперше в рекомендаціях ЄТК із ведення пацієнтів з АГ [7] було оприлюднене таке положення: «Бета-адреноблокатори, особливо в комбінації з тiazидним діуретиком, не слід застосовувати пацієнтам із метаболічним синдромом або з високим ризиком розвитку діабету». Далі наводились певні роз'яснення: «Тiazиди часто призначалися разом із β-блокаторами в дослідженнях, які показали відносно збільшення кількості нових випадків цукрового діабету, таким чином, складно оцінити окремий внесок цих двох класів. Однак це може не стосуватися судинорозширювальних β-блокаторів, таких як карведилол і небіволлол, які мають меншу дисметаболічну дію або не мають її взагалі, а також відзначаються зниженням частоти нових випадків цукрового діабету порівняно з класичними β-блокаторами». Принципово ця точка зору щодо цієї комбінації є незмінною й до сьогодні. Так, в останніх рекомендаціях ЄТК [1] зазначається, що прийом бета-блокаторів, а також діуретиків, і особливо їх комбінації, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку нових випадків цукрового діабету у схильних осіб (переважно з метаболічним синдромом). При оцінці в реальних клінічних умовах ББ також показали менш сприятливий профіль побічних ефектів, ніж у блокаторів РАС, із дещо більш високою частотою відміни. Так само, як і в попередніх нормативних документах ЄТК, зазначено, що «β-блокатори не є однорідним класом. Останніми роками збільшилося використання вазодилатуючих бета-блокаторів, таких як лабеталол, небіволлол, целіпролол і карведилол. Дослідження небіволлолу показали, що він має більш сприятливий ефект на центральній АТ, жорсткість аорти, дисфункцію ендотелію тощо. Він не впливає на ризик розвитку нових випадків діабету та має більш сприятливий профіль щодо побічних ефектів, ніж класичні бета-блокатори, включаючи менш негативний вплив на сексуальну функцію» [1]. Слід також зазначити, що ББ третього покоління мають явні переваги при застосуванні в пацієнтів із цукровим діабетом. У той час як більш старі ББ знижують чутливість до інсуліну, останні дослідження свідчать, що судинорозширювальні препарати третього покоління сприятливо впливають на чутливість до інсуліну, а також на атерогенні фактори ризику [8].

Поєднання ББ та діуретиків найчастіше застосовується як перший крок комбінованої терапії АГ у пацієнтів із супутньою ХСН або як другий крок у пацієнтів із супутньою ІХС, ХСН, ФП за умови

недостатнього зниження АТ на подвійній терапії ББ із блокатором РАС або БКК. З огляду на дані останніх досліджень, рекомендації ЄТК та національний Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», при застосуванні даної комбінації вибір має бути за вазодилатуючими ББ.

### Бета-блокатори та блокатори ренін-ангіотензинової системи

Саме ця комбінація найчастіше призначається пацієнтам з АГ та супутніми ІХС і/або ХСН. І використання саме цієї комбінації як антигіпертензивної терапії має певні «підводні камені». Обидва класи препаратів мають кардіопротекторну дію. Однак коли ці препарати поєднуються, вони зумовлюють незначне додаткове зниження АТ порівняно з монотерапією [9, 10]. З цієї причини вони становлять менш ефективну антигіпертензивну комбінацію, якщо головною метою є зниження АТ [11]. При цьому їх застосування разом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або серцевою недостатністю призводить до поліпшення результату терапії і зменшення кількості серцево-судинних ускладнень. Вірогідне пояснення недостатньої антигіпертензивної ефективності цієї комбінації полягає в тому, що обидва класи мають спільну точку прикладання дії — РАС. Так, ББ пригнічують рівень ангіотензину II у плазмі паралельно з помітним зниженням рівня активності реніну плазми та рівня альдостерону в сечі в осіб як із нормальним, так і з підвищеним АТ. Пригнічення рівнів ангіотензину II порівнянне з тим, що відбувається під час блокади ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [12]. Однак, зменшуючи перетворення прореніну в ренін, ББ не тільки не стимулюють секрецію реніну, на відміну від інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II, але й достовірно знижують його рівень [12–14]. Скоріше за все, як комбінована терапія два класи препаратів, що впливають на один і той же ланцюг патогенезу АГ, не здатні забезпечити достатній додатковий антигіпертензивний ефект. Але, як свідчать наявні дані досліджень із використанням β-блокатора 3-го покоління з додатковим судинорозширювальним механізмом дії, між інгібітором АПФ і небівололом існує адекватний додатковий антигіпертензивний ефект. У цьому дослідженні порівнювали комбіновану терапію з використанням небівололу та лізиноприлу з монотерапією з використанням кожного з цих препаратів окремо та плацебо [15]. У дослідженні взяли участь 664 пацієнти віком від 18 до 64 років з АГ 2-ї стадії. Первинною кінцевою точкою цього дослідження була зміна діастолічного АТ через 6 тижнів лікування. Група комбінованої терапії досягла рівня відповіді 33,9 %, що було значно вище порівняно з групою плацебо (7,5 %), небівололу (21,6 %) і лізиноприлу (21,7 %). У групі комбінованого лікування спостерігалось

значно більше середнє зниження діастолічного АТ на 17,2 мм рт.ст. порівняно з 8,0 мм рт.ст. у групі плацебо, 13,3 мм рт.ст. у групі небівололу та 12,0 мм рт.ст. у групі лізиноприлу. В іншому великому багаточетровому (401 центр у США) рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було доведено, що зменшення діастолічного АТ порівняно з початковим рівнем (основний параметр ефективності терапії) при застосуванні комбінації небіволол/валсартан було значно нижчим, ніж при відповідній монотерапії. Крім того, всі показники систолічного АТ наприкінці дослідження (через 8 тижнів) значно більше знижувались на комбінованій терапії небівололом/валсартаном порівняно з кожним із компонентів при монотерапії [16]. Отримані результати можуть пояснюватися особливими фармакологічними властивостями небівололу, який виявляє найбільш високоселективну блокаду β1-адренорецепторів і стимулює утворення оксиду азоту внаслідок підвищення активності NO-синтази шляхом активації β3-адренорецепторів. Слід звернути увагу лікарів, що активація β3-адренорецепторів не розглядається як внутрішня симпатоміметична активність (подібна помилкова точка зору інколи, на жаль, зустрічається в деяких публікаціях). Феномен внутрішньої симпатоміметичної активності полягає в частковому агонізмі до адренорецепторів при одночасному блокуванні ендогенних катехоламінів від зв'язування з тим самим рецептором. Зазвичай ідеться про часткову активацію β1-адренорецепторів. Тому селективна β1-блокада (без активації β1-рецептора) паралельно з активацією β3-адренорецепторів не може розглядатися як наявність внутрішньої симпатоміметичної активності.

Таким чином, результати досліджень свідчать про те, що бета-блокатори третього покоління в комбінації з блокаторами РАС потенційно можуть забезпечувати достатній рівень зниження АТ, який ми очікуємо від подвійної комбінованої терапії. Саме комбінацію з вазодилатуючими ББ рекомендовано застосовувати, коли метою комбінованої терапії є зниження АТ [17].

### Висновки

1. ББ залишаються одним із п'яти основних класів сучасної антигіпертензивної терапії.
2. ББ при АГ застосовуються на перших кроках терапії за наявності в пацієнта супутніх ІХС, ХСН, ФП, тахікардії.
3. ББ найчастіше комбінують з недигідропіридинними БКК, діуретиками та блокаторами РАС.
4. Використання блокаторів РАС як початкової комбінованої терапії з більшістю ББ не рекомендується через недостатню антигіпертензивну ефективність. Винятком є комбінації з вазодилатуючими ББ.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39(33). 3021-3104.
2. Karel N.V. et al. Частота виявлення артеріальної гіпертензії серед пацієнтів відомчої поліклініки. *Медсестринство.* 2019. 0(2). 3-7.
3. Ahmed N. Frequency of ischaemic heart disease and stroke in hypertension. *J. Pak. Med. Assoc.* 2010 Apr. 60(4). 297-300.
4. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації. Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. *Артеріальна гіпертензія.* 2012. 1. 96-152.
5. Poole-Wilson P.A., Lubsen J. et al. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Sep 4-10. 364(9437). 849-57.
6. Bailey D.G., Carruthers S.G. Interaction between oral verapamil and beta-blockers during submaximal exercise: relevance of ancillary properties. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991 Apr. 49(4). 370-6.
7. Mancia G., De Backer G. et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press.* 2007. 16(3). 135-232.
8. Sander G.E., Giles T.D. Thiazide Diuretics and  $\beta$ -Blockers in the Treatment of Hypertension in Diabetes Mellitus. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2011 Apr. 13(4). 296-300.
9. Wing L.M.H., Chalmers J.P., West M.J. et al. Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypertensive effects in combination. *Clin. Exp. Hypertens.* 1988. 10. 119-33.
10. Gradman A.H., Basile J.N. et al. American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010 Jan-Feb. 4(1). 42-50.
11. Sever P.S., Messerli F.H. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur. Heart J.* 2011. 32. 2499-2506.
12. Blumenfeld J.D. et al. Beta-adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 1999 May. 12(5). 451-9.
13. Glück Z., Reubi F.C. Acute changes in renal function induced by bisoprolol, a new cardioselective beta-blocking agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. 31. 107-111.
14. Giles T.D., Bakris G., Oparil S. et al. NAC-MD-01 Substudy Investigators. Correlations of plasma renin activity and aldosterone concentration with ambulatory blood pressure responses to nebivolol and valsartan, alone and in combination, in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015 Nov. 9(11). 845-54.
15. Weber M.A., Basile J. et al. Blood pressure effects of combined beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy compared with the individual agents: a placebo-controlled study with nebivolol and lisinopril. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2012. 14. 588-592.
16. Giles T.D., Weber M.A. et al.; NAC-MD-01 Study Investigators. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet.* 2014 May 31. 383(9932). 1889-98.
17. Richards T.R., Tobe S.W. Combining other antihypertensive drugs with  $\beta$ -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability. *Can. J. Cardiol.* 2014 May. 30(5 Suppl.). S42.

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 12.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 18.07.2022

P.O. Lazariev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Combined therapy of arterial hypertension with the use of beta-blockers according to current guidelines

**Abstract.** The article discusses the main modern approaches to the combined therapy of arterial hypertension with the use of  $\beta$ -blockers. A list of clinical situations in which  $\beta$ -blockers are used from the first step is given. The issue of administering  $\beta$ -blockers and long-acting dihydropyridine calcium channel blockers with an emphasis on complementary action is considered. Due to the risk of atrioventricular block and bradycardia, the combination of non-dihydropyridine calcium channel blockers and  $\beta$ -blockers is not recommended. The combined administration of  $\beta$ -blockers and diuretics at the initial stage is not the best combination for uncomplicated arterial hyperten-

sion. But there are certain clinical situations when the simultaneous use of these two classes of drugs should be considered. At the same time, preference is given to vasodilator drugs, as they do not have a dysmetabolic effect. The administration of renin-angiotensin system blocker inhibitors as initial combination therapy with most  $\beta$ -blockers is not recommended due to insufficient antihypertensive effect. Nebivolol, a  $\beta$ -blocker which has an additional vasodilating mechanism of action, can be used together with renin-angiotensin system blockers and provides adequate blood pressure control for dual therapy.

**Keywords:** arterial hypertension; combined therapy;  $\beta$ -blocker

Скибчик В.А.<sup>1</sup>, Пилипів О.С.<sup>2</sup><sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна<sup>2</sup>КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради», м. Червоноград, Україна

## Ортостатична артеріальна гіпертензія: потенційні клінічні наслідки цього недооціненого стану

**Резюме.** Ортостатична артеріальна гіпертензія (ОАГ), тобто стійке підвищення артеріального тиску після перебування в положенні стоячи, є все більш поширеним серцево-судинним захворюванням, проте набагато менше дослідженим порівняно з ортостатичною гіпотензією. Термін «ОАГ» не визначений і не включений у чинні рекомендації з артеріальної гіпертензії (АГ), що ускладнює оцінку справжньої поширеності цього стану. Ймовірно, що ОАГ підвищує ризик прогресування АГ у молодих осіб і ризик серцево-судинної захворюваності та смертності у літніх людей. Немає жодного рандомізованого дослідження, у якому б оцінювалися терапевтичні заходи саме для ОАГ, а також немає прямих доказів того, що лікування ОАГ взагалі покращує прогноз. Зараз складно сказати, як виявлення ОАГ впливатиме на клінічні терапевтичні рішення, наприклад такі, як вибір антигіпертензивних препаратів. Необхідні великі рандомізовані дослідження, щоб отримати більше інформації про цей недооцінений стан. В огляді узагальнені наявні дані щодо визначення, критеріїв діагностики, патогенетичних механізмів, прогностичної ролі та лікування ОАГ.

**Ключові слова:** ортостатична артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинний ризик, ортостаз, ортостатична проба.

Глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) оцінюється в 1,13 млрд осіб, а підвищений артеріальний тиск (АТ) є провідним фактором передчасної смерті, зокрема, у 2015 році цей показник становив майже 10 млн смертей і більше ніж 200 млн років життя з інвалідністю [1, 2]. Тому пошук нових діагностичних методик, що сприяють розумінню фенотипу пацієнта, персоналізації діагностичної та лікувальної тактики та покращенню прогнозів для пацієнта з АГ, є надзвичайно актуальним та важливим.

Ортостатична артеріальна гіпертензія (ОАГ), тобто стійке підвищення АТ після перебування в положенні стоячи, є все більш поширеним серцево-судинним захворюванням, проте набагато менше дослідженим порівняно з ортостатичною гіпотензією (ОГ) [3], що є гемодинамічною протилежністю ОАГ. Однак як при ОАГ, так і при ОГ дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) вважається

первинним патофізіологічним порушенням, при цьому спостерігаються значущі кореляції з есенціальною АГ [4, 21].

Регуляторні механізми, що беруть участь у формуванні ортостатичної відповіді організму, такі як активація симпатичного відділу ВНС, продукція катехоламінів, ендотеліальна функція, роблять істотний внесок у підтримання рівня АТ, а їх порушення відіграє активну роль у формуванні АГ, що дозволяє розглядати наявність ОАГ у пацієнта з АГ як маркер стратифікації серцево-судинного ризику (ССР) [5, 7, 8, 21].

### Визначення та діагностичні критерії ОАГ

ОАГ — підвищення АТ при прийнятті вертикальної пози — є недостатньо оціненим і вивченим клінічним станом, хоча термін «ОАГ» використовується медичною спільнотою з 1940 року [6].

Нині не існує загальноприйнятого визначення клінічної ОАГ, термін «ОАГ» не визначений і не включений у чинні рекомендації з АГ [1, 9], поточні визначення використовуються в контексті окремих досліджень.

У 2019 році С. Finucane et al. запропонували два діагностичні критерії для визначення ОАГ: стійке підвищення (> 1 хв) систолічного АТ (САТ)  $\geq 20$  мм рт.ст. або > 140 і 90 мм рт.ст., якщо у пацієнта в горизонтальному положенні реєструються нормальні цифри АТ [7, 25].

У 2020 році J. Jordan et al. структурували діагностичні критерії ОАГ і подали їх у вигляді таблиці (табл. 1) [7]. Зокрема, у ній наведено огляд досліджень [10–25], що вперше в літературі запропонували і використали конкретні критерії ОАГ. У більшості із них [11–17, 21–25] як діагностичний критерій використовувалася абсолютна різниця САТ та/або діастолічного АТ (ДАТ) у горизонтальному та вертикальному положеннях, в інших [10, 18, 23, 25] ОАГ визначалась як перехід АТ від нормальних цифр у горизонтальному положенні до підвищених цифр в ортостазі (вертикальне положення, тобто положення стоячи).

К. Kario (2013) [21] припустив, що діагностованою ОАГ може вважатись при підвищенні САТ

$\geq 20$  мм рт.ст., а якщо ортостатична проба (ОП) проводиться у домашніх умовах — при підвищенні САТ  $\geq 10$  мм рт.ст.

У нещодавніх великих дослідженнях, відповідно до визначення ОАГ, ортостатичне підвищення ДАТ не менше ніж 10 мм рт.ст. також було включено у критерії ОАГ [22]. Однак J. Jordan et al. (2020) вважають, що підвищення ДАТ в ортостазі є менш надійним діагностичним критерієм ОАГ, оскільки у вертикальному положенні за рахунок периферичної вазоконстрикції та зниження ударного об'єму підвищення ДАТ на 5–10 мм рт.ст. вважається фізіологічною реакцією [7, 26]. Також дослідники звертають увагу на важливий та рідко обговорюваний аспект зміни АТ у пацієнта під час виконання ОП: коли саме в ортостазі має підвищуватися АТ і як довго він має залишатися підвищеним для підтвердження ОАГ.

Для виявлення ОАГ використовується ОП, що є простим у виконанні та легкодоступним методом оцінки стану серцево-судинної системи та її вегетативної регуляції. ОП може здійснюватися в амбулаторних умовах лікарем будь-якої спеціальності, не займає багато часу та не потребує додаткового обладнання [8, 21]. Виконання того ж тесту вдома у

**Таблиця 1. Діагностичні критерії ортостатичної артеріальної гіпертензії (Jordan J. et al. (2020) [7])**

Дослідження	Критерії ОАГ (вимірювання АТ під час ортостазу)	Коментарі
1	2	3
Streeten D.H. et al. (1985) [9, 10]	ДАТ лежачи 90 мм рт.ст. і ДАТ стоячи 90 мм рт.ст.	Дослідження виконувалось у популяції пацієнтів з АГ, які не отримували антигіпертензивного лікування (n = 1800), у 10 % діагностована ОАГ. Визначення не включає ортостатичного вимірювання САТ; ризик гіпердіагностики ОАГ у пацієнтів з фізіологічним підвищенням ДАТ в ортостазі
Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST); Vriz O. et al. (1997) [10, 11]	Підвищення ДАТ $\geq 11$ мм рт.ст. (ретроспективний аналіз)	Дослідження виконувалось у популяції молодих пацієнтів з 1-ю стадією АГ (n = 1029, вік 18–45 років); у 6,4 % (n = 66) пацієнтів виявлено гіперактивну ОР, термін «ОАГ» не використовувався
Matsubayashi K. et al. (1997) [11, 12]; Kohara K. et al. (2000) [12, 13]; Kario K. et al. (2002) [13, 14]	Підвищення САТ $\geq 20$ мм рт.ст.	Автори не обґрунтовували вибір критеріїв ОАГ. К. Kohara et al. посилаються на ARIC Study [14]
Kario K. et al. (1998) [15, 16]	Підвищення САТ $\geq 10$ мм рт.ст.	Дослідження виконувалось у популяції пацієнтів похилого віку з АГ (n = 110, вік $\geq 60$ років). Для визначення ОР автори використовували тілт-тест, вибір критеріїв ОАГ не був обґрунтованим
Honolulu Heart Program (HHP); Alagiakrishnan K. et al. (2000) [16, 17]	Підвищення САТ $\geq 10$ мм рт.ст. або ДАТ $\geq 10$ мм рт.ст.	Дослідження виконувалось у популяції чоловіків похилого віку (n = 3741, вік 71–39 років); ризик гіпердіагностики ОАГ через чутливість критеріїв; вибір критеріїв ОАГ не був обґрунтованим
Yoshinari M. et al. (2001) [17, 18]	Підвищення САТ < 140 мм рт.ст. до САТ $\geq 10$ мм рт.ст. або ДАТ < 90 мм рт.ст. до $\geq 90$ мм рт.ст.	Визначення критеріїв використовувалось у популяції пацієнтів з цукровим діабетом; автори обґрунтовували вибір критеріїв ОАГ дослідженнями К. Kario [6, 13, 15]

Закінчення табл. 1

1	2	3
Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study; Thomas R.J. et al. (2003) [18, 19]	Підвищення САТ $\geq 5$ мм рт.ст.	Дослідження виконувалось у популяції молодих осіб ( $n = 2781$ , вік 18–30 років). Ризик гіпердіагностики ОАГ через надто чутливі критерії, вибір яких був необґрунтованим. В ARIC Study [14] даний критерій класифікують у 30 % досліджуваних пацієнтів із ОАГ
Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study; Hoshida S. et al. (2008) [19, 20]	Підвищення САТ $\geq 11,5$ мм рт.ст. (верхній дециль)	Дослідження виконувалось у популяції пацієнтів похилого віку з АГ ( $n = 605$ ). САТ реєстрували при переході з сидячого положення у вертикальне. Критерій був залежним від досліджуваної популяції осіб
Kario K. (2013) [20, 21]	Підтверджена ОАГ — підвищення САТ $\geq 20$ мм рт.ст., якщо ОП проводиться у домашніх умовах — підвищення САТ $\geq 10$ мм рт.ст.; імовірна — підвищення САТ $\geq 10$ мм рт.ст.	Використовували як ОП, так і тілт-тест, вибір критеріїв ОАГ обґрунтований аналізом раніше опублікованих досліджень
Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Study; Townsend R.R. et al. (2016) [21, 22]	Підвищення САТ $\geq 20$ мм рт.ст. або ДАТ $\geq 10$ мм рт.ст.	Дослідження виконано у великій популяції пацієнтів із АГ ( $n = 8662$ , вік $> 50$ років). Автори вимірювали АТ в ортостазі одноразово, через 1 хв. Ризик гіпердіагностики ОАГ через фізіологічний підйом ДАТ в ортостазі
Weiss A. et al. (2016) [22, 23]	Будь-яке підвищення САТ або ДАТ	Дослідження виконувалось у популяції пацієнтів похилого віку з АГ ( $n = 474$ , середній вік $81,5 \pm 6,8$ року), які були екстрено госпіталізовані у стаціонар. Вибір критеріїв ОАГ не був обґрунтованим. Автори визначили 86 % пацієнтів, які були включені у дослідження, як таких, що мали ОАГ
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study; Kostis, et al. (2019) [23, 24]	Підвищення САТ $\geq 15$ мм рт.ст.	Дослідження проводилось у популяції пацієнтів з ізольованою систолічною АГ ( $n = 4736$ , вік $> 60$ років). САТ реєструвався при переході з сидячого положення у вертикальне. Підхід до визначення ОАГ не був обґрунтованим
Finucane et al. (2019) [24, 25]	Стойке підвищення ( $> 1$ хв) САТ $\geq 20$ мм рт.ст. або $> 140$ і $90$ мм рт.ст., якщо у пацієнта у горизонтальному положенні реєструються нормальні цифри АТ	Ортостатична проба з вимірюванням АТ beat-to-beat. Критерії для вимірювання ДАТ не були включені у визначення через його фізіологічне підвищення в ортостазі

**Примітки:** ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; САТ — систолічний артеріальний тиск; ОАГ — ортостатична артеріальна гіпертензія; ОП — ортостатична проба; ОР — ортостатична реакція.

пацієнта може виключити небажаний ефект «білого халата», який призведе до хибного діагнозу ОАГ при вимірюванні АТ в амбулаторних умовах. Також вимірювання АТ в домашніх умовах дає більше можливостей зафіксувати раніше не виявлену ОАГ [21, 27].

Як альтернативу можна використовувати добовий моніторинг АТ, що надає додаткові переваги, включаючи оцінку короткострокової варіабельності АТ [21, 27], та різноманітні тілт-тести [21, 28].

ОАГ переважно перебігає безсимптомно, хоча можуть виникати такі симптоми, як запаморочення, стан передзომління, головний біль, серцебиття, нудота, пітливість і рідко непритомність [21].

## Епідеміологія ОАГ

ОАГ значно менше досліджена порівняно з ОГ. На жаль, відсутність прийнятого у всьому світі визначення ОАГ робить порівняння між дослідженнями як мінімум проблематичним. У дослідженнях, що визначали ОАГ як підвищення САТ  $\geq 20$  мм рт.ст., поширеність ОАГ варіювала від 1,1 % у популяції молодих пацієнтів до 28 % у популяції літніх осіб [8, 26, 29, 30]. У дослідженнях, які використовували менші цифри підвищення САТ як діагностичні критерії, поширеність ОАГ очікувано була вищою.

Серед факторів ризику вік, мабуть, є основною детермінантою ОАГ. Повідомлялося також про більшу поширеність ОАГ серед пацієнтів з цукро-



вим діабетом та ослаблених осіб, тоді як інші дослідження виявляли зв'язок як з ожирінням, так і з метаболічним синдромом.

### Патогенетичні механізми ОАГ

Класичним поясненням патогенетичного механізму ОАГ вважається вихідна підвищена активність симпатичної нервової системи та надмірна симпатична відповідь, що викликана зниженням серцевого викиду у результаті ортостазу [8, 10, 14, 21, 26, 31].

У 2019 році N. Magkas et al. вперше запропонували своє бачення патогенетичного механізму ОАГ у вигляді алгоритму (рис. 1) [8].

Патогенез ОАГ може бути обумовлений дисфункцією вегетативної нервової системи (порушенням чутливості барорецепторів та/або нездатністю барорефлексу адаптуватися до «нормальних» значень АТ),  $\alpha$ -адренергічною судинною гіперактивністю, підвищеною концентрацією норепінефрину, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та підвищеною секрецією вазопресину [8, 10, 21, 26].

До факторів, що сприяють розвитку ОАГ, відносять артеріальну жорсткість та ремоделювання дрібних артерій, надмірне депонування венозної крові [7, 8, 10, 21, 33]. АГ разом із старінням, цукровим діабетом, неврологічними розладами та станами, що підсилюють дегенерацію ВНС та активацію симпатикотонії, розглядається як провокуючий фактор ОАГ [13, 19, 21, 33]. Структурні та/або функціональні порушення ниркової судинної системи, як і при АГ, також можуть зумовлювати патогенетичні механізми ОАГ. Зниження ниркового кровотоку активує РААС, викликаючи вазоконстрикцію, затримку води і солі та підвищення АТ (реноваскулярна АГ, нефроптоз) [7, 8, 32, 34].

До інших рідкісних причин ОАГ відносять судинну мієлопатію, дефіцит транспортера норепінефрину, барорефлекторну недостатність, мутацію гена, що кодує фосфодіестеразу 3А, феохромоцитому, розлад активації тучних клітин, порушення постави [7, 8, 26, 35]. У дітей як патогенетичні механізми ОАГ також виділяють пошкодження ендотелію і пов'язане з ним зменшення плазмових концентра-

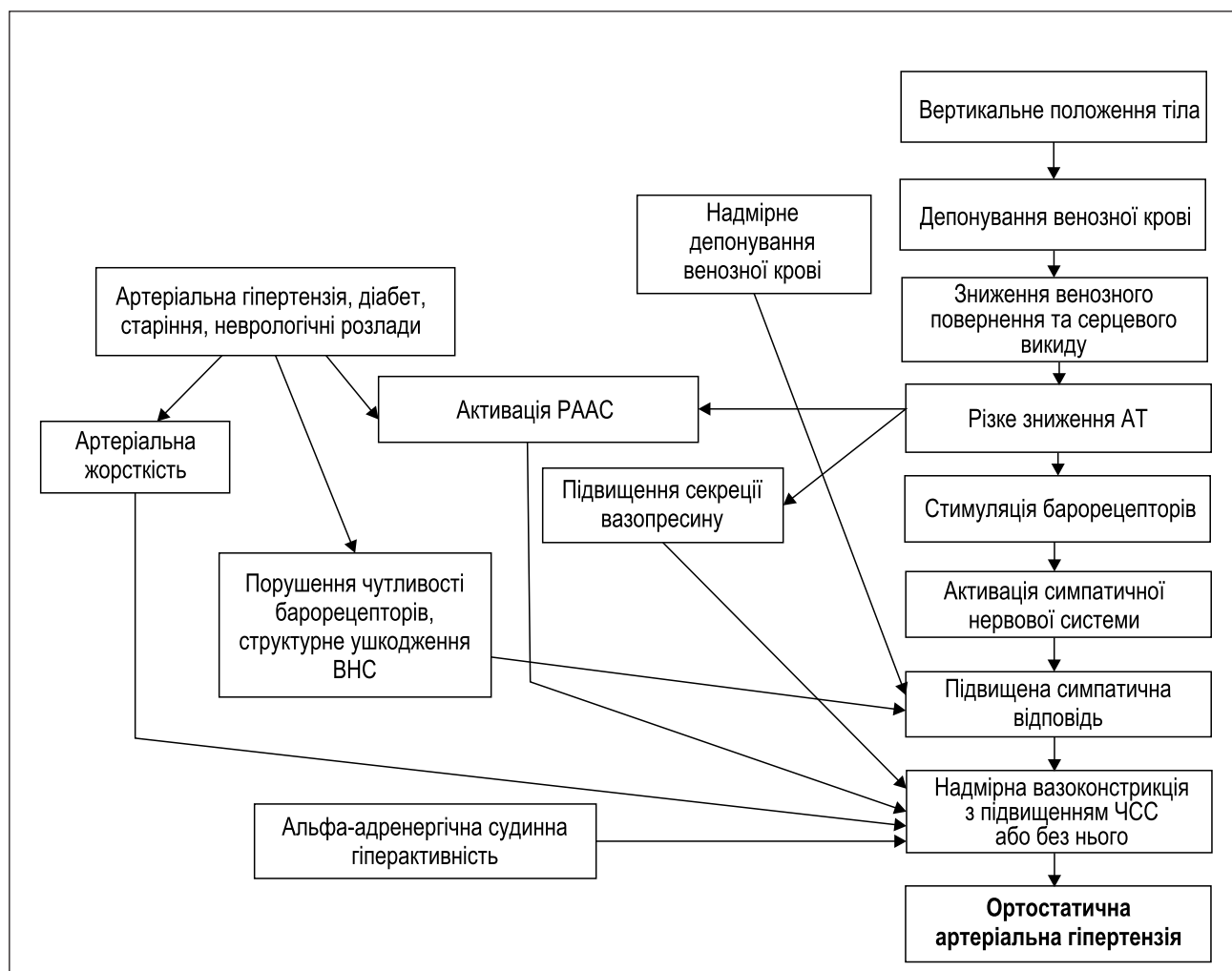


Рисунок 1. Патогенетичні механізми ортостатичної артеріальної гіпертензії (Magkas N. et al. (2019) [8])

цій оксиду азоту та синтази оксиду азоту, дефіцит вітаміну D та його участь у регуляції ВНС та РААС [26, 36, 37].

### Стани, що обумовлюють патогенетичні механізми ОАГ

*Первинні хронічні захворювання:*

- артеріальна гіпертензія у похилому віці;
- артеріальна гіпертензія (добовий профіль over-dipper);
- артеріальна гіпертензія з ортостатичним депонуванням;
- цукровий діабет 2-го типу;
- периферійна нейропатія;
- мутація гена, що кодує фосфодіестеразу 3А.

*Дизавтономії:*

- синдром постуральної (ортостатичної) тахікардії;
- порушення активації тучних клітин;
- дефіцит транспортера норадреналіну;
- барорефлекторна недостатність;
- центральна вегетативна дизрегуляція.

*Стани, які потенційно корегуються хірургічними методами:*

- феохромоцитома;
- реноваскулярна гіпертензія;
- нефроптоз;
- судинна мієлопатія;
- порушення постави.

### Взаємозв'язок ОАГ з АГ та серцево-судинним ризиком

ОАГ не є доброякісним станом, проте її діагностика з погляду стратифікації серцево-судинного ризику та клінічного ведення не до кінця з'ясована та зрозуміла [7, 8, 14, 16–20, 29, 33].

Патофізіологічні передумови та клінічні характеристики ОАГ відрізняються залежно від віку і мають різне значення: у молодого пацієнта можуть вказувати на підвищений ризик розвитку АГ у майбутньому [7, 8, 19, 21, 26, 33], а у літнього пацієнта є самостійним фактором ССР [14, 21].

У численних дослідженнях виявлено, що ОАГ і АГ є патогенетично взаємозв'язаними [8, 11, 14, 17, 19, 22, 29, 37]. Зокрема, ОАГ взаємозв'язана з усіма компонентами серцево-судинного континууму АГ: факторами ризику, безсимптомним ураженням органів, що опосередковані АГ, та асоційованими станами (див. вище). Виявлено взаємозв'язок ОАГ з маскованою АГ [29, 30].

Видається правдоподібним, що ОАГ може бути незалежним фактором ризику несприятливих подій, оскільки підвищений АТ у вертикальному положенні може спричинити пошкодження органів-мішеней аналогічно есенціальній АГ, особливо якщо ОАГ дійсно є формою замаскованої гіпертензії або передгіпертензії [38].

До того ж ОАГ взаємопов'язана не тільки з АГ, але і з коливаннями АТ протягом доби: величиною ран-

кового підйому АТ, варіабельністю АТ та надмірним зниженням АТ у нічний час (добовий профіль over-dipper), які є відомими маркерами інсульту [14, 16, 21]. Пацієнти з АГ та з профілем over-dipper мають більшу поширеність «німого» інсульту, що діагностується за даними магнітно-резонансної томографії, порівняно з пацієнтами з АГ та з профілем dipper. Окрім того, пацієнти з АГ та профілем over-dipper мають більший ризик розвитку інсульту з клінічними проявами і у разі останнього мають найгірший прогноз. ОАГ може бути фактором ризику у пацієнтів із АГ, оскільки 2/3 інсультів у пацієнтів з АГ та з профілем over-dipper відбуваються в ранковий час, коли у пацієнтів відзначається ранковий підйом АТ [16].

У 1997 році К. Matsubayashi et al. [12] виявили незалежний від наявності АГ взаємозв'язок ОАГ з інсультом та нейрокогнітивним дефіцитом. Взаємозв'язок ОАГ з частотою лакунарних інсультів підтверджено пізніше даними ARIC Study [39] та W.N. Nibouche-Hattab et al. (2017) [33].

К. Kario et al. (2002) [14] вказали, що гіпертоніки з ОАГ мали вищу частоту «німих» церебральних інфарктів та виражених глибоких уражень білої речовини порівняно з гіпертоніками без ОАГ. Х.Н. Fan et al. (2010) [40] виявили, що ОАГ була пов'язана з інсультом в анамнезі. Окрім того, у популяційних дослідженнях ОАГ була пов'язана зі зниженням когнітивних функцій, поганою швидкістю мовлення, лейкоареозом та порушенням нейроповедінкової функції.

У деяких дослідженнях продемонстровано взаємозв'язок ОАГ з ураженнями органів, що опосередковані АГ: підвищенням натрійуретичних пептидів та співвідношення альбумін/креатинін [20], гіпертрофією лівого шлуночка [14, 33], товщиною комплексу інтима-медіа [13]; а також з асоційованими клінічними станами: ураженням периферичних артерій [40] та ішемічною хворобою серця [15], що дозволяє розглядати гіпотезу про можливе використання діагностованої ОАГ як фактора стратифікації ССР у хворих на АГ.

У 2019 році W.J. Kostis et al. [24], за підсумками дослідження SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), виявили взаємозв'язок ОАГ з вищим ризиком серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин після поправки на вік, стать і вихідний САТ. Однак після врахування серцево-судинних факторів ризику та інших супутніх захворювань взаємозв'язок втратив свою значущість. У 2021 році М. Rahman et al. опублікували дані ретроспективного аналізу дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial): у групі пацієнтів, які приймали інтенсивну антигіпертензивну терапію, ОАГ асоціювалася з більш високим ризиком серцево-судинних наслідків [41].

Продемонстровано взаємозв'язки ОАГ із різними клінічними станами, включаючи гіпертригліцеридемію [8, 18, 33], цукровий діабет 2-го типу [8, 18, 39], індекс маси тіла, ожиріння та метаболічний синдром [17, 22, 26, 33].

## Основні клінічні дослідження, що вивчали ОАГ та АГ за останні 5 років

1. Palatini P. et al. (2022) [42] у статті «Гіперреактивність артеріального тиску у положенні стоячи як прогностичний фактор несприятливих наслідків у молодих осіб із АГ» (Blood Pressure Hyperactivity to Standing: a Predictor of Adverse Outcome in Young Hypertensive Patients) проаналізували дані 1207 учасників проспективного когортного дослідження HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia) віком від 18 до 45 років (середній вік  $33,1 \pm 8,6$  року) із нелікованою АГ 1-го ступеня (САТ 140–159 мм рт.ст. і ДАТ 90–99 мм рт.ст.). Метою дослідження було оцінити зв'язок між ортостатичною гіперреактивністю та ризиком тяжких ускладнень ССЗ та ускладнень захворювань нирок у когорті молодих осіб з АГ. Ортостатичну зміну АТ розраховували як різницю між 6 показаннями АТ у положенні стоячи і 6 — у положенні лежачи, що визначали під час 2 окремих візитів (рис. 2). Середня різниця у всій групі становила  $2,5 \pm 7,3/4,6 \pm 5,4$  мм рт.ст. (рис. 3).

Амбулаторна гіпертензія, оцінена за допомогою 24-годинної реєстрації, частіше зустрічалася в осіб з гіперреактивністю, ніж з нормореактивністю (90,8 проти 76,4 %,  $p = 0,001$ ). Серед 630 учасників, у яких оцінювали вміст катехоламінів у сечі протягом 24 годин, співвідношення адреналін/креатинін було вищим в осіб з гіперреактивністю ( $118,4 \pm 185,6$  нмоль/моль проти  $77,0 \pm 90,1$  нмоль/моль в осіб з нормореактивністю,  $p = 0,005$ ). За 17,2 року спостереження було зареєстровано 105 серйозних несприятливих серцево-судинних і ниркових подій (табл. 2). У багатофакторній моделі Кокса гіперреактивність у положенні стоячи була незалежним предиктором серйозних серцево-судинних і ниркових ускладнень із коефіцієнтом ризику 1,97 (95% ДІ 1,10–3,52) (рис. 4, 5). Гіперреактивність залишалася незалежним предиктором небажаних подій, навіть коли в модель Кокса були включені дані амбулаторного АТ і АГ, що виникла під час спостереження (відношення ризиків 1,94; 95% ДІ 1,10–3,44).

### Висновки дослідження:

— В осіб молодого та середнього віку з АГ підвищена реакція систолічного АТ у положенні стоячи зв'язана з гіперреактивністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи та може вважатись прогностичним фактором розвитку тяжких ускладнень ССЗ та ниркових подій.

— Оцінка ортостатичної реакції рівня АТ є легко використовуваним методом, який надає додаткову прогностичну інформацію до амбулаторного вимірювання АТ.

2. Rahman M. et al. (2021) [41];  $n = 9329$ . Вторинний ретроспективний аналіз дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Середній вік пацієнтів становив  $67,86 \pm 9,4$  року, серед них 35,6 % осіб негроїдної раси, 31,6 % — жінки. Кри-

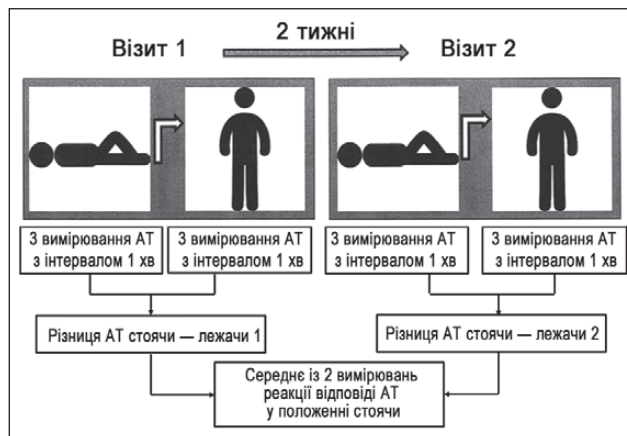


Рисунок 2. Методи обстеження: вимірювання різниці АТ при зміні положення тіла

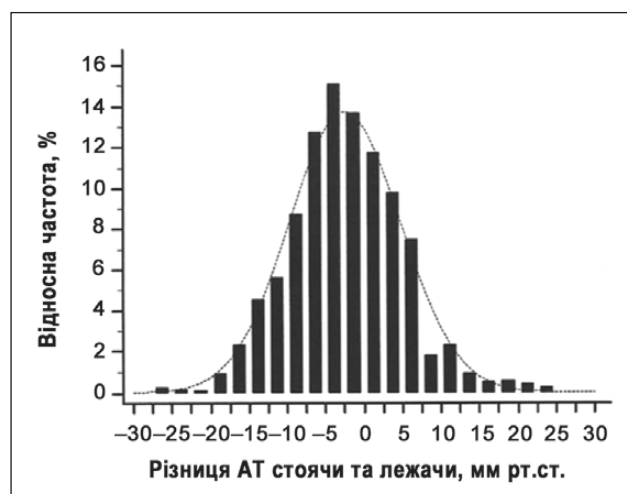


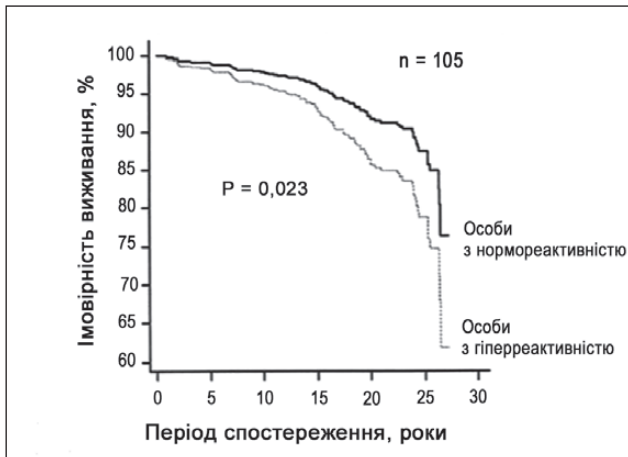
Рисунок 3. Гістограма різниці АТ стоячи та лежачи в 1207 учасників

Примітка: особи з гіперреактивністю: систолічний АТ зростав більше ніж на 6,5 мм рт.ст.

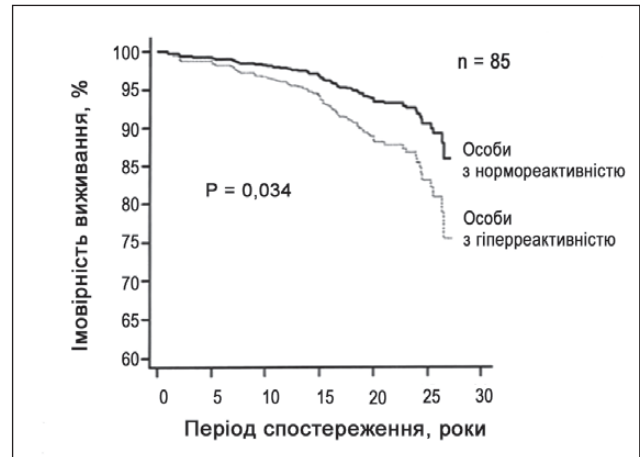
Таблиця 2. Основні результати дослідження HARVEST

Ускладнення, що виникло	Кількість
Гострий коронарний синдром	$n = 48$ (12 реваскуляризацій)
Смертельний і не смертельний інсульт	$n = 3$
Серцева недостатність із госпіталізацією	$n = 3$
Аневризма аорти	$n = 13$
Захворювання периферичних артерій	$n = 6$
Фібриляція передсердь	$n = 20$
Ускладнення хвороб нирок	$n = 12$

Примітки: розвинулось 105 смертельних і не смертельних тяжких ускладнень ССЗ; медіана тривалості спостереження 17,2 року (МКД 8,7–20,5).



**Рисунок 4. Вживання без тяжких ускладнень ССЗ (включаючи фібриляцію передсердь)**



**Рисунок 5. Вживання без тяжких ускладнень ССЗ (виключаючи фібриляцію передсердь)**

терії ОАГ: підвищення САТ  $\geq 20$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 10$  мм рт.ст. Результати дослідження: виявлено 21,2 % пацієнтів з ОАГ; особи жіночої статі, негроїдної раси та з більш високим індексом маси тіла мали більшу схильність до ОАГ ( $p < 0,001$ ). ОАГ супроводжувалася вищим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) у групі пацієнтів, що приймали інтенсивну антигіпертензивну терапію (досягнення цільового рівня САТ  $< 120$  мм рт.ст.), але не у групі пацієнтів із стандартною антигіпертензивною терапією (досягнення цільового рівня САТ  $< 140$  мм рт.ст.). Інтенсивна антигіпертензивна терапія порівняно із стандартною не призводила до зниження ризику ССУ у пацієнтів з ОАГ.

3. **Kostis W.J. et al.** (2019) [24]. Експериментальне контрольоване рандомізоване дослідження SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program Study). Пацієнти ( $n = 4736$ ) з ізольованою систолічною АГ, вік  $> 60$  років. Критерій ОАГ: підвищення САТ  $\geq 15$  мм рт.ст. Результати дослідження: ОАГ була пов'язана з вищою серцево-судинною смертністю та смертністю від усіх причин після врахування віку, статі та вихідного САТ, проте після врахування факторів ризику ССЗ та інших супутніх захворювань взаємозв'язок втратив значущість.

4. **Barochiner J. et al.** (2018) [43]. Наглядове одномоментне проспективне дослідження. Пацієнти з АГ ( $n = 186$ ), які отримували антигіпертензивну терапію. Критерій діагностики ОАГ: підвищення САТ  $\geq 20$  мм рт.ст. або ДАТ  $\geq 10$  мм рт.ст. Результати дослідження: ОАГ була пов'язана з вищою варіабельністю загального периферичного судинного опору (ЗПСО), серцевим ритмом в ортостазі та нижчим рівнем ДАТ у положенні лежачи. Пацієнти з ОАГ мали нижчий ЗПСО у горизонтальному положенні порівняно з пацієнтами з ортостатичною гіпотензією.

5. **Nibouche-Hattab W.N. et al.** (2017) [33]. Наглядове проспективне когортне дослідження. Пацієнти з нормальним АТ та нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу ( $n = 108$ ), вік 40–70 років, період спостере-

ження — 1 рік. Нормальний АТ в ортостазі ( $n = 74$ ), ортостатична гіпотензія ( $n = 12$ ), ОАГ ( $n = 22$ ). Критерії діагностики ОАГ: збільшення САТ  $\geq 20$  мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq 10$  мм рт.ст. Результати дослідження: пацієнти з ОАГ мали більш високі цифри САТ у горизонтальному положенні ( $p = 0,029$ ), більшу окружність талії ( $p = 0,022$ ), холестерин ліпопротеїнів низької щільності ( $p = 0,041$ ). У них частіше спостерігалось ожиріння ( $p = 0,036$ ), гіпертрофія лівого шлуночка ( $p = 0,024$ ), метаболічний синдром ( $p = 0,042$ ), цереброваскулярні події ( $p = 0,050$ ) порівняно з пацієнтами з нормальним АТ в ортостазі. Через рік поширеність АГ була більшою у групі пацієнтів з ОАГ ( $p = 0,0008$ ).

## Лікування

Немає конкретних рекомендацій щодо лікування ОАГ. Переконливі прямі докази того, що лікування ОАГ покращує прогноз, також відсутні [4, 21]. Тобто лікування ОАГ повинно бути індивідуалізованим залежно від симптомів і супутніх захворювань [4, 8].

З огляду на те, що ОАГ пов'язана з маскованою та майбутньою АГ [39, 45, 46], пацієнти з ОАГ повинні перебувати під ретельним наглядом для швидкого виявлення есенціальної АГ, яка повинна лікуватись відповідно до рекомендацій [1, 9].

Насамперед пацієнтам з ОАГ слід рекомендувати уникати різких змін пози.

К. Kario et al. (2008) продемонстрували непрямі докази сприятливого ефекту лікування ОАГ альфа-блокаторами. У рандомізованому дослідженні Japan Morning Surge-1, у якому взяли участь 611 гіпертоніків із ранковим САТ  $> 135$  мм рт.ст., було доведено, що 6-місячне лікування доксазозином, який приймали перед сном і додавали до стандартної терапії, значно знижувало співвідношення альбумін/креатинін у сечі [46]. У групі пацієнтів з ортостатичним підвищенням САТ  $> 7,8$  мм рт.ст. лікування доксазозином зменшувало ортостатичне підвищення САТ в домашніх умовах порівняно з контрольною

групою, тоді як впливу на САТ у сидячому положенні не спостерігалось. Результати дослідження підтверджують, що гіперактивність альфа-адренергічних судин може частково опосередковувати відповідь ОАГ.

Клонідин (клофелін) також може бути корисним [5] завдяки його симпатолітичним властивостям при тяжкій симптоматичній ОАГ, як показано в невеликому дослідженні за участю 11 пацієнтів із недостатністю барорефлексів [47].

Однак питання про те, чи слід замінювати препарати першої лінії блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів, які особливо ефективні у зниженні АТ у пацієнтів з ОАГ, або симпатолітиками, залежить від індивідуального клінічного рішення.

Бета-блокатори мають пресорний ефект у положенні стоячи, що було зареєстровано у великому обсерваційному дослідженні [48], однак залишається дискусійним питання про те, чи може це погіршити ОАГ.

Оскільки пусковим механізмом нейрогуморальної активації під час стояння є зменшення переднавантаження на серце [5, 21], діуретики, які посилюють центральну гіповолемію, є не найкращим вибором антигіпертензивних препаратів.

Наявні дані, що торакальна симпатектомія усунула ОАГ у п'яти пацієнтів, але за рахунок виникнення ОГ після операції [49]. Реваскуляризація нирки може бути терапевтичним варіантом лікування ОАГ у разі супутнього значного стенозу ниркових артерій [50].

## Висновки

— ОАГ — підвищення АТ при прийнятті вертикальної пози є недостатньо оціненим і вивченим клінічним станом.

— Оскільки немає «офіційного» визначення ОАГ у чинних рекомендаціях з АГ, більшість дослідників запропонували визначати ОАГ як стійке підвищення САТ  $\geq 20$  мм рт.ст. або  $> 140$  і  $90$  мм рт.ст., якщо у пацієнта в горизонтальному положенні реєструються нормальні цифри АТ. Хоча деякі дослідники пропонують інші критерії (табл. 1).

— Класичним поясненням патогенетичного механізму ОАГ вважається вихідна підвищена активність симпатичної нервової системи та надмірна симпатична відповідь, що викликана зниженням серцевого викиду у результаті ортостазу.

— У численних дослідженнях виявлено, що ОАГ і АГ є патогенетично взаємозв'язаними. Зокрема, ОАГ взаємозв'язана з усіма компонентами серцево-судинного континууму АГ: факторами ризику, безсимптомним ураженням органів, що опосередковане АГ, та асоційованими станами.

— У нещодавно проведеному проспективному когортному дослідженні HARVEST (Hypertension and Ambulatory Recording Venetia), що включало 1207 пацієнтів віком від 18 до 45 років (середній вік  $33,1 \pm 8,6$  року) із нелікованою АГ 1-го ступеня

(САТ  $140$ – $159$  мм рт.ст. і ДАТ  $90$ – $99$  мм рт.ст.), було доведено, що в осіб молодого та середнього віку з АГ підвищена реакція систолічного АТ у положенні стоячи зв'язана з гіперреактивністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи та може вважатись прогностичним фактором розвитку тяжких ускладнень ССЗ та ниркових подій.

— Оцінка ортостатичної реакції рівня АТ є легко використовуваним методом, який надає додаткову прогностичну інформацію до амбулаторного вимірювання АТ. Оскільки як ортостатична гіпотензія, так і ортостатична гіпертензія вказують на підвищений ризик серцево-судинних захворювань, видається доцільним проводити скринінг пацієнтів на аномальні реакції ортостатичного АТ за допомогою простого ортостатичного тестування.

— Оскільки немає конкретних рекомендацій щодо лікування ОАГ, воно повинно бути індивідуалізованим залежно від симптомів і супутніх захворювань відповідно до рекомендацій із лікування АГ. Наявні непрямі докази сприятливого ефекту лікування ОАГ альфа-блокаторами (доксазозин).

— Необхідні рандомізовані дослідження для виявлення ОАГ як у когортах пацієнтів з АГ, так і в когортах без неї, щоб з'ясувати, чи є ОАГ окремим захворюванням чи підтипом есенціальної АГ, а також визначити прогностичну роль ОАГ та ефективність терапії.

**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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of 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(10). 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J. Hypertens.* 2019. 37(1). 226. doi: 10.1097/HJH.0000000000002017.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). World-wide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19•1 million participants. *Lancet.* 2017 Jan 7. 389(10064). 37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5. Erratum in: *Lancet.* 396(10255). 886. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31972-3.
3. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypertension: epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. 66(7). 848–860.
4. Fessel J., Robertson D. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006. 2(8). 424–431.
5. Hoshida S., Matsui Y., Shibasaki S., et al. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens. Res.* 2008. 31. 1509–1516.

6. Mccann W.S., Romansky M.J. Orthostatic hypertension: the effect of nephroptosis on the renal blood flow. *JAMA*. 1940. 115. 573-578.
7. Jordan J., Ricci F., Hoffmann F., et al. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. *Hypertension*. 2020. 75(5). 1151-8. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.14340.
8. Magkas N., Tsioufis C., Thomopoulos C., et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2019. 21(3). 426-33. doi: 10.1111/jch.13491.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018. 71(6). e13-e115. doi: 10.1161/HYP.000000000000065. Erratum in: *Hypertension*. 2018. 71(6). e140-e144. doi: 10.1161/HYP.000000000000076.
10. Streeten D.H., Auchincloss J.H. Jr., Anderson G.H. Jr. et al. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985. 7. 196-203. doi: 10.1161/01.hyp.7.2.196.
11. Vriz O., Soon G., Lu H., et al. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An insight from the HARVEST study. *Am. J. Hypertens*. 1997. 10(5 pt 1). 546-51. doi:10.1016/s0895-7061(96)00489-x.
12. Matsubayashi K., Okumiya K., Wada T., et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*. 1997. 28. 2169-73. doi: 10.1161/01.str.28.11.2169.
13. Kohara K., Tabara Y., Yamamoto Y., Miki T. Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000. 48. 1538-9. doi: 10.1111/jgs.2000.48.11.1538.
14. Kario K., Eguchi K., Hoshida S., et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 40. 133-41. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01923-x.
15. Nardo C.J., Chambless L.E., Light K.C., et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension*. 1999. 33. 1123-9. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1123.
16. Kario K., Eguchi K., Nakagawa Y., et al. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998. 31. 77-82. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.77.
17. Alagiakrishnan K., Masaki K., Schatz I., et al. Postural hypertension in elderly men — the Honolulu Heart Program. *Hawaii Med. J.* 2000. 59. 48-50.
18. Yoshinari M., Wakisaka M., Nakamura U., et al. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001. 24. 1783-6. doi: 10.2337/diacare.24.10.1783.
19. Thomas R.J., Liu K., Jacobs D.R. Jr., et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin. Proc.* 2003. 78. 951-8. doi: 10.4065/78.8.951.
20. Hoshida S., Matsui Y., Shibasaki S., et al.; Japan Morning Surge-1 Study Group. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens. Res.* 2008. 31. 1509-16. doi:10.1291/hypres.31.1509.
21. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat. Rev. Nephrol.* 2013. 9(12). 726-38. doi: 10.1038/nrneph.2013.224.
22. Townsend R.R., Chang T.I., Cohen D.L., et al.; SPRINT Study Research Group. Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016. 10. 847-56. doi: 10.1016/j.jash.2016.08.005.
23. Weiss A., Beloosesky Y., Grossman A., et al. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. 13. 239-43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.004.
24. Kostis W.J., Sargsyan D., Mekkaoui C., et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the systolic hypertension in the elderly program. *J. Hum. Hypertens.* 2019. 33. 735-40. Doi: 10.1038/s41371-019-0180-4.
25. Finucane C., van Wijnen V.K., Fan C.W., et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin. Auton. Res.* 2019. 29. 427-41. doi: 10.1007/s10286-019-00606-y.
26. Hu Y., Jin H., Du J. Orthostatic Hypertension in Children: An Update. *Front Pediatr.* 2020. 8. 425. doi: 10.3389/fped.2020.00425.
27. Tochikubo O., Ikeda A., Miyajima, et al. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension*. 1996. 27. 1318-1324.
28. Brignole M., Moya A., de Lange F.J., et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018. 39(21). 1883-1948.
29. Wu J.S., Yang Y.C., Lu F.H., et al. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens. Res.* 2008. 31(5). 897-904. doi: 10.1291/hypres.31.897.
30. Barochiner J., Cuffaro P.E., Aparicio L.S., et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2013. 26(7). 872-8. doi: 10.1093/ajh/hpt036.
31. Lee H., Kim H.A. Orthostatic hypertension: An underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin. Neurophysiol.* 2016. 127(4). 2102-7. doi: 10.1016/j.clinph.2015.12.017.
32. Wijkman M., Länne T., Östgren C.J., Nystrom F.H. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. 15. 83. doi: 10.1186/s12933-016-0399-0.
33. Nibouche-Hattab W.N., Lanarsi N., Zeraoulia F., et al. Orthostatic hypertension in normotensive type 2 diabetics: What characteristics? *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2017. 66(3). 159-64. doi: 10.1016/j.ancard.2017.04.003.
34. Schiefer J., Amthauer H., Genseke P., et al. Position-related renal perfusion disturbances as a possible under-estimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette. *Int. Urol. Nephrol.* 2017. 49(10). 1823-33. doi: 10.1007/s11255-017-1656-1.
35. Tabara Y., Masaki M., Ikezoe T., et al. Small Degree of Lumbar Lordosis as an Overlooked Determinant for Orthostatic

*Increases in Blood Pressure in the Elderly: The Nagahama Study. Am. J. Hypertens. 2019. 32(1). 61-9. doi: 10.1093/ajh/hpy137.*

36. Sun X., Zou R., Luo X., et al. Changes in 25 hydroxyvitamin D level in school-aged children with orthostatic hypertension. *Chin. J. Appl. Clin. Pediatr. 2018. 33. 32-5. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.01.008.*

37. Zhao J., Du S., Yang J., et al. Changes in plasma nitric oxide and nitric oxide synthase activity in children with orthostatic hypertension. *Chin. Appl. Clin. Pediatr. 2014. 29. 971-3. doi: 10.3760/j.issn.2095-428X.2014.13.005.*

38. Tabara Y., Igase M., Miki T., et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. *Hypertens. Res. 2016. 39(9). 664-9. doi: 10.1038/hr.2016.43.*

39. Yatsuya H., Folsom A.R., Alonso A., et al.; ARIC Study Investigators. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study. *Hypertension. 2011. 57(2). 167-73. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.110.161844.*

40. Fan X.H., Wang Y., Sun K., et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens. 2010. 23(8). 829-37. doi: 10.1038/ajh.2010.76.*

41. Rahman M., Pradhan N., Chen Z., et al. Orthostatic Hypertension and Intensive Blood Pressure Control; Post-Hoc Analyses of SPRINT. *Hypertension. 2021. 77(1). 49-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15887.*

42. Palatini P., Mos L., Saladini F., Rattazzi M. Blood Pressure Hyperreactivity to Standing: a Predictor of Adverse Outcome in Young Hypertensive Patients. *Hypertension. 2022. 79. 984-992. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18579.*

43. Barochiner J., Aparicio L.S., Alfie J., et al. Hemodynamic characterization of hypertensive patients with an exaggerated orthostatic blood pressure variation. *Clin. Exp. Hypertens. 2018. 40(3). 287-91. doi:10.1080/10641963.2017.1368539.*

44. Thomas R.J., Liu K., Jacobs D.R. Jr., Bild D.E., Kiefe C.I., Hulley S.B. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA study. *Mayo Clin. Proc. 2003. 78(8). 951-958.*

45. Barochiner J., Cuffaro P.E., Aparicio L.S., et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am. J. Hypertens. 2013. 26(7). 872-878.*

46. Kario K., Matsui Y., Shibasaki S., et al. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J. Hypertens. 2008. 26(6). 1257-1265.*

47. Robertson D., Hollister A.S., Biaggioni I., Netterville J.L., Mosqueda-Garcia R., Robertson R.M. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N. Engl. J. Med. 1993. 329(20). 1449-1455.*

48. Cleophas T.J., Grabowsky I., Niemeyer M.G., Mäkel W.M., van der Wall E.E.; Nebivolol Follow-Up Study Group. Paradoxical pressor effects of beta-blockers in standing elderly patients with mild hypertension: a beneficial side effect. *Circulation. 2002. 105(14). 1669-1671.*

49. Suzuki T., Masuda Y., Nonaka M., Kadokura M., Ho-oyamada A. Endoscopic thoracic sympathectomy attenuates reflex tachycardia during head-up tilt in lightly anesthetized patients with essential plamar hyperhidrosis. *J. Anesth. 2002. 16(1). 4-8.*

50. Schiefer J., Amthauer H., Genseke P., Mertens P.R., Chatzikyrkou C. Position-related renal perfusion disturbances as a possible underestimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette. *Int. Urol. Nephrol. 2017. 49(10). 1823-1833.*

Отримано/Received 01.07.2022

Рецензовано/Revised 14.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2022 ■

V.A. Skybchuk<sup>1</sup>, O.S. Pylypiv<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv Medical University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Central City Hospital of Chervonohrad City Council, Chervonohrad, Ukraine

### Orthostatic hypertension: potential clinical implications of this underestimated condition

**Abstract.** Orthostatic hypertension (OHT), that is, sustained increase in blood pressure after standing, is an increasingly recognized cardiovascular disorder, but it is less studied compared with orthostatic hypotension. The term “orthostatic hypertension” is not included and not defined by the current hypertension guidelines that makes difficult to assess the true prevalence of this condition. Orthostatic hypertension appears to predict the risk for progression of hypertension in younger people and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in the elderly. No randomized trials have assessed therapeutic interventions spe-

cifically for OHT and there is no direct evidence suggesting that treatment of OHT improves prognosis. However, it is currently difficult to ascertain how the presence of orthostatic hypertension may affect clinical management decisions such as the choice of antihypertensive drugs. Large randomized trials are needed to provide more evidence of this underestimated condition. The review summarizes the evidence about definition, diagnostic criteria, pathogenesis, prognostic role and treatment of OHT.

**Keywords:** orthostatic hypertension; hypertension; cardiovascular risk; orthostasis; orthostatic test

# Комбінацій – безліч ОБИРАЙ ПЕРЕМОЖНУ!



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

**Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл, гідрохлоротиазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, амлодіпінну бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпінну 5 мг, та гідрохлоротиазиду 12,5 мг; або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодіпінну бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпінну 10 мг, та гідрохлоротиазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Олмесартану медоксоміл, амлодіпін і гідрохлоротиазид. Код АТХ С09DХ03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротиазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (хронічне креатиніну <30 мМ/хв). Стика гіпокалемія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперуріємія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчаних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Олметек плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Через вміст у препараті амлодіпінну як діючої речовини Севікар НСТ протипоказаний пацієнтам з: шоком (у тому числі кардіогенним шоком); тяжкою гіпертензією; порушенням відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення

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

**Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл, гідрохлоротиазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, гідрохлоротиазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 40 мг, гідрохлоротиазиду 12,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II та диуретики. Код АТХ С09D А08. **Показання.** Есенціальна гіпертензія. Комбінований препарат Олметек Плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротиазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (хронічне креатиніну <30 мМ/хв). Стика гіпокалемія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперуріємія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаза та обструктивні захворювання жовчаних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Олметек плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9%), запаморочення (1,9%), підвищена втомлюваність (1,0%)

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

**Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл, амлодіпінну бесилату; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, амлодіпінну бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпінну 5 мг; або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодіпінну бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпінну 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Серцево-судинна система. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбінації блокаторів рецептора ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D В02. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. Севікар показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартану медоксомілом або амлодіпінном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин. Вагітність та планування вагітності. Тяжка печінкова недостатність та непрохідність жовчаних шляхів. Одночасне застосування препарату Севікар та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Через наявність у складі амлодіпінну препарат Севікар також протипоказаний пацієнтам, у яких: тяжка артеріальна гіпертензія; шок (включно кардіогенний шок); порушення відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, при стенозі аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза препарату Севікар — 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Севікар, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%) та запаморочення (4,5%)

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

ZENTIVA

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



## Лікування артеріальної гіпертензії поза парадигмою офісного вимірювання артеріального тиску

Підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним із найвагоміших факторів ризику серцево-судинних захворювань, тоді як його зниження демонструє суттєві переваги в запобіганні розвитку інсультів, серцевої недостатності та ішемічної хвороби серця. У клінічних настановах наголошується на важливості точного вимірювання АТ для прийняття рішень щодо діагностики та лікування пацієнтів. Також підкреслюється, що лікарі у своїй клінічній практиці для діагностики та контролю артеріальної гіпертензії (АГ) мають застосовувати не тільки офісне вимірювання рівня артеріального тиску, але і впроваджувати в практику амбулаторні вимірювання АТ — амбулаторний 24-годинний моніторинг або домашнє моніторування рівня АТ.

8 серпня за підтримки Видавничого дому «Заславський», газети «Новини медицини та фармації», медичного порталу <http://www.mif-ua.com> відбулася фахова школа з онлайн-трансляцією «UkraineCardioGlobal-2022. Session 2», у рамках якої розглядалося сучасне лікування артеріальної гіпертензії фіксованими комбінаціями препаратів, у тому числі поза парадигмою офісного вимірювання артеріального тиску.

Із доповіддю «Лікування артеріальної гіпертензії поза парадигмою офісного вимірювання артеріального тиску» виступила кандидат медичних наук, науковий співробітник ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна, Олена Олександрівна Торбас.

Питання, які пов'язані з нормальним артеріальним тиском, турбують не тільки кардіологів, а й усіх світових експертів. Одним із критеріїв нормального АТ є середнє статистичне значення артеріального тиску в популяції здорових осіб. Інші критерії — це значення АТ, при якому не розвивається ураження органів-мішеней, а також не відбуваються смертельні ускладнення.

До органів-мішеней при АГ відносять головний мозок, судини, серце, око (очне дно) та нирки. Інформація, отримана при їх обстеженні, дозволяє робити висновок про те, наскільки арте-

ріальний тиск у пацієнта є оптимальним та контрольованим.

У кількох дослідженнях доведено, що зниження артеріального тиску до нормального значення впливає на частоту серцево-судинних подій. Так, у метааналізі G. Reboldi et al. (2011) було показано, що зниження систолічного АТ (САТ) на 5 мм рт.ст. і діастолічного АТ (ДАТ) на 2 мм рт.ст. асоціюється зі зменшенням частоти інсультів, при цьому практично не впливає на ризик інфарктів міокарда.

У дослідженні SPRINT, проведеному за підтримки Національного інституту здоров'я США, вивчався вплив більш інтенсивного, ніж зазначене в сучасних рекомендаціях, зниження АТ на серцево-судинні події. Вимірювання АТ у цьому дослідженні проводилося власне пацієнтом, без присутності медичного персоналу.

Наприкінці дослідження було виявлено, що стратегія більш інтенсивного зниження АТ значно ефективніша порівняно зі стандартною терапією. Зниження систолічного АТ до рівня 120 мм рт.ст. у пацієнтів з АГ високого кардіоваскулярного ризику достовірно зменшувало ризик серцево-судинних подій на 30 %, а ризик смерті від усіх причин — на 25 % порівняно зі зниженням систолічного АТ до 140 мм рт.ст.

З урахуванням даних цього дослідження у 2017 році Американська асоціація серця (АНА) та Американська асоціація з вивчення інсульту (ААА) рекомендували використовувати метод вимірювання АТ без присутності медичного персоналу (позаофісне моніторування АТ) та згідно з цифрами АТ виділяти такі категорії артеріального тиску у дорослих пацієнтів:

- нормальний (САТ < 120 мм рт.ст. та ДАТ < 80 мм рт.ст.);
- підвищений (САТ 120–130 мм рт.ст. та ДАТ < 80 мм рт.ст.);
- гіпертензія ступеня 1 (САТ 130–139 мм рт.ст. та/або ДАТ 80–89 мм рт.ст.);
- гіпертензія ступеня 2 (САТ ≥ 140 мм рт.ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.).

На відміну від рекомендацій АНА/ААА, Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріаль-

ну гіпертензію (ESH/ESC 2018) пропонують більш традиційні цифри АТ. Нова класифікація офісного артеріального тиску та визначення рівня АГ включає такі категорії:

— оптимальний рівень АТ (САТ < 120 мм рт.ст. та ДАТ < 80 мм рт.ст.);

— нормальний (САТ 120–129 мм рт.ст. та/або ДАТ 80–84 мм рт.ст.);

— високий нормальний (САТ 130–139 мм рт.ст. та/або ДАТ 85–89 мм рт.ст.);

— гіпертензія ступеня 1 (САТ 140–159 мм рт.ст. та/або ДАТ 90–99 мм рт.ст.);

— гіпертензія ступеня 2 (САТ 160–179 мм рт.ст. та/або ДАТ 100–109 мм рт.ст.);

— гіпертензія ступеня 3 (САТ  $\geq$  180 мм рт.ст. та/або ДАТ  $\geq$  110 мм рт.ст.);

— ізольована систолічна гіпертензія (САТ  $\geq$  140 мм рт.ст. та ДАТ < 90 мм рт.ст.).

Для лікування АГ ESH/ESC 2018 рекомендує призначення фіксованих комбінацій препаратів уже на старті терапії, що дозволяє отримати більшу ефективність, швидкий контроль АТ та підвищення прихильності до лікування. Усе це особливо актуально та необхідно в тяжкі години для нашої країни, оскільки не всі пацієнти мають можливість постійного контролю АТ і відвідування лікаря.

Позаофісне вимірювання АТ рекомендоване для підтвердження діагнозу АГ та підбору дози антигіпертензивного препарату у поєднанні з консультацією лікаря.

Позаофісний АТ — це артеріальний тиск, вимірюваний поза офісом. Його головна перевага полягає у великій кількості вимірів АТ поза лікувальною установою, що більш надійно відображає реальний АТ, ніж офісні виміри. Позаофісний АТ звичайно оцінюють за допомогою двох методик: домашнє моніторування АТ, що виконується пацієнтом самостійно із заповненням щоденника, і добуве моніторування АТ (ДМАТ), яке проводиться за допомогою спеціального обладнання, що автоматично реєструє АТ протягом 24 годин, коли пацієнт веде свій звичайний спосіб життя.

Порівняно з офісним АТ домашнє моніторування дає безліч значень за кілька днів або навіть за більш тривалий час, причому ці значення отримані у звичній для пацієнта обстановці. Домашній АТ сильніше корелює з викликаним АГ ураженням органів-мішеней, зокрема з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ). Метааналізи низки проспективних досліджень, проведених у загальній популяції, у первинній ланці медичної допомоги й у хворих з АГ, свідчать про те, що домашній АТ набагато краще допомагає прогнозувати серцево-судинну захворюваність і смертність, ніж офісний АТ.

ДМАТ — методика дослідження серцево-судинної системи за допомогою приладу автоматичної реєстрації артеріального тиску й частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом заданого проміжку часу

з певними інтервалами. ДМАТ суттєво розширює можливості лікаря в діагностиці та лікуванні артеріальних гіпертензій, дозволяючи диференціювати істинну артеріальну гіпертензію від псевдогіпертензії, виявляти випадки гіпертензії «білого халата», виявляти зв'язок епізодів підвищення АТ із зовнішніми стресовими чинниками, виокремлювати пацієнтів із високоімовірною симптоматичною гіпертензією, проаналізувати показники динаміки АТ протягом доби (особливо вночі та в ранкові години), проаналізувати в динаміці ефективність призначеної антигіпертензивної терапії, одержати інформацію про динаміку АТ в умовах звичайної повсякденної активності пацієнта.

У дослідженні PAMELA (Sega et al., 2005) оцінювалися різні методи вимірювання АТ: офісний, 24-годинний, денний та нічний САТ і ДАТ як предиктори 11-річного ризику серцево-судинної смерті від усіх причин. Було встановлено, що цим предиктором є добуве моніторування АТ, особливо вночі, тоді як офісне вимірювання було менш прогностичним. Крім того, після поправки на супутні фактори варіабельність діастолічного артеріального тиску виявилася більш значимим предиктором ризику смерті.

Слід відзначити, що при проведенні ДМАТ, на додаток до візуального графічного зображення, у клінічній практиці найчастіше використовуються середньоарифметичні або середньоінтегральні значення систолічного, діастолічного, середнього і пульсового АТ, частоти пульсу. Розглядаються максимальні й мінімальні значення систолічного, діастолічного АТ і частоти серцевих скорочень. За результатами ДМАТ можна розрахувати низку додаткових індексів, таких як варіабельність САТ, ДАТ, пульсового АТ і ЧСС (протягом різного часу доби).

Характеристиками добового ритму АТ є добовий індекс АТ, за яким визначають належність пацієнтів до категорії *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker*; швидкість та величину ранкового підйому АТ.

Ранкове підвищення артеріального тиску — це феномен, властивий як особам із нормальним рівнем артеріального тиску, так і хворим на АГ, оскільки фізіологічні реакції в організмі людини жорстко підпорядковані циклу «сон — неспання». Мінімальні значення АТ і ЧСС реєструються о 4–5-й годині ранку. При пробудженні активуються всі фізіологічні процеси, нейрогуморальні системи (симпатoadреналова, ренін-ангіотензинова, глюкокортикоїдна тощо), відзначається підвищення артеріального тиску. Однак у хворих унаслідок наявних патологічних змін судинної стінки різке і швидке підвищення артеріального тиску може відіграти несприятливу роль у розвитку ранкових ускладнень артеріальної гіпертензії — «німих» інсультів.

Тому в даний час стратегія лікування хворих на АГ полягає в застосуванні препаратів, здатних за-

безпечити контроль артеріального тиску протягом 24 годин, включаючи ранковий час. Так, наприклад, інгібітор АПФ еналаприл діє 12 годин, інший іАПФ — периндоприл трохи довше, антагоніст рецепторів ангіотензину II валсартан — до 24 годин, однак його дія може закінчитися раніше. На відміну від них олмесартан має пролонгований ефект до 36 годин, що забезпечує оптимальний контроль АТ протягом усієї доби, без ранкового підйому артеріального тиску. Усе це відіграє важливу роль для зниження ризику серцево-судинних подій, нормально функціонування пацієнта зі збереженням його працездатності.

Систематичний огляд досліджень із 24-годинним моніторингом артеріального тиску (Fabia M.J. et al., 2007) продемонстрував, що олмесартан забезпечує достовірно більше зниження середньодобового систолічного й діастолічного АТ порівняно з іншими сартанами (лосартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан).

У дослідженні A. Sezai et al. (2016) було доведено, що олмесартан знижує рівень ангіотензину II та альдостерону ефективніше, ніж азилсартан, та забезпечує більш стабільну антигіпертензивну дію. Це дуже добре, оскільки вплив на 2 гормони разом зберігає їх співвідношення та не потребує додаткового призначення одного з них.

Також у цьому дослідженні вивчався вплив олмесартану та азилсартану на індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Через 1 рік лікування ІММЛШ був достовірно нижчим у групі пацієнтів, які отримували олмесартан, порівняно з азилсартаном. Олмесартан сприяв регресу гіпертрофії лівого шлуночка, що особливо важливо у хворих на АГ з вираженою ГЛШ та підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи після кардіохірургічного втручання.

У роботі K. Ushijima et al. було показано, що переведення пацієнтів з АГ з валсартану на олмесартан зменшує кількість non-dipper. Зниження САТ при переведенні пацієнтів із ранкового на вечірній прийом валсартану становило 4,1 мм рт.ст., із валсартану вранці на олмесартан вранці — 11,1 мм рт.ст., із валсартану вранці на вечірній прийом олмесартану — 8,2 мм рт.ст. Усе це свідчить про більшу ефективність олмесартану порівняно з валсартаном.

Крім того, доведено, що лікування олмесартаном зменшує церебральну гіперперфузію в пацієнтів похилого віку з АГ I або II ступеня, без серцево-судинних захворювань та інсульту в анамнезі (Nabata R., 2010). Таким чином, на додаток до своїх антигіпертензивних ефектів, олмесартан демонструє і потенційний вплив на гемодинаміку головного мозку, що також важливо для пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Слід зазначити, що олмесартан входить до складу фіксованих подвійних та потрійних комбінацій. У складі подвійної комбінації олмесартан

поєднується з діуретиком гідрохлортіазидом або блокатором кальцієвих каналів амлодипіном. До складу потрійної комбінації входить олмесартан, амлодипін та гідрохлортіазид, що призначається як пацієнтам із тривалою АГ, так і наївним пацієнтам, які раніше не використовували антигіпертензивне лікування. Особливо це актуально в молодих та активних працездатних хворих на АГ, які не налаштовані на часте відвідування лікаря і тривалий підбір терапії. Призначення потрійної фіксованої комбінації олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид ефективно знижує АТ у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, а також у хворих на АГ із високим кардіоваскулярним ризиком.

Як показує клінічний досвід, завдяки використанню потрійної комбінації олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид уже через 2 тижні лікування спостерігається гарний контроль АТ, у тому числі при ранковому підвищенні артеріального тиску, а також поліпшення варіабельності підйому АТ.

У дослідженні TRINITY, яке проводилось протягом 12 тижнів, порівнювалась ефективність подвійних фіксованих комбінацій — амлодипін/гідрохлортіазид (n = 593), олмесартан/амлодипін (n = 624), олмесартан/гідрохлортіазид (n = 627) і потрійної комбінації олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид (n = 614). Результати дослідження показали перевагу комбінації олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид порівняно з подвійними комбінаціями щодо досягнення цільового АТ. Разом із тим було встановлено, що подвійні комбінації на основі олмесартану більш ефективні, ніж комбінація амлодипін/гідрохлортіазид (Opiril et al., 2010).

У дослідженні BP-CRUSH (Weir et al., 2011) за участю пацієнтів із АГ порівнювалась ефективність подвійних комбінацій: олмесартан/амлодипін 20/5 мг, олмесартан/амлодипін 40/5 мг, олмесартан/амлодипін 40/10 мг із потрійними комбінаціями олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид 40/10/12,5 мг і олмесартан/амлодипін/гідрохлортіазид 40/10/25 мг. Результати дослідження виявили, що зниження АТ менше 140/90 мм рт.ст. досягли 86,7 та 90,3 % пацієнтів на прийомі потрійних комбінацій, тоді як на подвійних комбінаціях ці показники становили 49,5, 63,8 та 77,1 % відповідно.

У другому дослідженні препарат Севікар (олмесартан/амлодипін) порівнювався з комбінацією валсартан/амлодипін у хворих з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка. У дослідженні було продемонстровано, що комбінація олмесартан/амлодипін зменшує ГЛШ зі 100 до 24 %, тоді як комбінація валсартан/амлодипін — зі 100 до 55 %.

У дослідженні Ombone et al. (2018) за участю 3542 пацієнтів з АГ визначали середні погодинні значення АТ у групі плацебо, монотерапії олмесартаном або іншими антигіпертензивними препаратами, подвійної терапії, у тому числі з олмесартаном, та

потрійної комбінації. Автори дійшли висновку, що олмесартан у комбінації забезпечує найбільший пролонгований контроль АТ наприкінці періоду спостереження, при цьому зниження АТ відбувається фізіологічно.

На сьогодні завдяки фармацевтичній компанії Zentiva ми маємо можливість вибирати ефективніші комбінації на основі олмесартану. Серед них є подвійні комбінації олмесартану та гідрохлортіазиду — препарат Олметек плюс 20 мг/12,5 мг та 40 мг/12,5 мг; комбінація олмесартану та амлодипіну — препарат Севікар 20 мг/5 мг і 40 мг/10 мг. Також з'явилась потрійна комбінація Севікар НСТ, яка включає олмесартан, амлодипін і гідрохлортіазид 20/5/12,5 мг і 40/10/12,5 мг.

Таким чином, на сьогодні для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії рекомендовано

позаофісне вимірювання артеріального тиску, яке набагато краще допомагає прогнозувати серцево-судинну захворюваність і смертність, ніж офісний АТ. Уже на старті лікування артеріальної гіпертензії призначаються фіксовані потрійні комбінації, які більш ефективно контролюють АТ, у тому числі при ранковому підйомі АТ. Севікар® НСТ — фіксована потрійна комбінація, до складу якої входить ефективний блокатор ангіотензинових рецепторів олмесартан, потужний блокатор кальцієвих каналів амлодипін та тіазидний діуретик гідрохлортіазид. Антигіпертензивний ефект Севікар® НСТ значно перевершує інші комбінації препаратів та може застосовуватися на старті антигіпертензивної терапії.

*Підготувала Тетяна Чистик* ■

УДК 616.12-008.331.1+616.45-001

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.15.3-4.2022.342>

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Радченко Г.Д.

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

## Артеріальна гіпертензія та стрес: С-тип артеріальної гіпертензії та резистентність до антигіпертензивної терапії

**Резюме. Актуальність.** Неконтрольований артеріальний тиск (АТ), особливо на фоні стресу, пов'язаний із чотириразовим збільшенням ризику розвитку серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією (АГ), які досягли цільового рівня АТ. Стрес-індукована АГ — це гостре, транзиторне та лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних факторів. Вона може виникати і в людей із нормальним АТ, і в тих, хто страждає від АГ. Найбільш відомими варіантами такої АГ є АГ «білого халата» та «гіпертензія на робочому місці». **Мета.** Оцінити механізми впливу стресу на розвиток артеріальної гіпертензії та типів артеріальної гіпертензії. **Матеріали та методи.** На сьогодні існує два типи артеріальної гіпертензії: Н-тип, визначений як АГ, асоційована з підвищенням рівня гомоцистеїну, та С-тип АГ, при якому визначається підвищений рівень кортизолу крові (новий тип стресу), що може бути викликаний нездоровим способом життя. Такий вид гіпертензії найчастіше зустрічається в молодому віці та сприяє розвитку ранніх гострих інфарктів міокарда, інсультів, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті. У відділенні вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної і регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» в 1146 пацієнтів із резистентною АГ визначали рівень кортизолу крові. **Результати.** С-тип АГ є результатом дії багатьох факторів, які пов'язані з нездоровим способом життя та включають ожиріння, синдром обструктивного апное сну, надмірне споживання солі, паління. С-тип АГ діагностується за анамнезом життя пацієнта, його способом життя та рівнем кортизолу в крові, слині, сечі, волоссі. Для лікування С-типу АГ та запобігання йому необхідний багатовекторний підхід: вплив на спосіб життя та виховання, що в кінцевому підсумку призведе до зменшення ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності. Серед пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією, у яких не вдалося досягти цільового рівня АТ, було виявлено вищий рівень кортизолу крові — С-тип АГ ( $155,0 \pm 44,0$  нг/л проти  $35,9 \pm 20,8$  нг/л,  $p = 0,026$ ) порівняно з пацієнтами, у яких вдалося досягти цільового рівня АТ. **Висновок.** Пацієнти з резистентною артеріальною гіпертензією, які не досягли цільового рівня артеріального тиску, мали С-тип артеріальної гіпертензії. АГ є патологічним станом із різними механізмами виникнення. Підвищення АТ відбувається за участю центральної та периферичної нервової системи на різних рівнях. Активація симпатoadреналової системи під впливом емоційного стресу призводить до збільшення рівня АТ. Ступінь та тривалість саме стресорної активації симпатoadреналової системи, яка, у свою чергу, залежить від багатьох інших факторів (умов навколишнього середовища, генетичної та конституційної схильності, індивідуальних особливостей психічної реакції, наявності супутніх захворювань або метаболічних розладів), пов'язані з виникненням АГ.

**Ключові слова:** симпатoadреналова система; стрес; артеріальна гіпертензія; резистентна гіпертензія; С-тип артеріальної гіпертензії

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial' naâ gipertenziâ»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkouy@gmail.com

For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkouy@gmail.com

Артеріальна гіпертензія (АГ) та пов'язані з нею ускладнення продовжують залишатися однією з основних проблем сучасної медицини. Це зумовлене декількома факторами: по-перше, високою поширеністю АГ, по-друге, труднощами у профілактиці та діагностиці ранніх стадій АГ, особливо серед молодих людей, по-третє, незважаючи на існування великої кількості ефективних засобів для зниження артеріального тиску (АТ), існують перешкоди в досягненні цільового АТ, обумовлені низькою прихильністю до лікування, побічними ефектами антигіпертензивних препаратів та існуванням факторів навколишнього середовища, що потенціюють існування підвищеного АТ, серед них чи не перше місце займає хронічний стрес, із яким часто стикається людина в сучасному суспільстві. Як правило, стресового впливу зазнає та частина населення, що є найбільш активною та працездатною. Це зумовлює соціальну значимість вивчення проблеми зв'язку між АГ та стресом. Окрім того, останніми роками спостерігається відродження інтересу науковців до вивчення ролі центральної нервової системи (ЦНС) у виникненні АГ та її ускладнень із позицій новітніх даних фізіології, біохімії та генетики. Виявлено взаємодію між нервовими (симпатична нервова система (СНС)) та гуморальними (ренін-ангіотензинова система (РАС)) механізмами регуляції АТ при стресі. І хоча на даний момент немає сумнівів, що стрес у його різних варіаціях може призводити до транзиторного підвищення АТ [17, 18, 21], питання щодо того, чи може гострий стресорний подразник достатньої сили призвести до постійно підвищеного АТ (тобто до АГ), ще залишається предметом дискусій [16, 24, 30]. Невідомо також, якої саме природи подразник має бути, як довго він має діяти, щоб призвести до значних наслідків, як визначити саме його зв'язок із підвищенням АТ або ж як оцінити кількісно його силу [11, 19]. При цьому більшість дослідників погоджуються, що виникнення АГ «білого халата» та АГ «на робочому місці» пов'язане з активацією СНС.

### Історичні аспекти формування теорії впливу стресу на серцево-судинну систему

Про зв'язок між серцем та емоціями знали ще з давніх часів. Так, в основі весільної церемонії, під час якої молодята обмінювалися каблучками, лежало вірування, що вена пальця, на який надівали цю каблучку, безпосередньо поєднується з серцем. У Римській імперії серце вважали центром емоцій, адже його активність змінюється у відповідь на якусь психологічну подію. У 1711 році S. Hales уперше продемонстрував зв'язок між емоціями та варіабельністю серцево-судинної системи за допомогою створеного ним манометра. Через 250 років Riva-Rocci повторив цей експеримент. Стало відомо: емоції збільшують АТ. У 1842 році Вальтер на жабах та в 1852 році Бернар на кро-

лях продемонстрували, що артерії та артеріоли звужуються при стимуляції симпатичних нервів та розширюються при їх перерізанні. У 1871 році російським фізіологом Ф.В. Овсянниковим був відкритий судинний центр у довгастому мозку. Учення І.П. Павлова про вищу нервову діяльність, регулюючу роль кори головного мозку та теорія Г.Ф. Ланга про нейрогенну концепцію АГ були передумовами проведення багатьох досліджень із вивчення ролі нервової системи у формуванні підвищеного АТ та пошуків ефективних препаратів для лікування АГ. Сам же термін «стрес» у фізіологію та психологію було введено W. Cannon у його класичних роботах про реакцію «боротися або бігти». У 1936 році вийшла перша робота канадського фізіолога Г. Сельє про загальний адаптаційний синдром, який він згодом і почав називати стресом [13]. Г. Сельє вважав, що характер реагування на стрес визначається нервовою системою, а індикатором адекватної відповіді організму може бути рівень катехоламінів у головному мозку. У 90-х роках В. Folkow сформулював свою теорію стресу як причини виникнення стійкої АГ [18].

### Що таке стрес та механізми його дії на артеріальний тиск

Згідно з енциклопедичним визначенням, стрес (від англ. stress — «тиск, навантаження, напруження, натиск, гніт») — це неспецифічна загальна реакція організму у відповідь на надмірне або патологічне подразнення (фізичне або психологічне), що проявляється надмірним напруженням реактивності (змінami гомеостазу та стану нервової системи) [23]. Згідно з іншим визначенням, стрес — це реакція організму на ситуації, у яких потрібна швидка мобілізація всіх сил організму. Виділяють позитивну (еустрес) та негативну (дистрес) форми стресу. Залежно від характеру фактора стрес може бути нервово-психічним, фізичним, тепловим, холодним та ін. Незалежно від причини зміни в організмі під впливом стресу мають загальні неспецифічні риси: активуються симпатoadреналова та ренін-ангіотензинова системи.

Еволюційно стрес виконував таке основне завдання — захищав організм від знищення або ушкодження під час небезпеки. Він може виникати не тільки в людей, а й у тварин, у яких він перш за все пов'язаний із виживанням (швидко оцінити ситуацію та вступити у бій або ж утекти) і може вважатися адаптаційною реакцією. Окрім того, існують дані, що в людей позитивний стрес є необхідним для підвищення тону життя. До еустресу відносять фізичні тренування, збудження перед виступом або розв'язанням якоїсь проблеми, при отриманні позитивної інформації тощо. При цьому людина не знаходиться у стані депресії або слабкості. Вона відчуває, що проблема є, але її можна вирішити. Під час позитивного стресу народжуються креативні рішення проблеми. Один із засновників теорії стресу

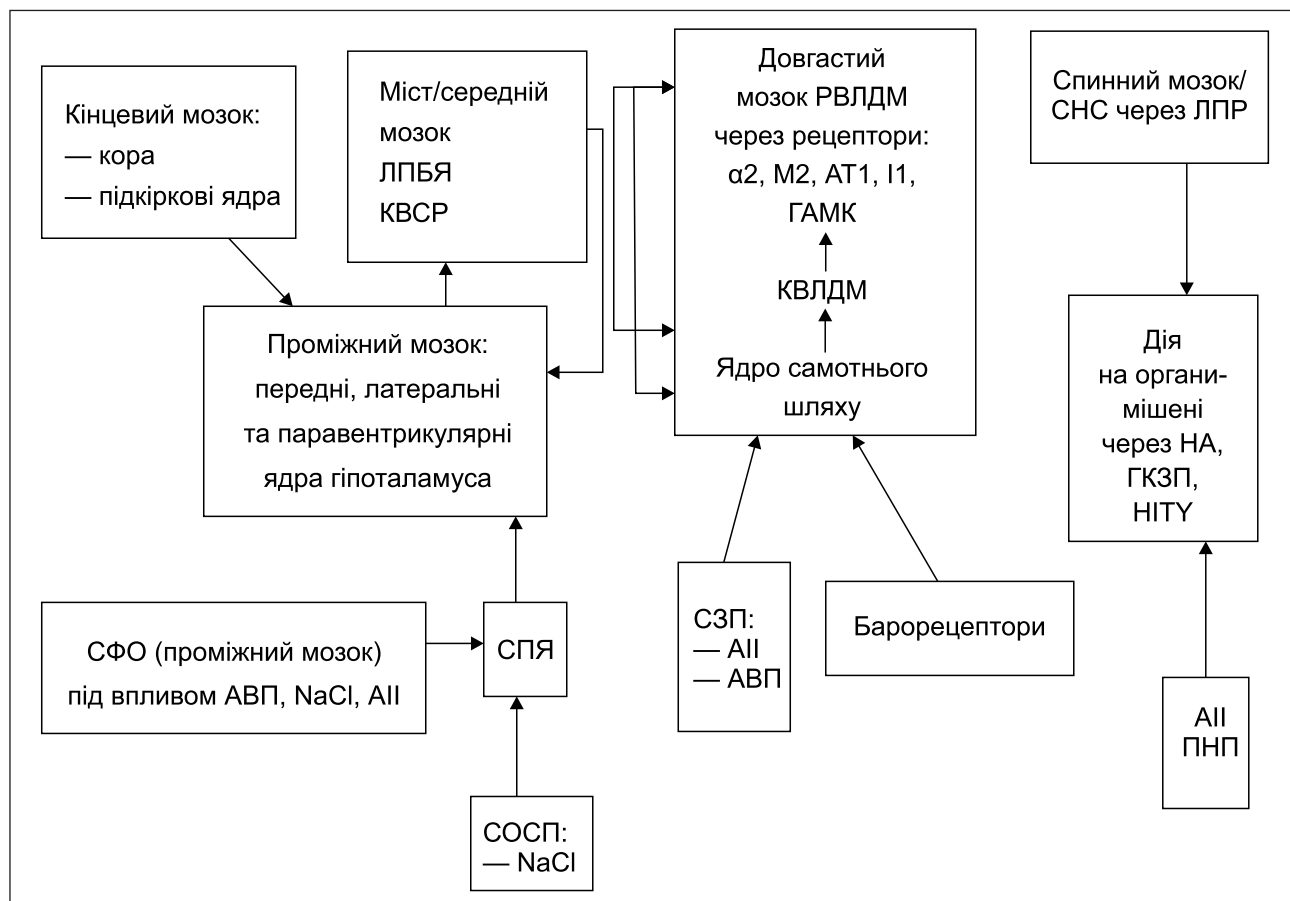
су Г. Сельє говорив, що «стрес — це смак та аромат життя».

Із сучасної точки зору основними центрами, що беруть участь у регуляції АТ, є довгастий мозок, гіпоталамус та кора головного мозку. Негативні стресові ситуації та емоційні подразнення можуть порушувати діяльність кори головного мозку та центрів гіпоталамічної ділянки (як гіперактивувати, так і пригнічувати). Це призводить до ослаблення контролю з боку кори головного мозку і до значного підвищення збудженості судинного центра в довгастому мозку та, відповідно, до порушення тону судин. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи подано на рис. 1 [10].

У довгастому мозку локалізовані ростральна вентролатеральна ділянка (РВЛДМ), каудальна вентролатеральна ділянка (КВЛДМ), ядро самотнього шляху (nucleus tractus solitarius) та власне заднє поле (area postrema). РВЛДМ підтримує постійний тонус симпатичної нервової системи через прегангліонар-

ні нейрони латеральної проміжної речовини грудного відділу спинного мозку (сегменти Th1–L2). У свою чергу, РВЛДМ знаходиться під впливом латеральних парабрахіальних ядер, коловодопровідної сірої речовини, паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та інших центрів переднього мозку. Збільшення активності цих центрів призводить до підвищення симпатичного тону та АТ. РВЛДМ та інші ядра довгастого мозку регулюють вироблення деяких нейрогормонів гіпоталамусом, включаючи аргінін-вазопресин. КВЛДМ пригнічує діяльність РВЛДМ за допомогою гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Окрім того, у регуляції АТ беруть участь й інші ядра та нейротрансмітерні системи (наприклад, голубувате місце — locus caeruleus) із нейронами, що продукують ГАМК. Вивчається значення таких медіаторів, як оксид азоту, ендogenous опіати та убаїн [1–8, 24].

Як уже зазначалося вище, надмірна активація або пригнічення кори головного мозку внаслідок дії



**Рисунок 1. Зв'язок довгастого мозку з іншими центрами нервової системи (адаптовано за Wyss J.M. et al., 2001)**

**Примітки:** ЛПБЯ — латеральні парабрахіальні ядра; КВСР — коловодопровідна сіра речовина; СФО — субфорнікальний орган; ГКЗП — ген-кальцитонін-зв'язуючий пептид; НІТУ — нейропептид Y; ПНП — передсердний натрійуретичний пептид; СОСП — судинний орган суміжної пластинки; СПЯ — серединне преоптичне ядро; РВЛДМ — ростральна вентролатеральна ділянка довгастого мозку; КВЛДМ — каудальна вентролатеральна ділянка довгастого мозку; ВЗП — власне заднє поле; СНС — симпатична нервова система; ЛПР — латеральна проміжна речовина; АВП — аргінін-вазопресин; ГАМК — гамма-аміномасляна кислота; АІІ — ангіотензин ІІ; НА — норадреналін; NaCl — сіль.

(гострої або хронічної) психоемоційного збудника може зменшувати контролюючий вплив кори на судинний центр у довгастому мозку, що призводить до дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами (рис. 2).

Існування такого дисбалансу, у свою чергу, веде до низки негативних змін в організмі [27–29]. Так, активація СНС стимулює вироблення та вивільнення реніну нирками. Збільшення концентрації катехоламінів крові, активація альфа-1- та бета-адренорецепторів призводить до збільшення тону артерій та частоти серцевих скорочень (ЧСС), що в поєднанні із високим реніном спричинює підвищення АТ. Окрім того, виникають метаболічні порушення, що сприяють виникненню дисфункції ендотелію. Існування тахікардії, за даними досліджень лабораторії Ann Arbor, тісно корелює з ознаками метаболічного синдрому (масою тіла, рівнем АТ, концентрацією холестерину, тригліцеридів, порушенням толерантності до глюкози та інсулінорезистентністю), що може свідчити про роль саме СНС у виникненні цих порушень [15]. Було також доведено, що інсулінорезис-

тентність, яка викликана гіперактивацією СНС, пов'язана зі стимуляцією бета-адренорецепторів та збільшенням, у свою чергу, відсотка швидко скорочуваних м'язів. Окрім того, периферичний вазоспазм погіршує метаболізм м'язів, вони перестають добре засвоювати глюкозу. У подальшому на зміну функціональним змінам в артеріолах (спазму) приходять органічні зміни (гіаліноз), що підтримує існування стійкої АГ та може призводити до порушення функції органів-мішеней (наприклад, нефросклерозу). Паралельно йде процес органічних змін у серці: формування гіпертрофії лівого шлуночка та кардіофіброзу. Можливим стає виникнення аритмій та ішемії. Складаються умови для виникнення тромбозів (унаслідок підвищення агрегації тромбоцитів та гематокриту) та появи/прогресування атеросклерозу, збільшується жорсткість артерій.

У подальшому запускається цілий каскад механізмів, включаючи активацію РАС. Так, симпатичний гіпертонус призводить до збільшення секреції реніну та утворення ангіотензину II. Ангіотензин II може прямо стимулювати СНС. Збільшення про-

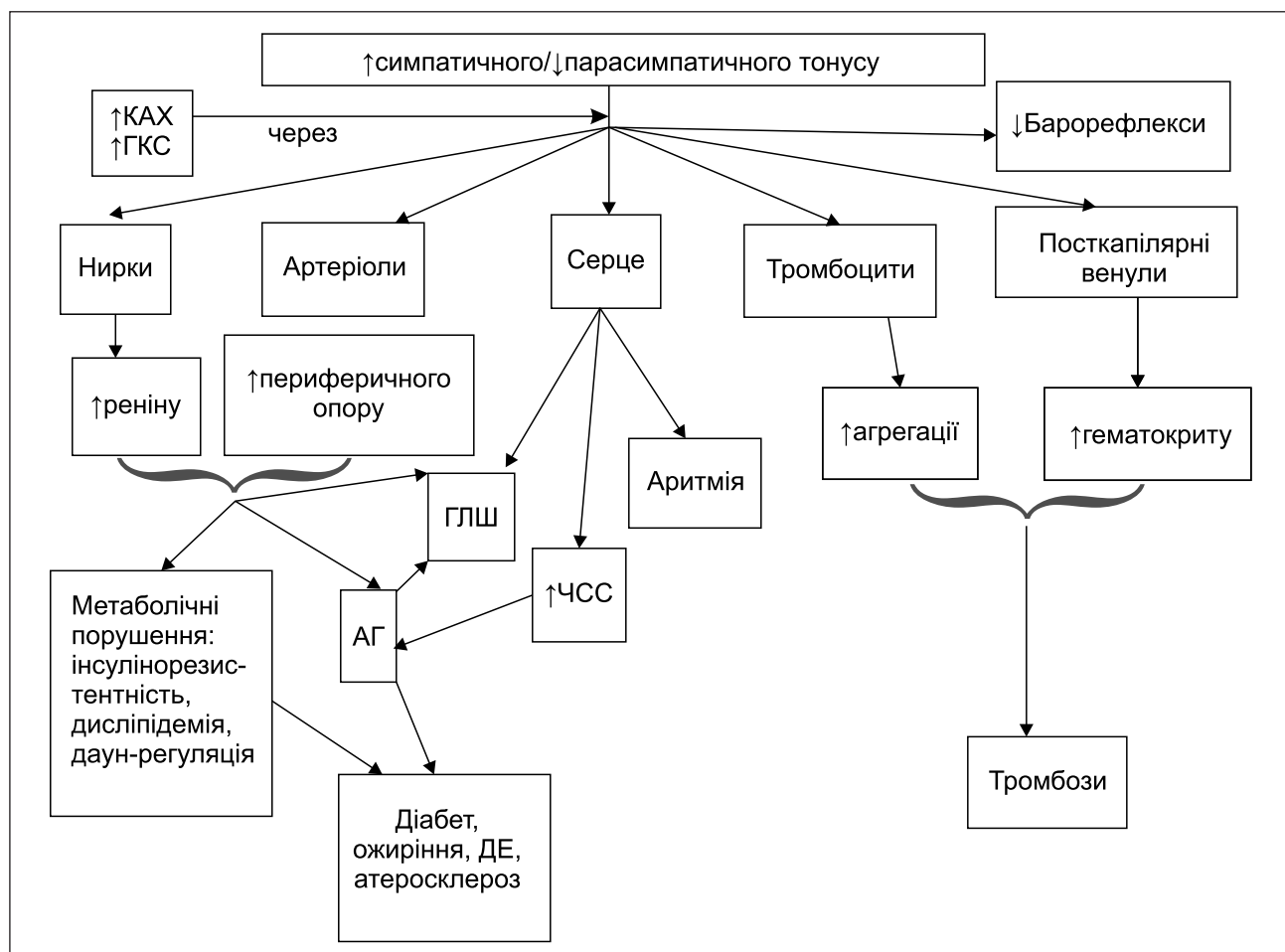


Рисунок 2. Механізм порушень, що виникають при підвищенні тону симпатичної нервової системи (адаптовано за Jullus S. et al., 1996; Palatini P. et al., 1997)

Примітки: ДЕ — дисфункція ендотелію; АГ — артеріальна гіпертензія; ЧСС — частота серцевих скорочень; ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка; ГКС — глюкокортикостероїди.



дукції ангіотензину II супроводжується збільшенням продукції норадреналіну в наднирниках. Окрім того, активація СНС сприяє вивільненню глюкокортикостероїдів та альдостерону, які підтримують підвищення АТ та знову стимулюють СНС. Порочне коло замикається.

Важливо відмітити, що взаємодія двох систем (СНС та РАС) при короткостроковій дії стресу сприяє активації компенсаторних механізмів, що направлені на подолання ситуації, яка склалася (наприклад, виконання надмірного фізичного навантаження). При позитивному стресі також відбувається активація цих систем, але, як правило, вона короткострокова. Так, у дослідженні А.Т. Elder із співавторами у здорових вболівальників на футбольному стадіоні спостерігалось значне підвищення АТ та ЧСС відразу після забитого гола їх улюбленою командою, уже за 20 хв показники поверталися до нормального рівня [12]. При хронічному дистресі може відбуватися зрив адаптації та запускатися вже весь патологічний каскад, що проявляється довготривалим або стійким підвищенням АТ (АГ).

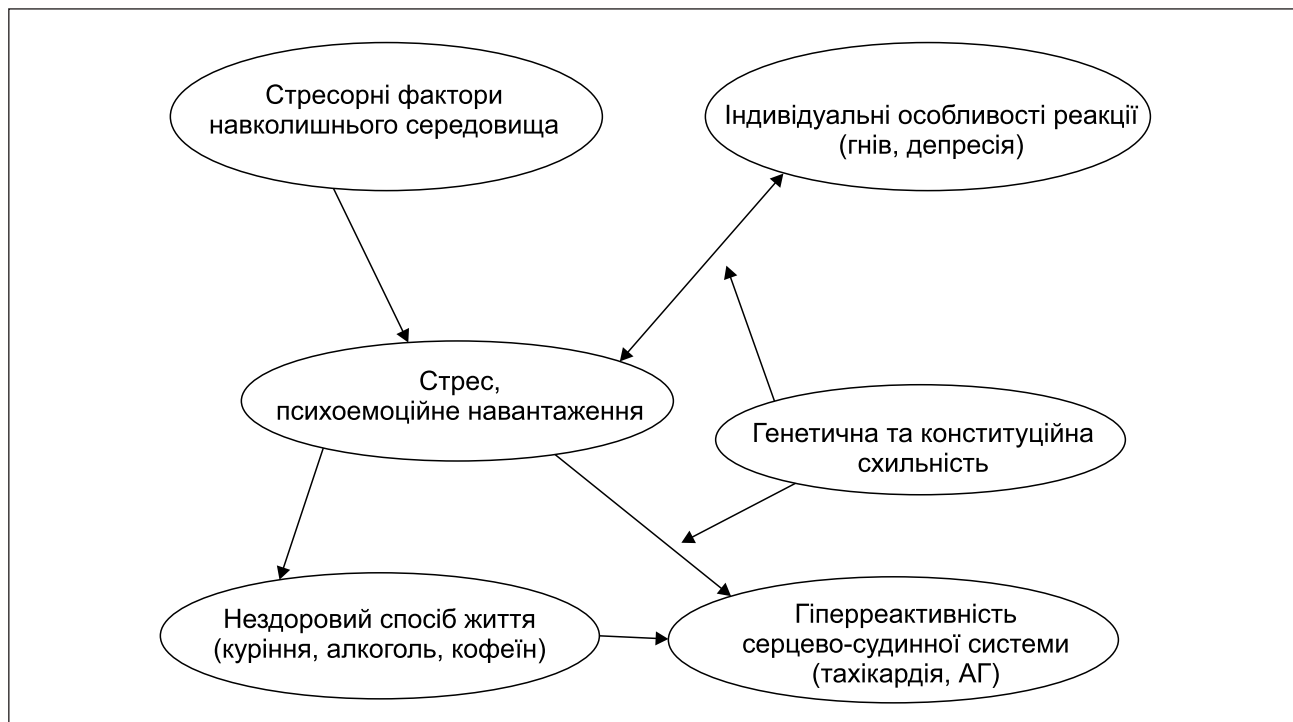
Значно підсилюють імовірність підвищення АТ на фоні стресу деякі супутні стани: робота на холоді, куріння, зловживання алкоголем, прийом стимулюючих речовин. В афроамериканців поряд із стимуляцією симпатoadреналової системи може виникати ще й затримка натрію з водою, що додатково сприяє підвищенню АТ. Тому для того, щоб стрес призвів до виникнення стійкого підвищення АТ, необхідне поєднання факторів навколишнього середовища, індивідуальних особливостей людини (реакція у ви-

гляді депресії або гніву), особливостей серцево-судинної системи (в осіб похилого віку, із цукровим діабетом може бути зміненою реактивність судин), а також наявність у людини генетичної схильності (рис. 3) [14].

### **Дані досліджень щодо існування зв'язку між стресом та формуванням артеріальної гіпертензії**

Ідея про те, що есенціальна АГ може бути викликана стресом та, відповідно, відноситися до психосоматичних захворювань, належить Geisbock [20]. У 1993 році в дослідженні К.А. Matthews із співавторами було показано, що підвищена реактивність організму у відповідь на ментальний стрес-тест асоціюється із виявленням більш високого АТ через 6,5 року як у дорослих, так і в дітей [19]. У подальшому ще кілька досліджень підтвердили зв'язок між реакцією серцево-судинної системи на різні стресові подразники (фізичні навантаження, ментальний стрес-тест, робочий стрес) та підвищенням АТ у чоловіків середнього віку [14] та людей різного віку, статі або соціально-економічного статусу [9], розвитком гіпертрофії лівого шлуночка в дітей (8–10 років) та підлітків (15–17 років) [4], виникненням АГ у чоловіків через 10 років [10] та через 20 років у працівників компанії, що контролювала повітряний трафік [44]. Серед більше як 1000 учасників шотландського дослідження, яким проводили психологічне тестування, через 12 років АТ був вищим при початковій гіперреактивності [8].

Із розвитком так званої медицини катастроф та телемедицини з'явилася можливість вивчати пря-



**Рисунок 3. Взаємодії індивідуальних та зовнішніх факторів, які пов'язані із впливом психоемоційного навантаження на серцево-судинну систему**

му дію важливого (що загрожує життю) стресорного фактора на реакцію організму. Так, G. Pagani із співавторами продемонстрували прямий ефект стресу на рівень середньодобового АТ (збільшення на 20 % САТ, на 46 % ДАТ) та ЧСС (збільшення на 79 %) під час землетрусу в Італії [16], що ще раз підтвердило існування кардіоваскулярної відповіді (стимуляції і серця, і судин) на природний стресорний подразник, що опосередковується СНС. W. Gerin із співавторами опублікували дані щодо впливу іншого стресора (атака у Нью-Йорку 11 вересня 2001 року) на ступінь та тривалість підвищення АТ у людей із відомим діагнозом АГ або в тих, у кого цей діагноз підозрювався [21]. Це спостереження включило дані тих пацієнтів, які на момент терористичної атаки були учасниками дослідження з телемоніторингу АТ та визначення прихильності до лікування, яке проводилося в чотирьох штатах США (два, Нью-Йорк та Вашингтон, знаходилися близько до місця подій, а Чикаго та Міссісіпі — віддалено). Виявилося, що протягом наступних двох місяців АТ був значно вищим за рівень до подій 11 вересня і це підвищення не було пов'язане із сезонними коливаннями (у холодний сезон АТ, як правило, підвищується). Значно більшим виявилось підвищення АТ у мешканців Вашингтона (8,67 мм рт.ст.) порівняно з Нью-Йорком (1,58 мм рт.ст.). Це дослідження W. Gerin із співавторами мало певні недоліки в дизайні: включало обмежене число учасників та було ретроспективним і короткостроковим. Але важливо, що результати підтримали гіпотезу про можливість стійкого підвищення АТ після дії життєзагрозливого стресорного фактора. Проте дані подібних досліджень не дозволяли говорити про те: 1) яким має бути (за силою, природою) подразник, щоб значно та надовго підвищився АТ; 2) які механізми включаються для того, щоб підтримувати високим АТ протягом тривалого часу, тобто навіть тоді, коли стресорний фактор уже не діє.

Особливо важливим для людського суспільства є визначення ролі так званого психологічного стресу, що, за Lovallo and Gerin, визначається як «подія, яка змінює гомеостаз організму через відчуття загрози, не беручи до уваги потенційну фізичну шкоду» [30]. Тобто це такий стрес, що прямо не загрожує життю людини. Існують три рівні відповіді на стрес залежно від реактивності серцево-судинної системи: 1) когнітивно-емоційний рівень (беруть участь кортикальні та лімбічні структури, що знаходяться над гіпоталамусом), який є відповідальним за індивідуальні психологічні відмінності когнітивно-емоційної відповіді; 2) автономно-ендокринний рівень (беруть участь анатомічні структури, локалізовані в гіпоталамусі та стовбурі мозку), який сполучає інформацію, отриману з верхніх центрів, з ендокринними органами та автономною системою; 3) периферичний рівень, що відповідає за індивідуальну реактивність периферії (наприклад, структурні змі-

ни в артеріях можуть змінювати відповідь на інформацію, що надходить із ЦНС).

Значна кількість експериментальних досліджень показала, що довготривале підвищення АТ може бути викликано різними стресорними агентами, які діють на будь-який з указаних вище рівнів. Двадцять років тому Björn Folkow, базуючись на даних експериментів із тваринами [18], сформулював свою теорію формування стійкої АГ на фоні хронічного стресу, згідно з якою повторна симпатична стимуляція, що підвищує транзиторно АТ, ЧСС та серцевий викид, призводить до структурної адаптації судин та серця. Виникає судинна гіпертрофія, що, у свою чергу, призводить до диспропорції між ступенем підвищення АТ та силою стресорного стимулу, що викликає ще більше судинне ремоделювання (порочне коло) і врешті-решт веде до підвищення судинного опору і трансформації транзиторного підвищення АТ у стійку АГ. Окрім того, про те, що стрес веде до гіпертензії, свідчать і інші дані: 1) при АГ наявна постійна активація СНС [11, 13]; 2) супрабульбарні нейрони довгастого мозку є активованими при АГ [11, 17]; 3) збільшується виділення норадреналіну в симпатичних нервах гіпертензивних пацієнтів [25, 28, 29]. Проте більшість експертів погоджуються з думкою, що немає переконливих даних, що саме емоційний стрес, а не стани, пов'язані із ним (порушення сну, зловживання алкоголем та сіллю, переїдання), призводить до стійкого підвищення АТ. Окремі клінічні, епідеміологічні та лабораторні дослідження продемонстрували значення психологічних факторів та поведінки людини в патогенезі. Але досі не виділено так званої типової поведінки гіпертензивного пацієнта. Як правило, люди з АГ субнормально сприймають позитивні та негативні подразники [22, 26], особливо коли вивчення реакції людей проводиться короткостроково. Тому важливо проводити подібні дослідження протягом довготривалого періоду. У цьому плані цікавими є дані спостереження M. Timio зі співавторами, у якому було показано, що у служниць закритого монастиря в Umbria не відбувалося підвищення АТ із віком [17]. Також важливими є дані популяційного дослідження, у якому показане підвищення АТ у людей відразу після міграції [18].

На жаль, і теорія B. Folkow, і дані вказаних вище досліджень щодо ролі стресу в підвищенні АТ залишили деякі питання без відповіді. Наприклад, чому в одних людей психологічний стрес призводить до виникнення такого порочного кола, а в інших — ні? Чи всі люди, у яких виникла АГ, характеризуються порушенням автономних та гуморальних механізмів, пов'язаних із регуляцією роботи кардіоваскулярної системи? Чи у всіх людей ослаблення кортикальної і лімбічної емоційної відповіді неодмінно призводить до неналежної відповіді СНС? Чи існують якісь генетичні детермінанти формування такого порочного кола? Чи існує можливість прослідкувати прогіпертензивні механізми через вивчення

передачі імпульсу від одного трансмітера до іншого на рівні головного мозку, включаючи системи вироблення серотоніну, ацетилхоліну, опіоїдні механізми або субстанцію P [5, 6, 13, 19]? Чи у всіх пацієнтів з АГ, що виникла на фоні стресу, також змінюється функція інших органів, які беруть участь у регуляції АТ (наприклад, нирки), так, як це відбувається у спонтанно гіпертензивних шурів, яких часто використовують як модель есенціальної АГ [18]? Якщо катехоламінам (норадреналіну, адреналіну) відводиться основна роль у патогенезі підвищення АТ при стресі (їх називають гормонами стресу), то чому в людей із панічними розладами (класична модель хронічного стресу), незважаючи на підвищений рівень норадреналіну в симпатичних нервах, не формується постійно підвищений АТ?

Відповіді на ці питання дискутуються з певною періодичністю протягом багатьох років. Але однозначних тверджень немає. Одним із можливих пояснень цього може бути високий рівень складності механізмів формування АГ та методологічні проблеми. Так, часто дуже складно відрізнити емоцію від просто реакції, неможливо виявити наслідкування інформації та її передачу в нервовій системі, складно передбачити взаємодію між генетичною складовою та навколишнім середовищем. Окрім того, останніми роками мало уваги приділялося інтеграції психосоматичних та фізіологічних підходів, що допомогло б відповісти на частину поставлених запитань, а замість того вивчалися молекулярні та клітинні механізми, що не виражають емоцій.

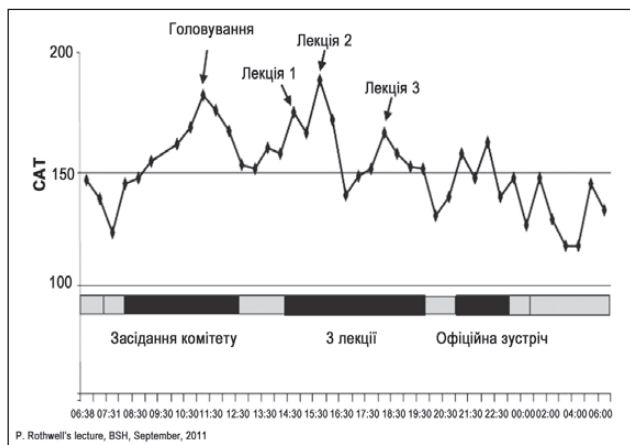
До методологічних проблем відносять труднощі, які пов'язані з кількісним визначенням дії стресу на серцево-судинну систему. Так, у лабораторних умовах часто застосовують подразники, які, за визначенням дослідників, можуть зустрічатися в повсякденній діяльності людини [18]. Як правило, це тест з ізометричним навантаженням (30 % від максимального) протягом 90 с, холододовий тест (занурення руки у крижану воду на 60 с), ментальний арифметичний тест (виконання різних арифметичних (числових) задач за обмежений час), дзеркальне малювання (малювання геометричних фігур так, як вони відбиваються в дзеркалі), кольоровий тест Stroop (за допомогою комп'ютерної програми людині пропонують підібрати відповідний колір для об'єкта, при цьому створюються візуальні та осциляційні перешкоди) та тест із публічним виступом. Підвищення АТ реєструється за допомогою різних систем (наприклад, Finapres (Finapres Medical Systems, Arnhem, Нідерланди) або the Task Force Monitor (CNSystem, Graz, Австрія)), що мають визначену точність. Усі вони працюють за принципом «від удару до удару» (beat-by-beat), є неінвазивними та дозволяють оцінити зміни АТ як під час тесту, так і після [17]. Проте проведення цих тестів не дозволяє говорити про вплив саме стресорних подразників, із якими людина зустрічається в реальному житті. Навіть одна й та сама людина може відповідати гіпер-

реактивно на одні тести та гіпореактивно — на інші [9, 10]. Технічні засоби, які працюють за принципом «від удару до удару», мають погану відтворюваність (коефіцієнт варіації досягає 15–33 %) [10]. Окрім того, слід враховувати, що подібні тести проводяться в лабораторії за участю сторонніх людей (дослідників), що само по собі може викликати занепокоєність пацієнтів (ефект «білого халата»). У таких випадках видається значно простішим вивчати вплив стресорних подразників на рівень АТ та ЧСС у реальному житті людей (у тому числі й на роботі) за допомогою методу амбулаторного добового моніторингування [15]. Саме за допомогою даного методу і було виділено варіанти стрес-індукованої АГ.

### Варіанти стрес-індукованої артеріальної гіпертензії

Під терміном «стрес-індукована АГ» розуміють гостре, як правило, транзиторне та лабільне підвищення АТ під впливом психосоціальних факторів. Вона може виникати і в людей із нормальним АТ, і в тих, хто страждає від АГ. Найбільш відомими варіантами такої АГ є АГ «білого халата» та «гіпертензія на робочому місці». У літературі є більш-менш достатня кількість даних щодо прогнозу при цих варіантах, але проблема щодо необхідності та засобу лікування залишається ще на етапі вивчення.

АГ «білого халата» — це варіант стрес-індукованої АГ, який визнається майже усіма експертами [39]. Згідно з визначенням, що дане в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2013, це стан, при якому АТ підвищується в кабінеті лікаря (у тому числі і при повторних відвідуваннях) та нормалізується поза кабінетом. При амбулаторному моніторингуванні або домашньому самомоніторингуванні АТ показники в межах норми. Згідно з даними чотирьох популяційних досліджень, загальна поширеність АГ «білого халата» в середньому становить 13 % (діапазон 9–16 %), а серед хворих на АГ, які взяли участь у дослідженнях, — близько 32 % (діапазон 25–46 %) [15]. Фактори, пов'язані з підвищеною поширеністю АГ «білого халата»: вік, жіноча стать та статус некурця. Поширеність менша у випадку ураження органів-мішеней, або коли значення офісного АТ базуються на повторних вимірюваннях, або при вимірюванні медичною сестрою чи іншим медичним працівником, але не лікарем [7, 14]. Поширеність також пов'язана з рівнем офісного АТ. Наприклад, частота випадків АГ «білого халата» становить приблизно 55 % при 1-му ступені і лише 10 % при 3-му ступені підвищення АТ [7]. Ураження органів-мішеней при АГ «білого халата», як правило, не зустрічається і прогноз перебігу сприятливий [19, 21]. Питання щодо того, чи можна осіб з АГ «білого халата» віднести до групи осіб з істинно нормальним АТ, залишається відкритим, оскільки в деяких дослідженнях було виявлено, що довгостроковий серцево-судинний ризик цього стану є проміжним між такими для



**Рисунок 4. Дані добового моніторингу артеріального тиску в людини з артеріальною гіпертензією на робочому місці**

стійкої гіпертензії та істинної нормотензії [8]. У той же час, за даними метааналізів, АГ «білого халата» та істинна нормотензія при стандартизації за віком, статтю та іншими коваріантами істотно не відрізнялися за прогнозом [15, 19, 20]. Існує можливість того, що, оскільки пацієнти з АГ «білого халата» нерідко отримують лікування, зниження клінічного АТ веде до зниження частоти серцево-судинних подій [26]. Окрім того, є додаткові дані, значення яких ще обговорюється. Так, порівняно з особами з істинною нормотензією, рівень позаофісного АТ, як правило, вищий [15, 17], безсимптомне ураження органів, таке як гіпертрофія лівого шлуночка, зустрічається частіше [12], часто виявляються інші метаболічні фактори ризику та існує підвищений довгостроковий ризик виникнення цукрового діабету та стійкої АГ [9, 13]. У зв'язку з цим рекомендується підтвер-

дження діагнозу АГ «білого халата» протягом 3–6 місяців із подальшим ретельним наглядом. Якщо діагноз АГ «білого халата» підтверджено, то немає потреби в призначенні медикаментозної антигіпертензивної терапії, але можна рекомендувати немедикаментозні методи лікування.

Під терміном «артеріальна гіпертензія на робочому місці» розуміють підвищення АТ протягом робочих часів порівняно з рівнем АТ у періоди відпочинку та у вихідні дні. На рис. 4 наведені дані добового моніторингу АТ, що проводилося одним із провідних експертів Британського товариства гіпертензії. Як видно з рис. 4, під час роботи (засідання наукового комітету, читання лекцій) спостерігалася суттєве підвищення АТ з наступним його зниженням у вечірні часи. Це типовий приклад АГ на робочому місці.

Існує чимало досліджень, у яких виявлено зв'язок між інтенсивністю психічного напруження на роботі та АГ (табл. 1).

Так, у працівників із психосоматичним стресом на роботі АГ реєструється у 3 рази частіше [13–16]. За даними T.G. Pickering із співавторами, наявність психоемоційного напруження на роботі тісно корелює з появою ураження органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка) та виникненням ішемічної хвороби серця. P. Schnall зі співавторами та K. Steenland зі співавторами у своїх роботах звернули увагу на те, що напруження під час роботи (job strain), яке визначалося як співвідношення «ступінь необхідності виконання роботи/ступінь можливостей та бажання виконати цю роботу» (робочий контроль), також сприяє підвищенню АТ [21, 22]. У дослідженні Steptoe та Willemsen підтвердився лише зв'язок між рівнем АТ та ступенем можливості виконання роботи (робочим контролем), а не ступе-

**Таблиця 1. Основні дослідження з проблеми АГ на робочому місці та їх результати**

Проблема/група спостереження	Основні результати	Автори
Порівняння поширеності АГ при офісному вимірюванні та АМАТ у колективі компанії «Фольксваген»	У 19 % осіб із нормальним офісним АТ виявлено АГ при АМАТ	Stork J., Schrader J., Labrot B. et al., 1992
Лікарям із нормальним офісним АТ проводили АМАТ	У 20 % чоловіків виявлена АГ	Nuring R., Stork J., Shrader J., 1992
Порівняння (n = 264) рівня АТ у людей із звичайним та високим психоемоційним навантаженням	Більш високий рівень АТ при високому навантаженні	Schnall P.L., Schwartz J.E., Landsbergis P.A. et al., 1992
Анкетування та вимірювання САТ залежно від психоемоційного навантаження (n = 292)	У групі з високим навантаженням та нормальним початковим САТ через 3 і 6 років спостерігалася його підвищення на 6,2 і 7,2 мм рт.ст.	Pickering T.G., 1995
Проспективне когортне дослідження з оцінки ризику ІХС залежно від психоемоційного навантаження Whitehall II	Існує залежність ризику ІХС від психоментального навантаження	Bosma H., Marmot M.G., Hemingway H. et al., 1997

**Примітки:** АМАТ — амбулаторне моніторування артеріального тиску; АТ — артеріальний тиск; АГ — артеріальна гіпертензія; САТ — систолічний артеріальний тиск; ІХС — ішемічна хвороба серця.

нем необхідності її зробити [26]. Окрім того, було виявлено, що відчуття хронічного стресу на роботі також сприяє існуванню підвищеного АТ як у робочі години, так і ввечері. Високий соціально-економічний статус порівняно з низьким в учасників дослідження асоціювався з більшим впливом стресу. Автори пояснювали це більшим ступенем відповідальності за виконання роботи та низьким у зв'язку з цим робочим контролем.

Вивчення специфічних патофізіологічних механізмів АГ на робочому місці показало, що при активному стереотипному навантаженні відбувається активація бета-адренорецепторів, що супроводжується збільшенням серцевого викиду, ЧСС, порушенням функції розслаблення серця, дилатацією судин скелетних м'язів. Зазвичай, як указувалося вище, такий стан виникає у тварин, коли вони мають вирішувати, чи боротися, чи втікати, тобто це захисна реакція. Якщо подібна стимуляція повторюється, то у тварин вона може призвести до гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Така реакція називається реакцією поразки. У людей же виникає відчуття розчарування, невпевненості, слабкості. При цьому починає вже переважати альфа-адренергічна стимуляція, що й веде до вазоконстрикції, підвищення периферичного опору та виникнення АГ [31].

За даними R.A. Karasek, найбільшому ризику виникнення стресу на роботі підлягають люди, до яких виставляються високі вимоги без права приймати рішення. Це робітники на конвеєрах, офіціанти, медичні сестри, службовці середньої ланки (вони відчувають тиск як із боку начальства, так і з боку підлеглих) тощо. За даними S.V. Mapuck, надмірне підвищення АТ у відповідь на стрес спостерігається у 25 % людей [12]. Найчастіше воно зустрічається в чоловіків. Величина підвищення АТ та тривалість його існування (відновлення) також є більшою в чоловіків. Ця статева різниця значно збільшується, якщо жінка знаходиться в періоді збереженого менструального циклу, що характеризується збільшеним рівнем естрогенів. Можливо, що саме естрогени відіграють стрес-протективну роль у жінок.

Як правило, виявити АГ на робочому місці достатньо легко — під час робочого дня слід виміряти АТ звичайним способом, що роблять дуже рідко. При цьому часто підвищений АТ на роботі сприймається як норма. Якщо це підвищення зустрічається дуже рідко, то таку реакцію дійсно можна вважати нормальною. Але в людей, які знаходяться під впливом хронічних психоемоційних навантажень, необхідно проводити додаткові дослідження — добуве монітування АТ і/або домашнє самомонітування (із вимірюванням АТ у робочі часи, у вільні часи, у вихідні). Як правило, при наявності АГ на робочому місці виявляється підвищений денний АТ (> 135/85 мм рт.ст.) і нормальний рівень нічного АТ. Середньодобовий АТ також може бути підвищеним. Проведення моні-

тування у вихідний день демонструє зниження денного АТ. Якщо різниця між денним АТ у робочий день та денним АТ у вихідний день перевищує 6 мм рт.ст. для систолічного АТ та 3 мм рт.ст. для діастолічного АТ, то це може свідчити про наявність АГ на робочому місці [1]. При виявленні АГ на робочому місці необхідно провести додаткові дослідження, як для пацієнта з АГ, згідно з чинними положеннями (в Україні це «Уніфікований клінічний протокол з діагностики та лікування АГ») та провести стратифікацію кардіоваскулярного ризику [3]. При високому/дуже високому ризику призначається медикаментозне антигіпертензивне лікування згідно з чинними рекомендаціями. В іншому випадку проводиться корекція усіх інших факторів ризику та обов'язковим є немедикаментозне лікування з включенням програм щодо профілактики та зняття стресу, оптимізація організації роботи. Обов'язковим є також повторне обстеження пацієнта через 3–6 місяців після корекції факторів ризику та немедикаментозної терапії. При зберіганні АТ на підвищеному рівні (особливо коли підвищеним є середньодобовий АТ і відсоток підвищених показників становить > 25–30 %) вирішується питання про призначення медикаментозної терапії [2, 5, 8].

Таким чином, існування хронічного стресу на робочому місці може асоціюватися з підвищенням АТ. Проте дані вищезгаданих досліджень не дали відповідь на запитання, чи саме робоче напруження (або низький робочий контроль), а не інші фактори в подальшому призводять до формування стійкої есенціальної АГ. Чи може напруження на роботі незалежно від інших факторів збільшувати кардіоваскулярний ризик (тобто відноситися до класичних факторів ризику)? У французькому дослідженні J.P. Fauvel із співавторами на відміну від інших наведених вище спостережень не знайдено якогось зв'язку між інтенсивністю трудової діяльності та 5-річною ймовірністю виникнення АГ або ж підвищенням АТ [16]. У Фремінгемському дослідженні єдиним психогенним фактором, який збільшував ймовірність виникнення АГ, було відчуття тривоги, та й то тільки в чоловіків (а не жінок) віком від 45 до 49 років [21, 22].

**С- та Н-тип артеріальної гіпертензії.** На сьогодні існує два типи артеріальної гіпертензії: Н-тип, визначений як АГ, асоційована з підвищенням рівня гомоцистеїну, та С-тип АГ, при якому визначається підвищений рівень кортизолу крові (новий тип стресу), який може бути викликаний нездоровим способом життя. Такий вид гіпертензії найчастіше зустрічається в молодому віці та сприяє розвитку ранніх гострих інфарктів міокарда, інсультів, гострої або хронічної серцевої недостатності, раптової серцевої смерті.

Останніми роками Н-тип АГ став гарячою темою досліджень у світі. Попередні дослідження показали, що АГ та гіпергомоцистеїнемія є двома найважливішими факторами ризику інсульту [26]

та пов'язані із розвитком повторних ішемічних інсультів [14]. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ була приблизно у 5 разів більша, ніж у пацієнтів із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [14]. F. Zhou et al. виявили синергічний ефект АГ та гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті у людей похилого віку [30, 31]. У цьому дослідженні було встановлено, що Н-тип АГ був незалежним фактором ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу, що було пов'язано головним чином із суттєвим впливом АГ на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

С-тип АГ є результатом багатьох факторів, які пов'язані з нездоровим способом життя та включають ожиріння, синдром обструктивного апное сну (СОАС), надмірне споживання солі, паління. С-тип АГ діагностується за анамнезом життя пацієнта, його способом життя та рівнем кортизолу в крові, слині, сечі, волоссі. Як боротися з С-типом АГ? Це як подвійний ефект вакцинації: лікування та запобігання АГ. Вплив на спосіб життя ще з дитячого та молодого віку, розвиток стратегій здорового харчування, фізичної культури виховання, що в кінцевому підсумку призведе до зменшення ризиків серцево-судинної захворюваності та смертності [4].

Низка досліджень вказують на синдром обструктивного апное сну як важливий фактор ризику розвитку резистентної АГ (РАГ), причому було показано зв'язок між тяжкістю СОАС та рівнем підвищення АТ. Головними патогенетичними механізмами, які пов'язують РАГ та СОАС, вважають такі:

- гіперальдостеронізм: РАГ високо корелює з гіперальдостеронізмом, що сприяє накопиченню рідини на внутрішній поверхні ший і, таким чином, може погіршувати перебіг СОАС;

- підвищення симпатичної активності, спричинене епізодами апное сну, яке зберігається навіть удень та супроводжується прискоренням ЧСС. Можливим механізмом цього є підвищення хеморецепторної активності, навіть під час нормоксії;

- інтермітуючі гіпоксії, спричинені СОАС, які супроводжуються вивільненням ендотеліну та інших вазоактивних речовин, що призводять до вазоконстрикції. Викликані гіпоксіями циклічні зміни рівня ендотеліну протягом ночі при СОАС призводять до розвитку РАГ;

- РАГ у пацієнтів із СОАС є переважно систолічною і більш вираженою в нічний час, а пацієнти зі зменшенням нічного зниження АТ (добовий профіль «non-dipper») частіше мають СОАС. Оскільки нічний САТ є більшим предиктором серцево-судинної захворюваності та смертності, ніж денний, нічні підвищення САТ при СОАС можуть долучатись до несприятливих впливів РАГ [23].

Залежно від дослідженої популяції та застосованих медичних критеріїв, поширеність РАГ знаходиться в межах 5–30 % від загальної популяції хворих з АГ [3]. Так, у популяційному дослідженні, в якому взяли участь понад 16 000 дорослих у США, поширеність РАГ становила 8,9 % серед осіб із АГ та 12,8 % — серед осіб, які приймають антигіпертензивну терапію [3]. Але справжня поширеність РАГ практично невідома через те, що значна частина резистентності АГ до медикаментозної терапії виникає через неприхильність або неадекватне лікування хворих.

#### **Причинами резистентної АГ можуть бути такі:**

- фактори способу життя (що є основними в діагностиці С-типу артеріальної гіпертензії), такі як ожиріння або значне збільшення маси тіла, надмірне споживання алкоголю та натрію;

- вживання вазопресорів або натрійзатримувальних речовин, препаратів, призначених для інших станів, крім АГ, деяких засобів рослинного походження (кокаїн, анаболічні стероїди тощо);

- обструктивне апное сну (як правило, пов'язане з ожирінням);

- невиявлені форми вторинної АГ;

- виражене ураження органів-мішеней, зумовлене АГ, зокрема хронічна хвороба нирок (ХХН) або підвищення жорсткості великих артерій.

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

У дослідженні пацієнтів із резистентною АГ відділу вторинних і легеневої гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» у пацієнтів, у яких не було досягнуто цільового рівня САТ, спостерігались достовірно вищі показники АТ при надходженні в стаціонар. У них був достовірно вищий рівень кортизолу крові ( $155,0 \pm 44,0$  нг/л проти  $35,9 \pm 20,8$  нг/л,  $p = 0,026$ ), вищий ІММЛШ, частіше зустрічалось ожиріння [28].

На сьогодні продовжується багато досліджень із вивчення генетичних аспектів стрес-індукованої артеріальної гіпертензії, включаючи моделі на мишах [20, 27].

## **Висновки**

З огляду на вищевикладене можна констатувати, що АГ є патологічним станом із різними механізмами виникнення. Підвищення АТ відбувається за участю центральної та периферичної нервової системи на різних рівнях. Активація симпатoadrenalової системи під впливом емоційного стресу

призводить до збільшення рівня АТ. Результати багатьох досліджень протягом останніх років демонструють, що, можливо, ступінь та тривалість саме стресорної активації цієї системи, які, у свою чергу, залежать від багатьох інших факторів (умов навколишнього середовища, генетичної та конституційної схильності, індивідуальних особливостей психічної реакції, наявності супутніх захворювань або метаболічних розладів), пов'язані з виникненням АГ. Є достатня кількість свідчень, що психоемоційне навантаження є причиною АГ «білого халата» та АГ на робочому місці. Невідомим залишається, до якої категорії слід відносити пацієнтів із даними варіантами стрес-індукованої АГ — норма або патологія. Окрім того, цікавим є визначення ролі стресу в перебігу АГ та формуванні ураження органів-мішеней, розвитку її ускладнень та призначенні медикаментозної й немедикаментозної терапії. Ці питання не були предметом даної статті та розглядатимуться, можливо, нами в наступних публікаціях.

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

## Список літератури

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. К., 2012. 107 с.
2. Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009. 7(6). 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
3. Sung Il Choi, Soon Kil Kim, Sungha Park et al. Prevalence of resistant hypertension and associated factors for blood pressure control status with optimal medical therapy using Korean ambulatory blood pressure monitoring registry data. *Clin. Hypertens*. 2016. 22. 8.
4. Chun-Song Hu, Tengiz Tkebuchava, Qing-Hua Wu, Da-Yi Hu. C-type Hypertension: An Ignored New Killer? [www.cardiologyplus.org](http://www.cardiologyplus.org). DOI: 10.4103/2470-7511.248465.
5. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens*. 2015. 28(11). 1295-302. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv047>
6. Dalmazo A.L., Fetter C., Goldmeier S., Irigoyen M.C., Pellanda L.C., Barbosa E.C.D., Moreira T.R., Osório D.R.D. Stress and Food Consumption Relationship in Hypertensive Patients. *Arq. Bras. Cardiol*. 2019 Sep 2. 113(3). 374-380. doi: 10.5935/abc.20190175. PMID: 31482989; PMCID: PMC6882396.
7. de Boer I.H., Heerspink H.J.L., Hurst C., Khunti K., Liew A., Michos E.D. et al. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *Kidney Int*. 2020 Oct. 98(4). 839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024.
8. Delaney J.A., Oddson B.E., Kramer H., Shea S., Psaty B.M., McClelland R.L. Baseline depressive symptoms are not associated with clinically important levels of incident hypertension during two years of follow-up: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010. 55(2). 408-14. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139824>
9. Dumas M., Imprialos K.P., Kallistratos M.S., Manolis A.J. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000Res*. 2020 Mar 9. 9. F1000 Faculty Rev-169. doi: 10.12688/f1000research.21669.1. PMID: 32201574; PMCID: PMC7065661.
10. Esler M., Jennings G., Lambert G., Meredith I., Horne M., Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol. Rev*. 1990. 70. 963-985.
11. Franklin S.S., Thijs L., Hansen T.W., Li Y., Boggia J., Kikuya M. et al. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Data-base on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*. 2012. 59. 564-571.
12. Fredrikson M., Matthews K.A. Cardiovascular responses to behavioral stress and hypertension: a meta-analytic review. *Ann. Behav. Med*. 1990. 12(1). 30-9. [https://doi.org/10.1207/s15324796abm1201\\_3](https://doi.org/10.1207/s15324796abm1201_3)
13. Freeman Z.S. Stress and hypertension — a critical review. *Med. J. Aust*. 1990 Nov 19. 153(10). 621-5. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126276.x. PMID: 2233437.
14. Graham I.M., Daly L.E., Refsum H.M., Robinson K., Brattström L.E., Ueland P.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997. 277(22). 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
15. Haddad C., Courand P.Y., Berge C., Harbaoui B., Lantelme P. Impact of cortisol on blood pressure and hypertension-mediated organ damage in hypertensive patients. *J. Hypertens*. 2021 Jul 1. 39(7). 1412-1420. doi: 10.1097/HJH.0000000000002801. PMID: 33534343.
16. Hassoun L., Herrmann-Lingen C., Hapke U., Neuhauser H., Scheidt-Nave C., Meyer T. Association between chronic stress and blood pressure: findings from the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008–2011. *Psychosom. Med*. 2015. 77(5). 575-82. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000183>
17. Huang Y., Huang W., Mai W., Cai X., An D., Liu Z. et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J. Hypertension*. 2017. 35(4). 677-88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001226>
18. Kaplan N.M. Stress, the sympathetic nervous system and hypertension. *J. Hum. Stress*. 1978. 4(3). 29-34. <https://doi.org/10.1080/0097840X.1978.9934993>
19. Leoo T., Lindgren A., Petersson J., von Arbin M. Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. 25(3). 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>
20. Liu M.Y., Li N., Li W.A., Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol. Res*. 2017. 39(6). 573-580. doi: <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1317904>
21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Sirenko Y., Wood D.A. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arte-

rial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013 Jul. 34(28). 2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.

22. Mancina G. White-coat hypertension: growing evidence in favour of its adverse prognostic significance. *J. Hypertens.* 2017. 35(4). 710-2. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001289>

23. Pan L, Xiaomei Xie, Dayue Liu et al. Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies. *Sleep and Breathing.* 2016. 20. 81. 345-353.

24. Redina O.E., Markel A.L. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Current Hypertension Reports.* 2018. 20. 66. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0870-2>

25. Redina O.E., Markel A.L. Stress, Genes, and Hypertension. Contribution of the ISIAH Rat Strain Study. *Curr. Hypertens Rep.* 2018 Jun 16. 20(8). 66. doi: 10.1007/s11906-018-0870-2. PMID: 29909475.

26. Saposnik G., Ray J.G., Sheridan P., McQueen M., Lonn E. Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke.* 2009. 40(4). 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>

27. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. *Cell Biochemistry and Bio-*

*physics.* 2010. 57(2-3). 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>

28. Sirenko Y., Rekovets O., Torbas O. Predictors of Resistance Hypertension and Achievement of Target Blood Pressure Levels in Patients with Resistant Hypertension. *IntechOpen.* 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88126>

29. Xu G., Liu X., Wu W., Zhang R., Yin Q. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular Diseases.* 2006. 23(2-3). 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>

30. Zhang W., Sun K., Chen J., Liao Y., Qin Q., Ma A., Wang D., Zhu Z., Wang Y., Hui R. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clinical Science.* 2009. 118(3). 187-194. <https://doi.org/10.1042/cs20090142>

31. Zhou F., Hou D., Wang Y., Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine.* 2020. 99(35). e21953. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021953>

Отримано/Received 11.07.2022

Рецензовано/Revised 24.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2022 ■

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, G.D. Radchenko

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

### Hypertension and stress:

#### C-type hypertension and resistance to antihypertensive drugs

**Abstract. Background.** Uncontrolled blood pressure, especially in the context of stress, is associated with a fourfold increase in the risk of developing cardiovascular events compared to patients with hypertension who have reached the target BP level. Stress-induced hypertension is an acute, transient and labile increase in blood pressure under the influence of psychosocial factors. It can occur both in people with normal blood pressure and in those who suffer from hypertension. The most well-known variants of such hypertension are white coat hypertension and hypertension at the workplace. Aim: to evaluate the mechanisms of the influence of stress on the development of hypertension, types of hypertension and resistance. **Materials and methods.** To date, there are two types of hypertension: H-type, defined as hypertension associated with an increase in the level of homocysteine, and C-type hypertension in which an increased level of blood cortisol (a new type of stress) is determined, which can be caused by an unhealthy lifestyle. This type of hypertension is most often found at a young age, and contributes to the development of early acute myocardial infarctions, strokes, acute or chronic heart failure, and sudden cardiac death. At the Department of Secondary and Pulmonary Hypertensions of the State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", blood cortisol levels were determined in 1146 patients with resistant hypertension. **Results.** C-type hypertension is a result of many factors that are associated with an unhealthy lifestyle and includes obesity, obstructive sleep apnea syndrome, excessive salt intake,

and smoking. C-type hypertension is diagnosed based on the patient's life history, lifestyle, and cortisol levels in blood, saliva, urine, and hair. A multi-vector approach is necessary for the treatment and prevention of C-type hypertension: influence on lifestyle from childhood and youth, development of strategies for healthy nutrition, physical education, which will ultimately lead to a reduction in the risks of cardiovascular morbidity and mortality. Among patients with resistant hypertension in whom it was not possible to achieve the target level of blood pressure, a higher level of blood cortisol was found — C-type hypertension ( $155.0 \pm 44.0$  ng/l versus  $35.9 \pm 20.8$  ng/l,  $p = 0.026$ ) compared to those who managed to reach the target blood pressure level. **Conclusion.** Patients with resistant hypertension who did not reach the target level of blood pressure had C-type hypertension. Hypertension is a pathological condition with various mechanisms of occurrence. An increase in blood pressure occurs with the participation of the central and peripheral nervous system at different levels. Activation of the sympathoadrenal system under the influence of emotional stress leads to an increase in blood pressure. The degree and duration of stressor activation of the sympathoadrenal system, which, in turn, depends on many other factors (environmental conditions, genetic and constitutional predisposition, individual characteristics of the mental reaction, the presence of concomitant diseases or metabolic disorders), are associated with the development of hypertension.

**Keywords:** sympathoadrenal system; stress; hypertension; resistant hypertension; C-type hypertension



Мищенко Л.А., Соколова Л.К.

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

## Особливості перебігу та лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету і хронічної хвороби нирок у стресових умовах воєнного часу

**Резюме.** Практично 35 % населення України мають підвищений артеріальний тиск (АТ), який часто поєднується з іншими класичними факторами серцево-судинного ризику, що зумовлює високу частоту ускладнень з боку мозку, серця та нирок. Перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) залежить від багатьох зовнішніх і внутрішніх причин, значно погіршуючись за наявності коморбідної патології. Незаперечним є негативний вплив подій військового часу на перебіг таких поширених неінфекційних хронічних захворювань, як АГ і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Така коморбідність і в мирний час чинить вкрай негативний вплив на прогноз пацієнтів, збільшуючи смертність серед осіб з АГ і ЦД 2-го типу в 4–7 разів порівняно з особами, які цих захворювань не мають. В основі синергічного погіршення прогнозу пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу лежить спільність патогенетичних рис цих, здавалося б, не споріднених захворювань. Важливо зазначити, що в сучасних настановах стрес розглядається як модифікатор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Це означає, що у разі сумнівів щодо визначення категорії ризику ССЗ наявність стресорних факторів може перекваліфікувати особу в категорію більш високого ризику. Варто пам'ятати, що стратифікація ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД має певні особливості — для них не застосовується шкала SCORE2. Для оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД враховується тривалість захворювання, наявність факторів ризику та ураження органів-мішеней, а також, як і в загальній популяції, наявність атеросклеротичних ССЗ. Депресія та тривога асоційовані зі зростанням ризику виникнення інфаркту міокарда, стенокардії й випадків серцево-судинної смерті. Неefективний контроль глікемії та АТ є провідним чинником прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). За умов відсутності контролю цих двох факторів прогресування ХХН до термінальної стадії відбувається досить швидко. Досягнення та утримання цільового АТ є необхідною умовою покращення прогнозу пацієнтів з АГ, а в поєднанні з ЦД 2-го типу це набуває ще більшої актуальності. Загальні підходи до терапії АГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу суттєво не відрізняються з погляду кардіологічних та ендокринологічних товариств. В європейських настановах критерієм зниження АТ в межах 120–130/70–80 мм рт.ст. є вік до 70 років, тоді як в американських — ступінь ризику ССЗ: такого рівня АТ рекомендовано прагнути, якщо ризик високий і дуже високий. Щодо старту лікування, європейські настанови рекомендують комбіновану терапію, американські пропонують починати з монотерапії, якщо АТ знаходиться в межах 130–150/80–90 мм рт.ст. Для контролю АТ можна застосовувати будь-які препарати першої лінії (інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидо-подібні/тіазидні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. БРА й іАПФ рекомендовані як препарати першої лінії в пацієнтів зі значною альбумінурією (відношення альбумін/креатинін у сечі > 300 мг/г креатиніну), оскільки вони дають змогу знизити ризик прогресування захворювання нирок. Застосування цих класів слід також розглянути при помірній альбумінурії (відношення альбумін/креатинін у сечі — 30–299 мг/г креатиніну). При виборі другого та третього засобу мають братися до уваги такі чинники, як набряки, ШКФ, наявність серцевої недостатності й аритмій.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; хвороба нирок; лікування

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш поширеним захворюванням системи кровообігу, а також одним з найголовніших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Практично 35 % населення України мають підвищений артеріальний тиск (АТ), який часто поєднується з іншими класичними факторами серцево-судинного (СС) ризику, що зумовлює високу частоту ускладнень з боку мозку, серця та нирок. Перебіг АГ залежить від багатьох зовнішніх і внутрішніх причин, значно погіршуючись за наявності коморбідної патології. Незаперечним є негативний вплив подій військового часу на перебіг таких поширених неінфекційних хронічних захворювань, як АГ і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Така коморбідність і в мирний час чинить вкрай негативний вплив на прогноз пацієнтів, збільшуючи смертність серед осіб з АГ і ЦД 2-го типу в 4–7 разів порівняно з особами, які цих захворювань не мають. В основі синергічного погіршення прогнозу пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу лежить спільність патогенетичних рис цих, здавалося б, не споріднених захворювань. Однак обом захворюванням притаманні активація симпатоадреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) систем, затримка натрію і води нирками, активація оксидативного стресу, наявність ознак системного запалення низької градації, розвиток ендотеліальної дисфункції, збільшення судинної реактивності. В умовах інсулінорезистентності, яка є основою розвитку ЦД 2-го типу і водночас однією з характерних рис АГ, порушується синтез та біодоступність оксиду азоту, збільшується чутливість судин до вазопресорних агентів, зокрема до ангіотензину II, активність мітогенактивованої протеїнкінази, синтез ендотеліну-1, проліферація гладком'язових клітин, порушення авторегуляції судинного тонуусу.

Надзвичайно гостро проблема ведення пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу постала з початком війни в Україні. У перший місяць війни головною проблемою в масштабах усієї країни стала гостра нестача антигіпертензивних та цукрознижувальних препаратів, що виникла переважно внаслідок логістичних проблем. Саме в цей період у багатьох пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу значно погіршився контроль АТ та глікемії, які навіть за мирного часу в нашій країні були вкрай незадовільні [1]. Втрата контролю над такими факторами СС-ризiku, як АТ, глюкоза крові, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), з великою ймовірністю має як короткострокові, так і віддалені наслідки щодо розвитку СС-катастроф, а також ниркового ураження.

Упродовж місяця на підконтрольних Україні територіях вдалося повністю відновити адекватне забезпечення пацієнтів лікарськими засобами, зокрема антигіпертензивними та цукрознижувальними препаратами. Це однозначно сприяло покращенню лікування пацієнтів з хронічними неінфекційними захворюваннями, однак на перший план вийшов

негативний вплив стресу на перебіг АГ і ЦД 2-го типу.

Загалом в умовах воєнного конфлікту пацієнти із АГ і ЦД 2-го типу стикаються із цілою низкою проблем:

- кардинальна зміна способу життя та необхідність швидкої адаптації до нових умов;
- зміна звичок: зниження рівня фізичної активності, яка обмежена через часткове зменшення простору пересування та погіршення безпеки; відновлення паління та збільшення споживання алкоголю;
- обмежений доступ до харчування з ризиком гіпоглікемії і коливань рівня глюкози крові;
- монотонні будні та щоденні труднощі також можуть призвести до втрати здатності реально оцінювати рівень безпеки та стан свого здоров'я;
- негативний вплив стресу на контроль глікемії, АТ, ХС ЛПНЩ;
- несвоєчасна діагностика, яка збільшує ризик розвитку тяжких кардіальних, церебральних та ниркових ускладнень АГ і ЦД.

Безперечно, під час будь-яких катастроф і криз (у тому числі під час війни) для пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну (зокрема, із ЦД 2-го типу) завжди існують суттєві ризики. Вони можуть бути пов'язані як із гіперглікемією (труднощі з продовженням інсулінотерапії, стреси через різкі зміни життєвого середовища, споживання висококалорійної/високовуглеводної їжі), так і з гіпоглікемією (недотримання дієти та/або пропуски прийомів їжі, відсутність можливості контролю рівня глюкози крові, помилкове сприйняття симптомів гіпоглікемії як симптомів тривоги, страху та стресу під час воєнного стану). На все це треба обов'язково зважати й пояснювати пацієнтам, як вони можуть своєчасно диференціювати ці стани.

Важливо зазначити, що в сучасних настановах [16] стрес розглядається як модифікатор ризику ССЗ. Це означає, що у разі сумнівів щодо визначення категорії ризику ССЗ наявність стресорних факторів може перекваліфікувати особу в категорію більш високого ризику. Варто пам'ятати, що стратифікація ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД має певні особливості — для них не застосовується шкала SCORE2. Для оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД враховується тривалість захворювання, наявність факторів ризику та ураження органів-мішеней, а також, як і в загальній популяції, наявність атеросклеротичних ССЗ (табл. 1).

Гострий та хронічний стрес визнано чинником СС-ризiku за рахунок цілої низки патогенетичних зрушень, які він викликає. В умовах гострого стресу це активація симпатичної та зниження активності парасимпатичної нервової системи з транзиторним підвищенням АТ і частоти серцевих скорочень, транзиторна дисфункція ендотелію; підвищення коагуляційного потенціалу крові; гіперглікемія та гіперліпідемія [13]. В умовах дистресу на тлі дис-

**Таблиця 1. Визначення ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ЦД**

<b>Дуже високий ризик</b>	Пацієнти з ЦД та встановленим ССЗ <sup>1</sup> ; або з ураженням органів-мішеней <sup>2</sup> ; або три чи більше фактори СС-ризиків <sup>3</sup> ; або ранній початок ЦД 1-го типу з тривалістю > 20 років
<b>Високий ризик</b>	Пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без ураження органів-мішеней <sup>2</sup> плюс один додатковий фактор ризику <sup>3</sup>
<b>Помірний ризик</b>	Молоді пацієнти (з ЦД 1-го типу < 35 років, з ЦД 2-го типу < 50 років) з тривалістю ЦД < 10 років без додаткових факторів ризику <sup>3</sup>

**Примітки:** <sup>1</sup> — ІХС, інсульт/ТІА, атеросклероз БЦА (бляшка > 50 %), ЗАНК; <sup>2</sup> — протеїнурія; ураження нирок, якщо ШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; гіпертрофія ЛШ; ретинопатія; <sup>3</sup> — вік; куріння; АГ; дисліпідемія; ожиріння.

балансу автономної нервової системи акценти зміщуються в бік активації гіпофізарно-тиреоїдно-надниркової осі з надлишковою продукцією кортизолу. Наслідком цього є стабільне підвищення АТ, поглиблення порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, що зумовлює подальше потенціювання атеросклеротичного процесу [2]. У проспективному дослідженні MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) тривалістю в середньому 6,5 року було продемонстровано, що більш високі рівні екскреції із сечею стресових гормонів (адреналін, нор-адреналін, допамін, кортизол) асоційовані з підвищеним ризиком розвитку АГ, натомість лише рівень кортизолу в сечі був предиктором розвитку ССЗ [10].

В умовах дистресу спостерігається значне, у 2–3 рази, зростання ризику ССЗ та ще більш потужне, у 4–9 разів, підвищення ризику розвитку ЦД 2-го типу, а за наявності цих захворювань відбувається дестабілізація їх перебігу. Наочною ілюстрацією впливу стресу військових дій на рівень глікемії є результати дослідження ізраїльських науковців. Продемонстровано, що в осіб, які мешкають в 7-кілометровій зоні сектора Газа, рівень глюкози крові достовірно вищий, ніж у населення більш віддалених від цього району територій. Автори роботи пов'язують це зі стресом, що зумовлений більшою частотою ракетних ударів та меншим проміжком часу, необхідного мешканцям цієї зони, щоб дістатися укриття. Також встановлено, що довша тривалість військових операцій, незалежно від місця проживання, справляє негативний вплив на рівень глюкози крові. При цьому чим довша тривалість операції та більша інтенсивність ударів, тим більш високий рівень глікемії реєструється у населення регіону. Також встановлено, що саме пацієнти з діабетом є більш уразливими щодо підвищення рівня глікемії [7].

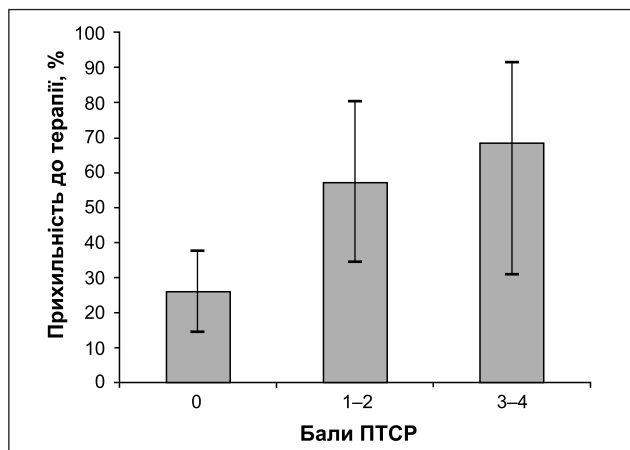
Обговорюючи вплив дистресу в умовах військового стану на перебіг та прогноз пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу, неможливо ігнорувати питання вчасної діагностики та лікування тривожних і депресивних розладів. Серед пацієнтів з резистентною АГ, значну частку яких становлять пацієнти з ЦД 2-го типу та хронічною хворобою нирок (ХХН), клінічно значущі симптоми депресії були діагностовані у 21 %, а тривоги — у 17 % [11]. Крім того, більш старший вік та жіноча стать є факторами ризику розвитку депре-

сії та посттравматичного стресового розладу, які є незалежними чинниками ССЗ [15]. Депресія та тривога асоційовані зі зростанням ризику виникнення інфаркту міокарда, стенокардії й випадків серцево-судинної смерті. Так, у пацієнтів, які не мали в анамнезі атеросклеротичних ССЗ, наявність депресії підвищує частоту розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у 1,3–1,5 раза, а тривога асоціюється з підвищенням ризику розвитку ІХС на 26–41 % та інших ССЗ — на 52 % [6]. При цьому не тільки патофізіологічні механізми прогресування атеросклерозу (підвищення активності САС і РААС, дисфункція ендотелію з активацією запалення низької градації, окиснювального стресу та посилення агрегації тромбоцитів), а й поведінкові особливості (зниження прихильності до лікування або повна відмова від нього) сприяють зростанню ризику ССЗ. До того ж посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) також є потенційним чинником розвитку АГ, ЦД та ССЗ. Ретроспективний аналіз даних 3846 військовослужбовців США, які набули травматичного досвіду в Афганістані та Іраку, продемонстрував поширеність у цій когорті ПТСР на рівні 42 %, АГ — 14,3 %. За результатами аналізу було встановлено, що тривалий ПТСР та тяжкість травми були незалежними предикторами розвитку АГ [8].

Крім того, у дослідженні в пацієнтів з неконтрольованою АГ ПТСР було визначено як фактор ризику неприхильності до лікування [3]. При цьому встановлено чіткий лінійний зв'язок між тяжкістю ПТСР та ступенем неприхильності до антигіпертензивної терапії (рис. 1).

Саме тому первинна діагностика депресивних, тривожних, посттравматичних стресових розладів у загальній терапевтичній практиці є сьогодні вельми актуальною.

Неналежний глікемічний контроль, неефективний контроль АГ і показників ліпідного спектра крові та несвоечасна інтенсифікація лікування підвищують ризик мікро- та макросудинних ускладнень, який в жодному разі не можна недооцінювати. За даними реєстру Discover Global Registry, в українській когорті пацієнтів із ЦД 2-го типу реальна поширеність мікро- та макросудинних ускладнень є значущою. Зокрема, ХХН наявна майже в половині пацієнтів з ЦД 2-го типу (47,1 %), серцева недостатність (СН) — більше ніж у половині (62,3 %).



**Рисунок 1. Посттравматичний стресовий розлад і прихильність до антигіпертензивної терапії**

Неефективний контроль глікемії та АТ є провідним чинником прогресування хронічної хвороби нирок. За умови відсутності контролю цих двох факторів прогресування ХХН до термінальної стадії відбувається досить швидко. Пацієнти з ХХН потребують постійного дієтологічного та фармакологічного лікування (з урахуванням ризику інфекцій сечовивідних шляхів і статевих органів). В умовах воєнного конфлікту пацієнти часто втрачають можливість своєчасної діагностики захворювання та моніторингу функціонального стану нирок (рШКФ),

що підвищує ризик прогресування нефропатії, розвитку тяжких ускладнень і негативно впливає на час переходу до діалізу. Для надання пацієнтам ефективної комплексної допомоги ХХН має бути діагностована на ранніх стадіях, але обізнаність про цю хворобу та швидкість діагностики, на жаль, залишаються низькими. За даними масштабних зарубіжних досліджень, понад 70 % пацієнтів із ХХН 1–3-ї стадії не знають про своє захворювання, а ХХН 3-ї стадії залишається недостатньо діагностованою. При цьому на пізніх стадіях ХХН є мало можливостей відтермінувати її подальше прогресування й уникнути ускладнень.

Розуміння механізмів, які лежать в основі погіршення стану пацієнтів з АГ і ЦД в умовах дистресу, є ключем до вибору ефективної терапії, направленої на відновлення контролю АТ і глікемії та ефективне запобігання серцево-судинним та нирковим ускладненням.

Досягнення та утримання цільового АТ є необхідною умовою покращення прогнозу пацієнтів з АГ, а в поєднанні з ЦД 2-го типу це набуває ще більшої актуальності. Згідно з настановою Американської діабетичної асоціації (ADA) 2012 року, оновлений підхід до лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу передбачає чотири стовпи: контроль рівнів глюкози, артеріального тиску, ліпідів і використання препаратів, що знижують рівень глюкози, які, як було показано, мають переваги для серця та нирок (рис. 2) [14].



**Рисунок 2. Багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету**

Загальні підходи до терапії АГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу суттєво не відрізняються з погляду кардіологічних та ендокринологічних товариств. Різниця стосується скоріше європейських та американських критеріїв визначення нижчого цільового АТ та підходів до ініціації терапії. В європейських настановах критерієм зниження АТ у межах 120–130/70–80 мм рт.ст. є вік до 70 років, тоді як в американських — ступінь ризику ССЗ: такого рівня АТ рекомендовано прагнути, якщо ризик високий і дуже високий. Щодо старту лікування, європейські настанови рекомендують комбіновану терапію [17], американські пропонують починати з монотерапії, якщо АТ знаходиться в межах 130–150/80–90 мм рт.ст. [14].

Для контролю АТ можна застосовувати будь-які препарати першої лінії (інгібітори АПФ (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидоподібні/тіазидні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК)). БРА й іАПФ рекомендовані як препарати першої лінії в пацієнтів зі значною альбумінурією (відношення альбумін/креатинін у сечі > 300 мг/г креатиніну), оскільки вони дають змогу знизити ризик прогресування захворювання нирок. Застосування цих класів слід також розглянути при помірній альбумінурії (відношення альбумін/креатинін у сечі — 30–299 мг/г креатиніну). При виборі другого та третього засобу мають братися до уваги такі чинники, як набряки, ШКФ, наявність СН й аритмій. Якщо відсутні чинники, які можуть впливати на вибір препарату, можна спиратися на дані дослідження ACCOMPLISH, які стверджують, що комбінація іАПФ + дигідропіридиновий БКК має перевагу над комбінацією іАПФ + тіазидний діуретик у зменшенні ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД та без нього. У той же час у дослідженні ADVANCE отримано переконливі докази поліпшення прогнозу пацієнтів з ЦД 2-го типу під впливом комбінації іАПФ/тіазидоподібного діуретика (периндоприл/індапамід). Індапамід відносять до метаболічно нейтральних діуретиків, принаймні це стосується вуглеводного та ліпідного обміну. Існують застереження щодо застосування високих доз гідрохлортіазиду та хлорталідону, оскільки вони можуть сприяти зростанню рівня глюкози крові. Проте дози цих діуретиків, які використовуються сьогодні у складі фіксованих комбінацій, є безпечними з метаболічної точки зору.

Україн актуальним в умовах стресу є питання застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів у пацієнтів з ЦД 2-го типу. У сучасній концепції лікування АГ  $\beta$ -блокатори призначаються за наявності таких показань: перенесений інфаркт міокарда, стенокардія, СН, планування вагітності [17]. Вони також можуть бути патогенетичним вибором для лікування АГ за умов гіперсимпатикотонії, яка часто є супутником ЦД 2-го типу та підсилюється в умовах стресу. Більшість нарікань відноситься до неспецифічних  $\beta$ -адреноблокаторів, яким притаманні

несприятливі метаболічні наслідки, проте високо-селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори на кшталт бісопрололу або небівололу (має додаткові вазодилаторні властивості) не чинять впливу на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму, а  $\beta$ -блокатор із  $\alpha$ -блокуючими властивостями карведилол у дослідженні GEMINI продемонстрував здатність покращувати певні компоненти метаболічного синдрому, включаючи чутливість до інсуліну, в пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу.

Необхідність застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у пацієнтів з АГ і ЦД 2-го типу не підлягає сумніву, зважаючи на кількість препаратів для щоденного застосування. Усі рекомендації також наголошують, що у разі неефективності подвійної комбінації інтенсифікація лікування полягає у використанні потрібної фіксованої комбінації, як правило, у складі блокатора РААС/діуретика/БКК. Якщо ж така комбінація в максимальній переносимій дозі виявиться неефективною, буде йтися про резистентність до антигіпертензивної терапії [17].

Щодо тактики лікування пацієнтів із резистентною АГ, то дослідження PATHWAY-2 чітко продемонструвало перевагу спіронолактону над бісопрололом і доксазозином як четвертим препаратом для лікування. Варто зазначити, що 14 % учасників цього дослідження мали ЦД 2-го типу. У групі пацієнтів з резистентною АГ, обстежених у відділі АГ та коморбідної патології, частка пацієнтів з ЦД 2-го типу становила 24,4 %. Одним із потужних факторів формування резистентної АГ є прогресування ниркового ураження, тому відсоток резистентної АГ серед пацієнтів з ЦД напряму залежить від наявності та ступеня ХХН. Оскільки рандомізовані контрольовані дослідження щодо лікування резистентної АГ у пацієнтів із ЦД відсутні, після додавання спіронолактону вибір наступного кроку терапії ґрунтується виключно на експертній думці. П'ятим і далі препаратом може бути  $\beta$ -блокатор,  $\alpha$ -адреноблокатор і препарати центральної дії, серед яких перевага надається агоністу імідазолінових рецепторів 1-го типу моксонідину.

При виборі комбінацій для лікування АГ мають братися до уваги й особливі характеристики гіпертензії в пацієнтів із ЦД. Насамперед це стосується порушень добового ритму АТ за типом non-dipper (недостатнє зниження АТ вночі) та night-peaker (середній нічний АТ є вищим за денний). Порушення добового ритму АТ розглядаються як додаткові несприятливі прогностичні фактори розвитку СС-ускладнень. Вони часто зустрічаються у пацієнтів з ЦД 2-го типу, і ще частіше за наявності ХХН. Одним із суттєвих чинників недостатнього зниження АТ вночі та нічної гіпертензії є порушення сну, які часто супроводжують стресові розлади, а в умовах війни зумовлені нічними сигналами тривоги та необхідністю переміщення в укриття під час них. Порушення сну мають окреме, самостійне значення як для

розвитку тривожно-депресивних розладів, так і для посилення ризику ССЗ. Депривація сну тісно асоціюється з розвитком АГ, ІХС і ЦД, а підвищення активності САС разом зі змінами секреції мелатоніну розглядають як основні патофізіологічні механізми, що залучаються в прогресування ССЗ за умови недостатньої тривалості нічного сну. В основі порушень добового ритму АТ на тлі інсомнії та тяжких порушень сну лежать ті самі механізми, які супроводжують тривалий стрес: гіперактивація гіпоталамо-гітутарно-адреналової осі та гіперсекреція кортизолу. Крім того, певну роль може відігравати активація САС та імунзапальних процесів. Поодинокі клінічні дослідження продемонстрували покращення показників циркадного ритму АТ під впливом препаратів, які покращують якість сну. Так, небензодіазепіновий снодійний засіб золпідем сприяв конверсії добового ритму non-dipper в dipper, тобто зміні з недостатнього зниження АТ вночі на нормальний циркадний ритм [9]. Застосування інгібітору зворотного захвату серотоніну есциталопраму на додаток до антигіпертензивної терапії призвело до суттєвого покращення якості сну, зниження рівня тривоги та депресії та асоціювалося з більш значним зниженням офісного систолічного/діастолічного АТ порівняно з плацебо ( $-10,5/-8,1$  проти  $-3,4/-2,7$  мм рт.ст.;  $P < 0,001$ ) [12].

Проте порушення добового ритму АТ у пацієнтів з АГ, ЦД та ХХН можуть мати місце не тільки при інсомнії. Автономний дисбаланс та гіперактивація РААС створюють умови для стійкого підвищення АТ не лише в денний, а й у нічний період. Саме це зумовлює потребу в застосуванні препаратів із тривалим антигіпертензивним ефектом упродовж 24 годин при одноразовому прийомі, який є бажаним із погляду зменшення кількості таблеток на добу. Це принципово важливо для пацієнтів із ЦД, у яких поліфармація — рідше правило, ніж виняток, а використання фіксованих комбінацій із препаратами тривалої дії забезпечує контроль АТ удень та вночі, мінімізуючи загальну кількість таблеток на добу.

Цільовий рівень АТ у пацієнтів з ХХН дотепер залишається дискусійним питанням. В останній європейській настанові з профілактики ССЗ [16] рекомендовано зниження офісного САТ у межах 130–139 мм рт.ст., натомість в настанові KDIGO 2021 року з лікування АГ у пацієнтів з ХХН як мету зазначено САТ  $< 120$  мм рт.ст. за даними стандартизованого офісного вимірювання АТ [4]. Варто зазначити, що стандартизоване вимірювання проводиться в офісі лікаря, але за повної відсутності медичного персоналу. Тому результати таких вимірювань можуть бути нижчими, ніж звичайних офісних. Щодо особливостей антигіпертензивної терапії за наявності ХХН, вони стосуються обмежень, пов'язаних із призначенням препаратів, які здатні підвищувати сироватковий рівень калію, якщо є схильність до гіперкаліємії. До них відносяться блокатори РААС, але більшою мірою антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. Вибір діуретика

у пацієнтів з ХХН залежить від ШКФ. При ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> перевага надається петльовим діуретикам. Інші принципи антигіпертензивної терапії суттєво не відрізняються від лікування інших категорій пацієнтів з АГ, проте, як вже зазначалося, значна частина пацієнтів з ХХН має резистентний перебіг АГ і потребує індивідуалізованої багатокомпонентної терапії.

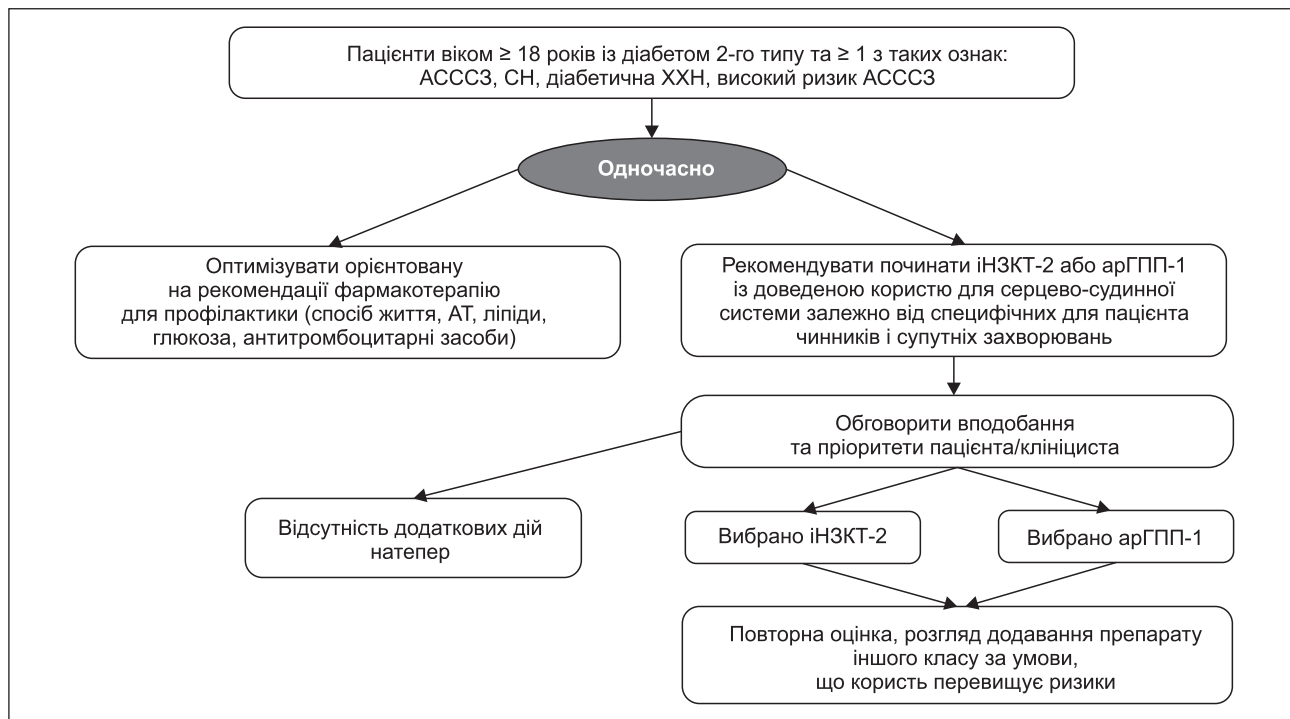
Окрім того, призначаючи антигіпертензивну терапію пацієнтам з ЦД, потрібно враховувати антигіпертензивний ефект інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2), який у середньому становить 3–5 мм рт.ст. Водночас варто зважати на те, що чим вищим є вихідний АТ, тим більшого його зниження можна очікувати при застосуванні препаратів. Як вже зазначалося, досягнення й утримання цільового рівня АТ поряд із адекватною статинотерапією та застосуванням цукрознижувальних препаратів з доведеним впливом на кардіоренальний прогноз (іНЗКТГ-2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1)) є запорукою зниження ризику розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень.

Останнім часом було отримано чимало нових доказів позитивного впливу вищезгаданих класів цукрознижувальних препаратів на прогноз пацієнтів з ЦД 2-го типу. Вплив іНЗКТГ-2 та арГПП-1 на жорсткості СС та ниркові кінцеві точки був продемонстрований у пацієнтів з ЦД 2-го типу високого та дуже високого СС-ризиком, з ХХН і СН. Саме тому у настанові ADA 2022 року для цих категорій пацієнтів було розроблено окремий алгоритм цукрознижувальної терапії (рис. 3) [14].

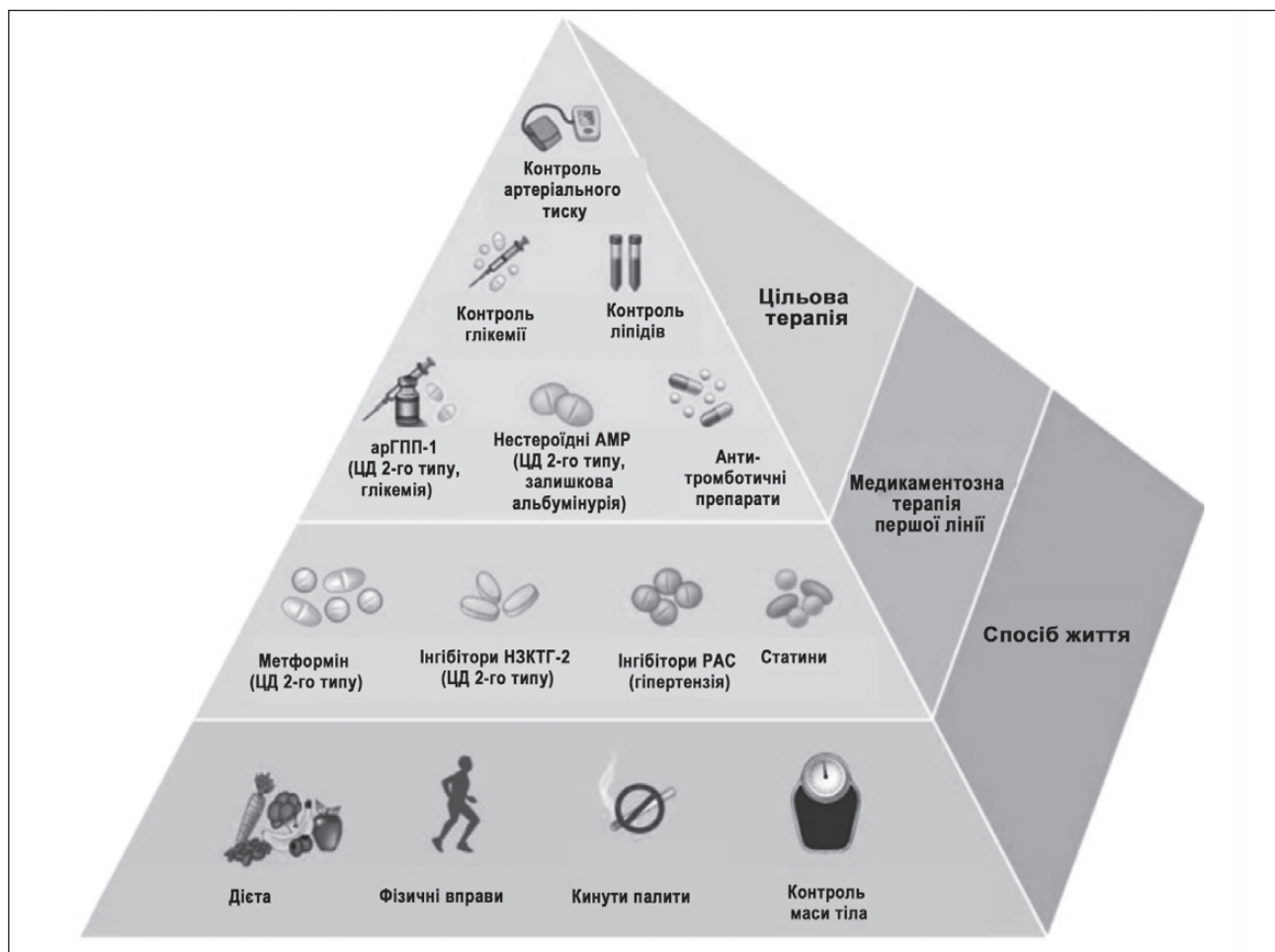
Застосування іНЗКТГ-2 рекомендується не лише для лікування СН зі зниженою фракцією викиду, на сьогодні їх застосування рекомендоване для лікування та профілактики інших типів СН, зважаючи на результати досліджень 2021 року. За рекомендаціями ADA 2022 року, поєднання препаратів з груп іНЗКТГ і арГПП-1 слід розглядати, щоб ще більше знизити ризик ускладнень ЦД 2-го типу.

Як вже зазначалося, приєднання ХХН є суттєвим негативним фактором прогнозу пацієнтів з АГ і ЦД. У 2022 році міжнародним товариством нефрологів KDIGO були розроблені та опубліковані Клінічні практичні рекомендації щодо лікування ЦД при ХХН [5]. Вони передбачають заходи, які можна наочно подати у вигляді піраміди, що складається з 3 ключових рівнів (рис. 4).

Принципи лікування включають заходи щодо модифікації способу життя, які лежать в основі терапії всіх хронічних неінфекційних захворювань. Вони передбачають медикаментозну терапію першої лінії, до якої відносяться метформін, іНЗКТГ-2, блокатори РААС і статини, а також додаткову терапію, направлену на досягнення цільових рівнів глікемії, АТ, ЛПНЩ, та застосування за показаннями антитромботичних препаратів, арГПП-1 і нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепто-



**Рисунок 3. Підхід до зниження кардіоренального ризику за допомогою терапії іНЗКТГ-2 або арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу**



**Рисунок 4. Принципи лікування пацієнтів з ЦД і ХХН**

рів (препарат фінеренон, який зараз в Україні поки що не зареєстрований).

Оновлені рекомендації ADA та KDIGO 2022 року, ґрунтуючись на результатах останніх досліджень, дозволили використання іНЗКТГ-2 з нефропротекторною метою у пацієнтів з ХХН 4-ї стадії, якщо ШКФ не нижче 30 мл/хв [14, 5]. Експерти припускають, що більше людей на прогресивних стадіях ХХН можуть безпечно використовувати іНЗКТГ-2 для сповільнення прогресування ХХН.

Підсумовуючи вищевикладене, варто акцентувати увагу на відновленні адекватної комплексної терапії пацієнтів з АГ, ЦД 2-го типу та ХХН в умовах стресу на тлі війни. Вчасне виявлення дестабілізації кардіометаболічних та ренальних захворювань, ефективний контроль факторів ризику, застосування прогнозомодифікуючих препаратів та діагностика і лікування ПТСР, тривожних і депресивних розладів сприятимуть покращенню прогнозу коморбідних пацієнтів з АГ, ЦД 2-го типу та ХХН.

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

## Список літератури

1. Дослідження STEPS: поширеність факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні у 2019 році. Копенгаген: Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2020. Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Коваленко В.Н., Лутай М.И., Митченко Е.И., Пархоменко А.Н., Сиренко Ю.Н. и др. Стресс и сердечно-сосудистые заболевания. *Здоров'я України*. 2015. № 8 (357). С. 38–39.
3. Burg M.M., Brandt C., Buta E., et al. Risk for Incident Hypertension Associated with PTSD in Military Veterans, and The Effect of PTSD Treatment. *Psychosom. Med.* 2017. 79(2). 181–188. doi: 10.1097/PSY.0000000000000376.
4. Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2021. 99. 559–569.
5. Eknayan G., Lameire N., et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease [Internet]. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL\\_Public-Review-draft\\_1Mar2022.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf).
6. Emdin C.A., Oduyayo A., Wong C.X., et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2016. 118. 511–519.
7. Hackett R.A., Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress — a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017. 13. 547–560. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.64>.
8. Howard J.T., Sosnov J.A., Janak J.C., et al. Associations of Initial Injury Severity and Posttraumatic Stress Disorder Diagnoses with Long-Term Hypertension Risk after Combat Injury. *Hypertension*. 2018. 71. 824–832. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496.
9. Huang Y., Mai W., Cai X., et al. The effect of zolpidem on sleep quality, stress status, and nondipping hypertension. *Sleep Med.* 2012. 13. 263–268.
10. Inoue K., Horwich T., Bhatnagar R., et al. Urinary Stress Hormones, Hypertension, and Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2021. 78. 1640–1647. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17618.
11. Lenski D., Kindermann I., Anxiety L., Depression, quality of life and stress in patients with resistant hypertension before and after catheter-based renal sympathetic denervation. *Eurointervention*. 2013. 9. 700–708.
12. Li Y., Yang Y., Li Q., et al. The impact of the improvement of insomnia on blood pressure in hypertensive patients. *J. Sleep Res.* 2017. 26. 105–114.
13. Rozansky A. Psychosocial risk factors and cardiovascular disease: epidemiology, screening, and treatment considerations. *Cardiovasc. Innov. Applications*. 2016. 1. 417–431.
14. Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022. 45(Suppl. 1). S1–S2.
15. Vaccarino V., Goldberg J., Rooks C., et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 62. 970–978.
16. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021. 00. 1–111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018. 39(33). 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Отримано/Received 15.07.2022

Рецензовано/Revised 27.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 09.08.2022 ■

L.A. Mishchenko, L.K. Sokolova

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

### Features of the course and treatment of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease in the stressful conditions of wartime

**Abstract.** Almost 35 % of Ukraine population has high blood pressure, which is often associated with other classic cardiovascular risk factors that leads to a high incidence of brain, heart and kidney complications. The course of hypertension depends on many external and internal causes, significantly worsening in the presence of comorbid pathology. The negative impact

of wartime events on the course of common non-infectious chronic diseases such as hypertension and type 2 diabetes is undeniable. Such comorbidity, even in peacetime, has an extremely negative impact on the prognosis of patients, increasing mortality among people with hypertension and type 2 diabetes by 4–7 times compared to those who do not have these diseases.



The synergistic worsening of the prognosis in hypertension and type 2 diabetes is based on the common pathogenetic features of these seemingly unrelated diseases. It is important to note that in current guidelines, stress is considered as a modifier of cardiovascular disease (CVD) risk. This means that in case of doubt regarding the definition of the CVD risk category, the presence of stressors can reclassify a patient into a person at higher risk. It is worth remembering that stratifying the CVD risk in patients with diabetes mellitus has certain features — the SCORE2 scale is not used for them. To assess the cardiovascular risk in patients with diabetes, the duration of the disease, the presence of risk factors and damage to target organs are taken into account, and also, as in the general population, the presence of atherosclerotic CVD. Depression and anxiety are associated with an increased risk of myocardial infarction, angina pectoris, and cardiovascular death. Ineffective control of blood glucose and blood pressure is a leading factor in the progression of chronic kidney disease. If these two factors are not controlled, the progression of chronic kidney disease to the terminal stage is quite rapid. Achieving and maintaining the target blood pressure is necessary to improve the prognosis of patients with hypertension, and in combination with type 2 diabetes, this becomes even more relevant. General approaches to hypertension therapy in patients with type 2 diabetes do not

differ significantly from the point of view of cardiology and endocrinology societies. In the European guidelines, the criterion for reducing blood pressure within the range of 120–130/70–80 mmHg is an age up to 70 years, while in the US guidelines, it is a degree of CVD risk: it is recommended to strive for this level of blood pressure if the risk is high and very high. Regarding the initiation of treatment, the European guidelines recommend combined therapy, the American guidelines suggest starting with monotherapy, if blood pressure is within 130–150/80–90 mmHg. Any first-line drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, thiazide-like/thiazide diuretics, and dihydropyridine calcium channel blockers) can be used to control blood pressure. Angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors are recommended as first-line drugs in patients with significant albuminuria (albumin/creatinine ratio in urine > 300 mg/g creatinine) because they allow reducing the risk of kidney disease progression. The use of these classes should also be considered in moderate albuminuria (albumin/creatinine ratio in urine — 30–299 mg/g creatinine). When choosing the second and third agent, factors such as edema, glomerular filtration rate, the presence of heart failure and arrhythmias should be considered. **Keywords:** hypertension; diabetes mellitus; kidney disease; treatment

**Дослідження TIME: частота  
серцево-судинних подій однакова  
при ранковому або вечірньому прийомі  
антигіпертензивних препаратів**

У довгоочікуваному дослідженні TIME пацієнти з артеріальною гіпертензією, які приймали антигіпертензивну терапію в ранковий або вечірній час, мали однакову частоту серцево-судинних подій протягом 5 років.

Дослідження TIME було подано на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2022 року, який відбувався в Барселоні, Іспанія. Його результати суперечать попереднім дослідженням, які засвідчували те, що вечірній прийом препаратів може мати перевагу над ранковим.

«Ключовий висновок цього дослідження полягає в тому, що прийом терапії ввечері абсолютно не відрізняється від прийому вранці щодо профілактики інфарктів, інсультів і судинної смертності», — підсумував провідний дослідник TIME Том Макдональд, професор клінічної фармакології та фармакоепідеміології в університеті Данді, Велика Британія.

Коефіцієнт ризику становив 0,95 для первинної кінцевої точки, сукупності госпіталізації з приводу нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або судинної смертності в популяції.

Подібні результати з коефіцієнтом ризику близько 1,0 спостерігалися для всіх вторинних наслідків у всіх підгрупах.

«Немає що коментувати — жодної різниці стосовно первинних наслідків або будь-яких із вторинних», — прокоментував Макдональд.

Дослідження TIME також показало, що вечірнє дозування не було шкідливим щодо значного зниження артеріального тиску або інших несприятливих ефектів. Макдональд пояснив, що прийом препарату на ніч може призвести до посилення нічної гіпотензії, яка може спричинити запаморочення і пресинкопе, якщо пацієнти прокидаються, щоб сходити у вбиральню вночі. «Але, попри все, запаморочень протягом дня було більше. Частота переломів і госпіталізації через переломи була однакова в двох групах», — повідомив дослідник.

«Наш головний висновок полягає в тому, що пацієнти можуть приймати препарати від артеріальної гіпертензії в будь-який зручний для них час — у будь-який зручний для них час, якщо вони їх приймають. Імовірно, найкраще взяти за звичай

приймати препарати в один і той же час кожного дня. Таким чином ви рідше будете забувати про прийом ліків, а час прийому не має значення», — сказав він.

*Нон-дипери.* Макдональд пояснив, що обґрунтування дослідження полягало в тому, що в деяких пацієнтів артеріальний тиск не знижується вночі (група «нон-дипери»), а нічний артеріальний тиск є найкращим передвісником поганих наслідків. Крім того, попередні дослідження показали, що вечірнє дозування антигіпертензивних препаратів знижує нічний артеріальний тиск ефективніше, ніж денне дозування.

«Ми та інші дослідники вважали, що, даючи ліки ввечері, ми отримуємо максимальний ефект препарату вночі, що може бути корисно в таких пацієнтів, — сказав він. — Ми провели це дослідження, тому що якби виявилось, що прийом таблеток увечері є корисним, це було б одним із найдешевших і найефективніших втручань, відомих людству. Це добра гіпотеза, і більшість людей сподівались, що такий підхід буде корисним, але насправді це не так».

Дослідження виявило деякі відмінності в профілі артеріального тиску між двома схемами дозування.

«Наші результати показують, що коли антигіпертензивні ліки приймають вранці, артеріальний тиск вищий вранці й нижчий увечері. При вечірньому дозуванні артеріальний тиск нижчий вранці й вищий увечері. Це не велика різниця — близько 1–2 мм рт.ст., і це не показало ніякої значимої різниці в наслідках», — сказав Макдональд.

«В ідеалі нам потрібні ліки, які ефективно знижують артеріальний тиск протягом усього 24-годинного періоду доби. Ось на чому треба зосередити увагу», — додав він.

У дослідженні TIME рандомізовано 21 104 пацієнти з артеріальною гіпертензією, які приймали антигіпертензивні препарати вранці або ввечері. Вихідні дані показують, що середній вік учасників становив 65 років, 14 % мали цукровий діабет, 4 % були курцями, 13 % мали серцево-судинні захворювання в анамнезі, а середній артеріальний тиск на початку дослідження становив 135/79 мм рт.ст.

TIME було прагматичним дослідженням, у якому учасники були набрані з первинної і вторинної ланки медичної допомоги шляхом реєстрації в Інтернеті, інформація про госпіталізації та смерті була отримана від учасників електронною поштою і через зв'язок записів із національними базами даних, а додаткова інформація була

зібрана від сімейних лікарів і лікарень і незалежно оцінена.

Середня тривалість спостереження становила 5,2 року, але за деякими пацієнтами спостереження тривало понад 9 років.

Первинна кінцева точка спостерігалася у 362 (3,4 %) учасників у групі прийому вечірньої дози (0,69 події на 100 пацієнто-років) і 390 (3,7 %) — у групі ранкової дози (0,72 події на 100 пацієнто-років), що дало некоригований коефіцієнт ризику 0,95 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,83–1,10;  $P = 0,53$ ).

Що рекомендувати в клінічній практиці?

Незалежні науковці мали неоднозначні міркування щодо того, як результати TIME слід застосувати в клінічній практиці.

При обговоренні дослідження TIME на сесії ESC Plan Туїз, університет Глазго, Велика Британія, сказала, що в дослідженні було поставлене «дуже доречне» запитання, а дані «безумовно, є провокаційними». Вона процитувала кілька попередніх досліджень, які свідчать про те, що вечірнє дозування покращує нічний артеріальний тиск і зменшує серцево-судинні події. «Виявлення відсутності різниці в частоті подій у дослідженні TIME дуже інтригує».

Вона зазначила, що інші дослідження показали переваги нічного дозування в певних групах пацієнтів, таких як пацієнти з нічним апное-гіпноє, нон-дипери і пацієнти з нічною гіпертензією.

«З огляду на всі ці попередні дані ми повинні запитати, чому дослідження TIME дало такі несподівані результати», — сказала вона.

Макдональд відповів, що дослідження було абсолютно нейтральним. «Це результат, і я вважаю, що він остаточний. Я абсолютно впевнений, що ми провели дослідження якісно. Усі події були оцінені. Прихильність була досить доброю — 60 %. Я не можу повірити, що в наших даних є щось таке, що робить результати недійсними, — сказав він. — Якщо ми хочемо розглянути конкретні групи пацієнтів, ми повинні провести більші дослідження в цих конкретних групах, але для загальної популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією ми не виявили жодної різниці в дозуванні вранці та ввечері».

Результати TIME прямо суперечать попередньому резонансному дослідженню — Nuggia Chronotherapy Trial [1] у 2020 році, яке виявило великий протективний ефект вечірнього прийому щодо серцево-судинних подій і привернуло значну увагу ЗМІ. Але згодом це дослідження викликало критику й низку питань [2, 3].

У систематичному огляді Міжнародного товариства гіпертензії (ISH) [3] на початку цього місяця зроблено висновок, що попередні випробування дозування антигіпертензивних засобів перед сном мали «значні недоліки».

В огляді зазначається, що три триваючі проспективні рандомізовані дослідження нададуть високоякісні дані про ефективність і безпеку вечірнього прийому або перед сном порівняно з ранковим дозуванням.

«Поки ця інформація не надана, у клінічній практиці не слід регулярно рекомендувати прийом антигіпертензивних препаратів на ніч. Повний 24-годинний контроль АТ повинен бути спрямований на використання легкодоступних антигіпертензивних препаратів тривалої дії у вигляді монотерапії або комбінацій, що приймаються за одну ранкову дозу», — підсумовується в ньому.

Нові результати TIME провідний автор огляду ISH Джордж Стергіу, доктор медичних наук, прокоментував на Medscape Cardiology: «Переваги прийому препарату на ніч не були підтвержені, як ми й очікували. Тому я вважаю, що такий підхід не слід регулярно рекомендувати в клінічній практиці».

Хоча дослідження TIME не показало жодної шкоди від дозування на ніч, Стергіу додав: «Я не надто задоволений їх висновком, що пацієнти повинні робити те, що вони хочуть. У переважній більшості проведених досліджень, які ми використовуємо для лікування артеріальної гіпертензії, усі препарати призначались вранці».

Один з коментаторів, який критикував випробування Nuggia, Сверре Е. К'єлдсен, доктор медичних наук, Університет Осло, Норвегія, сказав, що випробування TIME є важливим дослідженням, набагато надійнішим, ніж дослідження Nuggia, і результати були такими, як і очікувалося.

«З наукової точки зору пацієнти мають вибір щодо часу прийому ліків, але ми наполегливо рекомендуємо приймати ліки від артеріального тиску вранці. Доведено, що прихильність гірша у випадку прийому ліків перед сном. Однак лікарі все одно можуть розглянути можливість прийому препаратів перед сном у пацієнтів, у яких було доведено високий нічний артеріальний тиск», — додав К'єлдсен.

Провідний науковець у дослідженні Nuggia Рамон Герміда, доктор медичних наук, Університет Віго, Іспанія, розповів Medscape Cardiology, що він і його співавтори притримуються своїх результатів.

«Розробка й проведення дослідження TIME не відповідає вимогам якості, зазначеним у рекомендаціях Міжнародного товариства хронобіології щодо проведення випробувань хронотерапії гіпертонії, а результати не відповідають повідомленим результатам багатьох клінічних випробувань щодо впливу лікування артеріальної гіпертензії на контроль артеріального тиску й регуляцію циркадного ритму, функцію нирок і серцеву патологію», — повідомив Герміда.

Голова пресконференції ESC, присвяченої дослідженню TIME, Стін Делбі Крістенсен, доктор медичних наук, Орхуська університетська лікарня, Скейбі, Данія, сказав, що вважає дослідження «дуже добре проведеним».

Результати TIME, за його словами, «досить чіткі, незалежно від того, приймаєте ви антигіпертензивну терапію вранці чи ввечері, це не має значення для тяжких ускладнень і наслідків, яких ми боїмося в пацієнтів з гіпертонією».

«Я думаю, що це вирішує питання, яке ми маємо протягом тривалого часу, — прокоментував він Medscape Cardiology. — Незважаючи на те, що були певні зміни артеріального тиску, вимірюного ввечері чи вранці, це не має значення з точки зору клінічних подій. Це означає, що життя пацієнтів може бути трохи легшим, оскільки вони можуть вибирати, коли приймати ліки в найбільш зручний для них час».

«Я не знаю, чому попередні дослідження показали таку велику користь вечірнього прийому, — додав він. — Я б сказав, що дослідження TIME є більш остаточним результатом. Це дуже важливе дослідження».

Діпті Ітхапорія, доктор медичних наук Каліфорнійського університету в Ірвайні та колишній президент Американського коледжу кардіології, погодилася, що дослідження TIME було добре проведене.

«На підставі цих результатів я б не рекомендувала конкретний час, — сказала вона. — Це певне полегшення, оскільки буває важко завжди приймати ліки у встановлений час, і це дає пацієнтам більше гнучкості».

Вона запропонувала можливий альтернативний підхід для пацієнтів, які приймають більше ніж один препарат, — один вранці, а інший увечері: «Це може забезпечити краще цілодобове покриття».

Дослідження фінансувалося Британським фондом серця. Макдональд повідомив, що отримував фінансування дослідження від Novartis і гонорари за консультації від Novartis і AstraZeneca.

#### Джерела:

1. Hermida R.C., Crespo J.J., Dominguez-Sardiña M. et al., for the Hygia Project Investigators, Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. 48. P. 4565-4576.

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

3. Stergiou G., Brunström M., MacDonald T. et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2022. 40. 10. P. 1847-1858.

### Зниження рівня глікемії при цукровому діабеті 2-го типу – глікемічні наслідки

**Довідка.** Порівняльна ефективність цукрознижувальних препаратів при застосуванні з метформіном для підтримки цільового рівня глікованого гемоглобіну в осіб з діабетом 2-го типу невідома.

**Методи.** У цьому дослідженні за участю хворих із цукровим діабетом 2-го типу тривалістю менше за 10 років, які отримували метформін і мали рівень глікованого гемоглобіну від 6,8 до 8,5 %, ми порівнювали ефективність чотирьох цукрознижувальних препаратів, які зазвичай використовуються. Ми випадковим чином розподілили учасників для прийому інсуліну гларгін U-100 (далі — гларгін), сульфонілсечовини глімепіриду, агоніста глюкагоноподібного рецептора пептиду-1 ліраглутиду або інгібітору дипептидилпептидази 4 — ситагліптину. Первинним метаболічним результатом був рівень глікованого гемоглобіну, який вимірювався щоквартально, 7,0 % або вище, що було підтверджено згодом, а вторинним метаболічним результатом був підтверджений рівень глікованого гемоглобіну понад 7,5 %.

**Результати.** Загалом 5047 учасників (19,8 % темношкірих і 18,6 % іспанців або латиноамериканців), які отримували метформін для лікування цукрового діабету 2-го типу, спостерігалися в середньому протягом 5 років. Кумулятивний рівень глікованого гемоглобіну 7,0 % або вище (первинний метаболічний результат) значно відрізнявся між чотирма групами ( $P < 0,001$  для глобального тесту відмінностей між групами); показники для гларгіну (26,5 на 100 учаснико-років) і ліраглутиду (26,1) були подібними і нижчими, ніж для глімепіриду (30,4) і ситагліптину (38,1). Відмінності між групами щодо рівня глікованого гемоглобіну понад 7,5 % (вторинний результат) були аналогічними відмінностям первинного результату. Не було суттєвих відмінностей щодо первинного результату в підгрупах, визначених відповідно до статі, віку, раси чи етнічної групи; однак серед учасників із вищим вихідним рівнем глікованого гемоглобіну було виявлено навіть більшу користь від гларгіну, ліраглутиду й глімепіриду, ніж від ситагліптину. Тяжка гіпоглікемія спостерігалася рідко, але значно частіше при застосуванні глімепіриду (у 2,2 % учасників), ніж при застосуванні гларгіну (1,3 %), ліраглутиду (1,0 %) або ситагліптину (0,7 %). Учасники, які отримували ліраглутид, повідомили про більш часті шлунково-кишкові побічні ефекти й втратили більше ваги, ніж пацієнти в інших групах лікування.

**Висновки.** Усі чотири препарати при додаванні до метформіну знижували рівень глікованого гемоглобіну. Однак гларгін і ліраглутид були більш ефективними в досягненні й підтримці цільових рівнів глікованого гемоглобіну.

*Джерело: Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Glycemic Outcomes. The GRADE Study Research Group. N. Engl. J. Med. 2022. 387. 1063-1074.*

### **Зниження рівня глікемії при цукровому діабеті 2-го типу – мікросудинні й серцево-судинні наслідки**

**Довідка.** Немає даних щодо порівняльної ефективності загальноприйнятих цукрознижуючих препаратів, доданих до метформіну, щодо наслідків мікросудинних і серцево-судинних захворювань в осіб з діабетом 2-го типу.

**Методи.** Ми оцінили порівняльну ефективність чотирьох загальноприйнятих цукрознижуючих препаратів, доданих до метформіну, у досягненні й підтримці рівня глікованого гемоглобіну менше за 7,0 % в учасників з діабетом 2-го типу. Довільно призначеними методами лікування були інсулін гларгін U-100 (далі — гларгін), глімепірид, ліраглутид і ситагліптин. Попередньо визначені вторинні наслідки щодо мікросудинних і серцево-судинних захворювань включали артеріальну гіпертензію і дисліпідемію, підтвержене помірне або виражене підвищення альбумінурії або оцінену швидкість клубочкової фільтрації менше за 60 мл на хвилину на 1,73 м<sup>2</sup> площі поверхні тіла, діабетичну периферичну нейропатію, серцево-судинні події (великі несприятливі серцево-судинні події (ВНССП), госпіталізація через серцеву недостатність або сукупний результат будь-якої серцево-судинної події) і смерть. Коефіцієнти ризику подані з 95% довірчими межами, які не скориговані для багатьох порівнянь.

**Результати.** Протягом у середньому 5,0 року спостереження за 5047 учасниками не було суттєвих відмінностей між втручаннями щодо розвитку артеріальної гіпертензії чи дисліпідемії або щодо мікросудинних наслідків; середня загальна частота (тобто подій на 100 учасників-років) помірного підвищення рівня альбумінурії становила 2,6, вираженого підвищення — 1,1, порушення функції нирок — 2,9 і діабетичної периферичної нейропатії — 16,7. Групи лікування не відрізнялися щодо ВНССП (загальний показник 1,0), госпіталізації через серцеву недостатність (0,4), смерті від серцево-судинних причин (0,3) або всіх смертей (0,6). Існували невеликі відмінності щодо частоти будь-яких серцево-судинних захворювань: 1,9, 1,9, 1,4 і 2,0 у групах гларгіну, глімепіриду, ліраглутиду й ситагліптину відповідно. Коли одне лікування порівнювали з об'єднаними результатами інших трьох видів лікування, співвідношення ризиків будь-якого серцево-судинного захворювання становило 1,1 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,9–1,3) у групі гларгіну, 1,1 (95% ДІ 0,9–1,4) у групі глімепіриду, 0,7 (95% ДІ 0,6–0,9) у групі ліраглутиду і 1,2 (95% ДІ, 1,0–1,5) у групі ситагліптину.

**Висновки.** В учасників дослідження із цукровим діабетом 2-го типу частота мікросудинних

ускладнень і смерті суттєво не відрізнялася серед чотирьох груп лікування. Результати показали можливі відмінності між групами в частоті будь-яких серцево-судинних захворювань.

*Джерело: Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes — Microvascular and Cardiovascular Outcomes. The GRADE Study Research Group. N. Engl. J. Med. 2022. 387. 1075-1088.*

### **Дапагліфлозин при серцевій недостатності з помірно зниженою або збереженою фракцією викиду ЛШ**

**Довідка.** Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-2) знижують ризик госпіталізацій через серцеву недостатність (СН) і серцево-судинну смерть серед пацієнтів із хронічною СН і фракцією викиду лівого шлуночка 40 % або менше. Чи ефективні ці препарати в пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка > 40 %, залишається недостатньо дослідженим.

**Методи.** Ми випадковим чином розподілили 6263 пацієнтів із СН і фракцією викиду лівого шлуночка > 40 % для лікування дапагліфлозином (у дозі 10 мг один раз на день) або відповідним плацебо додатково до звичайної терапії. Первинним результатом було погіршення симптомів СН (це визначалось як термінова або незапланована госпіталізація з приводу СН) або серцево-судинна смерть, що оцінювали шляхом аналізу часу до події.

**Результати.** Протягом медіани 2,3 року первинний результат спостерігався в 512 із 3131 пацієнта (16,4 %) у групі дапагліфлозину і в 610 із 3132 пацієнтів (19,5 %) у групі плацебо (співвідношення ризиків 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,73 до 0,92; P < 0,001). Погіршення симптомів серцевої недостатності спостерігалось у 368 пацієнтів (11,8 %) у групі дапагліфлозину і 455 пацієнтів (14,5 %) у групі плацебо (співвідношення ризиків 0,79; 95% ДІ від 0,69 до 0,91); серцево-судинна смерть мала місце у 231 пацієнта (7,4 %) і 261 пацієнта (8,3 %) відповідно (коефіцієнт ризику 0,88; 95% ДІ від 0,74 до 1,05). Загальна кількість подій і навантаження на симптоми були нижчими в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо. Результати були подібними серед пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка 60 % або більше і пацієнтів із фракцією викиду лівого шлуночка менше за 60 %, а також результати були подібними в попередньо визначених підгрупах, включно з пацієнтами з діабетом або без нього. Частота побічних ефектів була подібною в обох групах.

**Висновки.** Дапагліфлозин знижував комбінований ризик погіршення симптомів СН або серцево-судинної смерті в пацієнтів із СН з помірно зниженою або збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

*Джерело: Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N. Engl. J. Med. 2022. 387. 1089-1098.*

### **Чи дійсно ацетамінофен безпечніший за нестероїдні протизапальні препарати при серцево-судинних захворюваннях?**

Нове дослідження ставить під сумнів припущення про те, що ацетамінофен (парацетамол) є безпечнішим за нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) для пацієнтів із виявленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або факторами ризику їх розвитку.

Аналіз виявив значну кореляцію між вживанням ацетамінофену й підвищенням систолічного артеріального тиску. Хоча щодо кровотечі або в пацієнтів із відомими захворюваннями нирок застосування ацетамінофену може бути безпечнішим, ніж НПЗП, проте «різниця може бути не такою великою, як раніше вважалося», розповів доктор медичних наук, кардіолог мережі охорони здоров'я Lehigh Valley міста Аллентаун, штат Пенсильванія, Рахул Гупта. «Рекомендується обережне використання ацетамінофену в довгостроковій перспективі, особливо пацієнтам із попередньою гіпертензією та серцевою недостатністю», — зазначив Гупта.

Дослідження було подано на наукових сесіях Американської асоціації кардіологів (АНА) у 2022 році в Сан-Дієго, Каліфорнія [3]. Ацетамінофен є одним з найбільш широко використовуваних безрецептурних медикаментів, оскільки вважається більш безпечним препаратом для тривалого використання, хоч при цьому йому не вистачає протизапальних ефектів НПЗП, як пояснив Гупта. Відомо, що НПЗП підвищують артеріальний тиск, але ефект ацетамінофену в цьому аспекті недостатньо вивчений. Науковець зазначив, що обсерваційні дослідження показали суперечливі результати щодо його впливу на артеріальний тиск. Для подальшого вивчення питання Гупта і його колеги провели метааналіз трьох досліджень, у яких порівнювали вплив ацетамінофену (3–4 г/день) на систолічний і діастолічний амбулаторний артеріальний тиск у пацієнтів із захворюваннями серця або гіпертонією проти плацебо. Разом дослідження включали 172 дорослих учасників (середній вік 60 років; 73 % чоловіків). Було виявлено, що пацієнти, які отримували ацетамінофен, мали значно вищий систолічний артеріальний тиск порівняно з тими, хто отримував плацебо (стандартна середня різниця (ССР) = 0,35; 95% ДІ 0,08–0,63; P = 0,01). Аналіз за підгрупами впливу препарату на пацієнтів з гіпертензією також показав значну зміну систолічного артеріального тиску (ССР = 0,38; 95% ДІ

0,05–0,71; P = 0,02). «Цікаво, що не було значної різниці у впливі на діастолічний артеріальний тиск», — прокоментував Гупта.

Тімоті С. Андерсон, доктор медичних наук, клінічний дослідник відділу загальної медицини Медичного центру Бет-Ізраїль-Діаконесс і доцент кафедри медицини Гарвардської медичної школи в Бостоні, штат Массачусетс, до якого звернулися по коментар, зазначив, що це «цікава і не дуже добре вивчена проблема». «Однак більшість досліджень включали використання дуже високих доз ацетамінофену (наприклад, шість-вісім таблеток по 500 мг на день), тому ми насправді не знаємо, чи можуть більш поширені схеми щоденного використання однієї-двох таблеток ацетамінофену час від часу зумовлювати такі ж проблеми, — повідомив Андерсон ресурсу Medscape Cardiology. — Ми також не маємо даних, які свідчать про прямий шкідливий вплив цих медикаментів щодо інсультів, інфарктів або інших наслідків високого кров'яного тиску. В ідеалі потрібне пряме випробування, яке б надало безпосереднє порівняння препаратів, подібних до ібупрофену, з препаратами, подібними до ацетамінофену».

*Джерело: American Heart Association (AHA) Hypertension Scientific Sessions 2022. Poster 033. Presented September 7, 2022.*

### **Кумулятивне навантаження артеріальною гіпертензією – кращий предиктор серцево-судинних подій?**

Нове дослідження показало, що кумулятивне навантаження систолічного артеріального тиску, яке можна розрахувати на основі серійних вимірювань артеріального тиску, може забезпечити кращий прогноз основних серцево-судинних подій порівняно з традиційними вимірюваннями артеріального тиску. «Наші результати свідчать про те, що кумулятивне навантаження артеріального тиску є незалежним предиктором серцево-судинних подій і має використовуватися в майбутніх алгоритмах прогнозування», — підсумовують автори під керівництвом Нельсона Ванга, доктора медичних наук з Інституту глобальної охорони здоров'я Джорджа, м. Сідней, Австралія. Дослідження було опубліковано в журналі Американського коледжу кардіології 12 вересня. Дослідники пояснюють, що дослідження традиційно зосереджувалося на одномоментних вимірюваннях артеріального тиску з відповідним контролем, який визначався як ці ж вимірювання, проведені нижче від заздалегідь визначеного цільового порогу.

Проте цей підхід не визнає артеріальний тиск як безперервний показник, який коливається з часом, і також не визнає, що останнє зареєстроване вимірювання може не відображати попере-

дній контроль артеріального тиску. Зовсім не-давні дослідження визначили час, який пацієнт проводить з артеріальним тиском нижче від цільового (Time at Target — TITRE), як новий маркер серцево-судинного ризику, що не залежить від середнього артеріального тиску. Хоча TITRE має додаткову перевагу щодо тривалості контролю, даний показник не може охарактеризувати величину підвищення артеріального тиску, відзначають дослідники. Науковці вказують на те, що оптимальний показник у ролі фактора ризику серцево-судинних захворювань враховував би як величину, так і тривалість підвищеного артеріального тиску. Таким показником є кумулятивне навантаження артеріального тиску, яке визначається як площа під кривою (AUC), виражена в мм рт.ст. за одиницю часу. Єдине попереднє дослідження цього показника було невеликим і ретроспективним: розраховувалось кумулятивне навантаження артеріального тиску протягом короткого (24-годинного) періоду амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Отже, метою поточного дослідження було з'ясувати зв'язок між кумулятивним систолічним навантаженням артеріального тиску протягом більш тривалого періоду (24 місяці) та подальшими великими серцево-судинними подіями.

Для цього дослідники провели post hoc аналіз 9338 пацієнтів у дослідженні ADVANCE-ON. Кумулятивне навантаження систолічного артеріального тиску визначалося як AUC для значень систолічного артеріального тиску вище від 130 мм рт.ст., поділених на AUC для всіх вимірних значень систолічного артеріального тиску протягом 24-місячного періоду впливу. Протягом наступних у середньому 7,6 року спостереження відбулося 1469 серйозних серцево-судинних подій, 1615 смертей і 660 серцево-судинних смертей.

Результати показали, що кожне збільшення стандартного відхилення кумулятивного навантаження систолічного артеріального тиску було пов'язане зі збільшенням на 14 % серйозних серцево-судинних подій, на 13 % — смерті від усіх причин і на 21 % — серцево-судинної смерті. Кумулятивне навантаження систолічного артеріального тиску перевершило щодо прогнозування серцево-судинних подій і смерті середній систолічний артеріальний тиск, час артеріального тиску, нижчого за цільовий, і варіабельність систолічного артеріального тиску від візиту до візиту, а також дискримінувало й перекласифікувало ризик для більшої кількості пацієнтів точніше, ніж інші показники.

«Невеликі покращення в прогнозуванні ризику можуть мати значний вплив, якщо масштабувати його серед великих популяцій із високим ризиком. Крім того, кумулятивне навантаження систолічного тиску також може виявитися корисним для формування дизайну майбутніх клінічних досліджень», — повідомляють дослідники. Було також

відзначено, що, незважаючи на те, що в цьому дослідженні оцінювалося кумулятивне навантаження систолічного артеріального тиску лише протягом 24 місяців, лікарі повинні визнати важливість визначення цього показника протягом усього життя. «Цей підхід підкреслює важливість ранніх втручань зі зниження артеріального тиску з метою зменшення кумулятивного навантаження на систолічний артеріальний тиск, яке кожний індивідуум відчуває протягом свого життя», — підсумували науковці.

Дослідники припускають, що з огляду на такі результати кумулятивне систолічне навантаження артеріального тиску й варіабельність систолічного артеріального тиску від візиту до візиту «слід сукупно використовувати в майбутніх алгоритмах прогнозування серцево-судинного ризику».

### Додаткові питання

У коментарі Дональд Ллойд-Джонс, доктор медичних наук із Північно-Західної Файнберзької школи медицини, м. Чикаго, штат Іллінойс, вказує, що перед тим, як на регулярній основі запроваджувати ці нові заходи, необхідно вирішити кілька додаткових питань.

Науковець зазначає, що багато пацієнтів у поточному дослідженні вже мали серцево-судинні захворювання, і невідомо, чи була відповідною користь серед тих, хто мав серцево-судинні захворювання, і тих, хто не мав. Крім того, було б бажано мати довгострокові дані з використанням вимірювань артеріального тиску в реальних клінічних умовах, а також інформацію про те, чи створюють ці нові показники додаткову цінність існуючим рівнянням прогнозування ризику.

«Звичайно, наступні рекомендації мають переглянути всі типи вимірювань артеріального тиску та інші потенційні предиктори, щоб оптимізувати оцінку ризику й виявлення пацієнтів із найбільшою загальною користю від терапії, що знижує ризик», — коментує Ллойд-Джонс.

«Зрештою, клініцистам слід оцінювати якомога більше інформації про своїх пацієнтів задля з'ясування їхніх серцево-судинних ризиків, пов'язаних з артеріальним тиском, щоб визначити тих, у кого, ймовірно, є приховані або нові субклінічні ураження органів-мішеней, а також ідентифікувати тих, хто може мати особливу загальну користь від більш раннього або більш інтенсивного лікування, — підсумовує фахівець. — Ці можливості набагато доступніші [для нас] у випадку інтеграції даних, що дозволять візуалізувати довгострокові моделі артеріального тиску, і включення даних домашнього та амбулаторного моніторингу для моніторингу й контролю рівнів позаофісного артеріального тиску».

*Джерело: Wang N., Harris K., Hamet P. et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. J. Am. Coll. Cardiol. 2022. 80. 12. P. 1147-1155.*

**Дослідження SECURE продемонструвало кращу прихильність до терапії та кращі результати при застосуванні стратегії поліпілу у хворих після інфаркту міокарда**

Згідно з дослідженням SECURE, поданим на 53-му щорічному конгресі Європейського товариства кардіологів, що відбувався офлайн і онлайн із 26 по 29 серпня, застосування таблеток типу поліпіл (polypill), що містять аспірин, статин та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), привело до кращої їх прихильності до терапії і кращих результатів лікування, ніж звичайний підхід до подачі препаратів. «У 2007 році нам стало відомо, що пацієнти з ІМ не [завжди] приймають ті ліки, які вони повинні були приймати [відповідно до вказівок]», — зазначив провідний автор дослідження Валентин Фустер, доктор медичних наук, доктор філософії із системи охорони здоров'я Mount Sinai, м. Нью-Йорк, під час презентації своїх даних. «Відповідь? Давайте зробимо поліпіл [поліпігулку] <...> Це привело до дослідження FOCUS щодо прихильності до такої терапії [серед] 2000 осіб з ІМ у п'яти країнах, у якому було показано, що аспірин, симвастатин і раміприл, видані сукупно в поліпілах, були кращими з точки зору прихильності в пацієнтів, ніж таблетки, призначені у відмінний, звичайний спосіб». Згодом ретроспективне дослідження Aetna у Сполучених Штатах показало, що пацієнти з найкращою прихильністю також мали найкращі результати.

Останнім кроком у вивченні даного питання є проспективне дослідження SECURE, у якому 2499 пацієнтів, старших від 65 років, після ІМ були набрані зі 113 центрів у семи європейських країнах і рандомізовані щодо отримання поліпілів, що містять аспірин, аторвастатин і раміприл ( $n = 1258$ ), або звичайного способу подачі медикаментів ( $n = 1241$ ). Аспірин застосовувався в дозі 100 мг, а аторвастатин — 20 або 40 мг. Дозу раміприлу титрували з 2,5; 5 мг і, зрештою, до 10 мг. Усі пацієнти мали принаймні один з таких факторів ризику: документально підтверджений цукровий діабет, хронічна хвороба нирок від легкого до помірного ступеня, попередній ІМ, попередня коронарна реваскуляризація, попередній інсульт або вік  $\geq 75$  років.

Середній вік пацієнтів становив 76 років, 31 % — жінки, а понад 99 % мали білий колір шкіри. Близько 14 % були курцями, 78 % мали гіпертонію, 58 % мали гіперліпідемію, а трохи більше ніж 40 % мали діабет. Вихідні характеристики були добре збалансовані між двома досліджуваними групами. Первинною кінцевою точкою дослідження була смерть від серцево-судинних захворювань, ІМ, інсульт або

термінова реваскуляризація. Перевірка була ієрархічною — спочатку на неповноцінність, потім на перевагу — з використанням моделі «намір початкового лікування» (intention-to-treat). Ключовою вторинною кінцевою точкою була сукупність серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту.

Після середнього періоду спостереження протягом 3 років було встановлено, що прийом поліпілу не поступається звичайному лікуванню щодо первинного результату, причому події виникали в 9,5 % пацієнтів, які приймали поліпіл, і 12,7 % пацієнтів, які отримували препарати звичайним способом, із співвідношенням ризиків 0,76 (95% довірчий інтервал 0,60–0,96;  $P < 0,001$ ). Поліпіл також був кращим за результатом лікування,  $P = 0,02$ . Доктор Фустер зауважив, що дві групи відрізнялися на початку дослідження, і ця різниця з часом збільшувалася. «Потенційно результати можуть бути ще більш значущими за більш тривалого спостереження», — припустив дослідник. Окремими подіями, які головним чином спричинили суттєву різницю в комбінованій первинній кінцевій точці, були серцево-судинна смерть і нефатальний ІМ типу 1. Ці результати були узгодженими в 16 заздалегідь визначених підгрупах.

Поліпіл так само перевершував звичайне лікування щодо вторинного результату на рівні 8,2 % при стратегії поліпілу проти 11,7 % при звичайному лікуванні, із співвідношенням ризиків 0,70 (95% довірчий інтервал 0,54–0,90;  $P = 0,005$ ). Значний внесок у різницю між двома групами у цьому сукупному результаті зробили серцево-судинна смерть та ІМ типу 1.

Використовуючи шкалу Morisky щодо прихильності до лікування, дослідники продемонстрували найкращу прихильність у групі прийому поліпілу через 6 місяців (співвідношення шансів 1,46; 95% довірчий інтервал 1,22–1,74,  $P < 0,001$ ) і 24 місяці (співвідношення шансів 1,67; 95% довірчий інтервал 1,36–2,04;  $P < 0,001$ ). Цікаво, що артеріальний тиск і рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності були подібними в обох групах, як і частота побічних ефектів.

«Стратегія лікування, заснована на застосуванні поліпілу, що містить аспірин, аторвастатин і раміприл, привела до меншої кількості повторних серцево-судинних подій після ІМ, імовірно, завдяки покращенню прихильності, — підсумував доктор Фустер. — Використання стратегії поліпілу є безпечним, без відмінностей у побічних ефектах між групами. Використання серцево-судинного поліпілу як замісного підходу може стати невід'ємною частиною глобальної стратегії з удосконалення вторинної профілактики».

*Джерело: Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L. et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. N. Engl. J. Med. 2022. 387. 967-977. ■*



## Вимоги до оформлення статей

### Шановні автори!

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

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

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

#### 1. Рукопис

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

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

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

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

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

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

#### 2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.**

### 3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою програми Advego plagiatus, а також інших сервісів. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

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

### Матеріали для публікацій надсилати

на електронну адресу редакції:  
[medredactor@i.ua](mailto:medredactor@i.ua)

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

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

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





# ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,  
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



## ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ  
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55