

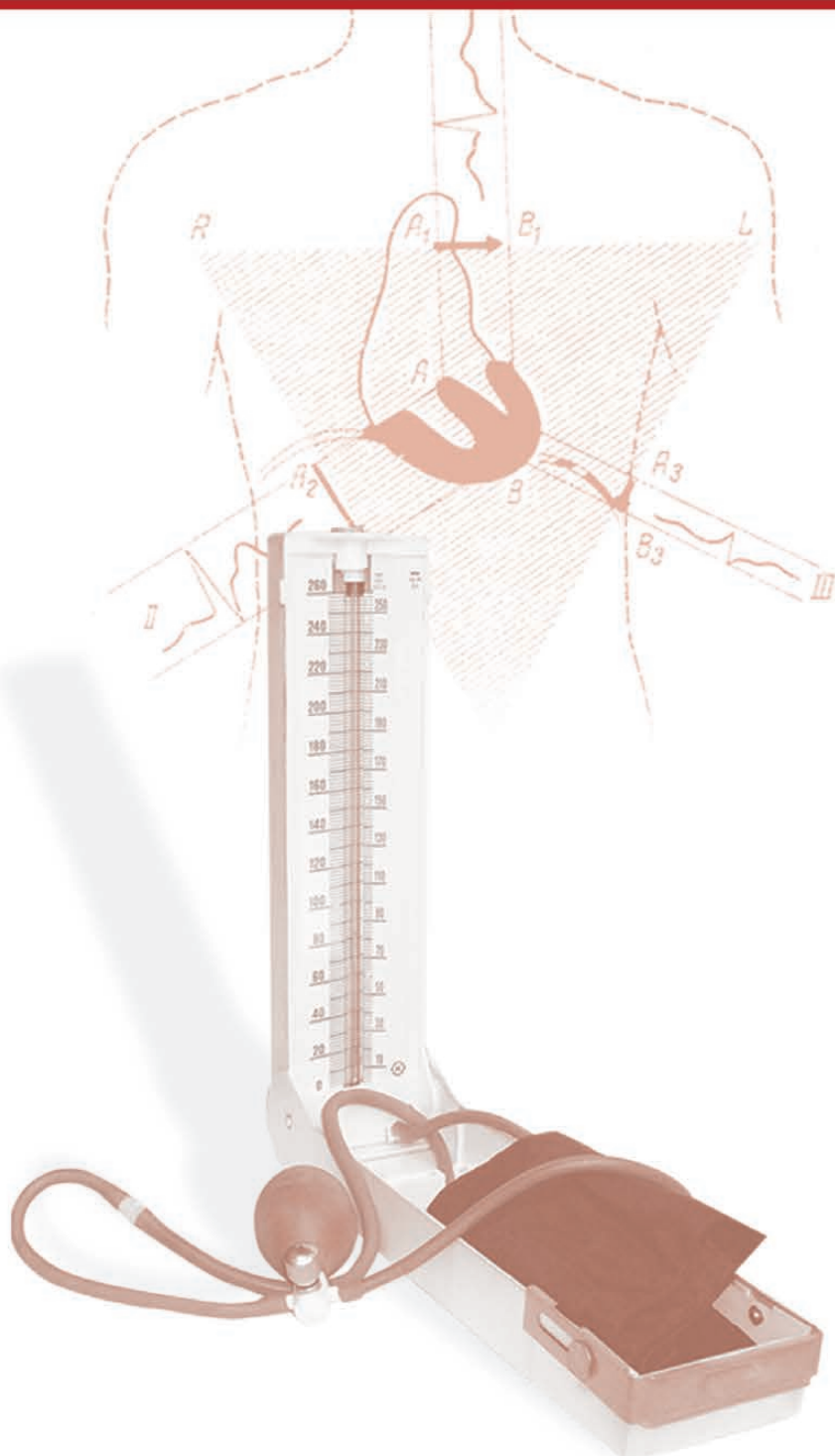
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ[®]

Том 16, № 1–2, 2023

2
1



ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com



Небілет®

небіволол



ПОКАЗАННЯ:

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



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

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НЕБІЛЕТ®¹

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

Показання. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. Лікування хронічної серцевої недостатності легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, хворих віком від 70 років. Лікування симптоматичної, хронічної ішемічної хвороби серця. **Протипоказання.** Печінкова недостатність, порушення функції печінки; гостра серцева недостатність, епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом, синдром слабкості синусового вузла; АВ-блокади II–III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.

Спосіб застосування та дози. Артеріальна гіпертензія: 1 таблетка (5 мг) на добу. Для пацієнтів віком понад 65 років рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу. Хронічна серцева недостатність.

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

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

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

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

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



Шановні читачі!



Минув понад рік цієї проклятої війни, яка розбила всі наші надії, забрала життя сотні тисяч, покалічила життя мільйонів наших громадян. Через рік ми маємо майже 8 мільйонів біженців за межами України, 6 мільйонів внутрішньо переміщених осіб. Зруйновано понад 150 тисяч будинків або квартир, пошкоджено або зруйновано кожен десяту лікарню. Ми навіть не знаємо кількість нашого населення на поточний момент. Крім того, ми пережили страшний період блекауту минулої осені та взимку. Незважаючи на всі пріоритети, відключення електрики були і в нашій установі. Я поділюся особистим досвідом: тільки я закінчив процедуру катетеризації правих відділів серця, як електропостачання зникло. Мені та моєму пацієнтові пощастило: на цьому етапі ми могли закінчити втручання без світла, а моєму колезі та його пацієнту не пощастило, вони в іншій операційній тільки почали, і процедуру стентування довелося відкласти. Не-

зважаючи на всі складнощі, система надання медичної допомоги функціонувала й продовжує працювати завдяки щоденній героїчній роботі всіх медичних працівників. Усім нам шана і хвала!

Незважаючи на труднощі в роботі медичних закладів, порушення логістики забезпечення медичних препаратів, зниження спонсорської підтримки, дефіцит коштів, ми вирішили повернутися до видання паперової (електронної також) версії нашого журналу. Про зміст не буду говорити нічого, ви зможете з ним ознайомитися, перегорнувши сторінку. Хочу всіх вас закликти до вдосконалення професійних навичок і знань, співробітництва з нашим журналом (статті, огляди, клінічні випадки, конструктивні зауваження) і побажати всім вам здоров'я, на снаги, тихих ночей і перш за все — Перемоги!

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІРЕНКО** ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

HYPERTENSION

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

Том 16, № 1–2, 2023

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 16, № 1–2, 2023

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. 9,07

Тираж 20 000 прим. Зам. 2023-аг-85–86.

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

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, Україна

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)

Маньковський Б.М. (Київ)

Міщенко Л.А. (Київ, Україна)

Середюк Н.М. (Івано-Франківськ)

Смирнова І.П. (Київ)

Топчій І.І. (Харків)

Целуйко В.Й. (Харків)

Nilsson P. (Нільсон П.)

(Мальме, Швеція)

Toub Sh. (Туб Ш.)

(Онтаріо, Канада)

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., 2023

Лібера

БІХЕЛС LIBERA
30 капсул

ЕКСТРАКТ ЛЕСПЕДЕЗИ ГОЛОВЧАСТОЇ

Покращує клубочкову фільтрацію

Блокує активність АПФ



Сприяє збільшенню
ниркової
фільтрації



Зменшує рівень
креатиніну і
сечовини



Збільшує
діурез

НЕ МІСТИТЬ ЕТАНОЛУ

Може використовуватись
у пацієнтів з діабетом⁴



По 1 капс.



3 рази на добу



Протягом 3 місяців

1. Wagner, Hildebert, and Gabriele Elbl. ACE-inhibitory procyanidins from Lespedeza capitata. Planta medica 58.03 (1992): 297-297.
2. Батюшин, М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. Вестник урологии 1 (2017).
3. Yarnell, Eric. Botanical medicines for the urinary tract. World journal of urology 20.5 (2002): 285-293.
4. Sharma, Bhesh Raj, et al. Anti-oxidant and anti-diabetic activities of Lespedeza cuneata water extract. Journal of Medicinal Plants Research 8.27 (2014): 935-941.

Висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів № 602-123-20-2/4764 від 16.12.2016 року на заміну № 1 до ТУ. Не є лікарським засобом. Призначено для розповсюдження на конференціях, симпозіумах та семінарах з медичної тематики.

Левана® IC

Інноваційний снодійний засіб



Проведене дослідження за більшістю показників суб'єктивної та об'єктивної оцінки статистично підтвердило швидку та виражену клінічну ефективність препарату Левана® IC в лікуванні інсомнії.

За даними полісомнографічного дослідження встановлено, що на тлі терапії препаратом Левана® IC простежувались:

- ✓ нормалізація процесу засинання,
- ✓ збільшення тривалості нічного сну,
- ✓ зменшення вмісту дрімотного стану,
- ✓ збільшення тривалості фази швидкого сну,
- ✓ відновлення циклічності сну та його ефективності,
- ✓ збільшення тривалості глибоких стадій фази повільнохвильового сну.

[Професор Міщенко Т.С., Забродіна Л.П. Відкрите рандомізоване дослідження ефективності та безпеки препарату Левана® IC у лікуванні інсомнії. 2021 р. м. Харків]



Левана® IC

Діюча речовина: левана. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** снодійні та седативні засоби. **Фармакологічні властивості.** Чинить виражену снодійну, анксиолітичну, помірну міорелаксантну та протисудомну дію; посилює ефект снодійних, наркотичних та нейролептичних препаратів, етилового спирту.

Показання. Розлади сну різної етіології у дорослих, зокрема аномальне та транзиторне безсоння.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Тяжка хронічна дихальна недостатність; синдром зупинки дихання уві сні (апноє); тяжка печінкова недостатність; спінальна і мозочкова атаксія; гостре отруєння алкоголем, снодійними, знеболювальними або психотропними засобами (антидепресанти, нейролептики, літії); тяжка форма міастенії; гострі напади глаукоми (вузькокутова глаукома). **Побічні реакції.** Виражених побічних реакцій при застосуванні препарату у рекомендованих терапевтичних дозах не виявлено. **Категорія відпуску:** за рецептом.

Виробник. ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна. Р.п. МОЗ України: № UA/11175/01/01, UA/11175/01/02, UA/11175/01/03. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату ви можете у ТДВ «ІНТЕРХІМ» за тел.: (048) 777 29 50. www.interchem.ua

ЗМІСТ

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Звернення головного редактора 1

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Коваль С.М., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю.,
Старченко Т.Г., Рєзнік Л.А., Литвинов В.С., Литвинова О.М.*
Порушення мікробіоти кишечника у хворих
на первинну артеріальну гіпертензію:
можливе значення в патогенезі захворювання..... 8

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л.
Прихильність до терапії у хворих високого серцево-
судинного ризику в Україні: пацієнт-орієнтовані причини
і можливості її поліпшення..... 14

*Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О.,
Кушнір С.М., Примак Г.Ф.*
Каротидний атеросклероз і Н-тип артеріальної
гіпертензії 63

Торбас О.О., Прогонов С.О.
Особливості перебігу артеріальної гіпертензії
у пацієнтів під час широкомасштабного вторгнення
в Україні..... 70

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Мавродій В.М.
Навіщо дбати про душевну рівновагу кардіологічних
пацієнтів? 30

Лазарев П.О.
На допомогу сімейному лікарю. Місце фіксованої
комбінації бета-блокатора з діуретиком у терапії
артеріальної гіпертензії 39

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Порівняння діуретиків: хлорталідон проти гідрохлортіазиду
для артеріальної гіпертензії і серцево-судинних подій..... 41

Статини можуть зменшити серцево-судинні захворювання
в людей з апное сну 41

Нове лікування може поліпшити насосну функцію серця
в пацієнтів із серцевою недостатністю 42

Кардіометаболічні зміни в ранньому віці кращі в дівчаток.
Дослідження метаболімії показало: гендерні відмінності
щодо атерогенних ліпідів з'являються в молодшому віці 42

Корисні звички сну пов'язані зі зниженням ризику
передчасної смерті в дорослих молодшого віку..... 43

Бемпедоева кислота знижує ризик великих серцево-судинних
подій у пацієнтів з непереносимістю статинів 44

Гарний сон може збільшити тривалість вашого життя..... 45

Запалення і холестерин як предиктори серцево-судинних
подій у пацієнтів, які приймають статини..... 45

Пароксизмальна форма фібриляції передсердь і ризик
деменції серед неоднорідної локальної популяції..... 46

Поширеність непереносимості статинів становить
приблизно 9 %..... 47

ОГЛЯД

*Waleed AlHabeeb, Sanaa Mrabeti,
Ahmed Adel Ibrahim Abdelsalam*
Терапевтичні властивості високоселективних β-блокаторів
з додатковими судинорозширювальними властивостями
або без них: акцент на бісопролол і небіволлол у хворих
на серцево-судинні захворювання 49

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

CLINICAL RESEARCHES

*S.M. Koval, O.V. Mysnychenko, M.Yu. Penkova,
T.G. Starchenko, L.A. Rieznik, O.V. Lytvynov, O.M. Lytvynova*
Disturbance of the gut microbiota
in patients with primary arterial hypertension:
possible significance in the pathogenesis of disease 8

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets
Adherence to therapy in patients with high cardiovascular
risk in Ukraine: patient-oriented causes
and options to improve it 14

*O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas,
S.M. Kushnir, G.F. Primak*
Carotid atherosclerosis and H-type
hypertension 63

O.O. Torbas, S.O. Progonov
Peculiarities of the course of hypertension
in patients during a large-scale invasion
in Ukraine 70

TO HELP CLINICIANS

V.M. Mavrodii
Why is it necessary to care about the mental balance
of cardiology patients? 30

P.O. Lazarev
To help the family doctor. The place
of a fixed combination of a beta-blocker
with a diuretic in the therapy of hypertension 39

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Diuretic comparison: chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide
for hypertension and cardiovascular events 41

Statins may reduce cardiovascular diseases in people
with sleep apnea 41

A new treatment may improve the heart pumping function
in patients with heart failure 42

Cardiometabolic changes at an early age are better in girls.
Metabolomic study shows that gender differences
in atherogenic lipids appear at a young age 42

Healthy sleep habits are associated with a reduced risk
of premature death in younger adults 43

Bempedoic acid reduces the risk of major cardiovascular
events in patients with statin intolerance 44

A good night sleep can increase your life expectancy 45

Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular
events in patients taking statins 45

Paroxysmal atrial fibrillation and the risk of dementia among
a heterogeneous local population 46

The prevalence of statin intolerance
is approximately 9 % 47

REVIEW

*Waleed AlHabeeb, Sanaa Mrabeti,
Ahmed Adel Ibrahim Abdelsalam*
Therapeutic properties of highly selective β-blockers
with or without additional vasodilator properties:
focus on bisoprolol and nebivolol in patients with
cardiovascular disease 49

Коваль С.М.¹, Мисниченко О.В.¹, Пенькова М.Ю.¹, Старченко Т.Г.¹, Рєзнік Л.А.¹, Литвинов В.С.², Литвинова О.М.³

¹ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Порушення мікробіоти кишечника у хворих на первинну артеріальну гіпертензію: можливе значення в патогенезі захворювання

Резюме. *Мета дослідження* — вивчити кількісні характеристики мікробіоти кишечника у хворих на первинну артеріальну гіпертензію (АГ) порівняно з практично здоровими особами. **Матеріали та методи.** *Обстежено 40 хворих на первинну АГ II стадії, 2–3-го ступеня з нормальною масою тіла. Контрольна група складалася із 20 практично здорових осіб. Обстеження включало стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Для визначення кількісного складу кишкової мікробіоти використовувалися: метод полімеразної ланцюгової реакції з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією результатів у режимі реального часу та тест-система «КОЛОНО-ФЛОР-16 (біоценоз)» («Альфалаб»). Статистичний аналіз результатів проводили стандартними методами за допомогою Microsoft Excel 17.0. Результати.* Встановлено суттєві порушення кількісних характеристик кишкової мікробіоти у хворих на первинну артеріальну гіпертензію порівняно з практично здоровими особами: достовірне зниження кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *Faecalibacterium prausnitzii*. **Висновок.** *Виявлений у хворих на первинну артеріальну гіпертензію дефіцит *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *Faecalibacterium prausnitzii* може свідчити про те, що порушення мікробіоти кишечника, безумовно, залучені в патогенез даного захворювання.* **Ключові слова:** *первинна артеріальна гіпертензія, мікробіота кишечника*

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань, масштаби якого сягають рівня пандемії [1]. І, незважаючи на сучасні підходи до діагностики і лікування, очікується подальше збільшення захворюваності на АГ протягом наступного десятиліття [1, 2]. Основною формою АГ, яка спостерігається у переважній більшості хворих (85–90 %), є первинна (есенціальна) АГ, або гіпертонічна хвороба (ГХ) [3, 4].

Вважається, що розвиток первинної АГ зумовлений комбінацією генетичних факторів і факторів оточуючого середовища, до переліку яких входить низка показників, які характеризують спосіб життя людини [3, 4]. При цьому значне місце відводиться саме факторам оточуючого середовища і пов'язаному з ними характеру харчування, переду-

сім калорійності та об'єму їжі, кількості вживаних жирів, у тому числі насичених жирних кислот, вуглеводів, кухарської солі та харчових волокон [5–7]. Особливості харчування та їх відхилення від норми викликають суттєві зміни у стані мікробіоти кишечника (МК) [8].

Мікробіота кишечника (МК) — це сукупність мікроорганізмів, що населяють травний тракт людини (більше ніж 500 різних видів мікроорганізмів та більше ніж 100 млрд бактерій). МК — це 60 % усієї мікробіоти організму. МК у нормі включає облигатні мікроорганізми (постійно присутні, забезпечують захист від інфекційних захворювань) і транзиторні. У нормі виділяється 6 основних типів бактерій: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, при цьому анаероби

Bacteroidetes і *Firmicutes* становлять 90 % МК. Характерно домінування родів *Bacteroides*, *Prevotella* і *Ruminococcus* поряд з незначною фракцією типу *Proteobacteria*. До складу МК також входять найпростіші, гриби, нематоди і віруси [8, 9]. Виявлено, що зміни характеру МК можуть справляти як позитивний, так і негативний вплив на здоров'я людини [8, 9]. Фізіологічна роль МК включає метаболізм їжі, ферментацію неперетравлюваної їжі, продукцію ферментів, біологічно активних сполук (амінокислот, пептидів, вітамінів, гормонів, жирних кислот), утворення епітеліального бар'єра проти патогенних бактерій, детоксикацію від екзогенних і ендогенних субстратів і метаболітів, створення колонізаційної резистентності організму, імунний захист організму в цілому, регуляцію газового складу, редокс-потенціалу кишечника, водно-сольового обміну, мутагенну, антимутагенну та канцеролітичну функції тощо [8–10].

За останніми даними, МК відводиться важливе місце у розвитку низки метаболічних (ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу) і серцево-судинних (атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН)) захворювань [8–11].

Вивчення ролі МК є також і новим напрямком в галузі досліджень патогенетичних механізмів первинної АГ. Наявні на сьогодні дані свідчать про залучення порушень МК (дисбіозу) у патогенез первинної АГ [12–15]. Існують навіть дослідження, у яких показана можливість зниження рівнів артеріального тиску (АТ) за допомогою корекції порушень МК [16–19]. Однак результати досліджень щодо взаємозв'язків між АГ та порушеннями параметрів МК суперечливі. Залишається незрозумілим, як саме змінюється склад МК та продукти мікробного бродіння в організмі пацієнтів з АГ. Крім того, все ще необхідно зрозуміти, чи є дисбактеріоз кишечника наслідком або важливим причинним фактором патогенезу первинної АГ [12, 20–22].

У зв'язку з вищевикладеним метою роботи було вивчення особливостей кількісних характеристик МК у хворих на первинну АГ порівняно із практично здоровими особами.

Матеріали та методи

Було обстежено 40 хворих на первинну АГ II стадії, 2–3-го ступеня (20 чоловіків та 20 жінок) віком від 40 до 57 років (середній вік $47,3 \pm 4,8$ року) в умовах відділення гіпертензії та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків).

Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (11 чоловіків та 9 жінок) віком від 29 до 47 років без серцево-судинних та інших хронічних захворювань.

Критерії включення хворих у дослідження: наявність письмової згоди пацієнта на участь, наявність первинної АГ (гіпертонічної хвороби) II стадії,

2–3-го ступеня, нормальна маса тіла, вік від 37 до 57 років.

Критерії виключення хворих з дослідження: симптоматичні (вторинні) форми АГ, ожиріння та надмірна маса тіла, ІХС, ЦД 1-го і 2-го типів, хронічна хвороба нирок, супутня патологія, яка могла б впливати на стан МК (захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, бронхолегеневі та онкологічні захворювання), СН II–IV функціональних класів (за NYHA), використання антибактеріальних препаратів протягом останніх 3 місяців.

Усім хворим проводили загальноклінічне лабораторне та інструментальне обстеження. Верифікацію АГ, її ступеня, стадії та стратифікацію ризику ускладнень проводили відповідно до останніх європейських рекомендацій [1, 23].

Визначення кількісного складу МК проводилося методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією результатів у режимі реального часу та з використанням тест-системи «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)» («Альфалаб»). ПЛР проводили за допомогою системи детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу — CFX96 Touch (Bio-Rad).

Дослідження складу мікробної флори у фекальних зразках складалося з 2 етапів: 1) екстракції ДНК; 2) ампліфікації специфічних ділянок ДНК методом ПЛР із гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації в режимі реального часу. Для проведення реакції використовували специфічні олігонуклеотидні праймери та мічені олігонуклеотидні зонди Taqman.

Аналіз даних проводили з використанням файла для кількісної обробки результатів, що входить до складу набору (KolonoFlor_17_10.exe). Розрахунок для кожного показника проводили із застосуванням формули, що описує залежність величини порогового циклу *Ct* від вихідної концентрації фрагмента ДНК. Перерахунок значень порогового циклу *Ct* у кількість копій на мілілітр проводили на основі методу Пфаффа з поправкою на ефективність ампліфікації. Отримані значення (копії/мл) перераховувалися в колонієутворюючі одиниці (КУО)/мл (10^x КУО/мл). Для проведення надалі статистичного аналізу дані були подані у вигляді десятичного логарифму — lg/КУО/мл.

Перелік виявлених мікроорганізмів та їх референтні значення наведено у табл. 1.

Статистичний аналіз отриманих в роботі даних проводили за допомогою стандартних методів із використанням Microsoft Excel 17.0. Для оцінки характеру розподілу разом з вибірковими даними використовували тест Колмогорова — Смирнова. Результати роботи наведені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу (25 % та 75 %). Достовірність відмінностей визначали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Критичний рівень значущості для всіх перевірених статистичних гіпотез — $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження було виявлено, що переважна більшість показників МК в обстежених практично здорових осіб контрольної групи перебувала у межах референтних значень формальної норми. Відмічені лише незначні відхилення від референтних значень наступних показників МК: загальна бактеріальна маса (підвищена у 5 % осіб контрольної групи), кількість *Lactobacillus* spp. та *Bifidobacterium* spp. (знижена у 10 % осіб) та кількість *Escherichia coli* (знижена у 5 % осіб).

У хворих на первинну АГ виявлені суттєві відмінності кількості окремих показників МК порівняно з референтними значеннями.

Таблиця 1. Референтні значення показників МК, які були вивчені у роботі

Показники МК	Референтні значення
Загальна бактеріальна маса, КУО/мл	10 ¹¹ –10 ¹³
<i>Lactobacillus</i> spp., КУО/мл	10 ⁷ –10 ⁸
<i>Bifidobacterium</i> spp., КУО/мл	10 ⁹ –10 ¹⁰
<i>Escherichia coli</i> , КУО/мл	10 ⁶ –10 ⁸
<i>Bacteroides fragilis</i> group, КУО/мл	10 ⁹ –10 ¹²
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , КУО/мл	10 ⁸ –10 ¹¹
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Klebsiella oxytoca</i> , КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Candida</i> spp., КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Staphylococcus aureus</i> , КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i> , КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Enterococcus</i> spp., КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁸
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , КУО/мл	Допустима будь-яка кількість
<i>Clostridium difficile</i> , КУО/мл	Відсутнє
<i>Clostridium perfringens</i> , КУО/мл	Відсутнє
<i>Proteus</i> spp., КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Enterobacter</i> spp./ <i>Citrobacter</i> spp., КУО/мл	Не більше ніж 10 ⁴
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , КУО/мл	Відсутнє
<i>Parvimonas micra</i> , КУО/мл	Відсутнє
<i>Salmonella</i> spp., КУО/мл	Відсутнє
<i>Shigella</i> spp., КУО/мл	Відсутнє
<i>Akkermansia muciniphila</i> , КУО/мл	Допустима будь-яка кількість до 10 ¹¹
Співвідношення <i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01–100

Примітка: КУО — колонієутворюючі одиниці.

З одного боку, кількість цілої низки показників МК у хворих на АГ була знижена порівняно з референтними значеннями. Так, у 100 % хворих відзначалося зниження кількості *Lactobacillus* spp., у 83 % — *Bifidobacterium* spp., у 17 % — *Escherichia coli* та у 42 % — *Faecalibacterium prausnitzii*.

З іншого боку, у 17 % хворих на АГ відзначалося підвищення загальної бактеріальної маси та кількості *Bacteroides fragilis* group, у 8 % — підвищення кількості *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp. Крім того, у 8 % хворих на АГ було виявлено підвищення співвідношення *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* порівняно з референтними значеннями, яке характеризує анаеробний дисбаланс кишечника.

Відхилень кількості *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus* spp., *Shigella* spp., *Akkermansia muciniphila* від референтних значень у хворих на АГ не виявлено.

Згідно з метою роботи авторами було здійснено аналіз особливостей кількісного складу МК також і за абсолютними значеннями окремих мікроорганізмів у хворих на АГ порівняно з практично здоровими особами контрольної групи.

У зв'язку з тим, що такі представники МК, як *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus* spp., *Shigella* spp., не виявлялися у хворих на АГ та осіб контрольної групи або виявлялися тільки в поодиноких випадках (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Enterobacter* spp./*Citrobacter* spp.), для аналізу абсолютних значень були обрані наступні: загальна бактеріальна маса, кількість *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. *fragilis* group, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та співвідношення *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii*.

Отримані результати порівняння кількісного складу включених до аналізу показників МК наведені у табл. 2.

У результаті аналізу було виявлено достовірне зниження кількості *Lactobacillus* spp. (p < 0,05), *Bifidobacterium* spp. (p < 0,05) та *Faecalibacterium prausnitzii* (p < 0,05) в МК у хворих на первинну АГ порівняно з практично здоровими особами контрольної групи. У той же час загальна бактеріальна маса та кількість *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Akkermansia muciniphila*, співвідношення *Bacteroides fragilis* group/*Faecalibacterium prausnitzii* у хворих на АГ та в осіб контрольної групи достовірно не відрізнялись (p > 0,05).

Отримані в проведеній роботі результати порівнянні з даними низки інших досліджень, у яких також виявлявся дефіцит таких представників МК, як *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. і *Faecalibacterium prausnitzii*, у хворих на первинну АГ [12, 24]. Однак у нашому дослідженні у пацієнтів з

Таблиця 2. Кількісний склад МК за абсолютними значеннями бактерій у хворих на первинну АГ та у практично здорових осіб контрольної групи (Me [25 %; 75 %])

Показники МК	Хворі на АГ (n = 36)	Група контролю (n = 20)
Загальна бактеріальна маса, Ig/КУО/мл	11,14 [10,15; 11,98]	11,10 [10,45; 11,60]
<i>Lactobacillus</i> spp., Ig/КУО/мл	4,62 [4,13; 4,88]*	7,74 [7,39; 7,91]
<i>Bifidobacterium</i> spp., Ig/КУО/мл	8,07 [7,14; 8,54]*	9,65 [9,39; 9,74]
<i>Escherichia coli</i> , Ig/КУО/мл	6,12 [5,14; 7,44]	7,87 [7,81; 7,95]
<i>Bacteroides fragilis</i> group, Ig/КУО/мл	10,13 [8,65; 10,98]	10,85 [9,90; 11,30]
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , Ig/КУО/мл	8,56 [7,14; 9,24]*	10,42 [9,90; 10,78]
<i>Akkermansia muciniphila</i> , Ig/КУО/мл	8,52 [7,45; 10,16]	9,30 [6,75; 10,90]
Співвідношення <i>Bacteroides fragilis</i> group/ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	62,33 [18,12; 110,11]	25,02 [17,50; 82,53]

Примітка: * — рівень статистичної значущості відмінностей між показниками МК у хворих на АГ та в осіб контрольної групи, $p < 0,05$.

первинною АГ не було знайдено низки змін МК, які виявлялись іншими авторами у даної категорії пацієнтів, а саме: підвищення кількості бактерій, які сприяють утворенню ліпополісахаридів та триметиламін-N-оксиду і беруть участь у регуляції АТ [10, 12, 19].

Для розуміння можливої патогенетичної ролі виявленого в роботі дефіциту *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Faecalibacterium prausnitzii* у хворих на первинну АГ нами були проаналізовані дані літератури, у яких наводяться свідчення про властивості цих представників МК.

Результати аналізу літератури щодо таких представників МК, як *Lactobacillus* spp. і *Bifidobacterium* spp., показали наступне. У літературі підкреслюється важливе захисне значення і *Lactobacillus* spp., і *Bifidobacterium* spp. у підтриманні морфофункціональних характеристик товстого кишечника в межах норми. Показано, що дані бактерії відіграють велику роль у зберіганні нормального (фізіологічного) складу МК, як кількісного, так і якісного, у запобіганні зайвому росту представників патогенних мікроорганізмів та в забезпеченні нормальної бар'єрної функції кишечника [16, 24].

Але особливо важливим є те, що в низці робіт наведені дані, які безпосередньо вказують на можливу роль цих представників МК у патогенезі первинної АГ. Так, показано, що підвищення проникності кишечного бар'єра і дисбіоз кишечника асоціюються з підвищенням АТ, а також з атерогенними змінами в експериментальних тварин [16, 25]. Більш того, у низці досліджень встановлена негативна кореляція між рівнями систолічного АТ і кількістю *Lactobacillus* spp., а також виявлено зниження АТ у хворих на АГ після застосування цих бактерій як пробіотиків [16, 18, 26].

Окремо треба відмітити можливу роль *Bifidobacterium* spp. в патогенезі АГ. Встановлено, що ця бактерія відноситься до продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які мають важливі захисні властивості в організмі людини: протиза-

пальну, кардіопротективну, васкулопротективну, а також антигіпертензивну [9–11].

Великий інтерес щодо ролі в патогенезі первинної АГ становлять дані, які стосуються *Faecalibacterium prausnitzii*.

По-перше, встановлено, що *Faecalibacterium prausnitzii* є одним з основних продуцентів такої КЛЖК, як бутират. А як було вказано вище, КЛЖК через їх протизапальні, кардіо- та васкулопротективні й антигіпертензивні ефекти можуть бути залучені в регуляцію АТ і розвиток гіпертензивного і атерогенного ремоделювання серця і судин [9–11].

По-друге, в літературі існують достатньо переконливі свідчення того, що бутират бере участь у регуляції АТ. Так, дефіцит бутирату призводить до підвищення АТ у спонтанно-гіпертензивних щурів [17]. Бутират здатний проникати через гематоенцефалічний бар'єр і брати участь у центральних механізмах регуляції АТ [27]. А також показано, що зниження в МК кількості бутиратпродукуючих бактерій і зменшення продукції бутирату корелює з підвищенням АТ. Такі дані отримані і в експерименті (у спонтанно-гіпертензивних щурів), і при обстеженні хворих на АГ (зокрема, вагітних жінок) [22, 28].

Висновок

Таким чином, у проведеному дослідженні показано, що у хворих на первинну АГ (гіпертонічну хворобу) порівняно з практично здоровими особами виявляються суттєві порушення кількісних характеристик МК, а саме виражений дефіцит *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. та *Faecalibacterium prausnitzii*. З огляду на достатньо переконливі дані літератури щодо антигіпертензивних властивостей цих мікроорганізмів результати роботи вказують на те, що порушення МК, безумовно, залучені в патогенез первинної АГ.

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

Список літератури

- 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). *European Heart Journal*. 2018. 39 (Iss. 33). 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
- Unger T., Borghi C., Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020. 75. 1334-1357. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.120.15026.
- Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Киев, 2011. 352 с.
- Hall M.E., Hall J.E. Pathogenesis of hypertension. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Ed. G.L. Bakris, M.J. Sorrentino. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 33-52.
- Коваль С.М., Резнік Л.А., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В. Гендерні відмінності характеру харчування хворих працездатного віку з ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Проблеми ендокринної патології*. 2021. № 3. С. 47-51.
- Коваль С.М., Резнік Л.А., Милославський Д.К., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю. Особливості харчування чоловіків з абдомінальним ожирінням та артеріальною гіпертензією. *Проблеми ендокринної патології*. 2020. № 4. С. 66-70.
- Фадєєнко Г.Д., Ісаєва Г.С., Резнік Л.А. Роль харчових волокон у профілактиці серцево-судинних захворювань. *Серце та судини*. 2016. № 4. С. 104-109.
- Коваль С.М., Снігурська І.О. Роль кишкової мікробіоти в патогенезі цукрового діабету 2 типу: огляд літератури. *Медичні перспективи*. 2021. № 4. С. 22-30.
- Stange E.F. Gut microbiome, metabolic syndrome, and atherosclerosis. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Third edition. Edited by: A. John Camm, Thomas F. Luscher, Gerald Mauer, Patrick W. Serruys. Oxford University press, 2019. P. 1082-1085.
- Rosano G. The gut and cardiovascular diseases. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Third edition. Edited by: A. John Camm, Thomas F. Luscher, Gerald Mauer, Patrick W. Serruys. Oxford University press, 2019. P. 1090-1093.
- Obeid S., Melroy Miranda M., Luscher T.F. Gut microbiota and coronary artery disease. In: *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Third edition. Edited by: A. John Camm, Thomas F. Luscher, Gerald Mauer, Patrick W. Serruys. Oxford University press, 2019. P. 1085-1090.
- Коваль С.М., Юшко К.О., Снігурська І.О. Кишкова мікробіота та артеріальна гіпертензія (огляд літератури). *Запорозький медичний журнал*. 2020. № 22 (4). С. 561-567. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.4.208409.
- Коваль С.М., Снігурська І.О., Юшко К.О. Філотипи мікробіоти кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. *Патологія*. 2020. Т. 17. № 3(50). С. 313-318. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221771>.
- Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review *Nutrients*. 2020. 12. 2982. doi:10.3390/nu12102982.
- Dan X., Mushi Z., Baili W., Han Lin, Enqi Wu. Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int. J. Med. Sci*. 2019. 16(6). 872-881. doi: 10.7150/ijms.29322.
- Qi D., Nie X.-L., Zhang J.-J. The effect of probiotics supplementation on blood pressure: a systemic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*. 2020. 19. 79. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01259-x>.
- Yang T., Magee K.L., Colon-Perez L.M. Impaired butyrate absorption in the proximal colon, low serum butyrate and diminished central effects of butyrate on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2019. 226 (2). e13256. doi: 10.1111/apha.13256.
- Toral M., Romero M., Rodriguez-Nogales A., Jimenez R., Robles-Vera I., Algieri F., Duarte J. Lactobacillus fermentum improves tacrolimus-induced hypertension by restoring vascular redox state and improving eNOS coupling. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2018. 62. e1800033. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800033>.
- Kang Y., Cai Y. Gut microbiota and hypertension: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2018. 42(2). 110-117. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.09.006>.
- Santisteban M.M., Qi Y., Zubcevic J., Kim S., Yang T. et al. Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut. *Circ. Res*. 2017 January 20. 120(2). 312-323. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309006.
- Cook K.L., Chappell M.C. Gut dysbiosis and hypertension: is it cause or effect? *Journal of Hypertension*. 2021. 39. 1768-1770.
- Toral M., Robles-Vera I., De la Visitación N., Romero M., Yang T., Sánchez M., Duarte J. Critical role of the interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in the regulation of blood pressure. *Frontiers in Physiology*. 2019. 10. 231. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00231>.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. 5-те вид., переробл. і доповн. К.: Моріон, 2021. 320 с.
- Dustin D. Heeney, Mélanie G. Gareau, Maria L. Marco. Intestinal Lactobacillus in health and disease, a driver or just along for the ride? *Curr. Opin. Biotechnol*. 2018. 49. 140-147. doi: 10.1016/j.copbio.2017.08.004.
- Kim S., Goel R., Kumar A., Qi Y., Lobaton G., Hosaka K., et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clinical Science (London, England)*. 2018. 132(6). 701-718. <https://doi.org/10.1042/CS20180087>.
- Raveschot C., Cudennec B., Coutte F., Flahaut C., Fremont M., Drider D., Dhulster P. Production of Bioactive Peptides by Lactobacillus Species: From Gene to Application. *Front. Microbiol*. 2018. 9. 2354. doi: 10.3389/fmicb.2018.02354.
- Liu H., Wang J., He T., Becker S., Zhang G., Li D., Ma X. Butyrate. A Double-Edged Sword for Health? *Adv. Nutr*. 2018. 9 (1). 21-29. doi: 10.1093/advances/nmx009.
- Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D., Calaway L.K., Morrison M., Dekker Nitert M. Increased systolic and diastolic blood pressure is associated with altered gut microbiota composition and butyrate production in early pregnancy. *Hypertension*. 2016. 68(4). 974-981. doi: 10.1161/HYPERTENSION.116.07910.

Отримано/Received 10.09.2022

Рецензовано/Revised 19.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 28.09.2022

Information about authors

Sergiy Koval, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (97) 117 64 14; e-mail: sergekovalmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>

Olga Mysnychenko, MD, PhD, Senior Research fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (67) 715 04 56; e-mail: olgastelet@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7577-2545>

Marina Penkova, MD, PhD, Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (97) 540 18 32; e-mail: marinapenkova1971@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4997-5936>

Tetyana Starchenko, MD, PhD, Senior Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (50) 400 96 41; e-mail: tatstarchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1276-3868>

Larisa Rieznik, MD, PhD, Senior Research fellow of Department of Hypertension and Prevention of Its Complications, GI "L.T. Malaya National Therapy Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (67) 714 87 65; e-mail: larisareznik@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4997-5936>

Vadim Lytvynov, MD, Graduate student of Department of General Practice-Family Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (98) 480 52 61; e-mail: vadymltyvynov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2244-0616>

Olga Lytvynova, MD, PhD, Professor of Medicine, Department of Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy; Kharkiv, Ukraine; phone: +380 (97) 286 37 28; e-mail: olgalitvinovamd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0996-2500>

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

S.M. Koval¹, O.V. Mysnychenko¹, M.Yu. Penkova¹, T.G. Starchenko¹, L.A. Rieznik¹, O.V. Lytvynov², O.M. Lytvynova³

¹GI "L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

³National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Disturbance of the gut microbiota in patients with primary arterial hypertension: possible significance in the pathogenesis of disease

Abstract. Background. The aim of the work is to study the quantitative characteristics of gut microbiota in patients with primary arterial hypertension compared to the practically healthy individuals. **Materials and methods.** Forty patients with primary arterial hypertension stage II degree 2–3 and normal body weight were examined. The control group consisted of 20 practically healthy individuals. The examination included the use of standard clinical, laboratory and instrumental methods. To determine the quantitative composition of gut microbiota, we used the method of real-time polymerase chain reaction with hybridization-fluorescence detection of results and the test system COLONOFLO-16 (biocenosis) (AlfaLab). Statistical

analysis of the results was carried out by standard methods using Microsoft Excel 17.0. **Results.** The significant changes in the quantitative characteristics of gut microbiota were found in patients with primary arterial hypertension compared to the healthy individuals: a significant decrease in the number of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii*. **Conclusions.** The deficiency of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. and *Faecalibacterium prausnitzii* detected in patients with primary arterial hypertension may indicate that disorders of the gut microbiota are certainly involved in the pathogenesis of this disease.

Keywords: primary arterial hypertension; gut microbiota

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л.

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

Прихильність до терапії у хворих високого серцево-судинного ризику в Україні: пацієнт-орієнтовані причини і можливості її поліпшення

Резюме. Актуальність. Прихильність до лікування факторів ризику (антигіпертензивної, ліпідознижуючої та антитромботичної терапії, лікування діабету) не тільки запобігає прогресуванню захворювання, але й зменшує смертність від серцево-судинних причин. У цій статті ми проаналізували результати всеукраїнського дослідження думки пацієнта, проведеного методом інтерв'ювання хворих, щодо важливості поінформованості пацієнтів відносно серцево-судинних захворювань (ССЗ), алгоритму звернення пацієнтів до лікаря і дотримання призначеного режиму лікування для запобігання майбутнім ускладненням. **Матеріали та методи.** Дослідження виконано на основі глибинного інтерв'ю (приблизно 75 хв), яке було проведено у 12 досвідчених хронічних хворих на серцево-судинну патологію (із клінічно доведеним атеросклерозом і його ускладненнями та супутнім цукровим діабетом 2-го типу в частки з них) обох статей з різних регіонів України. Інтерв'ю записувались і аналізувались спеціалістами, для яких українська мова є рідною, отже, не могло бути мовного бар'єра при його проведенні й оцінці результатів. **Результати.** Основний результат опитування показав необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання. Це зумовлено високою часткою опитаних хворих, які були абсолютно не інформовані відносно симптомів ССЗ до встановлення діагнозу, а це може привести до затримки звернення по медичну допомогу, відстрочення встановлення діагнозу й раннього початку лікування. Наше опитування показало також низьке залучення пацієнтів до моніторингу їх симптомів. Це може асоціюватися з низькою прихильністю до терапії внаслідок неадекватної оцінки свого стану, а також неадекватного контролю симптомів при лікуванні. Відповіді респондентів показали, що найбільш зручним і критичним періодом, від якого залежить майбутня прихильність до лікування, є період з початку встановлення діагнозу й призначення лікування (перші 1–3 місяці), коли пацієнти відчують себе найбільш вразливими і найбільше довіряють лікарю. **Висновки.** Використання методів моніторингу свого стану, таких як фіксовані щоденники (надані лікарем) або електронні додатки, програми для смартфонів або планшетів, можуть допомогти пацієнтам стежити за симптомами, активно контактувати із лікарем при необхідності корекції лікування або загостренні. І ще наше опитування висвітлює необхідність навчання пацієнта щодо розуміння суті його хвороби і, отже, його залучення до лікування й поліпшення співпраці з медичним персоналом. **Ключові слова:** серцево-судинні захворювання; серцево-судинний ризик; прихильність до терапії; опитування

Вступ

Добре відомо, що прихильність хворого до терапії визначає її ефективність при більшості хронічних захворювань. У 2003 році Всесвітня організація охорони здоров'я констатувала факт того, що навіть у розвинених країнах лише 50 % хронічно хворих пацієнтів приймають ліки відповідно до призначень лікаря [11]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) у сучасному світі є основною причиною смертності, інвалідизації та захворюваності населення [11, 16]. В англійській літературі є більш чіткий термін для визначення серцево-судинного захворювання (cardiovascular disease — в однині) як атеросклеротичної хвороби: від факторів ризику (спадковість, артеріальна гіпертензія (АГ), діабет, дисліпідемія) до клінічних проявів захворювання (ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда, порушення ритму серця, асоційовані з ішемією, або наявністю рубця, ремоделювання серцево-судинної системи) і кінцевої стадії захворювання — тяжкої серцевої недостатності [15].

Незважаючи на значну гетерогенність визначення поняття «прихильність хворого до терапії» в літературі, способів оцінки прихильності пацієнтів до лікування, її вимірювання та аналізу, численні дослідження показали стійку достовірну різницю в результатах лікування і частоті розвитку кінцевих точок для прихильних і неприхильних пацієнтів. Отже, прихильність до лікування факторів ризику (антигіпертензивної, ліпідознижуючої, антитромботичної терапії, лікування діабету) не тільки запобігає прогресуванню захворювання, але і зменшує смертність від серцево-судинних причин. Крім того, якщо пацієнти не отримують очікуваної користі для здоров'я від своїх ліків через недотримання прихильності, тягар витрат на охорону здоров'я зростає як для пацієнтів, так і для суспільства в цілому. Так само фактори, які поліпшують прихильність до лікування, можуть його зменшувати [1, 2, 3, 8].

Попри загальновідомі причини відсутності прихильності хворих до терапії, такі як хронічний і часто малосимптомний перебіг захворювання, складність режиму прийому ліків, побічні ефекти лікування та лікарська інерція, при кожній системі надання медичних послуг, а також у популяціях хворих різних типів є свої особливості відсутності прихильності до терапії. Як результат, у фаховій літературі широко обговорюються розробка і розвиток стратегій щодо об'єктивізації оцінки, визначення реального впливу неприхильності при конкретних патологічних станах, а також способи її подолання і поліпшення прихильності. Багато теорій було запропоновано для пояснення прихильності до лікування. Модель інформаційно-мотиваційно-поведінкових навичок є одною із найбільш поширених для пояснення соціальної поведінки щодо прихильності до лікування серед хронічно хворих пацієнтів. Відповідно до цієї моделі наступні три виміри впливають на формування прихильності: 1) інформація та знання про необхідність лікування; 2) мотивація щодо внесен-

ня необхідних змін у свою поведінку; 3) необхідні навички для досягнення бажаних змін поведінки [4, 5]. Очевидно, що ми, медичні професіонали, для забезпечення прихильності до лікування потребуємо підходу, більш орієнтованого на пацієнта, і кращого розуміння цього складного явища.

Одним з методів подолання неприхильності хворих до лікування є визначення суб'єктивних та емоційних переживань пацієнта протягом перебігу і на фоні лікування серцево-судинного захворювання методом анкетування або детального інтерв'ю з лікарем або навіть із медичним психологом. Під час таких співбесід виникає можливість з'ясувати суб'єктивні фактори неприхильності, а також зробити спробу корекції поведінки хворого щодо свого лікування. Цей метод є доступним і відносно невитратним для системи охорони здоров'я, але на сьогодні більшість експертів вважає, що найбільш точним та об'єктивним методом оцінки прихильності є пряме визначення вмісту препаратів або їх метаболітів у крові або сечі [14, 16].

Мета роботи: проаналізувати результати всеукраїнського дослідження думки пацієнта, проведеного методом інтерв'ювання хворих, щодо важливості поінформованості пацієнтів відносно ССЗ, алгоритму звернення пацієнтів до лікаря і дотримання призначеного режиму лікування для запобігання майбутнім ускладненням.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на основі глибинного інтерв'ю (приблизно 75 хв) [13], яке було проведено у серпні 2022 року у 12 досвідчених хронічних хворих на серцево-судинну патологію (із клінічно доведеним атеросклерозом та супутнім цукровим діабетом 2-го типу в частки з них) обох статей з різних регіонів України. Інтерв'ю були проведені компанією IQVIA за підтримки представництва компанії «Серв'є» (Франція) в Україні. Вони записувалися та аналізувалися спеціалістами, для яких українська мова є рідною, і, отже, не могло бути мовного бар'єра при його проведенні й оцінці результатів. Дизайн первинного дослідження подано на рис. 1. Видно, що серед пацієнтів, яких включили в дослідження, були основні типи хворих на хронічні серцево-судинні захворювання з різних регіонів України.

У табл. 1 подано основні демографічні характеристики хворих, включених у цю частину дослідження.

Усі пацієнти (n = 12) пройшли повне опитування. 75 % — жінки (n = 9), 25 % — чоловіки віком від 40 до 73 років. Три пацієнти мали ІХС, три — АГ, решта — обидві патології, серед них було 41 % працюючих (n = 5), 75 % мали вищу освіту.

Питання, на які відповідав пацієнт протягом інтерв'ю:

— Портрет пацієнта: етапи шляху та основні профілі.



Рисунок 1. Дизайн дослідження

— Хвороба: обізнаність, знання, розуміння своєї хвороби. Чи відслідковують основні показники? Як саме? Чи зацікавлені в додаткових методах контролю — наприклад, мобільний застосунок для контролю стенокардії?

— Лікування: залучені фахівці, рекомендації, призначення, тривалість. Діючі речовини, препарати, розуміння. Прихильність, виконання призначень лікаря.

— Аптека: чи шукають пацієнти допомоги фармацевтів, яка допомога потрібна? Що впливає на вибір препарату?

— Інформація: яку інформацію шукають пацієнти? Які джерела інформації є значущими і впливають на рішення про те, на що звернути увагу? Класичні джерела чи цифрові?

— Інфлюенсери: що впливає на рішення пацієнта щодо лікування? Які референтні групи можна виділити (лікарі, фармацевти, інші пацієнти, блогери тощо)?

— Програма «Доступні ліки» — чи користуються і як можуть описати досвід? Чи змінилось використання у воєнний період?

— Війна: які зміни принесла війна, чи модифікували пацієнти лікування за останні три місяці? Чи тримають зв'язок зі своїм лікарем?

Інтерв'ю включало наступні розділи: уявлення і загальні дані щодо ішемічної хвороби серця, деталізований власний досвід хворого (вік, стать, сімейний статус тощо), деталізовані дані пацієнта, переддіагноз, час появи перших симптомів, дії, коли з'явилися симптоми, тип і рівень контакту при наданні первинної медичної допомоги, емоційний стан протягом цього періоду часу, встановлений у цей час діагноз, характеристика спеціаліста й установи, до якої звернулися, тип проведених досліджень, емоції після встановлення діагнозу, інформація щодо порад і призначень лікаря після цього візиту, рекомендації щодо зміни способу життя, початкова медикаментозна терапія, подальші змі-

Таблиця 1. Основні демографічні характеристики хворих на серцево-судинну патологію, яких було включено в перший етап дослідження

№ ГІ	Місто	Стать	Вік	Діагноз	Сфера діяльності
1	Київ	Ж	73	АГ, ІХС і стенокардія	Пенсіонерка, викладач англійської мови
2	Київ	Ж	66	ІХС і стенокардія	Пенсіонерка, працювала головним бухгалтером
3	Київ	Ж	65	АГ та ІХС	Працююча пенсіонерка Адміністратор у вузі м. Києва
4	Харків	Ж	52	АГ, ІХС і стенокардія	Не працює, догляд за дитиною з інвалідністю
5	Харків	Ч	40	АГ, ІХС і стенокардія	Офісна робота на виробництві меблів
6	Харків	Ч	71	ІХС	Пенсіонер, працював викладачем університету
7	Дніпро	Ч	51	АГ, ІХС і стенокардія	Не працює через стан здоров'я
8	Дніпро	Ж	45	АГ	Банківський працівник
9	Одеса	Ж	69	ІХС	Пенсіонерка, працювала прибиральницею
10	Одеса	Ж	54	АГ	Домогосподарка
11	Львів	Ж	69	АГ, ІХС і стенокардія	Підсобна робітниця в лабораторії
12	Львів	Ж	55	АГ, ІХС і стенокардія	Бухгалтер

Примітка: ГІ — глибинне інтерв'ю.

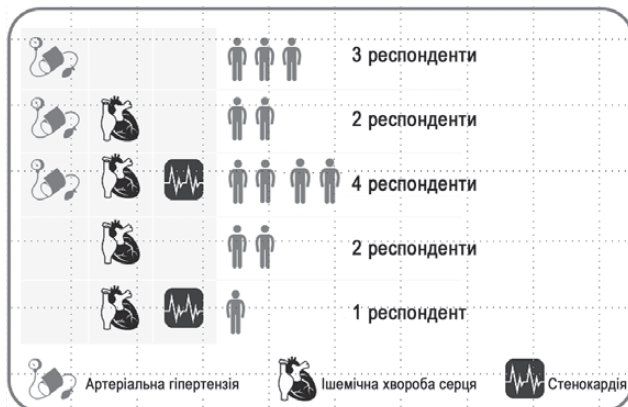


Рисунок 2. Портрет пацієнта із серцево-судинним захворюванням, включеного в дослідження

ни в терапії та прихильність до неї, процедури ре-васкуляризації (у тому числі перкутанні), динаміка симптомів, частота консультацій, медикаментозне лікування після ревакуляризації, джерела інформації. Перед інтерв'ю хворим пропонували заповнити стандартний 30-хвилинний опитувальник.

Дослідження проводилося із застосуванням тільки такої опитувальної методології, і, відповідно, воно базується на результатах відповідей пацієнтів, які взяли участь в опитуванні. Дані виражали в абсолютних показниках і відсотках відносно всіх учасників.

Протокол проведення дослідження було узгоджено з локальним етичним комітетом.

Результати

На рис. 2 подано основні характеристики пацієнтів, включених у дослідження.

Нижче наведено основні демографічні дані щодо пацієнтів, включених у дослідження. Половина респондентів (6 осіб) були працездатного віку (до 55 років), інші 6 осіб — пенсійного віку. Серед опитаних переважали сімейні особи, часто з дорослими дітьми.

На питання відносно матеріального стану було отримано наступні відомості. Більшість опитаної аудиторії відзначала фінансові проблеми: часто покупка ліків, оплата крапельниць/перебування в стаціонарі, а в поодиноких випадках навіть купівля електронного тонометра була пов'язана зі складнощами. Серед респондентів трохи більше від половини становлять пенсіонери (єдиний прибуток), а також безробітні, у тому числі через стан здоров'я. Були відзначені випадки, коли пацієнти просили лікарів про рекомендацію більш дешевих (тобто, на їхню думку, більш доступних) препаратів.

Серед загальних характеристик пацієнтів ми виділили типові риси, характерні для хворих на ішемічну хворобу серця й артеріальну гіпертензію. Більшість хворих визнавали, що ведуть малорухливий спосіб життя (сидяча робота), але в частини були скарги, що вони проводять весь день «на ногах». У

той же час всі визнали, що в них відсутня практика регулярних фізичних вправ або навантажень. Переважна більшість не контролювала масу тіла до початку захворювання і не дотримувалася принципів здорового харчування або певної дієти. Лише деякі респонденти чоловічої статі визнали регулярне паління. Показники вмісту загального холестерину були підвищені в переважній більшості опитаних, але увага до цього показника виникла тільки в контексті діагностики ІХС, а до встановлення діагнозу пацієнти не тримали це питання на контролі.

Практично всі респонденти зазначали, що в сім'ї старші родичі мають або мали значні проблеми із серцево-судинною системою. Однак цей факт респонденти при появі симптомів не брали до уваги: «Думала, що мене це не стосується». Аналогія із захворюванням родичів частіше проводилася пост-фактум: «В мене дідусь мав два інфаркти, чотири інсульту, мамин тато. Мама мала чотири інсульту, і в неї захворювання судин головного мозку. І тато мав покійний теж стенокардію і ішемію, і ще щось в нього було теж по серцю. Він від того і помер».

Ми умовно розподілили опитаних пацієнтів на три типи:

1. Пацієнти на початковій стадії захворювання. Захворювання було діагностовано до 50 років, симптоми проявляються нерегулярно, принципово не впливають на якість життя. Діагностовано лише АГ.

2. Пацієнти з вираженою симптоматикою. Це був найбільш поширений тип пацієнтів серед респондентів дослідження. Симптоми виражені, в анамнезі є досвід серцевих нападів. Захворювання помітно впливає на якість життя.

3. Пацієнти з обтяженим анамнезом. Характерна наявність «букета» ССЗ, як правило, діагностовано ІХС, стенокардію та АГ, більше занепокоєння викликає стенокардія. Часто виражена коморбідність (цукровий діабет, хронічна хвороба нирок тощо).

Пацієнти на початковій стадії захворювання характеризувалися більш молодим віком (від 40 років). Діагностика АГ швидше випадкова, під час медичного/профілактичного огляду — припущення проблеми при рутинному вимірюванні показників артеріального тиску (АТ). Загальне самопочуття, стан здоров'я суб'єктивно оцінюються як нормальні. Відсутність виражених симптомів АГ — не спостерігається особливого впливу захворювання на повсякденне життя. Основні прояви — це стрибки систолічного АТ до 150–160 мм рт.ст.

Пацієнти з вираженою симптоматикою характеризувалися тим, що найчастіше діагноз встановлений після 50 років. Під час діагностики більшість були ще активно працюючими особами. Загалом значних скарг на здоров'я до прояву ІХС і/або АГ не мали. Для інших хронічних захворювань (наприклад, діабет) характерний частково контрольований перебіг. Діагностика відбулася швидше на занедбаній стадії, хворі зауважують негативний вплив на

якість життя, навіть при виконанні повсякденних завдань. Частина пацієнтів відзначала первинне виникнення неприємних відчуттів у спині, лівій руці, *«тиснуло в лівому боці»*, *«тягнутий біль у районі лопаток»*.

Пацієнти з обтяженим анамнезом характеризувалися розвитком ІХС, стенокардії і/або АГ паралельно або на фоні інших серйозних патологій, і не лише ССЗ. Пацієнти могли страждати від діабету, артрити, а серед ССЗ діагностовані: аневризма аорти, кардіосклероз, мікроінсульт, персистуюча фібриляція передсердь, тахікардія, інфаркт міокарда. Характерна госпіталізація при загостренні, нападах, а також щорічна підтримувальна терапія. Деяким були рекомендовані операції ревазуляризації (стентування, шунтування). При ІХС основними симптомами були: тяжкість у грудях, печіння, неприємні відчуття в ділянці серця.

Оцінку результатів опитування проводили за наступним напрямками: період до встановлення діагнозу, звернення до лікаря і комунікація із ним, призначення лікування і дотримання прихильності до нього, джерела інформації для хворого.

Період до встановлення діагнозу

За словами опитаних, перші симптоми виникли за 1–3 роки до встановлення діагнозу. Першими дзвіночками захворювання були: погане загальне самопочуття, підвищена стомлюваність, проблеми зі сном, підвищена пітливість. При АГ: досить сильний головний біль, рідше — запаморочення. Поодинокі: пацієнти на початковій стадії захворювання бачили «мушки» перед очима. Пацієнти з вираженими симптомами й обтяженим анамнезом відзначають виникнення болю в серці, який згодом стає інтенсивним, потім появу задишки при фізичних навантаженнях, рідше — підвищений пульс, серцебиття.

Спочатку симптоми не сприймаються пацієнтом серйозно і не асоціюються з хронічним захворюванням — у них вбачають тимчасове нездужання. Або ж їх відносять до неминучих вікових змін організму (характерно для пацієнтів після 50 років). Але в подальшому відбувається зміна сприйняття симптомів із часом. При негативній динаміці розвитку симптомів напади трапляються частіше, інтенсивніше (наприклад, спочатку 1 раз на 3 місяці, потім 4 рази на місяць). У пацієнтів з вираженими симптомами й обтяженим анамнезом у першу чергу відзначався вплив на виконання звичних справ (швидко настання втоми, складно швидко чи довго ходити, необхідність прилягти).

Спочатку пацієнти сприймають появу симптомів як наслідок загальних факторів, таких як стрес, нервозність, надмірні переживання. Потім з'являється думка, що це відголосок неправильного способу життя (неправильний баланс праці й відпочинку/підвищена стомлюваність, неправильне харчування) і/або реакція організму на погодні зміни, імовірна метеозалежність. Для пацієнтів з вираже-

ними симптомами й обтяженим анамнезом поява симптомів асоціюється із закономірними віковими змінами, для жінок — з клімактеричним періодом, тож *«треба просто пережити цей час»*. І навіть при прояві симптомів стенокардії думають про защемлення в хребті, остеохондроз, міжреберну невралгію. Припущення про наявність проблем із серцем або судинами виникає при появі виражених симптомів. Проблематика не актуалізована, також для частини аудиторії характерне підсвідоме заперечення захворювання.

Поведінка пацієнтів після появи перших симптомів включала передусім обговорення свого стану і питань щодо появи симптомів у своєму оточенні. При цьому слід підкреслити, що вплив референтних осіб є значним. Рідше для розуміння симптомів пацієнти зверталися до інтернету — через пошуковик намагалися розібратися у проблемі.

Відомості про тривалість періоду до звернення пацієнтів до лікаря дозволили розподілити опитаних осіб на 3 групи. Першу становили пацієнти, у яких цей період тривав від 1 до 2,5 року, більшість з них упродовж цього часу займалися самолікуванням (у тому числі приймали препарати для лікування артеріальної гіпертензії). У пацієнтів другої групи цей етап тривав від 1 до 3 місяців. Деякі респонденти зазначали, що протягом 1–3 місяців, які передували візиту до лікаря, відчували погіршення, яке негативно впливало на якість повсякденного життя. У пацієнтів 3-ї групи цей етап був коротким і звернення до лікаря було обумовлено різким загостренням стану або гіпертензивним кризом. Для більшості стимулом звернення до спеціаліста було загострення стану, можливо, криз і усвідомлення, що без допомоги лікаря вони не впораються зі своїми симптомами. Тобто в усіх групах респондентів спостерігався накопичувальний ефект: пацієнти починають розуміти, що без консультації не обійтися, але намагаються вичікувати в надії на полегшення. Звернення завчасно з превентивною метою в опитаних пацієнтів не відзначалося.

Діагностика і початок лікування стають періодом найбільш активного пошуку інформації про захворювання. Найбільшим авторитетом у всіх опитаних користується лікар — часто зазначається довіра до рекомендацій «свого» лікаря. Однак доступ до даного джерела інформації обмежений (не всі пацієнти мають номер телефону для зв'язку, а якщо мають, то намагаються не турбувати без значної потреби). На другому місці було активне користування інтернетом для розуміння свого захворювання — спеціфіки, профілактики й лікування. Для більш старшої аудиторії актуальними, звичними залишалися друковані матеріали. Також пацієнти можуть обговорювати захворювання й лікування з референтними особами, цікавляться їх призначеннями. Для опитаних фармацевт не вважався авторитетом, компетентним у питанні лікування ІХС та АГ, він був особою, зацікавленою в продажі, — пацієнти не були схильні змінювати призначення під впливом

фармацевта. Однак респонденти ще можуть прислухатися до негативних зауважень фармацевта щодо препарату, який купують.

Отже, на етапі початку захворювання для опитаних осіб була характерна необізнаність щодо симптомів АГ та ІХС, пацієнти згадували їх ретроспективно.

«...Якісь, бувало, бачила точки перед очима зранку, та хто ж його знав, що то [симптом] підвищення тиску».

ПІ 8, Дніпро

Пошук інформації був обмежений обговоренням стану в колі найближчих осіб, друзів, колег. Вплив оточення був досить значимий: пацієнти займалися самолікуванням на основі досвіду і порад референтних осіб (деякі навіть приймали комбіновані препарати при підвищеному АТ). Загалом проблема появи ранніх симптомів була ще не актуалізована для рішучих кроків. Загальними бар'єрами щодо звернення до лікаря були: низька увага до здоров'я загалом, зайнятість, брак часу, побоювання бюрократії та черг у медичних установах. Бар'єрами щодо звернення до лікаря при прояві первинної симптоматики були: сприйняття проблеми як тимчасового нездужання, побоювання осуду з боку лікаря за невинуватий, необґрунтований візит, а при припущенні кардіологічних проблем — страх перед діагнозом.

«Бо до цього були якісь підйоми такі незначні, 140–150. Я, як кожна людина, знаєте, працюючи, випила якусь знижуючу таблетку, загалом, і все... [а коли] стали підйоми такі грунтовні, які мені заважали жити, працювати, я погано почувалася — тоді я вже звернулася [до лікаря]».

ПІ 3, Київ

З огляду на вищезазначені проблеми, на нашу думку, напрямками впливу можуть стати: освітні кампанії для населення щодо перших симптомів і спонукання до звернення в центри первинної медичної допомоги, а також стимулювання первинного візиту до сімейного лікаря, упровадження скринінгових програм для населення (коли до уваги беруться вік, супутні захворювання, відхилення в аналізах тощо).

Звернення до лікаря і комунікація з ним

Найпоширеніша модель поведінки — звернення до сімейного лікаря в поліклініку за місцем проживання. Слід підкреслити, що тип первинної консультації певною мірою залежав від типу пацієнтів: пацієнти на початковій стадії захворювання, як правило, зверталися до сімейного лікаря в поліклініку за місцем проживання, і лише один пацієнт одразу самостійно пішов на прийом до кардіолога в спеціалізовану медичну установу. Пацієнти з вираженою

симптоматикою однаково часто зверталися до сімейного лікаря або кардіолога, але більша частина з тих, хто звернувся до лікаря загальної практики, були перенаправлені до кардіолога. У поодиноких випадках діагноз був встановлений сімейним лікарем на основі вимірювання АТ, кардіограми й аналізу крові. У випадках направлення або звернення до кардіолога після збору анамнезу, проведення обстеження (електрокардіографія, можливо, ехокардіографія), аналізу крові він офіційно встановлював діагноз ІХС і/або АГ, призначав лікування і визначав порядок спостереження або в сімейного лікаря, або у себе. Пацієнти з обтяженим анамнезом через кризовий стан або загрозу для їх здоров'я частіше доправлялися до стаціонару, де проводяться діагностика й призначення лікування з подальшим спостереженням у сімейного лікаря або кардіолога. Залежно від симптомів для проведення диференціальної діагностики було можливе перенаправлення на консультацію до невропатолога, ендокринолога, невролога, нефролога з призначенням необхідного дообстеження і додаткового лікування.

За даними опитування, при первинному зверненні переважав тип візиту, коли пацієнти отримували загальну стандартну консультацію, досить лаконічну. Після консультації пацієнтам стало зрозуміло, що захворювання серйозне, але, на думку опитаних, під час спілкування з лікарем бракувало індивідуального підходу. Крім декларування серйозності захворювання лікар здебільшого не надавав пояснення можливого ланцюжка ускладнень і поточного стану. Після роз'яснення необхідності контролю АТ (вимірювання і ведення щоденника в період підбору схеми лікування) пацієнти часто не розуміють, чи потрібно вести щоденник після призначення лікування, чи потрібна регулярність відстеження динаміки АТ тощо. У деяких випадках пацієнтам залишалося не зовсім зрозумілим, як правильно вимірювати тиск, які показники є цільовими.

«Тут недалеко родичі, ось я до них бігаю. У мене немає тонометра. Я якийсь час хотіла купити. Думала, механічний, але він мені не підійшов. А ось на напівавтомат у мене просто грошей не було. Був період, що я могла раз на місяць піти до родичів поміряти. Ну, ну як погано, так і... Як погано, так я звертаю увагу. А якщо нормально, то чого я піду його міряти, якщо я себе добре почувую».

ПІ 10, Одеса

При призначенні лікування не підкреслювалась необхідність регулярного прийому препаратів: «Лікар просто призначив лікування, сказав міряти тиск», «Лікар суворо сказала: треба лікуватися». Також опитані пацієнти відзначали формальність стандартних рекомендацій лікаря щодо зміни способу життя без урахування фізичних, фізіологічних і побутових особливостей пацієнта.

На думку опитаних, така консультація непереконлива, не завжди ефективна, особливо для пацієнтів у задовільному/некритичному стані, і даний формат вимагає надання пацієнту додаткових матеріалів для самостійного ознайомлення. Після консультації пацієнтам стало зрозуміло, що захворювання серйозне, але бракувало індивідуального підходу. Подальші кроки пацієнта залежали від його особистої мотивації. Частина респондентів відзначала незадоволення інформуванням, після консультації вони шукали додаткову інформацію самостійно. У подальшому не всі пацієнти мали можливість зв'язатися з лікарем поза візитом на прийом, щоб уточнити деталі призначеного обстеження й лікування.

В окремих випадках пацієнтами відзначався більш уважний підхід з докладним поясненням особливостей захворювання й лікування. Імовірно, це залежало від статусу клініки (більш характерно для приватних клінік і стаціонару), а також від людського фактора (досвіду й відповідальності лікаря). Детальний огляд, опитування про анамнез, уважність при спілкуванні, індивідуальне призначення обстеження та аналізів, на думку опитаних, сприяло формуванню довіри до спеціаліста. У поодиноких випадках мало місце акцентування уваги на спадковості, що, на думку респондентів, підвищувало для пацієнта серйозність ставлення до його проблем. Окремі опитані пацієнти відзначали, що лікар звертав увагу на ризик ускладнень, особливо за відсутності лікування (інсульт, інфаркт), а також на зниження якості життя. Пацієнтам подобалося, коли лікар пояснював схеми лікування, надавав переконливу аргументацію щодо необхідності дотримання режиму, призначення препаратів, а також робив окремий акцент на самостійному контролі тиску, веденні щоденника показників тиску: *«Лікар намагався заспокоїти та пояснити, що при правильному лікуванні стан стабілізується, необхідний прийом ліків у певний час без пропусків»*. Також опитані відзначали позитивні враження від індивідуального підходу до корекції способу життя і його впливу на контроль захворювання. Такий підхід, на думку респондентів, формує базове розуміння захворювання пацієнтом і позитивно впливає на його прихильність до лікування в подальшому. У таких випадках потреба в отриманні додаткової інформації все ще існує, але вона менш виражена.

«Пацієнту важливо знати, які нормальні цифри тиску, який робочий тиск у нього. Як, я не знаю, дієти, можливо. Як часто міряти тиск потрібно. Слідкувати, ходити, аналізи здавати. Ну, в принципі, я ж кажу, в інтернеті можна знайти, почитати.

Які наслідки можуть бути, як проходить захворювання, як перебігає... Припустимо, порівняти, що буде, якщо ти не лікуватимешся. Ну, зрозуміло, що якщо ти не прийматимеш таблетки, то хвороба буде швидко наростати. Якщо прийматимеш таблетки, зрозуміло, що можна прожити довше, ніж без таблеток».

ПІ 5, Харків

Слід підкреслити, що навчання пацієнтів на прийомі у лікаря правильного вимірювання тиску й вибору тонометра на початку лікування в інтерв'ю згадувалося дуже рідко. У більшості випадків правильному вимірюванню тиску і вибору тонометра значна увага не приділялася. Поодинокі респонденти пригадували, що лікар при консультації звертав увагу на вибір тонометра (рекомендував електронний), а також пояснював/нагадував як правильно проводити процедуру. Винятками були випадки консультування в стаціонарі, де проводилося навчання пацієнтів медичним персоналом, як правильно контролювати свій стан та АТ.

«Увечері міряю. Зранку я не встигаю і не було якоїсь гострої потреби. Ввечері от зо два рази на тиждень перевіряю, чи все спокійно. Або якщо, не дай боже, щось відчую, щось мені не подобається, як я себе відчую, то я тоді, на роботі теж в аптечці є тонометр».

ПІ 11, Львів

За даними опитування, використання додаткових візуальних матеріалів не було поширене: більшість пацієнтів після візиту шукали додаткову інформацію в інтернеті. Однак опитаним важко уявити, які це мають бути матеріали (відеоролики, плакати) і наскільки вони можуть бути корисними. Найчастіше в інтернеті через пошукову систему опитані пацієнти цікавились таким:

- загальна, більш детальна інформація про захворювання, стан;
- можливість і способи поліпшення свого стану, *«що робити/як жити»*, *«що можна, а що ні»*;
- причини необхідності проходити лікування;
- дієта при ІХС і/або АГ;
- подєкуди — перевірка призначень, механізм дії препаратів (було притаманно пацієнтам у некритичному стані).

Не всім респондентам були надані рекомендації відносно ведення щоденника для внесення показників тиску, деякі самостійно записували на листку або в зошиті. Про електронний щоденник вимірювання АТ, пульсу і/або самопочуття опитані респонденти не були обізнані.

Отже, з огляду на те, що більше від половини пацієнтів визнають, що під час консультації вони не запам'ятовують інформацію щодо характеру хвороби і деталей лікування (можливо, через використання специфічних медичних термінів, погане самопочуття, стривоженість, неготовність сприймати інформацію), потреба у візуальних матеріалах і пам'ятках, написаних зрозумілою для пацієнтів мовою, є актуальною. Усі опитані погоджуються, що більш висока поінформованість пацієнтів підвищує прихильність до лікування в майбутньому.

«Я б хотіла, щоб лікар більше, трохи докладніше розповідав... Але я розумію, з іншого боку, що лікар не завжди має час на це теж, бо завантаженість і все в такому плані. Але ось це я хотіла б, щоб більше чути від лікаря. Тому що якось все-таки вірити хочеться лікарю, розумієте?»

ГІ 9, Одеса

Для пацієнтів на початковій стадії захворювання діагноз був радше несподіваний, він дисонував зі сприйняттям себе як нехворої та молодої людини, проблема не сприймалася як серйозна, здавалося, що ще можна відтермінувати початок лікування, оскільки немає особливих симптомів, а ризики далекі (десять років). Розуміння діагнозу було радше поганим: недостатньо зрозумілі причини захворювання, цілі лікування, необхідність постійного контролю АТ, лікування. Лише в поодиноких пацієнтів діагноз викликав занепокоєння: як розвиватиметься захворювання через 3–4 роки, «що буде потім». Отже, опитані респонденти відзначають низьку увагу лікарів до пацієнтів на початковій стадії.

У пацієнтів з вираженою симптоматикою спостерігалось більш серйозне сприйняття захворювання — «проблема із серцем». На їхню думку, така ситуація була зумовлена поганим самопочуттям пацієнта, акцентом лікаря на необхідності постійного підтримуючого лікування, хронічному характері захворювання, ризиках розвитку ускладнень. Основні емоції після візиту до лікаря — занепокоєння, стривоженість. Деякі з опитаних шкодували, що не звернулися до лікаря раніше. У рідких випадках спостерігалось сприйняття діагнозу як тимчасового нездужання, на їхню думку, на момент діагностики показники не були критичними: «не все так погано». Розуміння діагнозу, специфіки захворювання було недостатнім і поверхневим. Після візиту пацієнти розуміли, що слід ставитися дбайливіше до себе, відпочивати; потрібно починати лікуватися; що можливий ризик погіршення стану в майбутньому і розвиток ускладнень: «зношеність серця». Проте для більшості пацієнтів із цієї категорії залишалися незрозумілими й нечіткими наступні дії: як контролювати захворювання після зняття нападу й відстежувати результати лікування; як поліпшити свій стан зміною способу життя додатково до медикаментозного лікування; як буде розвиватися захворювання при недотриманні режиму. Водночас пацієнти зізнавалися, що ставили мало запитань під час консультації, а важливі питання виникали пізніше.

Пацієнти з обтяженим анамнезом, як правило, вкрай серйозно сприймали діагноз: для них це було питання життя. У поодиноких випадках під час консультації припускалася більш серйозна проблема (інфаркт міокарда), і тоді діагноз сприймався спо-

кійно, з деяким полегшенням: «ще не так погано, як я думав». Розуміння діагнозу й готовність лікуватися у таких пацієнтів була дуже високою. Як правило, детальну інформацію про захворювання і життя з ним пацієнти отримували під час лікування в стаціонарі, і всі респонденти відзначили підвищену увагу з боку лікарів.

Призначення лікування і дотримання прихильності до нього

На думку респондентів, медикаментозному лікуванню приділяється основна увага. У більшості випадків лікар робить акцент на медикаментозному лікуванні — необхідності регулярного прийому препаратів на постійній основі. Про необхідність зміни способу життя часто згадується побіжно, без особливої аргументації, що в результаті сприймається пацієнтами як загальна стандартна рекомендація будь-якого лікаря. У поодиноких випадках після першої консультації опитані зверталися по додаткову консультацію до іншого спеціаліста, переважно в разі неефективного лікування.

Більшість опитаних починали лікування відразу після призначення терапії. Рідше (деякі пацієнти на початковій стадії та хворі з вираженими симптомами) відзначали відтермінування лікування (від кількох днів до кількох місяців). Причинами такого відтермінування лікування була надія, що симптоми минуться, стан полегшить без лікування, а також уточнення пацієнтом механізму дії прописаних препаратів і побічних ефектів (перегляд інструкції з упаковки або в інтернеті). За даними опитування, пандемія ковіду й очікування виплат не були відзначені як бар'єри щодо початку лікування.

На питання про купівлю препаратів респонденти розповіли, що частково вони купляли препарати в аптеці поліклініки або стаціонару безпосередньо після призначення. Більшість пацієнтів були орієнтовані на купівлю всіх рекомендованих препаратів — згідно з призначенням (весь список, без заміни). У поодиноких випадках респонденти просили у фармацевта інструкцію до препарату. Але в переважній більшості випадків пацієнти, як правило, не радилися з фармацевтом щодо самої суті лікування. Однак звертали увагу на зауваження при купівлі про токсичність/побічні ефекти/«сильну» дію препарату, що могло спричинити відмову від ліків і послужити стимулом до заміни лікуючого лікаря, особливо для пацієнтів на початковій стадії захворювання.

Проте стратегія лікування була мало зрозуміла для більшості опитаних. Деталізовані дані щодо поінформованості пацієнтів про стратегію лікування показали наступне: призначені препарати, як правило, знають за принципом дії — «від тиску», «для серця», «від холестерину», «кроворозріджувальне». Чоловіки з числа опитаних відзначили, що в деяких випадках відповідальність за прийом препаратів

покладається на дружину: *«Я знаю тільки, що, наприклад, Трифас — це сечогінне. Все, більше нічого не знаю, деталі знає дружина»*. Тільки незначна частина опитаних мали чітку пам'ятку з розписаним режимом лікування: час прийому, дозу препарату. Ті, хто мав таку пам'ятку, користувалися нею переважно на початку лікування. У деяких випадках для респондентів залишалося не зовсім зрозумілим, як правильно вимірювати тиск, які показники є цільовими тощо. Також значна частина опитаних були поінформовані про тривалість прийому препаратів: необхідно дотримуватися регулярного або ситуативного прийому препаратів, а також були певні, що лікування слід проводити періодичними курсами.

Разом з тим частину пацієнтів на початковій стадії та хворих із вираженими симптомами хвилювало питання: якщо самопочуття в нормі, минувся гострий період захворювання — чи потрібно дотримуватися схеми та режиму повною мірою? Деякі пацієнти за своєю ініціативою роблять свідомі паузи, намагаються самостійно знизити дозування препаратів. Їх цікавило, як позначиться на терапії вилучення якогось препарату зі схеми, *«що буде, якщо не приймати препарат»*. Поінформованість щодо взаємодії з іншими препаратами часто взагалі не відзначається. Багато опитаних не обізнані про існування комбінованих антигіпертензивних препаратів або поліпілу, відповідно, вони не були поінформовані про їхні переваги. Виняток становили досвідчені пацієнти з обтяженим анамнезом.

«Так, паузи були, я не приймала ліки. Тому що почуваюся нормально, то й не приймаєш. Так, бувало таке, що збиваєшся. Чи зайнята чимось, чи ще щось. Ось ця війна почалася, то теж якось... А потім я знову починаю. Треба, думаю, лікуватися».

ПІ 2, Київ

Більшість респондентів не розуміли поняття «комбіновані препарати», були мало поінформовані про дану категорію медикаментів. Відповідно вони, як правило, самостійно не замислювалися над перевагами прийому комбінованого препарату. Лише один респондент (пацієнт з обтяженим анамнезом) позитивно оцінював прийом комбінованого препарату, знав його специфіку й переваги порівняно з прийомом комбінації різних препаратів у різних таблетках. Дані опитування показали, що запит на комбіновані препарати був мало актуалізований серед більшості аудиторії, опитані не запитували лікаря самостійно про спрощення (скорочення числа пігулок) рекомендованої схеми терапії.

Отже, загалом стратегія лікування залишалася малозрозумілою для більшості опитаних: лікарі часто не наголошували на цій інформації під час кон-

сультації або така інформація не запам'ятовувалася пацієнтами повною мірою. Разом з тим і самі пацієнти часто не намагалися розібратися із призначеннями лікаря, а орієнтувалися на схему, розписану лікарем, використовували рецепти як пам'ятку: *«Дотримувалася тільки схеми цього лікування, нічого більше не шукала»*. Пацієнти з обтяженим анамнезом виявилися більш поінформованими про стратегію лікування, краще розуміли призначену терапію та її мету.

Пацієнтам на початковій стадії захворювання, як правило, призначалася тільки антигіпертензивна терапія (для іншої не було показано). Схеми лікування передбачали регулярний прийом 1–3 препаратів. Найбільш поширеними препаратами для зниження тиску, що приймалися 1–2 рази на день, були вальсакор, леркамен, каптоприл, а серед комбінованих препаратів — каптопрес (*«пів пігулки щоранку»*), тонорма. Частині опитаних був призначений прийом ліків тільки при підвищенні АТ. Пацієнти зазначили, що ситуативно, якщо АТ не знижується, приймали діуретики. Також часто ситуативно використовували заспокійливі препарати (корвалол та інші препарати валеріани), у поодиноких випадках — препарати на основі трав (пустирник, глід).

Пацієнтам з обтяженим анамнезом призначалася більш складна схема, яка включає інші кардіологічні препарати для прийому курсами: предуктал, препарати магнію (метаболічні), ритмокор (антиаритмічні) тощо. Схема лікування була більш складною і включала від 3 до 7 препаратів. Зі слів опитаних, найбільш частими були кардіологічні препарати «від ішемії, стенокардії»: клосарт, аторвокард. Препаратами для зниження АТ частіше були валсартан і лозартан. «Препарати для запобігання тромбам» (прийом 1 раз на добу): кардіомагніл, клопідогрел, лоспірин, магнікор, ксарелто, едоксакорд. Серед гіполіпідемічних засобів найбільш частими були наступні препарати (прийом 1 раз на добу перед сном): розувастатин, роксіпер, розістер, аллеста. Іншими, але «важливими кардіологічними» препаратами були: пропанорм, енап, бісопролол, метопролол. Ситуативно пацієнти приймали петльові діуретики, частіше — торасемід. Один пацієнт з обтяженим анамнезом детально зазначив, що приймає наступну схему: препарат від стенокардії ранекса (курс 2 місяці, по 1 таблетці 2 рази на день), гіполіпідемічні препарати (розарт або клівас курсами до 3 місяців на рік), раз на рік — заплановану терапію в стаціонарі (крапельниці для підтримки серця), антитромботичний засіб (кардіомагніл) а також «інші кардіологічні препарати» (доппельгерц).

Отже, пацієнти з обтяженим анамнезом приймали низку додаткових препаратів від інших ССЗ або інших патологій, а також «для профілактики» тромбозу. Деякі пацієнти завжди при собі мали нітрогліцерин.

Більшість опитаних пацієнтів не намагалися розібратися з призначеннями лікаря, а орієнтувалися на схему, розписану лікарем, довіряли призначенню й намагалися дотримуватися режиму, однак зазначали, що при призначенні складних схем лікування могли бути пропуски в прийомі ліків. Але саме у хворих з поєднанням ІХС та АГ призначалися більш складні схеми лікування. У разі складних схем (понад 2–3 препарати) і за необхідності регулярного прийому пацієнти зізнаються в тому, що бувають випадкові пропуски, а також вони користуються пам'яткою, будильником, телефоном. Поодинокі респонденти мали досвід прийому комбінованих препаратів і оцінили зручність їх прийому, а також відзначали більш м'яку/нерізку дію препарату. Як уже зазначалося вище, у більшості випадків лікарі робили акцент на медикаментозному лікуванні, а про необхідність зміни способу життя часто згадували поверхнево й побіжно. Лише для частини пацієнтів лікарі детально прописували час прийому препаратів і режим (до, після, під час їжі, на ніч тощо).

У значної частки пацієнтів залишився запит на консультування після поліпшення стану щодо подальшого лікування. Лікар орієнтував хворого на довготривале лікування, але після поліпшення в пацієнтів виникають питання: чи необхідно продовжувати лікування, чи існує необхідність корекції схеми, дозування, як позначиться на терапії вилучення якогось препарату зі схеми (навіщо тривало пити стільки таблеток)?

Пацієнти на початковій стадії захворювання відзначали, що за відсутності виражених симптомів у них не було чіткого розуміння цілей лікування, якого результату необхідно досягти. Відповідно до такої ситуації мотивація до лікування була недостатньою (імовірно, захворювання серйозне, але є можливість відтермінування лікування). Пацієнти з вираженою симптоматикою більш чітко розуміли цілі лікування: контроль АТ і нападів стенокардії (зменшення частоти виникнення та їх інтенсивності), бажання зберегти або поліпшити якість життя, змінити загальне самопочуття, щоб не відчувати себе хворим. Відповідно мотивація до лікування в них була середня, більше залежала від досвіду пацієнтів і могла змінюватись протягом терапії. Пацієнти з обтяженим анамнезом, як правило, були достатньо обізнані про цілі лікування: стабілізація та утримання АТ на рівні цільових показників, а також контроль стенокардії (скорочення частоти й інтенсивності нападів). Мотивація до лікування в цієї категорії пацієнтів була високою, а найбільш сильним мотивуючим фактором був страх погіршення, повернення інтенсивних нападів.

Відповідаючи на запитання щодо прихильності до призначеної медикаментозної терапії, пацієнти оцінюють себе як досить дисциплінованих — 3–4 бали за 5-бальною шкалою. Для розгляду типових порушень режиму лікування ми розподілили їх на

два типи: свідомі й незаплановані порушення. Свідомі порушення були більш тривалими (за словами респондентів, до кількох місяців): при доброму самопочутті, *«навіщо лікуватися, якщо почуваюся нормально»*, або це були цілеспрямовані паузи, спрямовані на корекцію дозування препаратів або для виключення так званого звикання до препаратів: *«поберегти організм»*. Незаплановані порушення асоціювалися із забудькуватістю, перемиканням на інші завдання або події, коли лікування відступає на другий план, а також з відсутністю препарату в пацієнта — не був закуплений вчасно. Останні фактори посилювалися через військові дії.

Аргументами для продовження лікування для пацієнтів на початковій стадії захворювання були швидше підсвідомі стимули: *«Постійно думаю, що потрібно все-таки лікуватися»*. У той же час для пацієнтів з вираженими симптомами й обтяженим анамнезом це частіше страх нового нападу в майбутньому, погіршення стану, а також власне усвідомлення необхідності дотримання режиму. Слід підкреслити, що, зі слів пацієнтів, навіть якщо вони інколи допускають паузи в режимі терапії, то рідше коригують дозування у бік зменшення. При поверненні до лікування, як правило, схему не узгоджують з лікарем — продовжують прийом за вже рекомендованою на попередньому візиті. Найбільш часто звернення до лікаря для оцінки стану та корекції лікування відбувалося після перенесеного інтенсивного нападу. Важливо розуміти, що пацієнти можуть не зізнаватися лікуючому лікарю, що робили паузи в лікуванні, і тому цей момент слід ретельно з'ясовувати.

Слід зазначити, що лікар не завжди навчав пацієнта правильно вимірювати АТ. Рекомендація щодо контролю АТ озвучувалася досить загальною: проводити контроль АТ, без уточнення, коли, як і чому саме так треба робити. На момент інтерв'ю 11 респондентів з 12 мали апарат для вимірювання АТ вдома. Як правило, користування тонометром не викликає складнощів у пацієнтів; якщо тонометр не показував частоту серцевих скорочень (ЧСС), то пацієнти проводили підрахунок вручну. Оцінка пацієнтами рівня АТ частіше відбувалася за показником систолічного АТ (верхнім). Однак більшість респондентів зазначила, що був відсутній чіткий режим вимірювання АТ. При продовженні лікування частіше декларувалося вимірювання АТ один або кілька разів на тиждень для контролю і/або вимірювання при погіршенні стану. Вимірювання часто відбувалося тоді, коли було зручно пацієнту, наприклад 1 раз увечері. Вимірювати вранці деякі пацієнти не встигали або забували. Вимірювання кілька разів на день у більшості випадків проводили у випадках поганого самопочуття, до і після прийому ліків.

Часто вимірювання АТ проводилося на прийомі в лікаря як частина огляду пацієнта. Разом з тим

частина пацієнтів з вираженими симптомами й обтяженим анамнезом мали потребу у вимірюванні АТ поза домом у разі погіршення стану, несправності особистого тонометра. Деякі респонденти мали досвід вимірювання АТ в аптеці або долікарському кабінеті. Однак доступ до такої процедури поза домом, на думку респондентів, був утруднений: часто пацієнти вислуховували нарікання на відсутність справного/готового до роботи апарата, а також відзначена недоброзичливість деяких співробітників, які проводили цю процедуру. Лише в одному випадку пацієнтка користувалася тонометром в аптеці на роботі (як додатковий апарат поза домом).

При подальшому опитуванні було з'ясовано, що контроль стану пацієнта був більш ретельний у перші 1–3 місяці лікування. Протягом цього періоду зі сторони лікаря призначалися регулярні візити, пацієнтів спонукали вести щоденники з показниками АТ і ЧСС. Також протягом цього періоду часу, згідно із сучасними рекомендаціями, відбувається підбір схеми лікування, стабілізація стану пацієнта. У подальшому рекомендується контрольний візит, наприклад, раз на пів року залежно від стану пацієнта. Зі сторони пацієнта в перші 1–3 місяці проводилося регулярне вимірювання показників АТ і ЧСС, значна частина аудиторії відзначала запис таких даних у щоденнику. Частина пацієнтів зізналася, що спочатку вимірювали АТ щодня (навіть кілька разів), а далі частота знижується до кількох разів на тиждень. При підборі терапії, на початковому етапі лікування, пацієнти охоче демонстрували дані щоденника лікарю. Поодинокі пацієнти вбачали користь щоденника АТ для себе — можливість з часом побачити позитивну динаміку лікування. Надалі в більшості випадків вимірювання АТ і ЧСС ставало ситуативним/нерегулярним, а також під час погіршення самопочуття або при підвищенні ризику виникнення нападу/стрибка тиску (стрес, різка зміна погоди). Як правило, такі дані не заносилися в щоденник. Також респонденти відзначили, що немає практики фіксації нападів стенокардії. Пацієнти орієнтувалися на суб'єктивну оцінку самопочуття. На практиці більшість пацієнтів поверталися до прийому ліків при погіршенні стану, а до лікаря зверталися при зниженні ефективності призначеної терапії.

Оцінювання лікарем стану хворого передбачало опитування пацієнта, проведення кардіографії й аналізу крові. Для пацієнтів з обтяженим анамнезом було характерне прагнення дотримуватися графіка візитів до лікуючого лікаря, планової госпіталізації, також лікар (або медсестра) за їх ініціативою могли зв'язуватися з пацієнтом для уточнення його самопочуття.

Контроль захворювання при лікуванні ІХС і/або АГ мав деякі особливості: більшість занотувала показники АТ, ЧСС, рідше напади стенокардії в зошиті або на окремих на аркушах. Лише деякі за-

уважали на той факт, що форма спеціального щоденника була надана лікарем. В одному випадку була відзначена потреба в занотовуванні більш детальної інформації щодо загального стану здоров'я. Ставлення до електронного щоденника, мобільного додатка було неоднозначним: більшість не знає про цю пропозицію, оцінка скоріше гіпотетична. Теоретично опитані визнавали переваги такого підходу: зручність у використанні, сучасність, можливість подальшої аналітики, надання підсумкової інформації за певний період. Така пропозиція виявилася найбільш цікавою для цільової аудиторії респондентів віком близько 40–55 років. Зафіксований одиничний досвід: пацієнт за власної ініціативи завантажував програму на смартфон для фіксації показників АТ. У той же час серед опитаних переважала недовіра до точності отриманих даних, часто проводилася аналогія з фітнес-браслетами, які міряють пульс, або, наприклад, додатком «Здоров'я» для смартфона. Пацієнти не сприймали їх серйозно, особливо це було виражено для старшої аудиторії, яка є консервативною. Ідея використання додатку для контролю нападів стенокардії сприймалася неоднозначно, в аудиторії не було прикладів і досвіду реалізації даної ідеї. Однак за умови рекомендації лікаря пацієнти були готові спробувати користуватися ним.

В опитаній аудиторії основний критерій оцінки ефективності терапії був суб'єктивний, заснований на самопочутті. Як правило, багато пацієнтів відзначали задовільну результативність, спираючись на наступні показники: поліпшення загального стану, підвищення активності, *«почуваюся набагато краще, більш енергійною»*, коли показники АТ залишалися на так званому робочому рівні, не підіймалися до індивідуальних критичних показників пацієнта, а також спостерігалось скорочення частоти й інтенсивності нападів, *«напади були, але стрибків тиску не було»*, *«серце не тисне»*. Деякі пацієнти до своїх досягнень відносили зміну способу життя — більш дбайливе ставлення до себе, дотримання дієти і зниження маси тіла, упровадження регулярних піших прогулянок. Переважна більшість опитаних декларували прагнення модифікувати спосіб життя: намагалися дотримуватись дієти (відмова від жирного, солодкого), здійснювати піші прогулянки, відзначаються спроби кинути курити. У той же час загалом значний вплив захворювання на життя відзначався в деяких пацієнтів з вираженими симптомами і всіх пацієнтів з обтяженим анамнезом: обмежена активність, необхідність відпочинку, паузи при виконанні навіть повсякденних справ.

Отже, слід відзначити, що, як правило, чіткі критерії для оцінки стану пацієнта не були сформовані або доведені до нього лікарем. Багатьом пацієнтам було важко сказати, який показник АТ і ЧСС є цільовим для терапії, як оцінити позитивну динаміку лікування стенокардії, а та-

кож — через який час можна очікувати результат від терапії.

Більшість пацієнтів відзначили, що мають налагоджений зв'язок із лікарем. Опитані пацієнти не схильні змінювати призначення препаратів, які входять до схеми, без згоди лікаря. Проте в подальшому можуть замінити препарат на ідентичний за дією, але більш дешевий, генеричний, вітчизняний задля економії. Аргументом може бути порада фармацевта, включення препарату до програми «Доступні ліки». Частина опитаних зазначила заміну деяких препаратів після контрольного візиту до лікаря або після загострення. Багато пацієнтів відзначили, що мають налагоджений канал зв'язку з лікуючим лікарем: переважно месенджер (частіше вайбер), а також мобільний телефон, але в той же час зазначають, що намагаються не турбувати лікаря без причини. Найбільш частими були наступні можливі теми для комунікації: кризова ситуація (різкий стрибок тиску, інтенсивний напад стенокардії), які потребують коригування лікування; уточнення щодо взаємодії препаратів, у тому числі від інших патологій; надання рецепта для отримання препарату за програмою; поява додаткових дошкульних симптомів. Однак частина пацієнтів відмітили, що не мали можливості оперативно зв'язатися із лікуючим лікарем — тільки під час візиту на прийом.

Вплив пандемії COVID-19 і війни на перебіг хвороби й лікування

Більшість опитаних відзначили, що коронавірусна інфекція ускладнила перебіг хвороби. Стрес, ізоляція, соціальне дистанціювання, обмеження фізичних навантажень, обмеження доступу до звичайної медичної допомоги негативно вплинули на перебіг захворювання і можливості лікування. Пацієнти відзначили додаткові епізоди підйомів АТ, що в частини респондентів спричинило зміну схеми лікування, їм було необхідне призначення додаткових препаратів, але певний час це було ускладнено обмеженням контакту як із сімейним лікарем, так і зі спеціалістом. Також опитані відзначили період обмеження доступу до стаціонарного лікування, особливо в перші місяці пандемії. Більшість пацієнтів перехворіли на COVID-19, що призвело до появи додаткових симптомів у вигляді тривалої задишки, нападів сухого кашлю, приблизно в половини було тимчасове обмеження фізичних можливостей після одужання. Приблизно третина опитаних відзначила появу певного нервового напруження, а також панічних атак. Отже, опитані пацієнти відзначили негативний вплив пандемії COVID-19 на перебіг захворювання, розвиток його ускладнень, погіршення стану на тлі перенесеної коронавірусної хвороби, а також ускладнення доступу до медичних послуг.

Опитування показало, що війна негативно вплинула на всіх респондентів, але реакція пацієнтів на ситуацію неоднозначна.

Пацієнти були з різних регіонів, і більшість з них (крім респондентів з Києва) безпосередньо не зіткнулася близько з бойовими діями. Одна частина відзначала, що у зв'язку зі стресом і переживаннями почастішали епізоди підйому АТ і періоди погіршення самопочуття. Також підвищилася тривожність, частіше приймають заспокійливе, у деяких із респондентів на певний час виникли симптоми безсоння. Друга частина пацієнтів, навпаки, відзначила мобілізацію сил організму, коли *«всі симптоми притуплюються і стають непомітними»*. Також деякі опитані стали виявляти більше турботи про себе, на їхню думку, підвищилася цінність здоров'я. Почастішали епізоди порушення режиму: у частини пацієнтів пропуски прийому препаратів сталися через стрес, коли було перемикання уваги на більш важливі загрозові ситуації (повітряна тривога, евакуація), респонденти забували про прийом ліків. Рідше відзначалися пропуски контрольних візитів до лікуючого лікаря. Серед опитаних, на щастя, не було пацієнтів, у яких виникла ситуація з дефіцитом ліків. У той же час ми знаємо, що в значній частині хронічних пацієнтів із ССЗ спостерігалися ті або інші проблеми з обмеженням доступу до можливості отримати або купити препарат (закриття медичних закладів, окупація, порушення логістики постачання ліків, вихід деяких виробників або дилерів з ринку тощо). В одному випадку пацієнт на початковій стадії захворювання самостійно відмовився від вимірювання АТ, щоб не засмучуватися через показники, *«все і так погано, а тут ще й тиск»*. Більшість опитаних визнали збільшення нервозності, у значній частини спостерігалися ті чи інші порушення сну. Для пацієнтів з обтяженим анамнезом проблемою стало обмеження можливості отримати доступ до медичних послуг, в першу чергу пропуск планової госпіталізації. Для цієї аудиторії більшою мірою характерні переживання через порушення стратегії лікування, страх дефіциту необхідних препаратів.

Ставлення до програми «Доступні ліки»

Аналіз відповідей респондентів показав, що ставлення до програми «Доступні ліки» неоднозначне. На думку респондентів, існує ціла низка бар'єрів щодо користування цією програмою. Усі респонденти визнають, що така програма надала можливість отримати препарат безкоштовно або зі знижкою, оскільки лікування повинно бути постійним і тривати багато місяців. Часто до програми не входять препарати, прописані лікарем, або пропонуються їх генерики, які, на думку респондентів, не є еквівалентними оригінальним препаратам за ефективністю. Пацієнти (особливо на початку лікування) схильні відмовитися від пропозиції прийому генеричних засобів (недовіра до їх ефективності). Крім того, до програми «Доступні

ліки» взагалі не входять комбіновані препарати, що особливо важливо для пацієнтів з обтяженим анамнезом. Значна частка опитаних відзначає незручність програми: препарати, особливо для хворих із ІХС або обтяженим анамнезом, зазвичай виписує кардіолог, а доступ до нього забезпечує сімейний лікар — можлива неузгодженість і зменшується можливість своєчасної корекції терапії. Слід зазначити, що половина опитаних (у тому числі всі пацієнти з обтяженим анамнезом) не користувалися програмою на момент опитування, а інші програми для пацієнтів з ІХС і/або АГ (місцевого значення, гуманітарна допомога тощо) не були відомі респондентам.

Обговорення результатів

Основний результат опитування показав необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання. Це зумовлено високою часткою хворих, які були абсолютно не інформовані відносно симптомів ССЗ до встановлення діагнозу, а це може привести до затримки звернення за медичною допомогою, відстрочення встановлення діагнозу і раннього початку лікування. Пацієнти не знали про фактори ризику ССЗ, а також чинники, що провокують серцеві напади (поведінкові, стрес тощо). Ознайомлення широкого кола населення із цим буде корисним для поліпшення виявлення хвороби на початкових стадіях. Крім того, поінформованість пацієнтів про ці фактори зможе допомогти їм уникнути ситуацій погіршення захворювання. Пацієнти повідомляли про бар'єри щодо початку змін способу життя, які існують у реальному житті: відсутність часу, сімейні справи, професійна діяльність, обмеження доступу до фітнес-центрів, фінансові проблеми тощо.

Наше опитування показало також низьке залучення пацієнтів до моніторингу їх симптомів. Це може асоціюватися з низькою прихильністю до терапії внаслідок неадекватної оцінки свого стану, а також неадекватного контролю симптомів при лікуванні. Відповіді респондентів показали,

що найбільш зручним і критичним періодом, від якого залежить майбутня прихильність до лікування, є період з початку встановлення діагнозу і призначення лікування (перші 1–3 місяці), коли пацієнти відчують себе найбільш вразливими і найбільше довіряють лікарю. Використання методів моніторингу свого стану, таких як фіксовані щоденники (надані лікарем) або електронні додатки, програми для смартфонів або планшетів, може допомогти пацієнтам стежити за симптомами, активно контактувати з лікарем при необхідності корекції лікування або загостренні. І ще наше опитування висвітлює необхідність навчання пацієнта щодо розуміння суті його хвороби і, отже, його залучення до лікування і поліпшення співпраці з медичним персоналом.

На рис. 3 наведено узагальнені дані про пацієнт-залежні причини неприхильності до терапії, описані в літературі [7, 15].

За даними літератури, прихильність до первинної профілактики серцево-судинних захворювань дуже низька, тому запропоновано багато можливостей для вдосконалення, навіть невелике поліпшення може посилити загальний терапевтичний ефект на додаток до окремих методів лікування. У 2022 році було сформовано консенсус щодо підвищення прихильності до лікування при ССЗ [5]. Медичні експерти і спеціалісти з політики звикли робити прогнози щодо ефектів окремих методів лікування під час вимірювання ефективності медичної політики, використання ресурсів або наслідків втручань. Щоб забезпечити точність прогнозу, вони повинні бути обережними, щоб не нехтувати багатьма різноманітними питаннями під час надання необхідних послуг з управління здоров'ям. Повідомлялося, що недорогі втручання для поліпшення прихильності можуть зменшити витрати й підвищити ефективність лікування, таким чином, можливо, поліпшуючи ефективність політики охорони здоров'я. Активне втручання в бар'єри, що перешкоджають поліпшенню прихильності, є найважливішим у популяційних підходах [5, 6, 9]. У короткостроковій

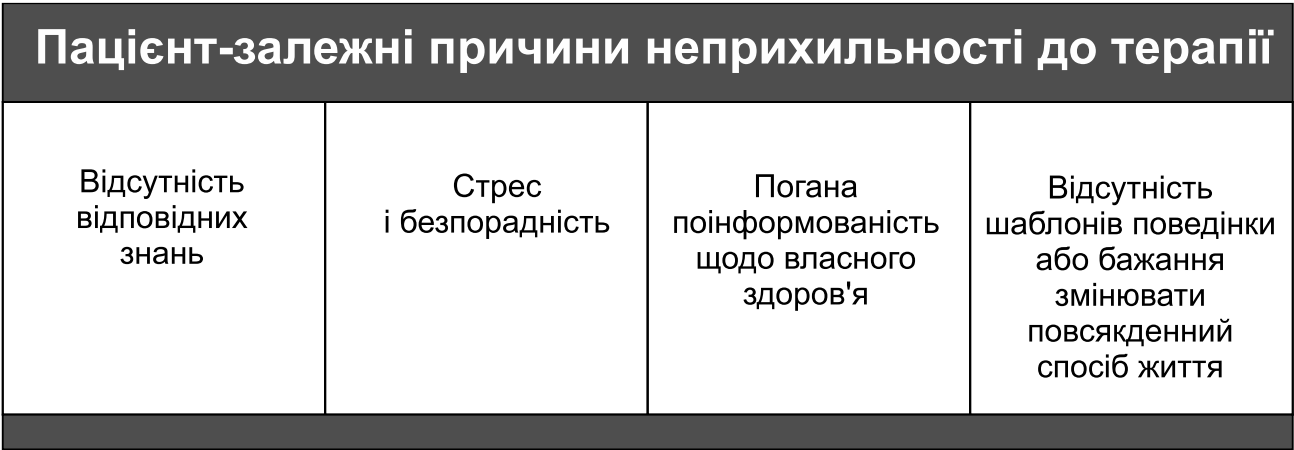


Рисунок 3. Пацієнт-залежні причини неприхильності до терапії (адаптовано з K. Kvarnström зі співавт. [7])

перспективі це може спричинити збільшення витрат, але це інвестиція у скорочення значних витрат на медицину і зниження загальних витрат на охорону здоров'я.

Отже, проблема низької прихильності до терапії в пацієнтів з АГ залишається актуальною. Виявлення факторів, асоційованих із прихильністю, дозволить обґрунтувати виконання низки заходів для підвищення ефективності лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Отримані нами дані підтверджують дослідження, проведені в інших країнах, про асоціацію прихильності з такими факторами, як тривалість захворювання [10, 13], рівень тривожних розладів [12, 13], наявність ускладнень, пов'язаних з підвищеним артеріальним тиском (інсульт, інфаркт міокарда) [13, 14], відсутність симптомів захворювання [13, 16].

Дані літератури, попри різні системи надання допомоги і різний рівень економічного розвитку в різних країнах, свідчать про схожість пацієнт-залежних причин неприхильності до терапії при ССЗ. Так, за даними I. Spoletini та співавт., пацієнт-залежні причини, які вивчалися в 5 різних країнах (Бразилія, Китай, Румунія, Росія і Туреччина) за тією самою методикою анкетування і глибинного інтерв'ю в 75 хронічних пацієнтів із ССЗ, були тотожними і збігалися з даними, отриманими в нашому дослідженні [13].

За даними дослідження S. Bansilal і співавт., повна прихильність до рекомендованої терапії при вторинній профілактиці була пов'язана з більш низькою частотою розвитку коронарних подій та економією коштів, із пороговим ефектом при > 80 % прихильності в популяції після інфаркту міокарда [2]. У той же час, щоб продовжувати накопичувати користь, за даними цього дослідження, необхідно було підтримувати принаймні 40% рівень тривалої прихильності. Автори впевнені, що впровадження нових підходів до поліпшення прихильності може значно зменшити серцево-судинні події [2, 6, 9].

Ми розуміємо, що необхідно враховувати обмеження нашого дослідження. По-перше, розмір вибірки невеликий і не може бути репрезентативним для сукупності. Отже, результати не можна узагальнювати. По-друге, методологія опитування, супутні фактори й упередження, пов'язані з інтерв'ю, можуть призвести до переоцінки або недооцінки результатів. По-третє, трансформація системи охорони здоров'я в Україні внаслідок територіальних і культурних відмінностей може привести до ще більшого спотворення результатів. Крім цього, близькість знаходження опитаного до зони бойових дій, а також можлива участь інших членів сім'ї у війні або еміграції також могли вплинути на результати інтерв'ю. Отже, наші висновки слід розглядати як суто описові й попередні. Однак ці результати можуть свідчити про відповідні наслідки ретельного проведення лікарем обстеження та лікування хво-

рих на АГ і стенокардію до і після встановлення діагнозу, підкреслюючи важливість проведення подальших досліджень на цю тему.

Наше опитування свідчить про те, що найбільш підходящим для коригування лікування і найбільш відповідальним є період відразу після встановлення діагнозу, коли пацієнт почувається більш вразливим і найбільше довіряє лікарю. Інструменти моніторингу, такі як щоденники чи електронні додатки/програми, можуть допомогти пацієнтам стежити за симптомами і вчасно звертатися до лікарів, щоб вимагати своєчасного коригування лікування. І на завершення слід зазначити, що це опитування підкреслює необхідність навчити пацієнтів розпізнавати й розуміти свою хворобу, щоб брати участь у лікуванні й співпрацювати із медичними працівниками, яких, у свою чергу, просять вислухати, надати детальну інформацію та емоційну підтримку. Як зазначалося вище, підвищення обізнаності може бути корисним щодо швидшого звернення по допомогу і, отже, отримання раннього діагнозу.

Пацієнти бажають обговорити свої проблеми з приводу прийому ліків. Краще спілкування та інформація є одними з найважливіших факторів для пацієнтів. Фактори, подані в нашому дослідженні, можуть допомогти клініцистам, які спілкуються з пацієнтами, у яких є проблеми з прихильністю до лікування. Висновки цього дослідження також можуть допомогти тим, хто планує подальші зміни системи охорони здоров'я в Україні, прагне розробити більш комплексний підхід до поліпшення прихильності до лікування в пацієнтів із серцево-судинним захворюванням.

Висновки

1. Основний результат опитування показав необхідність збільшення поінформованості пацієнтів щодо симптомів захворювання. Це зумовлено високою часткою хворих, які були абсолютно не інформовані відносно симптомів ССЗ до встановлення діагнозу, а це може привести до затримки звернення по медичну допомогу, відстрочення встановлення діагнозу й раннього початку лікування.

2. Найбільш підходящим для коригування лікування і найбільш відповідальним є період відразу після встановлення діагнозу, коли пацієнт почувається більш вразливим і найбільше довіряє лікарю.

3. Отримані дані вказують на необхідність роз'яснення щодо забезпечення постійного, тривалого самостійного контролю артеріального тиску і прийому антигіпертензивних засобів шляхом ведення щоденника (у тому числі електронного) з метою підвищення прихильності до лікування і його ефективності.

4. Підвищення прихильності до терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС можливо досягти шляхом тривалого ведення щоденника контролю за артеріальним тиском.

5. Видається важливим як більш широке залучення хворих до програм забезпечення ліками («Доступні ліки»), так і модифікація таких програм до потреб пацієнтів (доступність, включення комбінованих препаратів).

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

Список літератури

1. Baber U., Blaha M., Mehran R., et al. Medication Nonadherence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022 Aug. 80(8). 779-782. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.010>.
2. Bansilal S., Castellano J.M., Garrido E., Wei H.G., Freeman A., Spettell C. et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016 Aug 23. 68(8). 789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005.
3. Garcia R., Spertus J., Benton M. et al. Association of Medication Adherence With Health Outcomes in the ISCHEMIA Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022 Aug. 80(8). 755-765. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.045>.
4. Haynes R.B., McDonald H., Garg A.X., Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. CD000011.
5. Ihm S.H., Kim K.I., Lee K.J., Won J.W., Na J.O., Rha S.W. et al. Interventions for Adherence Improvement in the Primary Prevention of Cardiovascular Diseases: Expert Consensus Statement. *Korean Circ. J.* 2022 Jan. 52(1). 1-33. doi: 10.4070/kcj.2021.0226.
6. Iskedjian M., Einarson T.R., MacKeigan L.D., et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin. Ther.* 2002. 24. 302-16.
7. Kvarnström K., Westerholm A., Airaksinen M., Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 20. 13(7). 1100. doi: 10.3390/pharmaceutics13071100.
8. Morgan S.G., Lee A. Cost-related non-adherence to prescribed medicines among older adults: a cross-sectional analysis of a survey in 11 developed countries. *BMJ Open*. 2017. 7. e014287.
9. Palmer M.J., Barnard S., Perel P., Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. 6. CD012675.
10. Philipp T., Smith T.R., Glazer R., Wernsing M., Yen J., Jin J., Schneider H., Pospiech R. Two multicenter, 8-week, ran-

domized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 2007 Apr. 29(4). 563-80. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.03.018. PMID: 17617280.

11. Sabaté E., ed. *Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. 208 p.

12. Solomon S.D., Verma A., Desai A., Hassanein A., Izzo J., Oparil S. et al.; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2010 Feb. 55(2). 241-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138529. Epub 2009 Dec 7.

13. Spoleitini I., Ferrari R., Rosano G.M.C. Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020 May. 21(5). 377-382. doi: 10.2459/JCM.0000000000000954.

14. Tomaszewski M., White C., Patel P., Masca N., Damani R., Hepworth J. et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart*. 2014 Jun. 100(11). 855-61. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305063.

15. Valgimigli M., Garcia-Garcia H.M., Vrijens B., Vranckx P., McFadden E.P., Costa F. et al. Standardized classification and framework for reporting, interpreting, and analysing medication non-adherence in cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Non-adherence Academic Research Consortium (NARC). *Eur. Heart J.* 2019 Jul 1. 40(25). 2070-2085. doi: 10.1093/eurheartj/ehy377.

16. 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. 1953-2041.

17. Wolf M.S., Davis T.C., Curtis L.M. et al. A patient-centered prescription drug label to promote appropriate medication use and adherence. *J. Gen. Intern. Med.* 2016. 31. 1482-9.

Отримано/Received 09.02.2023

Рецензовано/Revised 02.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.03.2023

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets

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

Adherence to therapy in patients with high cardiovascular risk in Ukraine: patient-oriented causes and options to improve it

Abstract. Background. Adherence to the treatment of risk factors (antihypertensive, lipid-lowering and antithrombotic therapy, treatment of diabetes) not only prevents the progression of the disease, but also reduces mortality from cardiovascular causes. In this article, we analyzed the results of the All-Ukrainian study

of the patients' opinion, conducted by interviewing patients, on the importance of patient awareness of cardiovascular diseases, the algorithm for patients to see a doctor and adherence to the prescribed treatment regimen to prevent future complications. **Materials and methods.** The study was based on an in-depth

interview (approximately 75 min), which was conducted in 12 patients with chronic cardiovascular pathology (a clinically proven atherosclerosis and its complications and partially concomitant type 2 diabetes mellitus), men and women from different regions of Ukraine. The interviews were recorded and analyzed by specialists whose native language is Ukrainian, and therefore there could not be a language barrier in conducting and evaluating its results. **Results.** The main result of the survey showed the need to increase patient awareness of the symptoms of the disease. This is due to the high proportion of interviewed patients who are completely unaware of the symptoms of cardiovascular disease before diagnosis, and this can lead to a delay in seeking medical help, establishing a diagnosis, and in an early start of treatment. Our survey also showed low involvement of patients in monitoring their symptoms. This may be associated with low adherence to therapy due to inadequate assessment

of one's condition, as well as inadequate control of symptoms during treatment. Respondents' answers showed that the most convenient and critical period on which future adherence to treatment depends is the time from the beginning of diagnosis and treatment prescription (the first 1–3 months), when patients feel most vulnerable and trust the doctor. **Conclusions.** The use of self-monitoring methods, such as fixed diaries (provided by a doctor) or electronic applications, programs for smartphones or tablets, can help patients monitor symptoms, actively communicate with a doctor if a correction of treatment or exacerbation is needed. And yet our survey highlighted the need to educate the patient on understanding the essence of his disease, and thus his involvement in treatment and improving cooperation with medical personnel.

Keywords: cardiovascular diseases; cardiovascular risk; adherence to therapy; survey

Навіщо дбати про душевну рівновагу кардіологічних пацієнтів?

Резюме. У статті розглянуто зв'язок між наслідками гострого й хронічного стресу і серцево-судинною патологією. Показано негативний вплив стресу на ініціацію психосоматичних, тривожно-депресивних станів. Наявність цих станів асоційована з підвищеними серцево-судинними ризиками у хворих з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю, інсультом тощо. Для діагностики психосоматичних, тривожно-депресивних станів має значення сукупність психічних і соматовегетативних симптомів, аналіз самооцінки пацієнтів, наприклад, за шкалами GAD-7, PHQ-9, HADS A/D, PSS-10. Для додаткового лікування обґрунтовано застосування бензодіазепінових і небензодіазепінових анксиолітиків. Додаткова фармакотерапія із застосуванням антидепресанту й антиконвульсанту показана у випадках тяжких тривожних розладів. У випадках інсомнії можливе короточасне призначення селективного агоніста ГАМК-А-рецепторного комплексу. Усунення психовегетативних розладів, тривожно-депресивних станів у кардіологічних пацієнтів супроводжується зменшенням серцево-судинних ризиків, серцевої смертності та госпіталізації, поліпшує перебіг основного захворювання і якість життя кардіологічних пацієнтів.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання; психосоматичні розлади; тривожно-депресивні стани; інсомнія; фармакотерапія

Починаючи з 2019 року у зв'язку з COVID-19 ми живемо в умовах гострого і хронічного стресу. Регуляторна система реагування, контролю і захисту від стресу має три ланки: нервову, імунну та ендокринну, які взаємодіють за принципом взаємної регуляції, що забезпечується нейротрансмітерами, гормонами, цитокінами й численними факторами. Їх узгоджена дія, спільне функціонування зберігає гомеостаз і наше фізичне здоров'я [1–5].

У той же час при ураженні однієї з підсистем виникають різноманітні розлади. Наприклад, розлади стрес-адаптивної системи «гіпоталамус — гіпофіз» генерують тривожні й депресивні синдроми, інсомнію, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Стрес, тривожно-депресивні стани — це чинники серцево-судинного ризику. Унаслідок розладів імунної системи відбувається генерування гострих і активація інфекційних та неінфекційних хронічних запалень, алергічних реакцій. Унаслідок розладів ендокринної системи насамперед формуються по-

рушення функції тиреоїдної, адреналової і статеві системи (рис. 1) [6].

Численні популяційні дослідження вказують на психоемоційний стрес як важливий фактор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Найбільш несприятливий ефект має хронічний вплив стресорів, що призводить до стану тривалої психоемоційної напруженості, підвищеної тривоги, фізичного й психічного дискомфорту й депресії. В умовах хронічного стресу відбувається стійка й тривала активація симпатoadреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осей.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) до переліку некардіальних захворювань і станів, що підвищують імовірність розвитку ССЗ і потребують оцінки серцево-судинного ризику, включені психічні розлади зі значними функціональними порушеннями [7, 8].

Зв'язок між ССЗ і стресовими розладами досліджували в рятувальників Світового торгового цен-

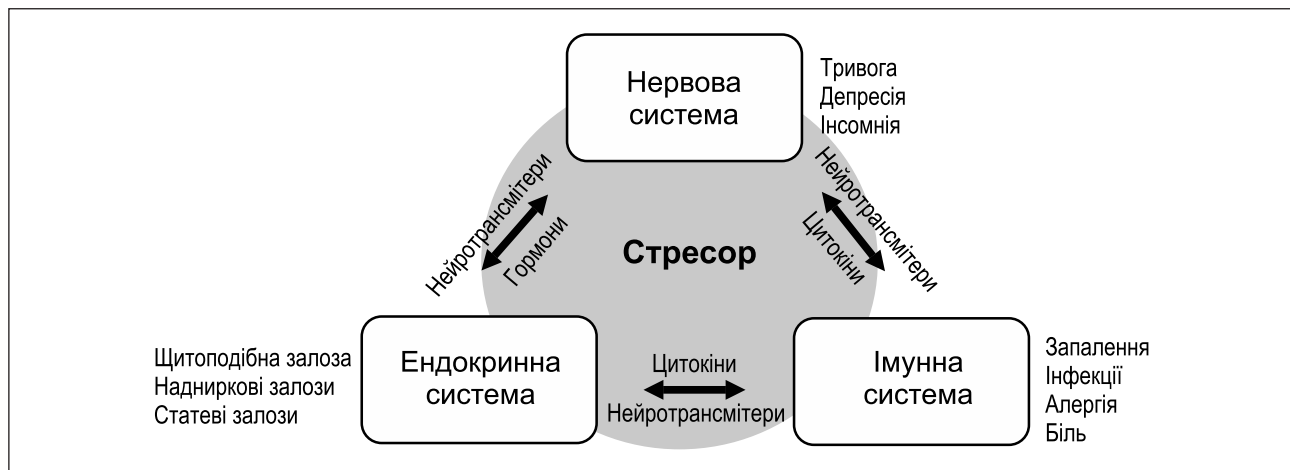


Рисунок 1. Психонейроімуноендокринологічна модель стресу

тру (після теракту 11.09.2001; Нью-Йорк; $n = 5$). Сукупний ризик випадків інфарктів міокарда (ІМ; коефіцієнт небезпеки = 2,2) та інсультів (коефіцієнт небезпеки = 2,5) протягом 5 років був достовірно більшим ($p < 0,0001$) в осіб із ПТСР. Доведено негативний вплив ПТСР на ініціацію ішемії міокарда, перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) [9]. Частота психогенної стрес-індукованої ішемії міокарда залежить від методу вивчення і коливається в межах 12–55 % (у середньому 30 %) [10].

У ретроспективному когортному дослідженні, що здійснено із застосуванням бази Національного департаменту ветеранів (США, 2003–2011), було проаналізовано дані 138 341 ветерана віком ≥ 55 років без попередніх захворювань серцево-судинної системи. Показано, що наявність ПТСР асоційована з підвищеним ризиком захворювання на інсульт — до 80 %, а частота цереброваскулярної патології збільшується в 1,6 раза [11].

Дослідження D.K. Moser et al. [12] показує (рис. 2), що тривога серед початково здорових осіб часто прогнозує майбутній гострий інфаркт міокарда або смерть через серцево-судинні захворювання незалежно від інших основних факторів ризику. Пацієнти з більш високим рівнем тривоги в 4,9 раза частіше мали такі ускладнення.

Аналіз показників смертності із серцево-судинних причин під час локдауну з приводу COVID-19 (квітень — травень 2020 року) в Нью-Йорку, що лідирує за кількістю хворих і померлих від COVID-19, виявив збільшення випадків смерті внаслідок ІХС, артеріальної гіпертензії (АГ) у 4 рази [13]. Дійсно, локдаун — це ізоляція, самотність, деморалізація і страх, пригнічення психічного стану, відсутність психологічної підтримки та терапії психоневрологічних розладів. Сьогодні зрозуміло, що вірусна пандемія спричинила епідемію тривоги. Кожна 3-тя людина, яка хворіє або хворіла на COVID-19, має тривогу, депресію і порушення сну, ранні й віддалені емоційно-поведінкові наслідки [14, 15].

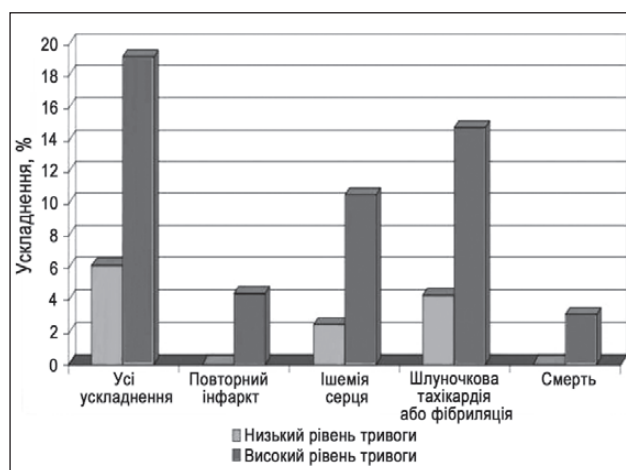


Рисунок 2. Порівняння частоти ускладнень між хворими на гострий інфаркт міокарда з низьким рівнем тривоги і пацієнтами з гострим інфарктом міокарда, які мали високий рівень тривоги

Досліджена асоціація негативних психологічних чинників із серцево-судинними подіями. Так, депресія підвищує ризик інцидентів ІМ як кінцевої точки ($RR = 1,30$), інсульту ($RR = 1,45$), АГ ($RR = 1,42$). Тривожні розлади збільшують ризик ССЗ і смерті ($RR = 1,41$), інцидентів ІХС ($RR = 1,41$), стенокардії ($RR = 5,20$), інсульту ($RR = 1,71$). Стрес із будь-якої причини збільшує ризик смерті від ІХС ($RR = 1,27$), також соціальна ізоляція ($RR = 1,53$), песимізм провокує інциденти ІХС ($RR = 2,17$) [16].

У Тайвані у 2014 році була проаналізована база даних вибірки з 1997 по 2008 рік із загальною кількістю 1 000 000 суб'єктів. У вибірку включили пацієнтів з першим епізодом ІМ. Раптова смерть, серцево-судинна смерть і госпіталізація внаслідок серцевої недостатності (СН) були оцінені в усіх пацієнтів. Дослідження показало, що ризик серцевої смерті й госпіталізації був знижений у пацієнтів, які отримували малі (1,2 мг щодня; у перерахунку на

діазепам) і помірні (1,2–5,0 мг щодня) дози бензодіазепінів порівняно з тими пацієнтами, які не отримали ці ліки [17].

Бензодіазепіни корисні як додаткове лікування аномалій артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з генералізованим тривожним розладом (ГТР) [18]. У рандомізованому дослідженні вони були ефективні в боротьбі з лабільною артеріальною гіпертензією [19]. Додаткове застосування бензодіазепінів при АГ привело до загального поліпшення, зниження АТ, зменшення тривожності, стомлюваності й депресії [20].

Є дослідження пацієнтів, які були направлені до відділення невідкладної допомоги у зв'язку з високим АТ ($\geq 190/100$ мм рт.ст.) без гострих ознак пошкодження органів-мішеней. Досліджувана група отримувала діазепам 5 мг перорально, контрольна група — каптоприл 25 мг сублінгвально. Дві групи були порівняні щодо статі, віку, початкових значень АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС) і лабораторних показників з подальшою рандомізацією. Після призначення медикаментозного лікування АТ і ЧСС реєстрували щогодини протягом 3 годин. В обох групах була однакова динаміка зниження систолічного АТ (САТ), разом з тим у групі діазепаму динаміка зниження діастолічного АТ (ДАТ) була достовірно більша ($p < 0,001$) [21].

У разі гіпертензивного кризу (ГК) досліджені використані ліки. Як і очікувалося, лікування надзвичайних ситуацій у хворих з АГ ґрунтувалося на комбінації діуретиків, лабеталолу, урапідилу й нітратів. Разом з тим лікарі достатньо часто призначали клонідин (44 %) і діазепам (36 %), хоча діазепам не визнаний антигіпертензивним препаратом. Лікування асоціювалося зі значним зниженням АТ (САТ = -41 мм рт.ст., ДАТ = -21 мм рт.ст.; $p < 0,001$ для обох) за відносно короткий час (< 5 годин). Показово, що пацієнти, які приймали діазепам, досягли такого ж ступеня зниження АТ, як і пацієнти, які не отримували протитривожного лікування. Крім того, прийом діазепаму обумовлював більш швидке зниження АТ і значне зменшення кількості антигіпертензивних препаратів (0,7 проти 1,2; $p < 0,01$) [22].

Тому бензодіазепіни можуть використовуватися при лікуванні синдрому тривоги, тривожних розладів, можливо, як терапія першої лінії в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Загалом низькі й помірні дози бензодіазепінів корисні при безсимптомній ішемії міокарда, стенокардії, АГ і хронічній СН, особливо в пацієнтів із супутньою тривогою [23].

У зв'язку з цим привертає увагу вітчизняний бензодіазепін Гідазепам ІС (Gidazepam ІС, «ІнтерХім», Україна), котрий поєднує анксиолітичну й антидепресантну дію на фоні активуючої антиастенічної дії. Показаний для лікування станів, при яких відзначається емоційна лабільність, підвищена дратівливість, порушення сну, тривога, страх. Від-

різняється Гідазепам ІС від інших бензодіазепінів слабо вираженою міорелаксантною дією, зниженим ризиком побічних явищ. У помірних терапевтичних дозах не чинить снодійної дії та не заважає оперантній діяльності. Після сублінгвального прийому 20 або 50 мг дія препарату проявляється через 10–15 хв, досягаючи максимуму протягом 1–4 год (можливий прийом до 3 разів на добу). Усунення гострого нападу тривоги, тривожної симптоматики, жаху здійснюється протягом 1–2 днів. Прийом усіх бензодіазепінів пов'язаний з ризиком, тому використовують мінімальні ефективні дози, короткі курси від 3–5 до 14 днів не рекомендують пацієнтам похилого віку (> 65 років) [24].

На фоні терапії Гідазепамом ІС зростає гемодинамічний ресурс і знижуються пресорні судинні реакції. Гідазепам ІС нормалізує вміст гістаміну й серотоніну в крові, перешкоджаючи таким чином стресовій активації симпатоадреналової системи. Можна застосовувати Гідазепам ІС одноразово як фармакологічний метод контролю страху, якщо ситуація швидкоминуюча. Наприклад, у нашій практиці для лікування ГК найчастіше застосовуємо урапідил, есмолол, еналаприл, фуросемід парентерально, а перорально — каптоприл, пропранолол, торасемід у поєднанні з Гідазепамом ІС 20 або 50 мг сублінгвально.

Душевну рівновагу кардіологічних хворих порушує тривожний синдром. Тривожність — перша стадія реалізації стресорної відповіді організму, яка характеризується наявністю фобій, занепокоєнням і/або очікуванням небезпеки, що загрожує людині. Це природна адаптивна реакція на стрес. Однак в умовах хронічного стресу відбувається дисбаланс і неузгодженість активності нейромедіаторних систем, таким чином фізіологічна реакція перетворюється на патологічний стан. Доведено, що в Україні ознаки тривоги й депресії серед пацієнтів із ССЗ досягають 61–74 % [25]. Для діагностики психосоматичних, тривожно-депресивних станів має значення сукупність психічних і соматовегетативних симптомів, аналіз самооцінки пацієнтів, наприклад, за шкалами GAD-7, PHQ-9, HADS A/D, PSS-10.

Необхідно наголосити, що головну роль у лікуванні психосоматичних, тривожно-депресивних розладів відіграють немедикаментозні напрямки: психотерапія (наприклад, когнітивно-поведінкова), водолікування (наприклад, контрастний душ), фізичні вправи або навантаження (в режимі релаксації), модифікація способу життя. Важливим є добре ставлення до пацієнта, роз'яснення причин його стану. Це дозволяє, зокрема, знизити симптоми тривоги й запобігти ініціації панічної атаки (ПА). Добре, якщо пацієнт довіряє своєму лікарю, буде під час консультації разом із близькою людиною [26–28].

Серед переліку медикаментів, які застосовують у пацієнтів з тривожними й панічними психосоматичними станами, особливе значення мають небен-

зодіазепінові анксиолітики, наприклад Мебікар ІС (Mebicar IC, «ІнтерХім», Україна). Діюча речовина лікарського засобу Мебікар ІС за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму: молекула мебікару складається з двох метильованих фрагментів сечовини, що не є чужорідним для організму людини. Діє на активність лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоціогенні зони гіпоталамуса, впливає на всі чотири основні нейро-медіаторні системи — ГАМКергічну, холінергічну, серотонінергічну й адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції [29].

Мebікар ІС виявляє анксиолітичну активність, усуває відчуття неспокою, тривоги, страху, внутрішнє емоційне напруження й роздратування. Заспокоїливий ефект лікарського засобу не супроводжується міорелаксацією. Лікарський засіб не знижує розумову й рухову активність, тому його можна застосовувати протягом робочого дня. Не має снодійного ефекту, але поліпшує сон. Мебікар ІС чинить ноотропну дію, покращує когнітивні функції, підвищує увагу й розумову працездатність; виявляє антиоксидантну активність, він адаптоген і церебропротектор при оксидативному стресі, має антагоністичну активність стосовно збудження адренергічної і глутаматергічної систем. Діє швидко, є ефект першого прийому, препарат призначають незалежно від їжі 300 мг 3 рази на день або 500 мг 2–3 рази на добу. Дія Мебікару ІС розгортається протягом перших 1–2 тижнів. Курс лікування — від 4 до 12 тижнів, без звикання й синдрому відміни [31].

Якщо має місце гострий синдром тривоги на підставі гострого стресу, що може супроводжуватися психічною реакцією жаху й безпорадності, потрібне застосування бензодіазепінових анксиолітиків. При гострому стресі за наявності значного жаху можлива комбінація Гідазепаму ІС з Мебікаром ІС протягом періоду від 3–5 до 14 днів [33]. Далі, якщо дія на тормозні процеси в центральних емоційних зонах недостатня, є перезбудження центральної нервової системи (ЦНС), можлива комбінація Мебікару ІС з фенібутутом (Нообут® ІС (Noobut IC), «ІнтерХім», Україна).

Нообут ІС є похідним γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і фенілетиламіну. Домінуючою його дією є антигіпоксична й антиамнестична. Поліпшує ГАМКергічну передачу нервових імпульсів у ЦНС, гармонізує процеси збудження й гальмування і запобігає перезбудженню ЦНС. Має властивості транквілізатора: усуває психоемоційне напруження, почуття тривоги, страху, емоційну лабільність, дратівливість, покращує сон. Застосовують по 250–500 мг 3 рази на добу, курс лікування становить від 2 до 6 тижнів [30].

У пацієнтів з АГ І–ІІ ст. призначення мебікару на додаток до антигіпертензивного препарату (еналаприл) сприяє додатковому зниженню офісного САТ на 6,3 %, середньодобового САТ — на 6,4 %, середнього САТ протягом дня і ночі — на 5,1 і 7,7 %.

Антигіпертензивний ефект мебікару асоційований зі зменшенням проявів вегетативних розладів (за опитувальником Вейна) у 43,8 % хворих і з їх зникненням — у 43,3 % [31].

Далі у хворих з АГ І–ІІ ст. виявлено підвищений рівень реактивної та особистісної тривожності, депресії та алекситимії, надмірна активність симпатичної нервової системи, що мають прямий кореляційний зв'язок із середньодобовим рівнем АТ ($r = 0,67$; $r = 0,52$; $r = 0,64$; $r = 0,41$; $p < 0,05$). Застосування традиційного гіпотензивного лікування з додатковим включенням мебікару максимально усувало прояви тривожно-депресивних симптомів, унормувало функціональну активність надниркових залоз і рівень нейромедіаторів [32].

Для оцінки схильності до хронічного стресу хворих на стабільну ІХС із постійною формою фібриляції передсердь (ФП) використовували шкалу PSS-10, для аналізу ступеня тривоги та депресії — шкали HADS A/D і PHQ-9. Низький рівень стресу виявлено тільки в 6,6 % ($p < 0,01$). У чоловіків з ІХС у поєднанні з ФП частіше, ніж у жінок (13,3 %), відзначалися високий рівень стресу (26,6 %, $p < 0,01$) і виражена тривожно-депресивна симптоматика (46,6 %, $p < 0,01$). Включення мебікару 500 мг двічі на добу до базисної фармакотерапії хворих на ІХС у поєднанні з ФП сприяє корекції хронічного стресу, тривоги і депресії, покращенню сну, імовірно поліпшенню показників психологічних шкал [33, 34].

Досліджена динаміка синдрому СН у пацієнтів з ІХС і значною поширеністю розладів баро-, хемо- і психовеgetативної реактивності, що пов'язані з ризиком прогресування СН (у 1,6–3,8 рази). Психовеgetативні порушення є характерною особливістю пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, застійними стадіями СН і високим ступенем вираженості психосоматичних розладів. Додавання мебікару до базової терапії пацієнтам із СН і поєднаною психовеgetативною дисфункцією приводить до редукції депресивної та тривожної симптоматики. Використання мебікару приводило до поліпшення барорефлекторної ($p = 0,006$), психовеgetативної реактивності ($p = 0,003$), поліпшення перебігу ІХС, зниження потреби в прийомі нітрогліцерину ($p < 0,05$) [35].

Додавання до базисної терапії ІХС, асоційованої з метаболічним синдромом (МС), препарату мебікар 500 мг тричі на добу супроводжується зменшенням вираженості тривожно-депресивних розладів і вегетативної симптоматики за шкалами PHQ-9 (на 23,9 %), PHQ-15 (на 28,8 %), GAD-7 (на 37,8 %), HADS-A (на 30,1 %), HADS-D (на 36,3 %), SAQ (на 30,8 %) і Вейна. Усунення психовеgetативних розладів супроводжувалося нормалізацією загальної активності вегетативної нервової системи і симпатико-парасимпатичного балансу, а також поліпшенням якості життя хворих з ІХС і супутнім МС [36].

Встановлено, що третина кардіологічних хворих має симптоми тривоги (32 % з 12 913 пацієнтів). Досліджена смертність протягом року після госпіталізації. Найчастіше з приводу тривожного синдрому лікарі додатково призначали бензодіазепіни (68 %) й антидепресанти (55 %). Серед хворих з тривожними розладами смертність була більшою (6 %) порівняно з пацієнтами, які не приймали психотропні препарати (2 %). Призначення психотропних ліків є відображенням психічної захворюваності, що підвищує ризик смерті [37].

Узагалі сприятливий анксиолітичний ефект мебікару доведений у комплексному лікуванні пацієнтів з низкою ССЗ — АГ, ІХС, пароксизмальною й постійною формами ФП, СН тощо. Мебікар усуває соматовегетативні симптоми, що можуть турбувати кардіологічних хворих: тахікардію, екстрасистолію, кардіалгію, гіпер- або гіпотензивні кризи [38].

Хронічний стрес унаслідок COVID-19 надзвичайно посилюється за рахунок гострих і хронічних стресорних реакцій під час війни [39–42]. У зв'язку з цим стали звичними тяжкі форми тривожних розладів (наприклад, генералізований тривожний розлад, панічні розлади/атаки (ПР/ПА), ПТСР тощо) [43]. Тут з'ясуємо, що може бути перекриття основної симптоматики ССЗ і психосоматичної, соматовегетативної. Тому в кардіологічних пацієнтів є обов'язковими структурований аналіз психологічних шкал (наприклад, GAD-7, PHQ-9, HADS A/D, PTSD CAPS-5, SAQ тощо) і диференціальна діагностика з перебігом основного захворювання, можливо, ускладнень (наприклад, ІМ, порушення ритму серця, емболія легеневої артерії, тразиторна ішемічна атака тощо) [44, 45].

Доведено, що наявність ГТР у пацієнтів з ІХС підвищує ризик несприятливих серцевих подій на 36–88 %. Поширеність ГТР і ПР серед хворих на ІХС — 24 і 53 %, утім, ризики в 15 разів вище, ніж у популяції, що призводять до несприятливих серцевих подій і більшої інвалідності [46]. ГТР пов'язаний з кризовим перебігом АГ, ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) і дисліпідемією, які збільшують серцево-судинні ризики [51]. Лікування ГТР зменшує ризики й поліпшує лікування ІХС [47].

Підвищені захворюваність і серцево-судинна смертність пояснюються зв'язком психологічних факторів зі стимуляцією вегетативної нервової системи, що викликає вироблення катехоламінів, збільшення АТ, констрикцію коронарних артерій, підвищення активації тромбоцитів [4]. Далі активується тромбогенез, аритмогенез, ішемія міокарда й порушується функція шлуночків серця [48]. Тривога й депресія можуть бути предикторами смерті — у пацієнтів з оцінкою за HADS-A ≥ 8 балів ризики у 2 рази більші (HR = 1,92), при HADS-D ≥ 8 балів HR становить 2,29, а зменшення балів асоційоване зі зменшенням ризиків смерті [49]. Пацієнти з ПТСР мають підвищений ризик розвитку ССЗ і смерті від

них (зокрема, ішемії міокарда, ІМ), який є ще більшим серед ветеранів-чоловіків [50, 51].

Додаткова фармакотерапія показана у випадках тяжких форм тривожних розладів (наприклад, ГТР, ПР/ПА, ПТСР). Розглядають це питання в разі недостатньої ефективності лікування тривожно-депресивних психосоматичних станів із застосуванням бензодіазепінових і небензодіазепінових анксиолітиків, у випадках рецидиву психовегетативної симптоматики. Початкове лікування включає прийом антидепресанту й антиконвульсantu. Пам'ятаємо, що в кардіологічних хворих необхідно враховувати безпеку фармакотерапії афективних розладів [52]. Наприклад, з обережністю застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) пацієнтам, які приймають антитромбоцитарні препарати (альтернатива — тразодон, міртазапін, міансерин) [30].

Препарати першої лінії серед антидепресантів — це СІЗЗС (наприклад, сертралін 25–150 мг/добу, есциталопрам 5–20 мг/добу, пароксетин 10–50 мг/добу, флувоксамін 50–200 мг/добу) в поєднанні з антиконвульсантом (наприклад, прегабалін від 75 мг/добу). Лікувальний період — до 6 тижнів, стабілізація стану — до 6 місяців, профілактика рецидиву — до 12 місяців [43, 46, 53–60].

Бензодіазепіни додатково застосовують лише у випадках наявності кризової ситуації, гострої стресової реакції, рефрактерності до препаратів першої лінії. Наприклад, застосування «денного» транквілізатора (Гідазепам ІС) можливе на старті за наявності гострої стресової реакції (до 14 днів), поки СІЗЗС не почнуть діяти [25, 61, 62].

ГТР досить часто (до 68 %) поєднується з ПР [63–65]. ПР передбачає виникнення ПА як пароксизму тривоги. ПА — це хвиля інтенсивного страху із соматовегетативними симптомами, що виснажує хворих і вимагає невідкладних дій [66, 67]. Разом із психологічною корекцією з метою усунення хвилі ПА використовують комбінацію бензодіазепінового анксиолітика (наприклад, Гідазепам ІС 20–50 мг 2–3 р/добу короткочасно), небензодіазепінового анксиолітика (наприклад, Мебікар ІС, перша доза 1000 мг, потім 500 мг тричі на добу) і прегабаліну 75–150 мг; якщо є тахікардія, можна додати бета-блокатор (наприклад, метопрололу тартрат 50 мг). Далі налаштовують базову терапію із застосуванням психотерапії та СІЗЗС [30].

Серед тривожних розладів поширеним явищем є порушення сну — до 40–80 % (частіше при ПТСР) [68]. Відомо, що сон — це головна адаптаційна й антистресова система, що визначає ступінь резистентності організму до різноманітних стресів. Під час сну можливості адаптаційно-антистресової системи забезпечують пристосування організму до навколишнього середовища й загальну стресостійкість. У випадку інсомнії пацієнти найчастіше мають такі скарги: потрібно понад 30 хв, щоб заснути, або є страх перед неможливістю заснути, всю ніч у голову

«лізуть думки», часті пробудження протягом ночі і неможливість повторного засинання, ранні пробудження (додатково можливий аналіз шкал, наприклад PSQI, BSAS). У результаті досліджень виявлена висока коморбідність інсомнії з різними захворюваннями, зокрема із серцево-судинними, неврологічними й метаболічними. Показана кардіопротективна роль сну [69].

Інсомнія пов'язана з поганим настроєм, зниженням якості життя, а також із ризиком ССЗ. Дослідження показали підвищення рівня кортизолу, зниження імунітету й підвищення маркерів симпатичної активності в людей із хронічним безсонням. Хронічна інсомнія й укорочення сну пов'язані з розвитком ЦД, АГ і ССЗ [70].

Пацієнти як із симптомами депресії, так і з розладами сну (OR = 2,64) мали вищий ризик ССЗ, ніж пацієнти без них. З 30 398 учасників 38 % мали ССЗ, а 62 % — не мали [71].

У перехресне дослідження, засноване на Національному дослідженні здоров'я та харчування (NHANES) 2005–2008 рр., були включені 7850 учасників віком від 20 років. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що проблеми зі сном пов'язані зі збільшенням ризику ССЗ на 75 %, застійної СН — на 128 %, стенокардії — на 96 %, ІМ — на 105 %, інсульту — на 78 % [72].

Безсоння дуже поширене серед пацієнтів із СН. Дані щодо симптомів безсоння, включно з труднощами із засинанням, підтримкою сну, невідновним сном і серцево-судинними факторами ризику, були зібрані в 54 279 чоловіків і жінок віком 20–89 років, які брали участь у дослідженні Nord-Trøndelag Health (HUNT) між 1995 і 1997 роками і не мали відомої СН на початковому рівні. У цій когорті спостерігали за випадками СН з початкового рівня до 2008 року. Показано зв'язок між кількістю симптомів безсоння (важко заснути, нічне пробудження, нестача сну) і ризиком СН. Коефіцієнт ризику становив 0,96 для людей з одним симптомом безсоння і 1,35 і 4,53 — для людей з двома і трьома симптомами порівняно з людьми без жодного симптому [73].

Вплив інсомнії на ризик повторних серцево-судинних подій (МАСЕ) вивчався в проспективному когортному дослідженні, яке включало 1082 пацієнти, через 2–36 місяців після ІМ і/або коронарної реваскуляризації. Клінічну інсомнію оцінювали за шкалою безсоння Бергена (BIS). Первинну комбіновану кінцеву точку МАСЕ (серцево-судинна смерть, госпіталізація через ІМ, реваскуляризація, інсульт або СН) оцінювали із середнім періодом спостереження 4,2 року. На початковому етапі середній вік становив 62 роки, 45 % повідомили про клінічне безсоння. Для клінічної інсомнії відносний ризик рецидиву МАСЕ становив 1,62 з поправкою на вік, стать і попередні коронарні події. Ці результати підкреслюють важливість виявлення й лікування безсоння в пацієнтів з ІХС [74].

У випадках, коли інсомнія пов'язана з прохідним стресом, фобією або ситуація підлягає поведінковій корекції, як доповнення до немедикаментозних методів може призначатися: бензодіазепін (наприклад, Гідазепам ІС 20–50 мг/ніч, якщо < 65 років), агоніст бензодіазепінових рецепторів (наприклад, зопіклон) або селективний агоніст ГАМК (наприклад, Левана® ІС 0,5–2 мг/ніч) разом з небензодіазепіновим анксиолітиком (Мебікар ІС 500 мг 3 рази на день). Коротким курсом, до 10–14 днів, максимум до 4 тижнів [75].

Левана® ІС (Levana ІС, «ІнтерХім», Україна) є селективним агоністом ГАМК-А-рецепторного комплексу. Належить до групи похідних бензодіазепіну. Чинить виражену снодійну, анксиолітичну, помірну міорелаксантну дію. Особливістю снодійної дії препарату є здатність збільшувати тривалість не тільки повільнохвильового, але й парадоксального сну при незмінній кількості його епізодів, що робить снодійний ефект препарату більш фізіологічним. Дає ефект засинання, це важливо для тих пацієнтів, що неодноразово прокидаються посеред ночі. Разова доза індивідуальна — від 0,5 мг до 2 мг/ніч, курс лікування — від 3–5 до 14–30 днів [76]. Проведене дослідження за більшістю показників суб'єктивної та об'єктивної оцінки статистично підтвердило швидку й виражену клінічну ефективність препарату Левана® ІС у лікуванні інсомнії. За даними полісомнографічного дослідження встановлено, що на тлі терапії препаратом Левана® ІС простежувалась нормалізація процесу засинання, збільшення тривалості нічного сну, збільшення тривалості глибоких стадій фази повільнохвильового сну, зменшення часу дрімотного стану, збільшення тривалості фази швидкого сну, відновлення циклічності сну і його ефективності [77].

Якщо інсомнія виходить за межі 4 тижнів, розвивається на фоні хронічного стресу і не має транзиторного характеру, її лікують із застосуванням антидепресанту, дія якого пов'язана із седативним ефектом і усуненням порушень сну (тразодон, міртазапін, міансерин або агомелатін), і антиконвульсанту (наприклад, прегабалін) [77–81].

Висновки

Отже, порушення душевної рівноваги кардіологічних хворих пов'язане з наявністю психосоматичних розладів, тривожно-депресивних станів, що обтяжують основне захворювання, підвищують ризики несприятливого перебігу серцево-судинних захворювань. Немедикаментозна й медикаментозна терапія психосоматичних відхилень є обґрунтованою. Серед лікарських засобів препаратами першої лінії для усунення психологічних і соматовегетативних симптомів є бензодіазепінові й небензодіазепінові анксиолітики; у випадку транзиторної інсомнії можливий короткий курс снодійного препарату. У випадках тяжких форм тривожних розладів ліками першої лінії початкової терапії є СІЗЗС і прегабалін.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009 May 1. 65(9). 732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150053; PMCID: PMC2680424.
2. Danese A., Lewis S.J. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacol.* 2017. 42. 99-114. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>.
3. Малахов В.О., Монастирський В.О. Сучасні уявлення про імунейроендокринну систему в нормі та при патології. *Новості медицини і фармації*. 2010. 11–12 (331–332). <http://www.mif-ua.com/archive/issue-12864>.
4. Боярчук О.Д. Біохімія стресу. Луганськ: ЛНУ імені Тараса Шевченка, 2013. 177 с.
5. Чумаченко О.Ю., Редька О.Г. Спорт та стрес. Миколаїв: МНУ, 2019. 210 с.
6. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*. 2009 May 1. 65(9). 732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150053; PMCID: PMC2680424.
7. ESC 2021 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. <https://akru.org/esc.php>
8. Рекомендації ESC із профілактики серцево-судинних захворювань. *Здоров'я України*. 2021. № 20. 513. <https://health-ua.com/article/68120-rekomendatc-ESC-2021-zproflaktiki-sertcevosudinnih-zahvoryuvan>.
9. Remch M. et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Diseases. A Cohort Study of Men and Women Involved in Cleaning the Debris of the World Trade Center Complex. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2018. 11. e004572. doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004572.
10. Стабільна ішемічна хвороба серця: Клінічна настанова, заснована на доказах. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf.
11. Beristianos M., Yaffe K., Cohen B., Byers A. PTSD and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Aging Veterans. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2014. 24. 10.1016/j.jagp.2014.12.003.
12. Moser D. The Rust of Life: Impact of Anxiety on Cardiac Patients. *American journal of critical care: an official publication. American Association of Critical-Care Nurses*. 2007. 16. 361-9. 10.4037/ajcc.2007.16.4.361.
13. Wadhera R.K., Shen C., Gondi S., Chen S., Kazi D.S., Yeh R.W. Cardiovascular Deaths During the COVID-19 Pandemic in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021 Jan 19. 77(2). 159-169. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.055. PMID: 33446309; PMCID: PMC7800141.
14. Nasrallah Y.A. During a viral pandemic anxiety is endemic: The psychiatric aspects of COVID-19. *Current Psychiatry*. 2020. 19(4). E3-E5. <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/CP01904e3.PDF>.
15. Rogers J. P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul. 7(7). 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18. PMID: 32437679; PMCID: PMC7234781.
16. Glenn N. L. et al. Psychological Health, Well-Being, and the Mind-Heart-Body Connection: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021. 143(10). e763-e783. doi: 10.1161/CIR.0000000000000947.
17. Wu Cho-Kai et al. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: A national wide assessment. *Atherosclerosis*. 2014. 235. 496-502. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.918.
18. Fontaine R., Boisvert D. Psychophysiological disorders in anxious patients: hypertension and hypotension. *Psychother. Psychosom.* 1982. 38(1). 165-72. doi: 10.1159/000287624. PMID: 7146263.
19. Mabadeje A.F., Adebayo G.I. Comparative effects of labetalol and bromazepam on ambulatory blood pressure of Nigerians with labile and stress hypertension. *Clin. Exp. Hypertens. A*. 1989. 11 Suppl. 1. 441-7. doi: 10.3109/10641968909045452. PMID: 2568202.
20. Matsuo H., Watanabe S., Ishiguro M., Arai M., Sugiyama A., Matsuno Y. et al. The efficacy of additive use of etizolam in patients with essential hypertension and unspecified complaints. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1992 Feb. 30(2). 51-6. PMID: 1551746.
21. Grossman E., Nadler M., Sharabi Y., Thaler M., Shachar A., Shamiss A. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2005 Sep. 18 (9 Pt 1). 1174-7. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.03.728.
22. Gabba M., Salinaro F., Mussinelli R., Boldrini M., Raimondi A., Belotti C. et al. [Op. 7a.06] Treating hypertensive crises between guidelines and real-world: an anti-hypertensive role of anti-anxiety drugs? *Journal of Hypertension*. 2016. Vol. 34. P. e83. doi: 10.1097/01.hjh.0000491551.02246.96.
23. Starcevic V. Representation of Benzodiazepines in Treatment Guidelines: The Paradox of Undesirable Objectivity. *Psychother Psychosom.* 2022. 91. 295-299. doi: 10.1159/000524772.
24. Інструкція для медичного застосування препарату Гідазепам ІС®.
25. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я на роду України та медичної допомоги третинного рівня. Київ: Коломішин В.Ю., 2019. 224 с.
26. Сапольски Р. Психологія стресса. 3-е изд. СПб.: Питер, 2015. 480 с.: ил.
27. Рекомендації МОЗ з психологічної допомоги. 27.02.2022. <https://www.kmu.gov.ua/news/rekomendaciyi-moz-z-psyhologichnoyi-dopomogi>.
28. Поширені психічні розлади в дорослого населення: Рекомендації для України (МН4У). Львів, 2021. 95 с. <https://www.mh4u.in.ua/wp-content/uploads/2021/06/nice-guidelines-rekomendacziyi-dlya-ukrayiny-kviten-2021.pdf>
29. Інструкція для медичного застосування препарату Мебікар І.С.
30. Інструкція для медичного застосування препарату Нообут ІС.

31. Амосова Е.Н. та ін. Лечение «мягкой» артериальной гипертензии: не только антигипертензивные препараты. *Укр. терапевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 84–87.
32. Гринів О.І. Корекція хронічного психоемоційного напруження та стану вазодилатаційного резерву в пацієнтів з АГ. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2018. 20. 26–29.
33. Середюк Л.В. та ін. Ефективність застосування мебікару в корекції психоемоційного фону у хворих на стабільну ІХС з постійною формою фібриляції передсердь. *Український терапевтичний журнал*. 2019. № 2. С. 52–67.
34. Гирина О.Н. Применение дневного транквилизатора Адаптол в комплексной терапии пациентов высокого кардиоваскулярного риска: целесообразность, эффективность и безопасность. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 125–130.
35. Катеренчук О.І. Особливості вегетативної реактивності в пацієнтів із серцевою недостатністю ішемічного генезу та можливість її корекції мебікаром. *Матеріали XVII Національного конгресу кардіологів України*. Київ, 2016. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 3. С. 192.
36. Михайловська Н.С. та ін. Медикаментозна корекція вегетативних і психосоматичних порушень у хворих з ІХС із супутнім метаболічним синдромом. *Кардиология: от науки к практике*. 2018. № 1. С. 41–51.
37. Pernille Feveje Cromhout et al. Exploring the use of psychotropic medication in cardiac patients with and without anxiety and its association with 1-year mortality. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2022. Vol. 21. Issue 6. P. 612–619. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab111>.
38. Сидорова Н. М. Ліки від страху: аналітичний огляд літератури. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2021. 28–2. С. 173–188.
39. Кутько И.И. и др. Дистресс вооруженного конфликта. *Новости медицины и фармации*. 2014. № 16. С. 16–20.
40. Загуровский В.М. Стресс и его последствия. *Медицина неотложных состояний*. 2014. № 7. С. 11–23.
41. Чабан О.С., Франкова И.А. Современные тенденции в диагностике и лечении посттравматического стрессового расстройства. *НейроNews*. 2015. № 2. С. 8–18.
42. Чабан О.С. Стрес. *Здоров'я України*. 2017. № 1(40). С. 25–27.
43. Долишня Н. Тривога і депресія. *Новости медицины и фармации*. 2015. № 556. С. 7–11.
44. Практическое руководство по ведению пациентов с тревожными расстройствами, AMS-МНО. *НейроNews*. 2015. № 8. С. 45–58.
45. Настанова щодо скринінгу, діагностики та лікування депресії у дорослих пацієнтів та осіб підліткового віку (США). *НейроNEWS*. 2018. № 1. С. 46–52.
46. Foldes-Busque G., Dionne C.E., Turcotte S. et al. Epidemiology and prognostic implications of panic disorder and generalized anxiety disorder in patients with coronary artery disease: rationale and design for a longitudinal cohort study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2021. 21. 26. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01848-3>.
47. Moser D.K. “The rust of life”: impact of anxiety on cardiac patients. *Am. J. Crit. Care*. 2007 Jul. 16(4). 361–9. PMID: 17595368; PMCID: PMC2668571.
48. Molinari E., Parati G., Compare A. *Clinical Psychology and Heart Disease*. 2006. doi: 10.1007/978-88-470-0378-1.
49. Berg S.K., Thorup C.B., Borregaard B., Christensen A.V., Thrysoe L., Rasmussen T.B., Ekholm O., Juel K., Vamsoi M. Patient-reported outcomes are independent predictors of one-year mortality and cardiac events across cardiac diagnoses: Findings from the national DenHeart survey. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2019 Apr. 26(6). 624–637. doi: 10.1177/2047487318769766. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29638142.
50. Turner J.H., Neylan T.C., Schiller N.B., Li Y., Cohen B.E. Objective evidence of myocardial ischemia in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*. 2013 Dec 1. 74(11). 861–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.012. Epub 2013 Aug 23. PMID: 23978403; PMCID: PMC4005370.
51. Boscarino J.A., Chang J. Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann. Behav. Med*. 1999. 21(3). 227–34. doi: 10.1007/BF02884839. PMID: 10626030.
52. Бурчинский С.Г. Проблема безпеки фармакотерапії афективних розладів: нові можливості. *Укр. медичний часопис*. 2022. 1–2 (147–148). С. 12–15. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.147.225019.
53. National Collaborating Centre for Mental Health, National Collaborating Centre for Primary Care. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. *Management in primary, secondary and community care*. London, 2011.
54. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с тревожным расстройством (NICE). *НейроNews*. 2013. № 8. С. 35–47.
55. Рекомендации по диагностике и лечению тревожных расстройств (Германия). *НейроNews*. 2014. № 8. С. 51–56.
56. Бурчинский С.Г. Возможности фармакотерапевтической коррекции тревожных расстройств. *НейроNews*. 2015. № 2. С. 44–46.
57. Пішель В.Я., Полив'яна М.Ю. Проблемні питання ПТСР. *НейроNEWS*. 2016. № 7. С. 32–34.
58. Орос М.М., Сабовчик А.Я. Панічний розлад: сучасні погляди на лікування. *Укр. медичний часопис*. 2019. 2(130). Т. 1. С. 57–59.
59. Jakubovski E. et al. Systematic review and meta-analysis: dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. 2019. 36(3). 198–212.
60. Клінічні протоколи надання медичної допомоги дорослим пацієнтам, які страждають на психічні розлади. Наказ МОЗ України № 59 від 05.02.2007.
61. Starcevic V. *Anxiety disorders in adults: a clinical guide*. Oxford: Oxford University Press, 2009.
62. Bhatt N.V. et al. *Anxiety Disorders*. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/286227-overview>.
63. Горбунова А.А., Колодкая Е.В. Паническое расстройство и аффективная патология. *Новости медицины и фармации*. 2015. № 556. С. 12–16.
64. Дюкова Г.М. Панические расстройства. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 458. С. 13–16.
65. Imai H. et al. Azapirones versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. 9. CD010828.
66. Bandelow B. et al. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2017. 19(2). 93–107.

67. Ströhle A. et al. The diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018. 115. 611–20.
68. de Moraes Costa G., Ziegelmann P.K., Zanatta F.B., Martins C.C., de Moraes Costa P., Mello C.F. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressants for sleep quality disturbances in post-traumatic stress disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2022 Jul 13. 117. 110557. doi: 10.1016/j.pnpbpr.2022.110557. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35395322.
69. Долженко М. М., Лучинська Ю. О. Мелатонін при гіпертонічній хворобі. *webcardio.org*. 15.07.2022. <https://www.webcardio.org/melatonin-pri-ghipertonichnij-khvorobi.aspx>.
70. Khan M.S., Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med. Clin*. 2022. 17(2). 193–203. doi: 10.1016/j.jsmc.2022.02.008. PMID: 35659073.
71. Wang C., Hu J. Influence of the Interaction Between Depressive Symptoms and Sleep Disorders on Cardiovascular Diseases Occurrence. *Int. J. Gen. Med*. 2021. 14. 10327–10335. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S334894>.
72. Kadir K. et al. Association of sleep-related disorders with cardiovascular disease among adults in the United States: A cross-sectional study based on national health and nutrition examination survey 2005–2008. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.954238>.
73. Lars E. Laugsand et al. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35. Issue 21. 1. P. 1382–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu019>.
74. Lars Aastebøl Frøjd et al. Insomnia as a predictor of recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *SLEEP Advances*. 2022. Vol. 3. Issue 1. zpac007. <https://doi.org/10.1093/sleepadvances/zpac007>.
75. Riemann D. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res*. 2017. 26. 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>.
76. Інструкція для медичного застосування препарату Левана ІС.
77. Міщенко Т. С. та ін. Хронічна інсомнія і методи її корекції. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. Т. 17. № 18. С. 16–25. <https://inj.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/916>.
78. Brower K.J. et al. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1429–1438.
79. Хаустова О. О. Розлади сну у осіб літнього віку. *HeïpoNEWS*. 2016. № 2-1. <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2016/2-1/article-1660/rozladi-snu-u-osib-litnogo-viku#gsc.tab=0>.
80. Krystal A.D. Pharmacologic treatment of insomnia: other medications. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (eds.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 842–854.
81. Schwab R.J. Підхід до пацієнта з розладом сну або неспання. 2022. MSD Довідник. <http://tiny.cc/o232vz>.

Отримано/Received 30.01.2023

Рецензовано/Revised 11.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 14.02.2023

Information about author

Volodymyr Mavrodii, Medical Centre INTO-SANA, Odesa, Ukraine; e-mail: v.mavrodii@into-sana.ua

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

V.M. Mavrodii

Medical Centre INTO-SANA, Odesa, Ukraine

Why is it necessary to care about the mental balance of cardiology patients?

Abstract. The article examines the relationship between the consequences of acute and chronic stress and cardiovascular pathology. The negative impact of stress on the initiation of psychosomatic, anxiety-depressive states is shown. The presence of these conditions is associated with increased cardiovascular risks in patients with coronary heart disease, hypertension, heart failure, stroke, etc. To diagnose psychosomatic, anxiety-depressive states, a combination of mental and somatovegetative, symptoms, analysis of patients' self-esteem, for example, according to the GAD-7, PHQ-9, HADS A/D, PSS-10 scales, is important. For additional treatment, the use of benzodiazepine and non-benzo-

diazepine anxiolytics is justified. Adjunct pharmacotherapy with the use of an antidepressant and an anticonvulsant is indicated in severe anxiety disorders. In cases of insomnia, a short-term administration of a selective agonist of the GABAA receptor complex is possible. Elimination of psychovegetative disorders, anxiety-depressive states in cardiology patients is accompanied by a decrease in cardiovascular risks, cardiac mortality and hospitalization, improves the course of underlying disease and the quality of life.

Keywords: cardiovascular diseases; psychosomatic disorders; anxiety-depressive states; insomnia; pharmacotherapy

УДК 616.33-008.17+616.12-008.331.1

Лазарєв П.О.

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

На допомогу сімейному лікарю. Місце фіксованої комбінації бета-блокатора з діуретиком у терапії артеріальної гіпертензії

Бета-адреноблокатори (БАБ) сьогодні є одним з п'яти основних класів антигіпертензивних засобів. Згідно із сучасними клінічними рекомендаціями з лікування артеріальної гіпертензії (АГ), вони є препаратами вибору на першому кроці терапії в пацієнтів, які мають супутню патологію, а саме: ішемічну хворобу серця (ІХС), хронічну серцеву недостатність (ХСН) зі зниженою фракцією викиду, фібриляцію передсердь [1]. Починаючи з 2007 року всі європейські настанови з ведення пацієнтів з АГ звертають увагу на неоднорідність цього класу препаратів, а також на переваги вазодилатуючих препаратів в терапії АГ [1–4]. Так, усі настанови відзначають метаболічну нейтральність вазодилатуючих БАБ, ефективно й пропорційне зниження як периферичного, так і центрального артеріального тиску (АТ), відсутність негативного впливу на сексуальну функцію (стосується тільки небіволулу) і можливість їх ефективної та безпечної комбінації з тіазидними й тіазидоподібними діуретиками.

Як відомо, у рекомендаціях ESC/ESH 2018 року прийнято поетапну стратегію лікування АГ з використанням фіксованої комбінації (ФК) двох препаратів в одній таблетці вже на початковому етапі терапії для більшості пацієнтів [1]. В Україні ми маємо єдину подвійну ФК вазодилатуючого бета-блокатора з тіазидним діуретиком — це комбінація небіволулу з гідрохлортіазидом (ГХТЗ) у дозах 5 і 12,5 мг відповідно. Доцільно розглянути категорії пацієнтів, у яких терапію АГ варто розпочинати саме з цієї ФК.

Перш за все, як зазначалося вище, це пацієнти з АГ, які мають супутню стенокардію, ХСН, фібриляцію передсердь, і хворі, які перенесли інфаркт міокарда. Друга категорія — пацієнти з високим нормальним рівнем АТ (або АГ I ступеня) і встановленими серцево-судинними захворюваннями (осо-

бливо ІХС), у яких монотерапія будь-яким БАБ не привела до бажаного зниження рівня АТ. І, нарешті, третя категорія — це будь-які пацієнти з АГ, які відповіли на раніше призначену монотерапію небіволулом, але не досягли нормалізації АТ. Крім того, ФК небіволулу/ГХТЗ застосовується в тих випадках, коли потрібен швидкий контроль АТ для запобігання ушкодженню органів-мішеней [5].

Ефективність ФК небіволулу/ГХТЗ доведена низкою клінічних досліджень. У дослідженні NENIS у пацієнтів з ізольованою систолічною АГ продемонстровано більш виражене зниження систолічного АТ ($-25,8 \pm 12,0$ мм рт.ст. проти $-21,2 \pm 14,0$ мм рт.ст., $p < 0,03$) порівняно з ФК ірбесартан/ГХТЗ при практично однаковому зниженні діастолічного АТ [6]. Додавання ГХТЗ до небіволулу в первинних пацієнтів з АГ I–II ступеня продемонструвало збільшення рівня відповіді на терапію з 70 до 94 %, при цьому абсолютне зниження систолічного АТ при додаванні 12,5 мг ГХТЗ до попередньої терапії 5 мг небіволулу становило 17,7 мм рт.ст., а діастолічного АТ — 9,8 мм рт.ст. [7].

Слід зазначити, що ФК небіволулу/ГХТЗ може призначатися як пацієнтам із супутнім метаболічним синдромом, так і пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу. Ефективність і безпечність застосування цієї комбінації продемонстрована в комплексному аналізі результатів п'яти клінічних досліджень, проведених у Німеччині в пацієнтів з АГ і супутнім цукровим діабетом 2-го типу, старших за 70 років [8]. Було доведено, що комбінація небіволулу і ГХТЗ добре переносилася пацієнтами з груп високого ризику; загалом жодних змін лабораторних показників не спостерігалось протягом 3 місяців терапії. Крім того, ретроспективний субаналіз результатів великого багатоцентрового дослідження SENIORS також продемонстрував відсутність будь-якого негативного впливу трирічної терапії небіволулу/ГХТЗ на результати дослідження.

лолом разом з ГХТЗ на рівні загального холестерину, тригліцеридів і глюкози в підгрупі пацієнтів із супутньою АГ [5]. Важливо звернути увагу, що відсутність негативного впливу на метаболічні показники була продемонстрована як у загальній популяції, так і в пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози на початку лікування.

ФК небіволл/ ГХТЗ (5 мг/2,5 мг) призначається один раз на добу, бажано в той самий час. Час прийому препарату краще за все обирати з урахуванням даних добового моніторингу. За відсутності цих даних сімейний лікар має орієнтуватися на показники АТ в індивідуальному щоденнику пацієнта. Пацієнтам із супутньою ІХС з метою зменшення частоти і кількості нападів стенокардії в разі необхідності до ФК можна додавати 2,5 або 5 мг монопрепарату небіволлу. Якщо на подвійній терапії не досягається цільовий рівень АТ, слід додати третій препарат. Найчастіше це може бути дигідропіридинний антагоніст кальцію. Слід уникати одночасного застосування БАБ з недигідропіридиновими препаратами. Можлива також комбінація з блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). При застосуванні блокаторів РААС перевага саме ФК небіволл/ ГХТЗ полягає в тому, що блокатори РААС з метою адекватного зниження АТ не бажано комбінувати з невазодилатуючими бета-блокаторами [9–11]. Потрійні ФК на основі високоселективних або вазодилатуючих БАБ в Україні поки відсутні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Williams B., Mancia G. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. № 39(33). P. 3021-31044.
2. Mansia 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
3. Mansia G. et al. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension.* 27(11). P. 2121-2158
4. Mancia G., Fagard R. et al. *Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens.* 2013 Jul. 31(7). 1281-357.
5. Malacco E. *Nebivolol/Hydrochlorothiazide: a new fixed-dose combination for effective simplified antihypertensive therapy. High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2008 Apr. 15(2). 75-84.
6. Grassi G., Seravalle G. et al. *Multicenter Randomized Double-Blind Comparison of Nebivolol plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients: Results of the NEHIS Study. Adv. Ther.* 2017 Jan. 33(12). 2173-2187.
7. Marazzi G., Volterrani M. et al. *Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients. Adv. Ther.* 2010 Sep. 27(9). 655-64.
8. Malacco E. *Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010 May. 14(5). 427-34.
9. Richards T.R., Tobe S.W. *Combining other antihypertensive drugs with β -blockers in hypertension: a focus on safety and tolerability. Can. J. Cardiol.* 2014 May. 30(5 Suppl.). S42-6.
10. Sever P.S., Messerli F.H. *Hypertension management 2011: optimal combination therapy. Eur. Heart J.* 2011 Oct. 32(20). 2499-506.
11. 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.

Отримано/Received 02.03.2023

Рецензовано/Revised 22.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2023 ■

**Порівняння діуретиків: хлорталідон
проти гідрохлортіазиду
для артеріальної гіпертензії
і серцево-судинних подій**

Джерело: Ishani A., Cushman W.C., Leatherman S.M., Lew R.A., Woods P., Glassman P.A. et al.; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2022 Dec 29. 387(26). 2401-2410. doi: 10.1056/NEJMoa2212270.

Передумови. Залишалося незрозумілим, чи кращий хлорталідон за гідрохлортіазид для запобігання серйозним серцево-судинним подіям у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Методи. У дослідження автори рандомізували дорослих осіб віком 65 років і старше, які були пацієнтами закладів охорони здоров'я Департаменту у справах ветеранів і приймали гідрохлортіазид у добовій дозі 25 або 50 мг, їм продовжували терапію гідрохлортіазидом або їх переводили на хлорталідон у добовій дозі 12,5 або 25 мг. Основним результатом був нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність, що призвела до госпіталізації, термінова коронарна реваскуляризація з приводу нестабільної стенокардії та смерть, не пов'язана з раком. Також оцінювали профіль безпеки.

Результати. Загалом рандомізацію пройшли 13 523 пацієнти. Середній вік становив 72 роки. На початку дослідження гідрохлортіазид у дозі 25 мг на добу було призначено 12 781 пацієнту (94,5 %). Середній вихідний систолічний артеріальний тиск у кожній групі становив 139 мм рт.ст. Протягом середнього періоду спостереження 2,4 року була виявлена невелика різниця за частотою первинних подій між групою хлорталідону (702 пацієнти (10,4 %)) і групою гідрохлортіазиду (675 пацієнтів (10,0 %)) (співвідношення ризиків 1,04; 95% довірчий інтервал від 0,94 до 1,16; $P = 0,45$). Різниця за будь-яким з компонентів первинного результату між групами не було. Частота гіпокаліємії була вищою в групі хлорталідону, ніж у групі гідрохлортіазиду (6,0 % проти 4,4 %, $P < 0,001$).

Висновки. У цьому великому дослідженні тiazидних діуретиків у дозах, які зазвичай використовуються в клінічній практиці, у пацієнтів, які приймали хлорталідон, не спостерігалось нижчої частоти

серйозних серцево-судинних подій або смертей, не пов'язаних із раком, порівняно з пацієнтами, які приймали гідрохлортіазид.

Статини можуть зменшити серцево-судинні захворювання в людей з апное сну

Джерело: Shah R., Patel N., Emin M., Celik Y., Jimenez A., Gao S., Garfinkel J., Wei Y., Jelic S. Statins Restore Endothelial Protection against Complement Activity in Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Trial. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023 Mar 13. doi: 10.1513/AnnalsATS.202209-761OC.

У дослідженні, опублікованому в *Annals of the American Thoracic Society*, було продемонстровано, що статини мають потенціал до зниження частоти серцево-судинних захворювань у людей з обструктивним апное сну незалежно від використання апарата безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP) протягом ночі. Хоча CPAP-терапія поліпшує якість сну і зменшує денну сонливість у людей з обструктивним апное сну, потрібно було швидко дослідити альтернативні методи зниження частоти серцево-судинних захворювань у пацієнтів з апное сну, оскільки, як відомо, цей стан потроєно ризик інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або інших серйозних серцево-судинних подій.

Щоб безпосередньо дослідити, чи покращує зниження холестерину захист ендотелію від комплексу і його прозапальної активності в пацієнтів з обструктивним апное сну, Санья Єліч, доктор медичних наук коледжу лікарів і хірургів Вагелос Колумбійського університету, Нью-Йорк, і його колеги включили 87 пацієнтів, у яких нещодавно було діагностовано обструктивне апное сну, і 32 особи групи контролю. На початку рандомізованого подвійного сліпого дослідження паралельних груп збирали клітини ендотелію і кров, а також робили це після 4 тижнів CPAP-терапії, а потім після 4 тижнів прийому аторвастатину в дозі 10 мг або плацебо.

Основним результатом була частка інгібітору комплексу CD59 на плазматичній мембрані ендотеліальних клітин у пацієнтів з апное уві сні після 4 тижнів прийому статинів або плацебо.

Вихідна експресія CD59 була нижчою, тоді як відкладення комплексу на ендотеліальних клітинах і рівні ангіопоетину-2 були вищими в пацієн-

тів з діагнозом апное сну, ніж у контрольній групі. СРАР-терапія не впливала на експресію CD59 або відкладення комплекменту на ендотеліальних клітинах у пацієнтів з апное сну незалежно від прихильності. Порівняно з плацебо статини збільшували експресію ендотеліального протектора комплекменту CD59 і знижували відкладення комплекменту в пацієнтів з апное сну.

«Ефект, який ми виявили при застосуванні статинів, є важливим, — повідомив Єліч. — Запалення в кровоносних судинах є ключовим етапом у прогресуванні серцево-судинних захворювань, тому все, що ми можемо зробити для стабілізації CD59 у цих пацієнтів, швидше за все, також буде корисним для здоров'я серцево-судинної системи».

Нове лікування може поліпшити насосну функцію серця в пацієнтів із серцевою недостатністю

Джерело: Lund L.H., Hage C., Pironti G., Thorvaldsen T., Ljung-Faxén U., Zabarovskaja S. Acyl ghrelin improves cardiac function in heart failure and increases fractional shortening in cardiomyocytes without calcium mobilization. *European Heart Journal*. 2023. doi:10.1093/eurheartj/ehad100.

Відповідно до дослідження, опублікованого в *European Heart Journal*, гормон голоду грелін може збільшити насосну функцію серця в пацієнтів із серцевою недостатністю. «Серцева недостатність є найпоширенішою причиною госпіталізації в більш старших пацієнтів і призводить до погіршення якості життя і збільшення смертності, — сказав головний дослідник Ларс Лунд, Каролінський інститут, Швеція. — Якщо ми зможемо знайти способи поліпшити насосну функцію серця, ми можемо потенційно поліпшити якість життя і прогноз для цих пацієнтів».

У подвійному сліпому дослідженні 30 пацієнтів із серцевою недостатністю в кардіологічному відділенні Каролінської університетської лікарні були рандомізовані у 2 групи: одні отримували активне лікування греліном, а інші — плацебо, яке вводили внутрішньовенно протягом 2 годин. За учасниками спостерігали від 2 до 5 днів після процедури.

Після 2 годин лікування серцевий викид збільшився в середньому на 28 % у групі греліну, що можна порівняти з незначним зниженням у групі плацебо. Причиною збільшення було те, що ударний об'єм був більшим, оскільки частота серцевих скорочень залишалася незмінною або була навіть трохи нижчою.

Через 2–5 днів спостереження продуктивність насосної функції була на 10 % вищою в групі греліну порівняно з групою плацебо.

Дослідники не помітили серйозних побічних реакцій. Виявили, що ацилгрелін спричинив значне збільшення ударного об'єму і номінальне збільшення фракції викиду лівого шлуночка, сегментарної поздовжньої деформації та систолічної екскурсії кільця тристулкового клапана. Не було виявлено впливу на артеріальний тиск, появи аритмії чи ознак ішемії міокарда. Пульс знизився номінально.

«У пацієнтів із серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду ацилгрелін збільшував серцевий викид, не викликаючи гіпотензії, тахікардії, аритмії чи ішемії, — підсумували автори. — Лікування греліном слід вивчити в додаткових рандомізованих дослідженнях».

Кардіометаболічні зміни в ранньому віці кращі в дівчаток. Дослідження метаболомії показало: гендерні відмінності щодо атерогенних ліпідів з'являються в молодому віці

Джерела: 1. O'Keeffe L.M. et al. Sex-specific trajectories of molecular cardiometabolic traits from childhood to young adulthood. *Heart*. 2023. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321347. 2. Downie C.G., Zhang X. Trajectories of lipoproteins and molecular cardiometabolic traits by sex from childhood to adulthood. *Heart*. 2023. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-322025.

Дослідження метаболомії показало, що гендерні відмінності в частоті серцево-судинних захворювань у дорослому віці можуть бути пов'язані з розбіжністю в траєкторіях кардіометаболічних факторів ризику в ранньому дитинстві.

За допомогою детального серцево-судинного фенотипування з високою роздільною здатністю було виявлено, що різниця в чоловіків і жінок ставала очевидною у віці від 7 до 25 років.

Порівняно з чоловіками рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) непропорційно знижувався з часом у молодих жінок, які мали нижчий рівень ЛПДНЩ, коли були дівчатками.

Рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) непропорційно збільшувався в молодих жінок, у яких у дитячому віці рівень ЛПВЩ був вищим.

Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) залишалися відносно вищим у період від підліткового віку до юності в жінок порівняно з чоловіками

Дівчатка початково мали нижчий рівень холестерину ЛПВЩ і вищий рівень холестерину інших типів порівняно з хлопчиками віком 7 років. До 25 років жінки мали вищий рівень етерифікованого, вільного, загального холестерину і холестерину ЛПВЩ, а також нижчий рівень ЛПДНЩ і залишкового холестерину, тоді як рівень холестерину

ЛПНЩ не відрізнявся між статями, як повідомили Лінда О'Кіф, доктор філософії, епідеміолог з Університетського коледжу Корка в Ірландії, і її колеги.

«Загалом наші висновки свідчать про те, що дитинство і підлітковий вік є важливими періодами для появи гендерних відмінностей в атерогенних ліпідах (аполіпопротеїн В, що містить ознаки ЛПДНЩ і ЛПНЩ) і прогностичних біомаркерах (глюкоза і ЛПВЩ) кардіометаболічних захворювань, переважно шкідливих для чоловіків», — написали вони в коментарі Heartopens.

Добре відомо, що ризик серцево-судинних захворювань вищий у чоловіків до середини життя, після чого спостерігається однакова з жінками частота у зрілому віці.

Це дослідження надало достовірні докази ранньої відмінності кардіометаболічних факторів ризику між чоловіками й жінками. Раніше група О'Кіф продемонструвала чіткі закономірності змін у звичайних кардіометаболічних факторах ризику протягом перших десятиліть життя, причому динаміка для деяких факторів ризику збігалася з чутливим періодом статевого дозрівання, а також статеві відмінності в циркулюючих ліпідах від народження і їх подальше збільшення до 18 років.

Це дослідження може підтримувати клінічний підхід, орієнтований на профілактику, який включає регулярне вимірювання рівня ліпідів від народження до раннього дитинства й підліткового віку, — відзначили Кароліна Дауні та Сінруо Чжан, обидва дослідники з Університету Північної Кароліни в Чапел-Хілл.

«Враховуючи, що відмінності на рівні населення в серцево-судинних наслідках між чоловіками й жінками відображають як механізми, на які впливає біологічна стать (наприклад, гормональні регуляції, генетична гетерогенність), так і соціально сконструйовану гендерну поведінку пацієнтів і клініцистів, необхідно оцінювати гендерно-специфічні траєкторії в кардіометаболічних молекулярних ознаках, опосередковані іншими додатковими факторами», — написали вони.

О'Кіф і команда визнали, що для вивчення впливу ожиріння, періоду статевого дозрівання та інших факторів, пов'язаних зі станом здоров'я, потрібні подовжені дослідження медіації. Крім того, сказали вони, для того, щоб вивчити зв'язок між траєкторіями кардіометаболічних факторів ризику в ранньому віці та ризиком розвитку атеросклерозу в пізньому віці, потрібна тривала робота.

За даними робочої групи з послуг профілактики захворювань США, недостатньо доказів для універсального скринінгу гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії та багатофакторної дисліпідемії в дітей і підлітків.

Це проспективне когортне дослідження оцінювало специфічні для статі траєкторії 148 метаболічних ознак на цільовій метаболомічній платформі. Це включало ядерну магнітно-резонансну спектроскопію, виконану на зразках плазми EDTA для кількісного визначення концентрації холестерину, тригліцеридів та іншого вмісту ліпідів у частинках підкласу ліпопротеїнів, аполіпопротеїнів, жирних кислот, глюкози та ацетил-глікопротеїнів, що викликають запалення.

Дослідники залучили до когортного дослідження Avon Longitudinal Study of Parents and Children понад 7000 учасників, яким проводили аналіз у віці 7, 15, 18 і 25 років. Ця когорта була досить однорідною, кількість чоловіків і жінок була приблизно однаковою, учасники в основному належали до білої раси й були відносно соціально забезпеченими.

Обмеження дослідження включало рідкісне виконання ядерної магнітно-резонансної спектроскопії і потенційну упередженість через виключення людей, які не відвідували клініку ядерної магнітно-резонансної спектроскопії.

Корисні звички сну пов'язані зі зниженням ризику передчасної смерті в дорослих молодшого віку

Джерело: F. Qian presented the study "Low-risk Sleep Patterns, Mortality, and Life Expectancy at Age 30 Years: A Prospective Study of 172,321 U.S. Adults" in Prevention and Health Promotion Moderated Poster Theater.

Такі фактори, як прогулянки, відчуття повного відпочинку і сон сім-вісім годин на добу, були пов'язані зі збільшенням очікуваної тривалості життя.

Нещодавно було наведено дані нового дослідження, згідно з якими п'ять факторів оптимального сну пов'язані зі зниженням ризику передчасної смертності та збільшенням очікуваної тривалості життя молодих людей. Результати дослідження було подано на щорічній зустрічі Американського коледжу кардіологів у рамках Всесвітнього конгресу кардіологів, який проходив з 4 по 6 березня в Новому Орлеані.

«Наше дослідження не може продемонструвати причинно-наслідковий зв'язок, але з огляду на надійну літературу про вплив сну на різні кардіометаболічні фактори ризику, гормональний рівень і навіть нашу імунну систему існує біологічна правдоподібність того, що оптимальний сон може призвести до збільшення тривалості життя», — розповів Elsevier's PracticeUpdate Френк Цянь, доктор медицини з Гарвардського університету в Бостоні. Цянь і його колеги зібрали дані 172 321 особи, яка брала участь в опитуванні National Health Interview Survey (1997–2018), з посиланням на записи На-

ціонального індексу смертності до 31 грудня 2019 року. Вони створили оцінку «схеми сну з низьким ризиком» на основі п'яти факторів: тривалість сну від семи до восьми годин на ніч, труднощі із засинанням два або менше рази на тиждень, труднощі під час сну два або менше рази на тиждень, відсутність прийому снодійних препаратів і прогулянка, відчуття повного відпочинку п'ять або більше днів на тиждень.

Після середнього періоду спостереження протягом 4,3 року дослідники виявили, що 8681 людина померла від усіх причин, у тому числі 2610 — від серцево-судинних захворювань і 2052 — від раку. Порівнюючи учасників з усіма п'ятьма оптимальними факторами сну з тими, хто має нуль або один, за співвідношенням ризиків (95% довірчий інтервал (ДІ) становив 0,70 (0,63–0,77) для смерті від усіх причин, 0,86 (0,78–0,95) — для смерті від серцево-судинних захворювань, 0,81 (0,66–0,98) — для смерті від раку і 0,60 (0,52–0,69) — для несерцево-судинної, неракрової смерті), дослідники підрахували, що 7,9 % (95% ДІ 5,5–10,4) ризику смерті від усіх причин у популяції було спричинено неоптимальним режимом сну.

Крім того, очікувана тривалість життя у віці 30 років для осіб з усіма п'ятьма факторами низького ризику сну була на 4,7 року більшою для чоловіків (52,2 проти 47,5 року) і на 2,4 року більшою для жінок (56,7 проти 54,3 року) порівняно з тими, хто мав нуль або один фактор низького ризику сну.

Дослідники виявили, що ризик смерті знижувався поетапно з більшою кількістю оптимальних факторів сну.

«Одна важлива річ, яку клініцисти можуть почати робити вже зараз, — це запитувати своїх пацієнтів про їхні звички сну, зокрема про фактори, які були оцінені в нашому дослідженні», — сказав Френк Цянь. — Існують також інші потенційні політичні наслідки, які повинні бути спрямовані на вирішення проблеми довгострокової депривації сну в певних професіях, наприклад, серед медичних працівників, а також світлового і шумового забруднення, що може призвести до погіршення якості сну в окремих осіб».

Бемпедоева кислота знижує ризик великих серцево-судинних подій у пацієнтів з непереносимістю статинів

Понеділок, 13 березня 2023 р. (HealthDay News)

Джерело: Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D.,

Ray K.K., Mason D., Kastelein J.J.P. et al.; CLEAR

Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and

Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N. Engl. J. Med. 2023 Mar 4. doi: 10.1056/NEJMoa2215024.

Згідно з новим дослідженням, опублікованим у New England Journal of Medicine в погодженні із щорічною зустріччю Американського коледжу кардіо-

логів у рамках Всесвітнього конгресу кардіологів, що проходив з 4 по 6 березня у м. Новий Орлеан, бемпедоева кислота знижувала ризик великих серцево-судинних подій у пацієнтів з непереносимістю статинів.

«Непереносимість статинів є величезною проблемою, і таких пацієнтів важко лікувати, — повідомив Elsevier's PracticeUpdate доктор медичних наук із клініки м. Клівленд Стівен Ніссен. — Ми знали, що бемпедоева кислота навряд чи спричинить побічні ефекти, які спричиняють статини на м'язи. Гіпотеза полягала в тому, що дана речовина буде добре переноситися і зменшить і рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), і кількість серцево-судинних подій, — це саме те, що ми і побачили».

Ніссен і його колеги провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 13 970 пацієнтів з наявними серцево-судинними захворюваннями або ризиком їх розвитку, які не могли або не бажали приймати статини через неприйнятні побічні ефекти. Пацієнти були випадковим чином розподілені на прийом бемпедоевої кислоти або плацебо. Первинною кінцевою точкою було поєднання великих несприятливих серцево-судинних подій, що включали смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або коронарну реваскуляризацію.

Через шість місяців зниження рівня холестерину ЛПНЩ було на 29,2 мг/дл більше в пацієнтів у групі прийому бемпедоевої кислоти порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Поширеність первинної кінцевої точки була значно нижчою в групі бемпедоевої кислоти порівняно з групою плацебо: 11,7 % проти 13,3 % (P = 0,004). Поширеність комбінованої смерті від серцево-судинних причин, нефатального інсульту або нефатального інфаркту міокарда також була значно нижчою в групі бемпедоевої кислоти: 8,2 % проти 9,5 % (P = 0,006). Також спостерігалось значне зниження застосування коронарної реваскуляризації в групі бемпедоевої кислоти: 6,2 % проти 7,6 % (P = 0,001).

«Ці результати змінюють загальноприйнятну практику, — сказав Ніссен. — Це стане стандартним підходом до лікування пацієнтів з непереносимістю статинів. Ми завжди хочемо спочатку спробувати статини. Статини є наріжним каменем профілактичного лікування, і бемпедоева кислота не є заміною статинам. Це препарат, який можна використовувати замість статинів лише тим пацієнтам, які їх погано переносять».

Довідкова інформація. Бемпедоева кислота, інгібітор цитратліази АТФ, знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності й асоційована з низькою частотою побічних ефектів на м'язи; наслідки впливу даної речовини на серцево-судинні події залишалися невизначеними.

Методи. Дослідники провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю пацієнтів, які не могли або не бажали приймати статини через неприйнятні побічні ефекти (пацієнти з непереносимістю статинів) і мали наявні серцево-судинні захворювання чи високий ризик їх розвитку. Пацієнти отримували бемпедоеву кислоту перорально по 180 мг на добу або плацебо. Первинною кінцевою точкою був чотирикомпонентний комплекс основних несприятливих серцево-судинних подій: смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або коронарна реваскуляризація.

Результати. Загалом 13 970 пацієнтів були рандомізовані; 6992 були віднесені до групи прийому бемпедоевої кислоти і 6978 — до групи прийому плацебо. Середня тривалість спостереження становила 40,6 міс. Середній рівень холестерину ЛПНЩ на початку становив 139,0 мг/дл в обох групах, а через 6 міс. його зниження було більшим при застосуванні бемпедоевої кислоти, ніж при застосуванні плацебо, на 29,2 мг/дл; спостережувана різниця у відсотках зниження становила 21,1 відсоткових пунктів на користь бемпедоевої кислоти. Частота первинної кінцевої події була значно нижчою при застосуванні бемпедоевої кислоти, ніж при застосуванні плацебо (819 пацієнтів (11,7 %) проти 927 (13,3 %); співвідношення ризиків 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,79 до 0,96; $P = 0,004$), як і випадків сукупної смерті від серцево-судинних причин, нефатального інсульту або нефатального інфаркту міокарда (575 (8,2 %) проти 663 (9,5 %); співвідношення ризиків 0,85; 95% ДІ 0,76–0,96; $P = 0,006$), летального або нефатального інфаркту міокарда (261 (3,7 %) проти 334 (4,8 %); співвідношення ризиків 0,77; 95% ДІ 0,66–0,91; $P = 0,002$) і коронарної реваскуляризації (435 (6,2 %) проти 529 (7,6 %); співвідношення ризиків 0,81; 95% ДІ 0,72–0,92; $P = 0,001$). Бемпедоева кислота не мала значного впливу на летальний або нефатальний інсульт, смерть від серцево-судинних причин і смерть від будь-якої причини. Захворюваність на подагру і жовчнокам'яну хворобу була вищою при застосуванні бемпедоевої кислоти, ніж при застосуванні плацебо (3,1 % проти 2,1 % і 2,2 % проти 1,2 % відповідно), як і випадки несуттєвого підвищення рівнів креатиніну сироватки, сечової кислоти і печінкових ферментів.

Висновки. Серед пацієнтів з непереносимістю статинів лікування бемпедоевою кислотою було пов'язане з меншим ризиком великих серцево-судинних подій (смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або коронарна реваскуляризація).

Гарний сон може збільшити тривалість вашого життя

Джерело: American College of Cardiology. *Getting good sleep could add years to your life: Having five low-risk sleep habits may have long-term benefits.* ScienceDaily, 24 February 2023. www.sciencedaily.com/releases/2023/02/230224135111.htm.

Чи може гарний нічний відпочинок мати довгострокову користь для вашого здоров'я? Згідно з новими дослідженнями, гарний сон може підтримувати здоров'я серця і загальне самопочуття. Нещодавнє дослідження, проведене серед молоді, показало, що люди з кращими звичками сну мають менше шансів померти раніше. Дані також дали можливість зробити припущення, що 8 % усіх смертей можуть бути наслідком поганого режиму сну.

Характеристики дослідження: 172 321 учасник, середній вік 50 років, 54 % жінок, дві третини пацієнтів мали білий колір шкіри, 14,5 % мали латиноамериканський тип зовнішності, 12,6 % мали чорний колір шкіри, 5,5 % були представниками монголоїдної раси.

Під час дослідження за учасниками спостерігали в середньому протягом 4,3 року. За цей час помер 8681 пацієнт, причому 30 % померли від серцево-судинних захворювань, 24 % — від раку і 46 % — через інші причини. У рамках опитування дослідники зібрали оцінки учасниками п'яти різних факторів якості власного сну, що включали: ідеальну тривалість сну від 7 до 8 год на ніч, труднощі із засинанням не частіше ніж 2 рази на тиждень, проблеми зі сном не більше ніж 2 рази на тиждень, відсутність снодійних препаратів і відчуття відпочинку після пробудження принаймні 5 днів на тиждень. Іншими факторами, які могли підвищити ймовірність смерті учасників, були нижчий соціально-економічний статус, куріння і вживання алкоголю, а також інші стани й захворювання.

Слід враховувати одне з обмежень дослідження, яке полягало в тому, що учасники самі повідомляли про свої звички сну замість того, щоб їх вимірювали чи перевіряли. Також не було повідомлено про типи засобів для сну чи ліків, які могли використовувати учасники.

Запалення і холестерин як предиктори серцево-судинних подій у пацієнтів, які приймають статини

Джерело: Ridker P.M., Bhatt D.L., Pradhan A.D. et al., on behalf of the PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. *Inflammation and Cholesterol as Predictors of Cardiovascular Events Among Patients Receiving Statin Therapy: A Collaborative Analysis of Three Randomized Trials.* Lancet 2023. Mar 6. [Epub ahead of print].

Передумови. Запалення і гіперліпідемія спільно сприяють розвитку атеротромботичної хвороби. Однак коли люди отримують інтенсивну терапію

статинами, відносний внесок запалення та гіперліпідемії у ризик розвитку майбутніх серцево-судинних подій може змінитися, що має значення для вибору супутньої серцево-судинної терапії. Автори мали на меті оцінити відносну важливість високочутливого С-реактивного білка (СРБ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) як детермінант ризику розвитку великих серцево-судинних подій, серцево-судинної та загальної смерті в пацієнтів, які приймали статини.

Методи. Дослідники провели спільний аналіз пацієнтів із наявним атеросклеротичним захворюванням або з високим ризиком його розвитку, які приймали сучасні статини і брали участь у міжнародних дослідженнях PROMINENT (NCT03071692), REDUCE-IT (NCT01492361) або STRENGTH (NCT02104817). Квартілі підвищення вихідного рівня високочутливого СРБ (біомаркер залишкового ризику запалення) і підвищення вихідного рівня [холестерину] ЛПНЩ (біомаркер залишкового ризику холестерину) оцінювали як предиктори майбутніх основних несприятливих серцево-судинних подій, серцево-судинної і загальної смерті. Співвідношення ризиків для серцево-судинних подій і смертей розраховувалося за квартілями високочутливих СРБ і ЛПНЩ у аналізах, впорядкованих з поправкою на вік, стать, індекс маси тіла, статус паління, артеріальний тиск, попередній анамнез серцево-судинних захворювань і рандомізований розподіл груп лікування.

Результати. 31 245 пацієнтів були включені в аналіз досліджень PROMINENT ($n = 9988$), REDUCE-IT ($n = 8179$) і STRENGTH ($n = 13\,078$). Спостережувані діапазони базових високочутливих СРБ і ЛПНЩ, а також зв'язок кожного біомаркера з подальшою частотою серцево-судинних подій були майже ідентичними в трьох дослідженнях. Залишковий ризик запалення був достовірно пов'язаний з великими несприятливими серцево-судинними подіями (найвищий квартиль високочутливого СРБ проти найнижчого квартиля високочутливого СРБ, скориговане співвідношення ризиків 1,31; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,20–1,43; $p < 0,0001$), серцево-судинною смертністю (2,68; 95% ДІ 2,22–3,23; $p < 0,0001$) і загальною смертністю (2,42; 95% ДІ 2,12–2,77; $p < 0,0001$). З іншого боку, співвідношення ризиків залишкового холестерину було нейтральним для великих несприятливих серцево-судинних подій (найвищий квартиль ЛПНЩ проти найнижчого квартиля ЛПНЩ, скориговане співвідношення ризиків 1,07; 95% ДІ 0,98–1,17; $p = 0,11$), мало низькі величини для серцево-судинної смертності (1,27; 95% ДІ 1,07–1,50; $p = 0,0086$) і загальної смертності (1,16; 95% ДІ 1,03–1,32; $p = 0,025$).

Інтерпретація результатів. У пацієнтів, які приймали сучасні статини, активність запалення, оцінюваного за допомогою високочутливого СРБ, була кращим предиктором ризику майбутніх серцево-судинних подій і смерті, ніж рівень холестерину ЛПНЩ. Ці дані

мають значення для вибору додаткового лікування, окрім терапії статинами, і свідчать про те, що для подальшого зниження ризику атеросклерозу може знадобитися комбіноване використання агресивної гіполіпідемічної та інгібуючої терапії.

Пароксизмальна форма фібриляції передсердь і ризик деменції серед неоднорідної локальної популяції

Джерело: Bansal N., Zelnick L.R., An J., Harrison T.N., Lee M.S., Singer D.E., Fan D., Go A.S. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Dementia in a Diverse, Community-Based Population. J. Am. Heart Assoc. 2023 Mar 8. e028290. doi: 10.1161/JAHA.122.028290.

Передумови. Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою і найбільш клінічно значимою аритмією в дорослих, вона асоційована з ризиком ішемічного інсульту і передчасною смертю. Проте наявні сучасні дані щодо цієї патології суперечливі стосовно того, чи незалежно пов'язана ФП із ризиком деменції, особливо в різних групах населення.

Методи та результати. Автори відібрали усіх дорослих із 2 великих інтегрованих систем надання медичної допомоги з 2010 по 2017 рік і створили вибірку 1 : 1 щодо пароксизмальної ФП: відсутність ФП за віком за індексованою датою, за статтю, категорією оціненої швидкості клубочкової фільтрації, з одного боку, та досліджуваною популяцією — з іншого. Подальшу деменцію було ідентифіковано за допомогою попередньо підтверджених кодів діагнозу. Моделі ризиків суброзподілу Fine-Gray використали для вивчення зв'язку пароксизмальної ФП (порівняно з відсутністю ФП) із ризиком первинної деменції, також провели поправку на соціально-демографічні показники і супутню патологію і врахували конкуруючий ризик смерті. Також було проведено аналіз підгруп за віком, статтю, расою, етнічною приналежністю і статусом хронічної хвороби нирок. У 196 968 обраних дорослих осіб середній (SD) вік становив 73,6 (11,3) року, здебільшого 44,8 % жінок і 72,3 % білих. Рівень захворюваності на деменцію (на 100 людино-років) протягом середнього періоду спостереження 3,3 (міжквартильний діапазон, 1,7–5,4) року становив 2,79 (95% довірчий інтервал 2,72–2,85) і 2,04 (95% довірчий інтервал 1,99–2,08) на 100 людино-років в осіб із ФП і без випадків ФП відповідно. У скоригованих моделях пароксизмальна ФП була пов'язана з достовірно більшим ризиком діагностованої деменції (співвідношення ризиків суброзподілу 1,13; 95% довірчий інтервал 1,09–1,16). Після проведення додаткових поправок для проміжних випадків інсульту зв'язок пароксизмальної ФП із деменцією залишався статистично значущим (співвідношення ризиків суброзподілу 1,10; 95% довірчий інтервал 1,07–1,15).

Зв'язки були сильнішими для віку < 65 року (співвідношення ризиків суброзподілу 1,65; 95% довірчий інтервал 1,29–2,12) порівняно з ≥ 65 (співвідношення ризиків суброзподілу 1,07; 95% довірчий інтервал 1,03–1,10) років (взаємодія $P < 0,001$); і тих, хто не має хронічної хвороби нирок (співвідношення ризиків суброзподілу 1,20; 95% довірчий інтервал 1,14–1,26) порівняно з тими, хто її має (співвідношення ризиків суброзподілу 1,06 (95% довірчий інтервал 1,01–1,11); взаємодія $P < 0,001$). Жодних достовірних відмінностей за статтю, расою чи етнічною приналежністю не було виявлено.

Висновки. У великій диверсифікованій локальний когорті пароксизмальна ФП асоціювалася з помірно підвищеним ризиком деменції, який був більш помітним у молодих пацієнтів і пацієнтів без хронічної хвороби нирок, але суттєво не відрізнявся залежно від статі, раси чи етнічної приналежності. Подальші дослідження повинні окреслити механізми, що лежать в основі поданих результатів. Отримані дані можуть бути корисними для призначення терапії ФП.

Поширеність непереносимості статинів становить приблизно 9 %

Джерело: López-Jiménez F. Intolerancia a las estatinas: Separando los árboles del bosque. Presentado el 23 de febrero de 2023. CADECI; Guadalajara, México.

Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) визначає непереносимість статинів як «нездатність переносити принаймні два статини в найнижчих дозволених дозах через симптоми опорно-рухового апарату», — нагадав Франсіско Лопес-Хіменес, доктор медичних наук, кардіолог Департаменту кардіології клініки Мейо в Рочестері, штат Міннесота, під час виступу на щорічному міжнародному кардіологічному конгресі (CADECI) 2023.

«Зовсім нещодавній метааналіз, який включав дані 176 когортних досліджень, клінічних випробувань і серій випадків з понад 4 мільйонами пацієнтів, показав, що непереносимість статинів присутня приблизно в 9 % пацієнтів, які приймали статини», — сказав Лопес-Хіменес.

Дослідження виявило фактори ризику непереносимості статинів, що включали жіночу стать (47,9 %), ожиріння (30,6 %), гіпотиреоз (37,6 %), діабет (26,6 %), використання антиаритмічних засобів (31,2 %), вживання алкоголю (22 %), фізичні вправи (23,2 %), хронічне захворювання печінки (24,3 %), хронічну ниркову недостатність (25,2 %), використання блокаторів кальцієвих каналів (35,5 %) і використання високих доз статинів (37,5 %).

Були також деякі фактори, які не були пов'язані з непереносимістю статинів, такі як куріння, високий кров'яний тиск, тривалість лікування статинами, приналежність до білих або латиноамериканців і використання варфарину.

Лопес-Хіменес нагадав, що коли вперше почали використовувати статини, поняття непереносимості препарату не існувало: «Було неприйнятно, що існують симптоми з боку опорно-рухового апарату, які можна було б віднести на рахунок статину».

Однак, щоб прояснити цю ситуацію, було проведено дослідження, яке порівнювало непереносимість статинів у двох фазах одного клінічного дослідження. Перша була подвійною сліпою фазою, непереносимість або м'язові симптоми були присутні у 2 % пацієнтів, які отримували статини й плацебо. Друга фаза була відкритою.

«Учасники, які отримували статини, мали на 40 % більший ризик появи симптомів порівняно з тими, хто приймав плацебо, що свідчить про так званий ефект ноцебо (протилежність плацебо), коли пацієнти вірять і переконані, що лікування завдасть їм шкоди, тому відчують шкідливі симптоми, навіть якщо препарат нічого не викликає», — пояснив Лопес-Хіменес. Він зазначив, що найважливішим дослідженням, яке демонструє існування непереносимості статинів, є дослідження ефекту статинів на функцію і продуктивність скелетних м'язів (STOMP), опубліковане в *Circulation*.

«Це було подвійне сліпе клінічне випробування аторвастатину 80 мг проти плацебо, спеціально розроблене для оцінки різниці в м'язових симптомах і м'язовій силі, а також у здатності до фізичних навантажень», — сказав Лопес-Хіменес. Він зазначив, що дослідження лише 420 пацієнтів із 6-місячним спостереженням показало, що непереносимість статинів через опорно-руховий апарат виникла в 9 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, проти 4 % тих, хто приймав плацебо.

Тим часом у дослідженні GAUSS-3 усі учасники мали в анамнезі непереносимість статинів, а ті, хто приймав аторвастатин, мали більшу частоту м'язового болю порівняно з тими, хто приймав плацебо. «Однак у близько 60 % пацієнтів, які приймали плацебо, розвинулася непереносимість».

Нарешті, щоб підтвердити наявність непереносимості та частки пацієнтів, які дійсно мають непереносимість і які є толерантними, було проведено метааналіз 123 000 пацієнтів. Це дослідження включало дані контрольованих клінічних випробувань, у яких порівнювалися статини чи плацебо або високі й низькі дози.

«Вони виявили, що у 27 % учасників розвинулась непереносимість під час 4-річного спостереження, але абсолютна різниця між тими, хто приймав статини, і тими, хто приймав плацебо, становила лише один випадок на 1000 пацієнто-років. На практиці було зроблено висновок, що лише один з 15 випадків, у якому повідомлялося про симптоми з боку опорно-рухового апарату, пов'язані зі статинами, був справжнім», — сказав Лопес-Хіменес.

Він сказав, що деякі практичні рекомендації щодо діагностики непереносимості статинів включають вимірювання ферменту креатинфосфокінази та

оцінку рівня достовірності, який пов'язує симптоми зі статинами за допомогою правил причинності.

Якщо симптоми з'являються через 5 років після прийому статинів, непереносимість малоімовірна, тому що, як правило, якщо вона справжня, вона починається в перші кілька тижнів, можливо, навіть через 1 або 2 місяці. «Якщо симптоми починаються в той самий день, коли було прийнято статин, звичайно, немає ніякої непереносимості», — сказав учений.

Щодо лікування непереносимості статинів, коли є докази того, що в пацієнта є подібні симптоми, Лопес-Хіменес рекомендував «запитати себе, чи справді потрібен препарат. У більшості випадків відповідь буде позитивною, але в інших випадках — ні. У первинній профілактиці коронарний кальцій слід використовувати не тільки для виявлення пацієнтів із групою ризику, але й для переміщення голки в інший бік. Тобто якщо кальцій не знайдено в пацієнтів, які вважаються групою середнього або високого ризику, доцільно знизити їхній ризик, і їм, імовірно, більше не потрібні статини».

Іншим важливим аспектом є оцінка сприйняття ризику. «Якщо ми навчимо пацієнта, що ризик серйозної події, смерті, госпіталізації або серйозних ускладнень при застосуванні статинів становить менше ніж 1 на 3 мільйони осіб, які отримують лікування, вони можуть піти, побоюючись рідкісної події і не зосереджуючись на ризику реальної події. Отже, дайте зрозуміти, що ризик відмови від прийому статину набагато вищий, особливо в пацієнтів з ішемічною хворобою», — зазначив він.

Лопес-Хіменес також рекомендував уникати початку або збільшення фізичних вправ саме тоді, коли пацієнт починає або змінює дозу статину. «Коли пацієнт виходить з медичної установи зі своїм рецептом на статини і має мотивацію займатися фізичними вправами, у нього неминуче болітимуть м'язи, і він пояснюватиме це не вправами, які почав робити, а статинами», — підсумував він.

*Переклад Торбас О.О. та Боцюка Ю.А.,
редакція Ю. Сіренка ■*

Waleed AlHabeeb¹, Sanaa Mrabet², Ahmed Adel Ibrahim Abdelsalam³

¹Cardiac Sciences Department, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

²General Medicine and Endocrinology, Medical Affairs EMEA, Merck Serono Middle East FZ-LLC, Dubai, United Arab Emirates

³Cardiometabolic Care, GCC Medical Affairs, Merck Serono Middle East FZ-LLC, Riyadh, Saudi Arabia

Терапевтичні властивості високоселективних β -блокаторів з додатковими судинорозширювальними властивостями або без них: акцент на бісопролол і небіволол у хворих на серцево-судинні захворювання

Резюме. Бісопролол і небіволол є високоселективними антагоністами β_1 -адренорецепторів, які в багатьох країнах показані для лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН ЗФВ ЛШ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії. Небіволол демонструє додаткову судинорозширювальну дію, пов'язану з посиленням вивільнення оксиду азоту в стінці судин. У цілому цей додатковий механізм може привести до більшої вазодилатації порівняно з бісопрололом, що, у свою чергу, може вплинути на ефективність небівололу в лікуванні СН ЗФВ ЛШ, ІХС та артеріальної гіпертензії. У цій статті ми розглядаємо терапевтичні властивості бісопрололу й небівололу як β -блокаторів другого і третього покоління відповідно. Хоча прямих досліджень переважно бракує, опубліковані дослідження не містять чітких вказівок на додатковий вплив небівололу на клінічні результати в пацієнтів із СН ЗФВ ЛШ або величину зниження артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: β -блокатор; небіволол; бісопролол

Вступ: диференціація окремих β -блокаторів

У класі β -блокаторів спостерігаються різні терапевтичні механізми. Аналог β -блокатора, пропранолол, і нещодавно розроблені засоби, такі як буциндолол, карведилол, лабеталол, окспренолол, надолол, піндолол, соталол і тимолол, клінічно не відрізняються стосовно селективності щодо β_1 - і β_2 -адренорецепторів [1–4]. Навпаки, інші β -блокатори (наприклад, ацебутолол, атенолол, бетаксол, бісопролол, целіпролол, есмолол, метопролол, небіволол і ксамотерол) більш-менш селективно блокують β_1 -адренорецептори, що знаходяться головним чином у серці, але не блокують β_2 -рецептори, що розширюють гладку мускулатуру судин і дихальних шляхів [1–4]. Деякі β -блокатори (наприклад, целіпролол, піндолол, ацебутолол і окспренолол) викликають активацію β_1 -рецепторів («внутрішня симпатомітична активність» (ВСА)), яка, як правило, обмежує зниження продуктивності міокарда і частоти серцевих скорочень під час β -блокади і знижує потенціал

звуження периферичних судин, спрямований до периферичних β_2 -адренорецепторів [5]. Однак наявність ВСА порівняно її відсутністю не має клінічної користі у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) [6] або серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН ЗФВ ЛШ) [7].

Іншими судинорозширювальними механізмами, які експресуються окремими β -блокаторами, є додаткова блокада α -адренорецепторів (буциндолол, карведилол, целіпролол, лабеталол) [1, 5, 8, 9] або стимулювання вивільнення оксиду азоту (NO) небівололом унаслідок активації β_3 -адренорецепторів небівололом [10–12]. Ці групи β -блокаторів є першим поколінням (неселективні), другим поколінням (кардіо/ β_1 -селективні) і третім поколінням (з додатковими судинорозширювальними властивостями) [13].

Мета

Різниця між окремими β -блокаторами з точки зору механізмів, селективності та фармакокінетичних властивостей (серед іншого) як полегшує, так

і ускладнює розробку індивідуалізованих схем для хворих на серцево-судинні захворювання [14, 15]. Мета нашого огляду — порівняти терапевтичні властивості кардіоселективних β -блокаторів другого і третього покоління у хворих на артеріальну гіпертензію, ІХС і СН ЗФВ ЛШ. Важливо наголосити, що засоби з нижчою β_1 -селективністю починають блокувати β_2 -адренорецептори при більш високих дозах (наприклад, у європейській короткій характеристиці атенололу в цьому контексті зазначено, що «селективність зменшується зі збільшенням дози»). Відповідно ми обрали для цього два найбільш високоселективних β -блокатори — бісопролол (друге покоління) і небіволол (третє покоління).

Методи

Огляд заснований на пошуку літературних наукових статей за наявністю слів «бісопролол» або «небіволол» у назві. Пріоритет віддається включенню рандомізованих досліджень з активним препаратом порівняння з огляду на велику базу даних літератури щодо β -блокаторів (включено плацебо-контрольовані дослідження результатів, оскільки відсутні прямі

дослідження порівняння, засновані на клінічних результатах). У деяких випадках також використовуються посилання, подані в цих статтях. У кожному розділі спочатку будуть розглянуті доступні прямі дослідження порівняння цих засобів, а потім рандомізовані контрольовані дослідження порівняння бісопрололу і небівололу, як зазначено вище, зі структурою кожного підрозділу згідно з опублікованими доказами. Інші докази клінічних досліджень бісопрололу або небівололу подані з меншим пріоритетом, що вказує на загальні терапевтичні властивості цих β -блокаторів.

Властивості бісопрололу і небівололу Відносна селективність щодо β_1 -блокаторів та інших адренорецепторів

Селективність щодо β_1 -адренорецепторів стала ключовою властивістю в класі β -блокаторів, як описано вище й узагальнено в табл. 1 [16–45]. Дослідження селективності бісопрололу й небівололу щодо β_1 - і β_2 -адренорецепторів дали суперечливі результати. Небіволол приблизно в три рази більш селективний, ніж бісопролол, щодо β_1 - порівняно з

Таблиця 1. Клінічна значущість селективних блокаторів β_1 -адренорецепторів

Система організму	Наслідки дії селективних блокаторів β_1 -адренорецепторів
Звуження периферичних судин і ЗПА	Менша блокада периферичних β_2 -адренорецепторів селективним засобом знижує ймовірність відчуття холоду в кінцівках [16–18] Контрольовані клінічні дослідження бісопрололу (порівняно з лізиноприлом [19]) і небівололу (порівняно з метопрололом [20]) продемонстрували ефективне зниження артеріального тиску, і відсутні причини для занепокоєння щодо загострення ішемії кінцівок
Контроль рівня глюкози у крові	У багатьох звітах описано погіршення результатів контролю рівня глюкози в крові під час лікування β -блокаторами, а застосування кардіоселективного засобу допомагає мінімізувати ці ефекти [17, 18] Клінічну значущість цього явища можна переоцінити, однак загострення глікемії може бути не пов'язане з β -блокаторами [21], а застосування β -блокатора у великому дослідженні профілактики діабету не було пов'язане з підвищеним ризиком цукрового діабету [22] Бісопролол або небіволол не був пов'язаний із загостренням глікемії [7, 23–29]
Астма і хронічне обструктивне захворювання легень	Бронхоспазм у хворих на ХОЗЛ або астму може посилюватися блокадою β_2 -адренорецепторів гладкої мускулатури дихальних шляхів [30] Неселективні β_1 -блокатори, на відміну від β_1 -селективних засобів, підвищують ризик загострення астми [31] Нещодавнє рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження (2020 р.) підтвердило, що бронхорозширювальні ефекти бісопрололу були не менш вираженими під час лікування бісопрололом, ніж плацебо [32] Такі результати призвели до переоцінки застосування селективних β_1 -блокаторів у хворих на астму або ХОЗЛ [30, 33]; β_1 -селективні засоби не протипоказані у Європі лише при тяжкій бронхіальній астмі
Еректильна функція	β -блокатори були пов'язані з появою або загостренням еректильної дисфункції [34], хоча ні бісопролол, ні небіволол не були пов'язані з порушенням статевих функцій [35–37] Небіволол поліпшував еректильну функцію порівняно з метопрололом [38, 39] або атенололом ($\pm$ хлорталідон) [40] Інше дослідження звітувало про меншу кількість пацієнтів, які повідомили або не повідомили про порушення статевої функції при застосуванні небівололу порівняно з іншими β -блокаторами [41] або поліпшення статевої функції після переходу на небіволол [42] Ця перевага небівололу можлива через додаткове вивільнення NO, механізм, подібний до механізму класу інгібіторів фосфодіестерази-5, показаних для лікування еректильної дисфункції в чоловіків [43–45]

Примітки: ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень; ЗПА — захворювання периферичних артерій.

β_2 -адренорецепторами в міокарді людини [46, 47]; подібні результати були отримані в дослідженні за участю людей, у якому вимірювали вплив селективних β -блокаторів на фізіологічні реакції щодо агоніста β_2 -адренорецепторів тербуталіну (обидва були більш β_1 -селективними, ніж атенолол) [48]. Однак в інших дослідженнях міокарда людини або культивованих клітин, що експресують β_1 - або β_2 -адренорецептори людини, було виявлено, що бісопролол був більш β_1 -селективним, ніж небіволлол [49]. Експериментальне дослідження показало, що бісопролол і ксаметерол були приблизно в 14 разів більш селективними щодо β_1 -адренорецепторів людини, ніж щодо β_2 -адренорецепторів, порівняно з нижчим співвідношенням для атенололу (~ у 5 разів), ацебутололу і метопрололу (~ у 2 рази) [50].

У серці також містяться β_3 -адренорецептори. Дослідження зв'язування показали, що бісопролол був у 31 раз більш селективним блокатором β_1 -адренорецепторів порівняно з β_3 -адренорецепторами [51]. Небіволлол є частковим агоністом β_3 -рецепторів (див. нижче).

Внутрішня симпатоміметична активність

Деякі β -блокатори демонструють внутрішню симпатоміметичну активність, тобто часткову агоністичну активність щодо різних β -адренорецепторів [52–55]. Ні бісопролол, ні небіволлол не мають внутрішньої симпатоміметичної активності щодо β_1 - або β_2 -адренорецепторів [52–55].

Небіволлол (на відміну від бісопрололу) виявляє внутрішню симпатоміметичну активність щодо β_3 -адренорецепторів, пов'язаних із судинорозширювальною дією на фоні збільшення вироблення оксиду азоту [12, 56, 57]. Ця дія може пояснити менший ефект небіволлолу щодо зниження частоти серцевих скорочень порівняно з бісопрололом (див. нижче) [51, 55, 56, 58].

Зворотний агонізм β_1 -адренорецепторів

Конститутивна активність (певний рівень активації рецептора за відсутності його специфічного агоніста) спостерігалась для β_1 -адренорецепторів [59]. Зворотний β_1 -агоніст може пригнічувати активацію рецептора до рівня, нижчого за той, що спостерігається за відсутності агоніста [59]. І бісопролол, і небіволлол є зворотними агоністами β_1 -рецепторів (як і більшість блокаторів β_1 -адренорецепторів [49, 56]); однак рівень зворотного агонізму цих засобів є подібним, а отже, не впливає на різницю в їхній терапевтичній дії [49]. Зворотний агонізм пов'язаний із запобіганням десенсибілізації рецепторів, а отже, збільшенням кількості β_1 -адренорецепторів [56]. Хоча це є теоретичною перевагою при СН ЗФВ ЛШ, можливість різних β -блокаторів підвищувати кількість β_1 -адренорецепторів не була пов'язана з різницею в сприятливому впливі на серцеву діяльність [56].

Інші симпатолітичні дії

β -блокатори є симпатолітичними засобами, оскільки вони пригнічують дію симпатичних нейромедiatorів на рівні β -адренорецепторів [51–55]. Можуть діяти додаткові механізми, що включають блокаду α -адренорецепторів (лабеталол, карведилол), модуляцію функції барорефлексу, вплив на пресинаптичні β_1 -адренорецептори, які модулюють вивільнення симпатичних нейромедiatorів, або обмеження симпатичного відтоку з мозку (для ліпофільних засобів, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр) [52–55].

Фармакокінетичні властивості

У табл. 2 узагальнені фармакокінетичні властивості бісопрололу і небіволлолу [12, 60–63]. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) обох лікарських засобів відповідає дозуванню один раз на добу, і вони всмоктуються відносно швидко. Небіволлол, на відміну від бісопрололу, піддається активному, але змінному пресистемному метаболізму з можливістю фармакокінетичної взаємодії з іншими інгібіторами CYP450 2D6, зазначеними в європейській короткій характеристиці лікарського засобу для небіволлолу. Різниця в швидкості метаболізму небіволлолу в окремих осіб впливає на фармакокінетичні властивості небіволлолу з більшим часом досягнення максимальної концентрації лікарського засобу в плазмі (T_{max}) і довшим $T_{1/2}$. Крім того, спостерігається приблизно 8-кратна різниця в біодоступності й приблизно 15-кратна різниця в експозиції небіволлолу між активними і повільними метаболізаторами лікарського засобу, а спосіб виведення відрізняється залежно від фенотипу метаболізатора. Рівень загальних β_1 -блокаторів між цими фенотипами метаболізаторів після введення небіволлолу був подібний, однак через більшу кількість активних метаболітів небіволлолу в пацієнтів зі швидким метаболізмом.

Небіволлол майже повністю зв'язується з білками, бісопролол — приблизно на 30 %.

Було виявлено, що варіації ниркової функції сприяють варіабельності концентрацій бісопрололу в плазмі при пероральному введенні в популяції хворих на цукровий діабет, і це може бути корисним для вимірювання ниркової функції для підтримки індивідуалізованого дозування бісопрололу [64]. В іншому дослідженні було проаналізовано 31 коваріату і виявлено, що лише вищі дози бісопрололу й куріння сигарет (вони індукують ферменти в системі цитохрому P450) впливають на фармакокінетичні властивості бісопрололу [65].

Отже, фармакокінетичний профіль небіволлолу є більш складним, ніж профіль бісопрололу. Нещодавнє дослідження показало, що вплив небіволлолу (а також метопрололу, пропранололу і карведилолу) у фармакокінетичних дослідженнях був більш змінним, ніж вплив бісопрололу (а також атенололу, соталолу, лабеталолу, надололу і піндололу), на основі

Таблиця 2. Огляд фармакокінетичних властивостей бісопрололу і небівололу

	Бісопролол	Небіволол
Період напіврозпаду (год)	10–12	~ 12 ^a
T _{max} (год)	1,5–5	1,5–4 ^b
Пресистемний метаболізм	Низький (~ 10 %)	Активний (CYP450 2D6)
Спосіб виведення	50 % незмінний у сечі, 50 % у печінці (метаболіти виводяться із сечею)	35 % із сечею, 44 % з калом ^c
Зв'язування з білками плазми	30 %	98 %
Чи це активні метаболіти?	Ні	Так
На всмоктування впливає їжа?	Ні	Ні

Примітки: наведені значення для середніх метаболізаторів; ^a — 19 год, ^b — 3–6 год, ^c — 67 % із сечею, 13 % із калом в повільних метаболізаторів лікарського засобу.

коефіцієнта варіації площі під кривою залежності «концентрація — час» після перорального введення цих лікарських засобів [66].

Загальногеномні дослідження асоціацій (ЗГДА) продемонстрували зв'язок між впливом β-блокаторів на артеріальний тиск (АТ) і одонуклеотидними поліморфізмами (ОНП) у гені *BST1* або *PTPRD*, хоча не було припущень щодо різниці між антигіпертензивною ефективністю окремих β-адреноблокаторів залежно від наявності або відсутності цієї мутації [67, 68]. Також було висловлено припущення, що загальні варіації ферменту CYP2D6 можуть значно змінювати ефективність і безпеку метопрололу в пацієнтів у певних географічних регіонах. Можна очікувати вплив інших β-блокаторів, які піддаються активному метаболізму системою цитохрому P450 [69]. В одному ЗГДА було виявлено ОНП у трьох генах, які могли модулювати антигіпертензивний ефект на бісопролол, на відміну від атенололу, хоча функціональна значущість цього на сьогодні незрозуміла [70]. В інших дослідженнях ОНП (Arg189Gly) впливав на реакцію частоти серцевих скорочень на карведилол, але не бісопролол [71].

Бісопролол і небіволол при серцевій недостатності

Рандомізовані прямі дослідження порівняння і метааналізи

У рандомізованому перехресному дослідженні оцінювалось двомісячне лікування карведилолом, бісопрололом і небівололом у 61 хворого на СН ЗФВ ЛШ середнього ступеня тяжкості [72]. Спостерігалась певна різниця в групах перфузії кисню і відповіді на гіпоксію, у яких, на думку авторів, можна було б розглянути індивідуалізоване лікування пацієнтів, але не спостерігалось суттєвої різниці між методами лікування за функціональною класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), балами Міннесотського опитувальника якості життя у хворих на хронічну серцеву недостатність, ниркової функції, рівнями натрійуретичного пептиду В-типу,

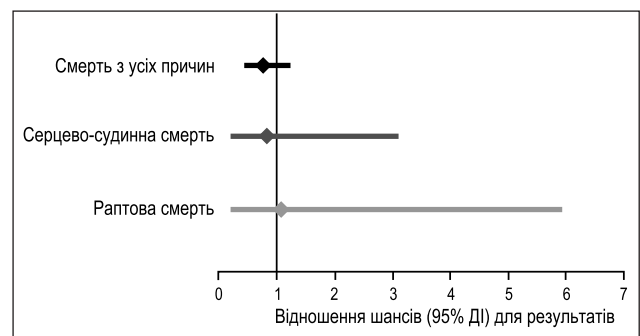


Рисунок 1. Порівняння впливу бісопрололу і небівололу на частоту смерті за результатами мережевого метааналізу. Відношення шансів < 1 на користь бісопрололу. Взято з даних у посиланнях [74]

результатами ехокардіографії або механікою зовнішнього дихання. Одне невелике дослідження показало, що двотижневе лікування небівололом поліпшило функцію лівого шлуночка порівняно з бісопрололом, целіпрололом або карведилолом у здорових добровольців, що може бути пов'язаним з поліпшенням діастолічної функції та податливості міокарда, хоча необхідність цього дослідження для хворих на СН ЗФВ ЛШ незрозуміла [73].

Метааналіз мережових досліджень результатів при СН ЗФВ ЛШ [74] включав дослідження CIBIS з використанням бісопрололу [75–77] і дослідження SENIORS з використанням небівололу [78] (інформацію про ці дослідження див. нижче). Не спостерігалось істотної різниці між бісопрололом і небівололом щодо впливу на загальну летальність, смертність від серцево-судинних захворювань або раптової смерті (рис. 1).

Інші рандомізовані дослідження результатів

Жодне рандомізоване пряме дослідження результатів не порівнювало бісопролол і небіволол у хворих на СН ЗФВ ЛШ. Відповідно в цьому розділі розглядаються дослідження результатів, які проводилися окремо із цими засобами.

Три рандомізовані дослідження результатів [75–77] оцінювали бісопролол порівняно з плацебо (плюс стандарт лікування) у хворих на СН ЗФВ ЛШ (табл. 3). Перше з них, дослідження бісопрололу при серцевій недостатності (CIBIS), продемонструвало поліпшення симптомів у пацієнтів, рандомізованих у групу бісопрололу і плацебо, але в невеликій популяції пацієнтів не спостерігалось поліпшення клінічних результатів [75]. У дослідження CIBIS II була включена більша популяція, але це дослідження було завершено передчасно після значного зниження частоти смерті (основний результат дослідження) в групі бісопрололу й плацебо [76]. Ретроспективні аналізи цих досліджень показали, що переваги в результатах були подібними незалежно від наявності в пацієнтів цукрового діабету, ниркової недостатності або симптомів класу IV за класифікацією NYHA, похилого віку або за-

стосування наперстянки, аміодарону або антагоністів альдостерону [79].

Третє дослідження, CIBIS III, було розроблено для оцінки ефективності початкової терапії бісопрололом, а подальше додавання еналаприлу було більш ефективним, ніж початкова терапія еналаприлом і подальше додавання бісопрололу [77]. Не спостерігалось різниці в клінічних результатах між обома методами досягнення цієї експериментально доведеної комбінації. Однак ретроспективний аналіз дослідження CIBIS III показав, що титрування будь-якої терапії принаймні до напівмаксимальної дози було більш ефективним для лікування, яке було призначено першим, що свідчить про необхідність оптимізації терапії серцевої недостатності [80].

Дослідження впливу застосування небіволулу на результати й повторну госпіталізацію в людей похилого віку із серцевою недостатністю (SENIORS)

Таблиця 3. Рандомізовані дослідження результатів бісопрололу або небіволулу у хворих на застійну серцеву недостатність

Дослідження	N, тривалість	Пацієнти	Препарат порівняння	Первинна кінцева точка	Основні результати
Бісопролол					
CIBIS [75]	641, 1,9 р.	Клас III–IV за класифікацією NYHA ФВ ЛШ < 40 %	Плацебо (+ стандартне лікування ^a)	Смерть з усіх причин	Менше випадків госпіталізації з приводу СН при застосуванні бісопрололу (61) порівняно з плацебо (90) ($p < 0,01$) Більше поліпшення $\geq$ класу I за класифікацією NYHA (48 на плацебо і 68 на бісопрололі, $p = 0,04$) Відсутність різниці щодо смерті (BP [0,56–1,15], $p = 0,22$)
CIBIS II [76]	2647, середнє значення 1,3 р.	Клас III–IV за класифікацією NYHA ФВ ЛШ ≤ 35	Плацебо (+ стандартне лікування ^b)	Смерть з усіх причин	Значна користь бісопрололу щодо смерті (BP 0,66 [0,54–0,81], $p < 0,0001$) привела до передчасного завершення дослідження. Менше випадків раптових смертей від бісопрололу порівняно з плацебо (BP 0,56 [0,39–0,80], $p = 0,0011$)
CIBIS III [77]	1010, До 2,5 р. ^c	СН ЗФВ ЛШ легкого або помірного ступеня тяжкості ФВ ЛШ ≤ 35	Еналаприл ^c	Смерть з усіх причин або госпіталізація	Відсутність істотної різниці між початковим лікуванням бісопрололом або еналаприлом щодо первинної кінцевої точки (BP 0,94 [0,77–1,16])
Небіволул					
SENIORS [78]	2128, середнє значення 1,75 р.	Вік ≥ 70 р. ФВ ЛШ ≤ 35	Плацебо	Смерть з усіх причин або госпіталізація з приводу ССЗ	Ризик первинної кінцевої точки — смерті з усіх причин або госпіталізації з приводу ССЗ знижений для небіволулу порівняно з плацебо (BP 0,86 [0,74–0,99], $p = 0,039$) Відсутній значний вплив на смерть з усіх причин (BP 0,88 [0,71–1,08], $p = 0,21$)

Примітки: стандартне лікування: ^a — діуретик + вазодилататор (90 % отримували інгібітор АПФ); ^b — діуретик + інгібітор АПФ; ^c — у дослідженні CIBIS III пацієнти отримували рандомізовану монотерапію протягом 6 місяців з подальшою комбінацією бісопролол + еналаприл протягом 6–24 місяців; СН — серцева недостатність; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; NYHA — класифікація хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів; числа у квадратних дужках означають 95% ДІ.

оцінювало вплив небівололу в пацієнтів літнього віку із серцевою недостатністю (табл. 3) [78, 81]. Рандомізація в групі небівололу і плацебо протягом 21 місяця значно знизила ризик первинної комбінованої кінцевої точки (смерть з усіх причин або госпіталізація з приводу серцево-судинних захворювань) порівняно з плацебо, але цей ефект не залежав від статі, віку або ФВ ЛШ. Однак суттєвого впливу на смерть з усіх причин, вторинну кінцеву точку, не спостерігалось. Субаналізи SENIORS показали, що небіволол однаково поліпшував клінічні результати у хворих з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості та без нього [81] або з низьким систолічним АТ на вихідному рівні, що є фактором ризику несприятливих клінічних результатів у цій популяції [82].

Бісопролол і небіволол при ішемічній хворобі серця

Рандомізовані дослідження результатів

У жодному дослідженні результатів не порівнювали бісопролол і небіволол безпосередньо у хворих на ІХС. У дослідженні загального ішемічного навантаження бісопрололу 330 хворих на ІХС (зі стабільною стенокардією, позитивним результатом тесту з фізичним навантаженням і при ≥ 2 транзиторних епізодах ішемії міокарда протягом 48-годинної ЕКГ) було рандомізовано в групу бісопрололу або ніфедипіну [83, 84]. Бісопролол зменшив кількість епізодів ішемії порівняно з ніфедипіном через 4 тижні. Подальше спостереження через рік виявило нижчу частоту значних серцево-судинних ускладнень (ЗССУ; серцева і несерцева смерть, нефатальний гострий інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії або реваскуляризації) у групі бісопрололу (22 %) і ніфедипіну (22 та 33 %, $p = 0,03$).

Інші рандомізовані дослідження

Рандомізоване дослідження показало, що лікування бісопрололом поліпшило виживання міокарда (оцінено за допомогою поглинання метоксизобутил-ізонітрилу, міченого Тс-99m) у хворих на стенокардію [85]. Рандомізовані дослідження показали, що ефективність бісопрололу в лікуванні нападів стенокардії порівнянна з ефективністю атенололу [86–90] або верапамілу [91].

Підйом сегмента ST на ЕКГ був значно нижчим після рандомізації в групу небівололу та атенололу у хворих на підтверджену ІХС, які проходили тест із фізичним навантаженням у рамках рандомізованого дослідження [92]. Однорічне рандомізоване дослідження оцінювало небіволол порівняно з метопрололом і карведилолом у 172 хворих на гострий ІМ на фоні дисфункції лівого шлуночка [93]. Загальний результат нефатального інфаркту міокарда, серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності, інсульту або реваскуляризації був

значно нижчим у групі небівололу і метопрололу (14,5 і 31,5 %; $p = 0,03$), без значущої ($p > 0,05$) тенденції щодо користі небівололу й карведилолу (14,5 і 20,3 %), карведилолу і метопрололу (20,3 і 31,5 %; $p > 0,05$).

Бісопролол і небіволол при артеріальній гіпертензії

Прямі дослідження порівняння і метааналізи

Подібні величини зниження артеріального тиску спостерігались у пацієнтів ($N = 273$), рандомізованих у групу бісопрололу (середня зміна $-16/-7$ мм рт.ст.) або небівололу (середня зміна $-16/-6$ мм рт.ст.) протягом 12 тижнів у рандомізованому простому сліпому дослідженні (дослідження NEBIS) [59]. В іншому невеликому рандомізованому перехресному дослідженні порівнювали вплив небівололу і бісопрололу на функцію ендотелію у 25 хворих на артеріальну гіпертензію [94]. Вплив на функцію ендотелію (вазодилатація передпліччя, викликана потоком) був вищим у групі небівололу, що узгоджується з його додатковим механізмом посиленого синтезу NO в судинній системі (див. вище). Однак це не призвело до статистично значущої різниці між групами щодо впливу на АТ: середній АТ знизився з 152/99 мм рт.ст. на вихідному рівні до 132/82 мм рт.ст. для небівололу і до 130/83 мм рт.ст. для бісопрололу. Клінічні результати після однорічного лікування оцінювали в іншому прямому дослідженні порівняння бісопрололу й небівололу, проведеному за участю 1056 хворих на артеріальну гіпертензію [95]. Рандомізація в групу небівололу і бісопрололу була пов'язана з невеликими й статистично незначущими різницями між групами щодо загальної смертності (9,8 і 11,5 %), смертності від серцево-судинних ускладнень (5,4 і 7,0 %), госпіталізації з будь-якої причини (14,4 і 16,3 %) і госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань (9,8 і 12,1 %).

Метааналіз показав, що частка пацієнтів, які досягли цільових показників АТ, була подібною для небівололу та інших β -блокаторів [49]. У цьому аналізі статистично вірогідно вищий відсоток пацієнтів, які досягли цих цілей, спостерігався для небівололу порівняно з інгібіторами АПФ і БРА [96].

Зниження частоти серцевих скорочень у стані спокою є важливим показником поліпшення прогнозу в пацієнтів із ризиком несприятливих серцево-судинних результатів, які отримують кардіоселективні β -блокатори [97]. Прямі докази впливу цих β -блокаторів на частоту серцевих скорочень відсутні. Однак у рандомізованому дослідженні NEBIS спостерігалася сильна тенденція ($p = 0,06$) до більшого зниження частоти серцевих скорочень через 3 години після введення бісопрололу (середня зміна -24 уд/хв) порівняно з небівололом (середня зміна -15 уд/хв) [58].

Таблиця 4. Огляд ефективності монотерапії бісопрололом або небівололом щодо артеріального тиску в рандомізованих дослідженнях з активним препаратом порівняння

Препарат порівняння	Дослідження бісопрололу	Дослідження небівололу
β-блокатори		
Ацебутолол	Подібний при артеріальній гіпертензії [98]	–
Атенолол	Подібний при артеріальній гіпертензії [99–103] (зниження центрального АТ на бісопрололі в одному дослідженні [99]) Значне зниження АТ на бісопрололі в пацієнтів похилого віку і хворих на артеріальну гіпертензію ненегроїдної раси (подібні ефекти в пацієнтів молодшого віку і пацієнтів негроїдної раси) [102] При артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості: Подібні ефекти між групами лікування [104], або Подібний вплив на артеріальний офісний тиск, але більший вплив бісопрололу на добовий АТ [104] Більший вплив бісопрололу на АТ [105, 106] Подібний вплив на АТ у положенні сидячи, але більший вплив бісопрололу на АТ у положенні стоячи [107]	Подібний при есенціальній артеріальній гіпертензії [98, 123, 124] Подібний при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії [124] Подібний при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті 2-го типу [125] Подібний у хворих на артеріальну гіпертензію, які отримують ізотермічні навантаження [126]
Карведилол	–	Подібний при первинній артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості [127]
Целіпролол	Подібний при артеріальній гіпертензії: зниження центрального АТ на бісопрололі [108]	–
Метопролол	Подібний при артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості [109] Більший вплив бісопрололу на АТ під час фізичних навантажень при артеріальній гіпертензії [110]	Подібний при артеріальній гіпертензії + переміжній кульгавості [20]
Блокатори РААС		
Каптоприл	Подібний у хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку [111]	–
Лізиноприл	Подібний при артеріальній гіпертензії (вплив на артеріальний офісний тиск) [112] Подібний при артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості [113]	Подібний при артеріальній гіпертензії [130]
Еналаприл	Подібний при артеріальній гіпертензії (офісний та добовий АТ) [114] Подібний при артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості [115]	Подібний при артеріальній гіпертензії [131, 132]
Ірбесартан	–	Подібний при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії [128] ^{a, b}
Лозартан	Подібний вплив на плечовий АТ, більший вплив лозартану на центральний АТ [116] ^b Подібний при нещодавно діагностованій артеріальній гіпертензії [117]	–
Валсартан	–	Подібний при артеріальній гіпертензії та обструктивному апное уві сні [129]
Блокатори кальцієвих каналів		
Амлодипін	–	Подібний у хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку [133]
Ніфедипін з МВ	Подібний при артеріальній гіпертензії легкого або помірного ступеня тяжкості [115] Подібний у хворих на артеріальну гіпертензію похилого віку [118, 119]	Подібний при артеріальній гіпертензії [134, 135]
Діуретики		
Хлорталідон	Подібний при артеріальній гіпертензії [120]	–
Спіронолактон	Спіронолактон є більш ефективним при лікарсько-стійкій артеріальній гіпертензії [121] ^c	–

Примітки: ^a — вплив на добовий АТ; ^b — кожен лікарський засіб у комбінації з гідрохлортіазидом; ^c — високий артеріальний тиск, незважаючи на попереднє лікування блокатором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокатором кальцієвих каналів (БКК) і діуретиком; МВ — модифіковане вивільнення; пряме рандомізоване дослідження порівняння бісопрололу і небівололу у хворих на артеріальну гіпертензію тут не описано (див. текст і посилання [58]).

Обмеження цих прямих досліджень порівняння у хворих на артеріальну гіпертензію включали відносно короткий термін (16 тижнів або менше) [58, 93] або невелику популяцію пацієнтів (25 або менше) [94]. Рандомізоване дослідження результатів, у якому порівнювали ці засоби, проводили в єдиному центрі з коротким терміном спостереження (один рік), а різниця в індексі маси тіла на вихідному рівні між групами могла певною мірою вплинути на результати [95]. Хворі на артеріальну гіпертензію потребують більш тривалих і ефективних досліджень порівняння бісопрололу і небівололу.

Метааналіз показав, що небіволол ефективніше знижує АТ у різних вікових групах, хоча з дещо меншою ефективністю в пацієнтів похилого віку [20]. Небіволол також виявився ефективним у афроамериканців з артеріальною гіпертензією, які були ідентифіковані як популяція, що менше реагує на β -блокатори, ніж люди інших етнічних груп [136]. Клінічні фармакологічні дослідження показали, що небіволол поліпшував функцію великих [124, 137] або малих [138] артерій більше, ніж атенолол, незважаючи на подібний загальний вплив на АТ, що відповідає результатам клінічного дослідження порівняння з бісопрололом, описаним вище [58]. Однак такий ефект не спостерігався в рандомізованому дослідженні порівняння з використанням метопрололу [139]. Інше дослідження механізму дії показало, що небіволол, на відміну від метопрололу, знижував АТ у хворих на артеріальну гіпертензію з вегетативною недостатністю, станом, при якому організм реагує на NO [140].

Небіволол і бісопролол ефективні в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами для лікування артеріальної гіпертензії, як і інші лікарські засоби, що застосовуються для цієї мети [141–146]. Повний звіт про такі дослідження виходить за рамки цього огляду.

Обговорення

Чим відрізняються β -блокатори другого і третього покоління?

Застосування як бісопрололу, так і небівололу для лікування СН ЗФВ ЛШ підтверджується результатами рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень результатів (програма дослідження CIBIS для бісопрололу і дослідження SENIORS для небівололу). Ми не проводили прямих досліджень результатів цих лікарських засобів за цим (або будь-яким іншим) показанням, хоча в одному з таких досліджень було виявлено незначну різницю між ними з точки зору впливу на клінічно важливі й часто вимірювані параметри серцевої недостатності [72]. Мережевий метааналіз програми досліджень CIBIS і SENIORS не виявив жодних ознак клінічно або статистично значущої різниці в результатах серцевої недостатності між цими засобами (рис. 1) [76].

β -блокатори міцно закріпились у лікуванні СН ЗФВ ЛШ, і бісопролол, і небіволол (разом з карве-

диололом і метопрололом) є експериментально доведеними засобами для лікування в основних європейських настановах щодо лікування СН ЗФВ ЛШ [147], тоді як бісопролол належить до поширених лікарських засобів для лікування СН ЗФВ ЛШ у настановах США [148]. Подібним чином β -блокатори є рекомендованими засобами першої лінії при хронічній ІХС і після гострого коронарного синдрому в Європі [149–151] і США [152]. У цих настановах не вказано жодного окремого β -блокатора, тому ефективність β -блокаторів по суті розглядається як класовий ефект. Подібним чином у настановах щодо лікування артеріальної гіпертензії зазначено, що β -блокатори загалом знижують ризик ЗССУ [153], що узгоджується з висновком великого метааналізу про те, що величина зниження АТ сама по собі може бути основною рушійною силою в зниженні ризику ЗССУ [154]. У європейських настановах вказано, що ні бісопролол, ні небіволол на сьогодні не застосовуються в дослідженнях серцево-судинних результатів [151].

Отже, у цій статті ми по змозі зосередилися на доказах із рандомізованих досліджень результатів і не розглядали докази з реальної практики, які впливають на оцінку ефектів терапії під час стандартного лікування. Один аналіз з реальної практики, проведений за участю понад 7500 хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували лікування протягом 14 років, виявив, що лікування бісопрололом було пов'язане зі зниженням частоти смертності порівняно з об'єднаними даними про інші β -блокатори (ВР 0,45 (95% ДІ 0,34–0,61)) або об'єднаними даними про терапію без β -блокаторів (ВР 0,50 (95% ДІ 0,38–0,66)) [155]. Більш детальний розгляд доказів з реальної практики у цій галузі був би цікавим питанням для подальшого огляду.

Прогалини в знаннях і питання, не вирішені в рамках дослідження

Єдине надійне порівняння впливу двох лікарських засобів на певне захворювання проводиться в рамках прямого рандомізованого клінічного дослідження. Ми провели лише одне невелике дослідження, у якому порівнювали бісопролол і небіволол при СН ЗФВ ЛШ [72], і не проводили таких досліджень у хворих на ІХС або артеріальну гіпертензію. Доказова база щодо поліпшення клінічних результатів при застосуванні бісопрололу й небівололу є найсильнішою у хворих на СН ЗФВ ЛШ, і потрібна додаткова інформація про вплив цих результатів на хворих з ІХС і особливо з артеріальною гіпертензією. Крім того, роль β -блокаторів при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду залишається суперечливою: на сьогодні дані досліджень β -блокаторів у цих пацієнтів були суперечливими [156], хоча нещодавнє реєстраційне дослідження продемонструвало користь від цього підходу [157]. Потрібні подальші дослідження цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Високий рівень селективності β_1 -адренорецепторів впливає на ефективність β -блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії і серцево-судинних захворювань. Це буде особливо актуально за межами контрольованих клінічних досліджень, коли в пацієнтів можуть виникнути (або розвинутиися із часом) супутні захворювання, такі як дисглікемія, обструктивне захворювання легень або еректильна дисфункція. Бісопролол і небіволлол є висококардіоселективними β -блокаторами, що робить їх придатними для багатьох пацієнтів з такими супутніми захворюваннями порівняно з неселективними β -блокаторами (першого покоління). Небіволол, β -блокатор третього покоління, має додаткові судинорозширювальні дії, пов'язані з посиленням вивільнення NO у стінці судин, порівняно з бісопрололом, лікарським засобом другого покоління. Додаткова дія небіволлолу на вивільнення NO може лежати в основі повідомлень про поліпшення еректильної функції в пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Наявні дані, узагальнені в цьому огляді, не надають доказів ані кращого впливу на клінічні результати СН ЗФВ ЛШ, ані більшого впливу на АТ при артеріальній гіпертензії для небіволлолу порівняно з бісопрололом, хоча прямі дослідження не проводились.

Конфлікт інтересів. Waleed AlHabeeb повідомляє про отримання гонорару від компаній Merck Serono Middle East FZ LTD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Boehringer-Ingelheim, Servier, крім поданої статті. Ahmed Adel Ibrahim Abdelsalam та Sanaa Mrabeti є співробітниками компанії Merck Serono Middle East FZ-LLC, філіалу Merck KGaA, Німеччина.

Список літератури

1. Andreka P., Aiyar N., Olson L.C. et al. Bucindolol displays intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Circulation*. 2002. 105. 2429-34.
2. Poirier L., Tobe S.W. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can. J. Cardiol*. 2014. 30 (5 Suppl.). S9-S15.
3. MacCarthy E.P., Bloomfield S.S. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1983. 3. 193-219.
4. Nawarskas J.J., Cheng-Lai A., Frishman W.H. Celiprolol: a unique selective adrenoceptor modulator. *Cardiol. Rev*. 2017. 25. 247-53.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Beta-adrenoceptor blocking drugs. Overview. <https://bnf.nice.org.uk/treatment-summary/beta-adrenoceptor-blocking-drugs.html>.
6. Freemantle N., Cleland J., Young P., Mason J., Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999. 318. 1730-7.
7. Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int. J. Cardiol*. 2007. 120. 10-27.
8. Marwood J.F., Stokes G.S. Studies on the vasodilator actions of bucindolol in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 1986. 13. 59-68.
9. Farzam K. Beta-blockers. *Stat Pearls*. <https://www.stat-pearls.com/kb/viewarticle/18241>.
10. Maffei A., Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. 2009. 3. 317-27.
11. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2001. 38 (Suppl. 3). S13-6.
12. Fongemie J., Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs*. 2015. 75. 1349-71.
13. Stoschitzky K. Individual beta-blockers for individual patients. e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. 2008. 6. 15 Jan 2008. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-6/Individual-beta-blockers-for-individual-patients-Title-Individual-beta-blocke>.
14. Koracevic G., Micic S., Stojanovic M. et al. Compelling indications should be listed for individual beta-blockers (due to diversity), not for the whole class [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2021. 19. 343-46.
15. Sinagra G., Corrà U., Contini M. et al. Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. *Pharmacol. Res*. 2020. 156. 104785.
16. Marshall A.J., Roberts C.J., Barritt D.W. Raynaud's phenomenon as side effect of beta-blockers in hypertension. *Br. Med. J*. 1976. 1. 1498-9.
17. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr. Med. Res. Opin*. 2010. 26. 615-29.
18. Hirst J.A., Farmer A.J., Feakins B.G., Aronson J.K., Stevens R.J. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus — a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2015. 79. 733-43.
19. Van de Ven L.L., Van Leeuwen J.T., Smit A.J. The influence of chronic treatment with betablockade and angiotensin converting enzyme inhibition on the peripheral blood flow in hypertensive patients with and without concomitant intermittent claudication. A comparative cross-over trial. *Vasa*. 1994. 23. 357-62.
20. Germino F.W., Lin Y., Pejovic V., Bowen L. Efficacy and tolerability of nebivolol: does age matter? A retrospective analysis of three randomized, placebo-controlled trials in stage I-II hypertension. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. 2012. 6. 185-99.
21. Barron A.J., Zaman N., Cole G.D., Wensel R., Okonko D.O., Francis D.P. Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information. *Int. J. Cardiol*. 2013. 168. 3572-9.
22. Shen L., Shah B.R., Reyes E.M. et al. Role of diuretics, β blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ*. 2013. 347. f6745.
23. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M., Burton T., Brown M.J., Wilkinson I.B. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J. Hypertens*. 2008. 26. 351-6.
24. Wai B., Kearney L.G., Hare D.L., Ord M., Burrell L.M., Srivastava P.M. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. 11. 14.
25. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1986. 8 (Suppl. 11). S96-9.

26. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. 14. 749-58.
27. Ayers K., Byrne L.M., DeMatteo A., Brown N.J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012. 59. 893-8.
28. Deedwania P., Shea J., Chen W., Brenner L. Effects of add-on nebivolol on blood pressure and glucose parameters in hypertensive patients with prediabetes. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2013. 15. 270-8.
29. Marketou M., Gupta Y., Jain S., Vardas P. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017. 19. 22.
30. Lipworth B., Wedzicha J., Devereux G., Vestbo J., Dransfield M.T. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur. Respir. J.* 2016. 48. 880-8.
31. Morales D.R., Lipworth B.J., Donnan P.T., Jackson C., Guthrie B. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med.* 2017. 15. 18.
32. Bennett M.R., Chang C.L., Tuffery C., Hopping S., Hancock R.J. The impact of regular bisoprolol on the response to salbutamol in asthma: a double-blind randomized placebo-controlled crossover trial. *Respirology*. 2021. 26. 225-32.
33. Lim K.P., Loughrey S., Musk M., Lavender M., Wrobel J.P. Beta-blocker under-use in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. 12. 3041-6.
34. Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A. et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011. 58. 148-54.
35. Mustafaev I.I., Nurmamedova G.S. Effect of monotherapy with nebivolol, bisoprolol, carvedilol on the state of vegetative nervous system and sexual function in men with arterial hypertension. *Kardiologija*. 2013. 53. 48-54.
36. Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J. Sex Marital. Ther.* 1992. 18. 325-31.
37. Riva N., Lip G.Y. Nebivolol for the treatment of heart failure. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2011. 20. 1733-46.
38. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A., Jahn E., Schwinger R.H. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. 34. 327-31.
39. Gür Ö., Gurkan S., Yumun G., Turker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017. 23. 91-5.
40. Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A randomised comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin. Drug Investig.* 2005. 25. 409-16.
41. Cordero A., Bertomeu-Martinez V., Mazón P. et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. *Cardiovasc. Ther.* 2010. 28. 15-22.
42. Dumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J. Androl.* 2006. 8. 177-82.
43. Sharp R.P., Gales B.J. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther. Adv. Urol.* 2017. 9. 59-63.
44. Aydın K., Gökçe K., Yildirim Ş., Bağcivan İ., Parlak M., Gökçe G. In vitro evaluation of nebivolol effects on nonadrenergic non-cholinergic responses in rabbit corpus cavernosum. *Andrologia*. 2018. 50. e13062.
45. Martínez-Salamanca J.I., La Fuente J.M. et al. Nebivolol potentiates the efficacy of PDE5 inhibitors to relax corpus cavernosum and penile arteries from diabetic patients by enhancing the NO/cGMP pathway. *J. Sex Med.* 2014. 11. 1182-92.
46. Brixius K., Bundkirchen A., Böck B., Mehlhorn U., Schwinger R.H. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2001. 133. 1330-8.
47. Bundkirchen A., Brixius K., Böck B., Nguyen Q., Schwinger R.H. Beta 1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H]CGP 12.177 and [125I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur. J. Pharmacol.* 2003. 460. 19-26.
48. Nuttall S.L., Routledge H.C., Kendall M.J. A comparison of the beta1-selectivity of three beta1-selective beta-blockers. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003. 28. 179-86.
49. Maack C., Tyroller S., Schnabel P. et al. Characterization of beta(1)-selectivity, adrenoceptor-G(s)-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. *Br. J. Pharmacol.* 2001. 132. 1817-26.
50. Baker J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 2005. 144. 317-22.
51. Schnabel P., Maack C., Mies F., Tyroller S., Scheer A., Böhm M. Binding properties of beta-blockers at recombinant beta1-, beta2-, and beta3-adrenoceptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000. 36. 466-71.
52. Lymperopoulos A., Rengo G., Koch W.J. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ. Res.* 2013. 113. 739-53.
53. Feldman D.S., Carnes C.A., Abraham W.T., Bristow M.R. Mechanisms of disease: beta-adrenergic receptors-alterations in signal transduction and pharmacogenomics in heart failure. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005. 2. 475-83.
54. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am. J. Hypertens.* 2016. 29. 665-75.
55. Cruickshank J. Nebivolol, a third generation beta-blocker. *J. Signs Symptoms*. 2014. 3. 380-91.
56. Oliver E., Mayor F. Jr, D'Ocon P. Beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2019. 72. 853-62.
57. Cruickshank J. Nebivolol, a third generation beta-blocker. *J. Symptoms Signs*. 2014. 3. 380-91.
58. Czuriga I., Rieckensky I., Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003. 17. 257-63.
59. Khilnani G., Khilnani A.K. Inverse agonism and its therapeutic significance. *Indian J. Pharmacol.* 2011. 43. 492-501.
60. Cheymol G., Woestenborghs R., Snoeck E. et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. 51. 493-8.

61. Leopold G., Pabst J., Ungethüm W., Bühring K.U. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta 1-selective adrenoceptor antagonist. *J. Clin. Pharmacol.* 1986. 26. 616-21.
62. Hilar O., Ezzo D. Nebivolol (bystolic), a novel Beta blocker for hypertension. *P. T.* 2009. 34. 188-92.
63. Briciu C., Neag M., Muntean D. et al. Phenotypic differences in nebivolol metabolism and bioavailability in healthy volunteers. *Clujul Med.* 2015. 88. 208-13.
64. Momcilovic S., Jovanovic A., Radojkovic D. et al. Population pharmacokinetic analysis of bisoprolol in type 2 diabetic patients with hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. 76. 1539-46.
65. Momcilovic S., Milovanovic J.R., Jankovic S.M. et al. Population pharmacokinetic analysis of bisoprolol in patients with acute coronary syndrome. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019. 73. 136-42.
66. Ágesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P., Tfelt-Hansen J. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2019. 7. e00496.
67. Singh S., Warren H.R., Hiltunen T.P. et al. Genome-wide metaanalysis of blood pressure response to β_1 -blockers: results from ICAPS (International Consortium of Antihypertensive Pharmacogenomics Studies). *J. Am. Heart Assoc.* 2019. 8. e013115.
68. Gong Y., McDonough C.W., Beitelshes A.L. et al. PTPRD gene associated with blood pressure response to atenolol and resistant hypertension. *J. Hypertens.* 2015. 33. 2278-85.
69. Ingram A., Valente M. Genetic variation of hepatic enzymes influence on β -blocker dose in patients with reduced ejection fraction heart failure. *J. Pharm. Pract.* 2020. 33. 96-8.
70. Hiltunen T.P., Donner K.M., Sarin A.P. et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J. Am. Heart Assoc.* 2015. 4. e001521.
71. Rau T., Döngen H.D., Edelmann F. et al. Impact of the β_1 -adrenoceptor Arg389Gly polymorphism on heart-rate responses to bisoprolol and carvedilol in heart-failure patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. 92. 21-8.
72. Contini Apostolo A., Cattadori G. et al. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. BIsooprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int. J. Cardiol.* 2013. 168. 2134-40.
73. De Cree J., Van Nueten L., Geukens H., Verhaegen H. Comparative cardiac haemodynamics of bisoprolol, celiprolol, carvedilol and nebivolol in normal volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1992. 12. 159-63.
74. Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013. 346. f55.
75. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1994. 90. 1765-73.
76. CIBIS Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999. 353. 9-13.
77. Willenheimer R., van Veldhuisen D., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005. 112. 2426-35.
78. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J., Van Veldhuisen D.J., Parkhomenko A., Borbola J., et al., for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005. 26. 215-25.
79. Erdmann E., Lechat P., Verkenne P., Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2001. 3. 469-79.
80. Funck-Brentano C., van Veldhuisen D.J., van de Ven L.L. et al. Influence of order and type of drug (bisoprolol vs. enalapril) on outcome and adverse events in patients with chronic heart failure: a post hoc analysis of the CIBIS-III trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2011. 13. 765-72.
81. Cohen-Solal A., Kotecha D., van Veldhuisen D.J. et al. Efficacy and safety of nebivolol in elderly heart failure patients with impaired renal function: insights from the SENIORS trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2009. 11. 872-80.
82. Montero-Perez-Barquero M., Flather M., Roughton M. et al. Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: data from the SENIORS trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2014. 16. 1009-15.
83. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996. 28. 20-4.
84. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. 25. 231-8.
85. Lin Z.P., Dong M., Liu J. Bisoprolol improved endothelial function and myocardium survival of hypertension with stable angina: a randomized double-blinded trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. 17. 794-801.
86. de Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina Pectoris (MIRSA). *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. 19. 870-5.
87. Dorow P., Thalhofer S., Bethge H., Disselhoff G., Wagner G. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. 16 (Suppl. 5). S36-44.
88. Maltz M.B., Dymond D.S., Nathan A.W., Camm A.J. A comparison of once daily bisoprolol, 5 and 10 mg, and atenolol 100 mg in the treatment of angina pectoris. *Eur. Heart J.* 1987. 8 (Suppl. M). 37-42.
89. Kohli R.S., Lahiri A., Raftery E.B. Management of chronic stable angina with once-daily bisoprolol or atenolol and long-term efficacy of bisoprolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. 8 (Suppl. 11). S148-53.
90. Kohli R.S., Khurmi N.S., Kardash M.M., Hughes L.O., Lahiri A., Raftery E.B. Efficacy of once daily bisoprolol in stable angina pectoris: an objective comparison with atenolol and long term follow-up. *Eur. Heart J.* 1985. 6. 845-50.
91. De Divitiis O., Liguori V., Di Somma S. et al. Bisoprolol in the treatment of angina pectoris: a double blind comparison with verapamil. *Eur. Heart J.* 1987. 8 (Suppl. M). 43-54.

92. Ruf G., Trenk D., Jähnchen E., Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int. J. Cardiol.* 1994. 43. 279-85.
93. Ozyaydin M., Yucel H., Kocyigit S. et al. Nebivolol versus carvedilol or metoprolol in patients presenting with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction. *Med. Princ. Pract.* 2016. 25. 316-22.
94. Simova I.I., Todorova-Konstantinova R.R., Denchev S.V. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp. Clin. Cardiol.* 2009. 14. 45-9.
95. Kumar R., Mal K., Begum J., Shaukat F. Comparison of nebivolol and bisoprolol for cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Cureus.* 2019. 11. e6453.
96. Van Bortel L.M., Fici F., Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2008. 8. 35-44.
97. Chen Y.D., Yang X.C., Pham V.N. et al. Resting heart rate control and prognosis in coronary artery disease patients with hypertension previously treated with bisoprolol: a subgroup analysis of the BISO-CAD study. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2020. 133. 1155-65.
98. Bouvier J.M., Rabot D., Herrero G. Effect of bisoprolol and acebutolol on resting blood pressure and on exercise blood pressure profile in hypertensive patients: a comparative, single-blind study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. 16 (Suppl. 5). S179-83.
99. Zhou W.J., Wang R.Y., Li Y. et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One.* 2013. 8. e72102.
100. Wheeldon N.M., MacDonald T.M., Prasad N., Maclean D., Peables L., McDevitt D.G. A double-blind comparison of bisoprolol and atenolol in patients with essential hypertension. *QJM.* 1995. 88. 565-70.
101. Leeman M., van de Borne P., Collart F. et al. Bisoprolol and atenolol in essential hypertension: effects on systemic and renal hemodynamics and on ambulatory blood pressure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993. 22. 785-91.
102. Neutel J.M., Smith D.H., Ram C.V., Lefkowitz M.P., Kazempour M.K., Weber M.A. Comparison of bisoprolol with atenolol for systemic hypertension in four population groups (young, old, black and nonblack) using ambulatory blood pressure monitoring. Bisoprolol Investigators Group. *Am. J. Cardiol.* 1993. 72. 41-6.
103. Lithell H., Selinus I., Hosie J., Frithz G., Weiner L. Efficacy and safety of bisoprolol and atenolol in patients with mild to moderate hypertension: a double-blind, parallel group international multicentre study. *Eur. Heart J.* 1987. 8 Suppl. M. 55-64.
104. Neutel J.M., Smith D.H., Ram C.V. et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am. J. Med.* 1993. 94. 181-7.
105. Lewis R., Maclean D., Ioannides C., Johnston A., McDevitt D.G. A comparison of bisoprolol and atenolol in the treatment of mild to moderate hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988. 26. 53-9.
106. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multi-center Study (BIMS). *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986. 8 (Suppl. 11). S122-7.
107. Dixon M.S., Thomas P., Sheridan D.J. A randomized double-blind study of bisoprolol versus atenolol in mild to moderate essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990. 38. 21-4.
108. Eguchi K., Hoshida S., Kario K. Effects of celiprolol and bisoprolol on blood pressure, vascular stiffness, and baroreflex sensitivity. *Am. J. Hypertens.* 2015. 2. 858-67.
109. Yang T., Jiang Y., Hao Y. et al. Comparison of bisoprolol to a metoprolol CR/ZOK tablet for control of heart rate and blood pressure in mild-to-moderate hypertensive patients: the CREATIVE study. *Hypertens. Res.* 2017. 40. 79-86.
110. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur. Heart J.* 1987. 8 Suppl. M. 103-13.
111. Bracchetti D., Gradnik R., Alberti A. et al. A double-blind comparison of bisoprolol and captopril for treatment of essential hypertension in the elderly. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1990. 4. 261-4.
112. Vaisse B., Herpin D., Asmar R. et al. Assessment of antihypertensive effect by blood pressure monitoring: applications to bisoprolol and lisinopril in a double-blind study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997. 29. 612-7.
113. Saku K., Liu K., Takeda Y., Jimi S., Arakawa K. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 1995. 17. 1136-46.
114. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. 16 (Suppl. 5). S145-50.
115. Liu G., Li M., Shi X. et al. Efficacy of domestic bisoprolol, enalapril and nifedipine retard in mild to moderate hypertension: a randomized double-blind multicenter clinical trial in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2002. 41. 450-2.
116. Radchenko G.D., Sirenko Y.M., Kushnir S.M., Torbas O.O., Dobrokhod A.S. Comparative effectiveness of a fixed-dose combination of losartan + HCTZ versus bisoprolol + HCTZ in patients with moderate-to-severe hypertension: results of the 6-month ELIZA trial. *Vasc. Health Risk Manag.* 2013. 9. 535-49.
117. Parrinello G., Paterna S., Torres D. et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study. *Clin. Drug Investig.* 2009. 29. 591-600.
118. Oliván Martínez J., García M.J., Rodríguez Botaro A., Pizarro J.L., Carretero J., Garrido M. Bisoprolol and nifedipine SR in the treatment of hypertension in the elderly. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. 16 (Suppl. 5). S95-9.
119. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur. Heart J.* 1987. 8 Suppl. M. 65-9.
120. Bueno J., Amiguet J.A., Carasusan J., Cebollada J., Carretero J. Bisoprolol vs. chlorthalidone: a randomized, double-blind, comparative study in arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990. 16 Suppl. 5. S189-92.
121. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to de-

termine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015. 386. 2059-68.

122. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 1998. 12. 135-40.

123. Simon G., Johnson M.L. Comparison of antihypertensive and beta 1-adrenoceptor antagonist effect of nebivolol and atenolol in essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993. 15. 501-9.

124. Badar V.A., Hiware S.K., Shrivastava M.P., Thawani V.R., Hardas M.M. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J. Pharmacol.* 2011. 43. 437-40.

125. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J. Hum. Hypertens.* 1997. 11. 753-7.

126. Arosio E., De Marchi S., Prior M., Zannoni M., Lechi A. Effects of nebivolol and atenolol on small arteries and microcirculatory endothelium-dependent dilation in hypertensive patients undergoing isometric stress. *J. Hypertens.* 2002. 20. 1793-7.

127. Erdogan O., Ertem B., Altun A. et al. Comparison of antihypertensive efficacy of carvedilol and nebivolol in mild-to-moderate primary hypertension: a randomized trial. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2011. 11. 310-3.

128. Grassi G., Seravalle G., Brambilla G. et al. Multicenter randomized double-blind comparison of nebivolol plus HCTZ and Irbesartan plus HCTZ in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: results of the NEHIS study. *Adv. Ther.* 2017. 33. 2173-87.

129. Heitmann J., Greulich T., Reinke C. et al. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. 26. 1925-32.

130. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press. Suppl.* 2003. 1. 30-5.

131. Van Nueten L., Rishøj Nielsen M., Vertommen C. et al. Nebivolol versus enalapril in essential hypertension: a long-term double-blind comparative trial. *Acta Clin. Belg.* 1999. 54. 19-25.

132. Van Nueten L., Schelling A., Vertommen C., Dupont A.G., Robertson J.I. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertens.* 1997. 11. 813-9.

133. Mazza A., Gil-Extremadura B., Maldonado A., Toutouzas T., Pessina A.C. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press.* 2002. 11. 182-8.

134. Lacourcière Y., Poirier L., Lefebvre J., Provencher P., Arnott W. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J. Clin. Pharmacol.* 1992. 32. 660-6.

135. Van Nueten L., Lacourcière Y., Vyssoulis G., et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized, comparative trial. *Am. J. Ther.* 1998. 5. 237-43.

136. Saunders E., Smith W.B., DeSalvo K.B., Sullivan W.A. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2007. 9. 866-75.

137. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation*. 2001. 104. 511-4.

138. Duprez D.A., Florea N., Duval S., Koukol C., Cohn J.N. Effect of nebivolol or atenolol vs. placebo on cardiovascular health in subjects with borderline blood pressure: the EVIDENCE study. *J. Hum. Hypertens.* 2017. 32. 20-5.

139. Hayek S.S., Poole J.C., Neuman R. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on arterial stiffness, circulating progenitor cells, and oxidative stress. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015. 9. 206-13.

140. Okamoto L.E., Gamboa A., Shibao C.A. et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension*. 2014. 64. 1241-7.

141. Lacourcière Y., Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 1994. 8. 283-8.

142. Lacourcière Y., Lefebvre J., Poirier L., Archambault F., Arnott W. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination. A randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. *Am. J. Hypertens.* 1994. 7. 137-45.

143. Papademetriou V. Comparison of Nebivolol monotherapy versus Nebivolol in combination with other antihypertensive therapies for the treatment of hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2009. 103. 273-8.

144. Neutel J.M., Smith D.H., Gradman A.H. Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I-II hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2010. 24. 64-73.

145. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch. Intern. Med.* 1994. 154. 1461-8.

146. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J. et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systolic hypertension. *J. Clin. Pharmacol.* 1995. 35. 182-8.

147. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016. 37. 2129-200.

148. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017. 136. e137-61.

149. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020. 41. 407-77.

150. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016. 14(37). 267-315.

151. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018. 39. 119-77.

152. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013. 127. e362-425.

153. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018. 39. 3021-104.

154. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009. 338. b1665.

155. Sabido M., Thilo H., Guido G. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: a real-world evidence study. *Pharmacol. Res.* 2019. 139. 106-12.

156. Cho J.Y. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: could their use be vindicated as an acceptable option in the future treatment guideline? *Korean Circ J.* 2019. 49. 249-51.

157. Kim S.H., Yun S.C., Park J.J. et al. Beta-blockers in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Korea Acute Heart Failure (KorAHF) registry. *Korean Circ. J.* 2019. 49. 238-48.

Оригінал статті надрукований у
Cardiovascular Drugs and Therapy. 2022. 36. 959-971.
<https://doi.org/10.1007/s10557-021-07205-y> ■

Waleed AlHabeeb¹, Sanaa Mrabet², Ahmed Adel Ibrahim Abdelsalam³

¹Cardiac Sciences Department, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia

²General Medicine and Endocrinology, Medical Affairs EMEA, Merck Serono Middle East FZ-LLC, Dubai, United Arab Emirates

³Cardiometabolic Care, GCC Medical Affairs, Merck Serono Middle East FZ-LLC, Riyadh, Saudi Arabia

Therapeutic properties of highly selective β -blockers with or without additional vasodilator properties: focus on bisoprolol and nebivolol in patients with cardiovascular disease

Abstract. Bisoprolol and nebivolol are highly selective β_1 -adrenoceptor antagonists, with clinical indications in many countries within the management of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF), ischaemic heart disease, and hypertension. Nebivolol has additional vasodilator actions, related to enhanced release of NO in the vascular wall. In principle, this additional mechanism compared with bisoprolol might lead to more potent vasodilatation, which in turn might influence the effectiveness of nebivolol in the management of

HFrEF, ischaemic heart disease and hypertension. In this article, we review the therapeutic properties of bisoprolol and nebivolol as representatives of second- and third-generation β -blockers, respectively. Although head-to-head trials are largely lacking, there is no clear indication from published studies of an additional effect of nebivolol on clinical outcomes in patients with HFrEF or the magnitude of blood pressure reductions in patients with hypertension.

Keywords: beta blockade; nebivolol; bisoprolol

Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф.

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

Каротидний атеросклероз і Н-тип артеріальної гіпертензії

Резюме. Актуальність. Атеросклеротичне ураження сонних артерій є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань. Останнім часом все більше доказів того, що артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічається в поєднанні з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) і може бути виявлена одночасно з бляшками в сонних артеріях, що впливає на прогноз подальших серцево-судинних подій. **Мета:** визначення зв'язку атеросклеротичного ураження каротидних артерій з наявністю артеріальної гіпертензії та гіпергомоцистеїнемії. **Матеріали та методи.** Наше дослідження було виконано в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження було включено 40 пацієнтів з I і II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — $155,88 \pm 1,63$ мм рт.ст. і $92,60 \pm 1,43$ мм рт.ст. відповідно). Середній вік хворих становив $55,85 \pm 2,09$ (26–74) року. Пацієнтів з рівнем гомоцистеїну ≥ 10 мкмоль/л визначали як пацієнтів із ГГЦ (Н-тип АГ). Жорсткість судин визначали за швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ). Пацієнтам проводили дослідження на початку і через 6 місяців лікування. Визначення наявності атеросклерозу каротидних артерій проводили на початку і через 12 місяців спостереження. **Результати.** Нами виявлено, що офісний САТ у пацієнтів з Н-типом АГ на початку і через 6 місяців лікування був вищим порівняно з пацієнтами без ГГЦ ($156,45 \pm 1,04$ мм рт.ст. проти $152,55 \pm 1,41$ мм рт.ст. на початку ($p < 0,05$) і $130,65 \pm 0,96$ мм рт.ст. проти $126,97 \pm 1,08$ мм рт.ст. через 6 місяців ($p < 0,05$)). Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з пацієнтами без ГГЦ мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (індекс НОМА $4,27 \pm 0,18$ ум.од. проти $3,20 \pm 0,24$ ум.од., $p < 0,05$). Атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях було виявлено в 56,7 % ($n = 17$) пацієнтів із Н-типом АГ і 40,0 % ($n = 4$) пацієнтів з АГ без ГГЦ ($p < 0,05$ між групами). Пацієнти з Н-типом АГ мали більшу поширеність каротидного атеросклерозу — площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 % ($p < 0,05$) і була більшою, ніж у пацієнтів з АГ без ГГЦ. Нові атеросклеротичні бляшки через 12 місяців було виявлено в 3 пацієнтів (10,0 %) із Н-типом АГ і не було виявлено в жодного пацієнта з групи АГ без ГГЦ. При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження артеріального тиску на фоні терапії, а також із рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності й наявністю атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях. Гомоцистеїн був пов'язаний із ШППХ артеріями еластичного типу після лікування ($\beta = 0,307$; $P = 0,001$), холестерином ліпопротеїдів низької щільності до лікування ($\beta = -1,501$; $P = 0,017$), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ($\beta = 5,236$; $P = 0,031$). **Висновки.** Атеросклеротичне ураження сонних артерій було пов'язане з Н-типом артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: Н-тип артеріальної гіпертензії; гіпергомоцистеїнемія; жорсткість судинної стінки; атеросклероз сонних артерій

Вступ

Серцево-судинні захворювання є основними причинами смерті в усьому світі, а атеросклеротичне ураження сонних артерій є важливим фактором ризику серцево-судинних захворювань [1]. Стеноз екстракраніальних артерій є одним з найпоширеніших факторів ішемічного інсульту [2]. Деякі дослідження виявили, що артеріальна гіпертензія та гіпергомоцистемія (ГГЦ) є факторами ризику серцево-судинних захворювань і можуть підсилювати дію одна одної [3–5]. Отже, артеріальній гіпертензії Н-типу, що визначається як гіпертензія з підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі крові (≥ 10 мкмоль/л) [6, 7], останніми роками приділяється все більше уваги. Проте лише кілька досліджень оцінювали зв'язок між Н-типом АГ і ризиком розвитку атеросклерозу сонних артерій. За даними китайських дослідників, майже 75 % китайських пацієнтів з АГ мали гіпергомоцистемію [8]. З'являється все більше доказів того, що АГ і ГГЦ зустрічаються одночасно з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях і можуть впливати на прогноз подальших серцево-судинних подій [9]. Ми припустили, що АГ у поєднанні з гіпергомоцистемією (Н-тип АГ) може мати зв'язок з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях і в українській популяції хворих на АГ. Подібних досліджень в Україні не проводили. Ми досліджували взаємозв'язок Н-типу АГ та атеросклерозу сонних артерій. Це дослідження спрямоване на скринінг факторів ризику і допомагає запобігти серцево-судинним захворюванням на ранній стадії. Однак додаткове значення поєднання АГ і ГГЦ та атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях для виникнення судинних подій залишається невідомим.

Отже, **метою** нашого дослідження було визначення зв'язку артеріальної гіпертензії та гіпергомоцистемії з наявністю атеросклеротичних бляшок каротидних артерій.

Матеріали та методи

Наше дослідження було виконане в рамках багатоцентрового дослідження ХІПСТЕР в Україні (відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан або комбінації з амлодипіном чи гідрохлортиазидом у терапії пацієнтів із м'якою і помірною артеріальною гіпертензією) [10, 11].

У дослідження було включено 40 пацієнтів з АГ I і II ступеня (середній рівень офісного систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — $155,88 \pm 1,63$ мм рт.ст. і $92,60 \pm 1,43$ мм рт.ст. відповідно), частота серцевих скорочень (ЧСС) — $71,40 \pm 1,29$ уд/хв. Середній вік хворих становив $55,85 \pm 2,09$ року (26–74).

Критерії включення в дослідження: чоловіки і жінки віком від 18 до 75 років; I і II ступінь АГ згідно з класифікацією ESH/ESC 2018 року за умови, що в кінці семиденного періоду відміни всіх анти-

гіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску (АТ), виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, становили: офісний САТ ≥ 140 мм рт.ст., але < 180 мм рт.ст., ДАТ ≥ 90 мм рт.ст., але < 110 мм рт.ст.;

— відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або надшлуночкові тахікардії, персистуюча синусова тахікардія (ЧСС понад 100 уд/хв), атріовентрикулярна блокада II і III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, зловиясний перебіг артеріальної гіпертензії, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм рт.ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ вище від верхньої межі норми в 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI < 30 мл/хв/1,72 м²), серцева недостатність II і вище функціонального класу (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), цукровий діабет, інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту включення в дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (згідно з Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні й онкологічні захворювання, морбідне ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше за один місяць), прийом стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду відміни всіх медикamentозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження і розподіл методом сліпих конвертів на групи призначення антигіпертензивної терапії. У кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії включення в дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям включення і не мав критеріїв виключення, то пацієнта включали в дослідження.

Усім пацієнтам на початку дослідження і через 6 місяців у кінці періоду лікування проводили наведені нижче клінічні, лабораторні й функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок ІМТ. ІМТ визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м².

Вимірювання офісного САТ і ДАТ проводили на початку дослідження й у кінці лікування. Вимірювання АТ проводили в кабінеті лікаря в положенні

сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв за допомогою апарата Omron HEM 7051T (OmronHealth Care). ЧСС визначали після другого вимірювання. Застосована методика добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ). ДМАТ проводили за допомогою апаратів ABPM-04M (фірма «Медітек», Угорщина) або BP-Lab (BPLab GmbH, Німеччина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний систолічний АТ, середньодобовий, денний, нічний діастолічний АТ, ЧСС. Моніторування проводили в наступному режимі: у денний час — кожні 15 хв, вночі (з 22:00 до 06:00) — кожні 30 хв. Хворі вели звичний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження, і заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконувалися в сертифікованій в Україні лабораторії «Сінево». Забір венозної крові відбувався натще в пацієнтів після 8–10 год голоду. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, калію, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою CKD-EPI, затвердженою рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020 [12].

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії. Пацієнтів зі збільшенням рівня гомоцистеїну (≥ 10 мкмоль/л) визначали як пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження було обрано на рівні 10 мкмоль/л відповідно до попередніх досліджень [4, 6]. Осіб, які не мали високого артеріального тиску і високого рівня гомоцистеїну, визначали як групу контролю. Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові.

Ехокардіографію виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) у М- і В-режимі за стандартним протоколом. Визначали: розмір аорти, лівого передсердя, кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єми ЛШ і фракцію викиду ЛШ. Маса міокарда лівого шлуночка розраховувалась за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендовано Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) і Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology).

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) і центральний АТ визначалися на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером,

що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШППХ артеріями еластичного (ШППХел) і м'язового типу (ШППХм). ШППХ є вищою при більшій жорсткості стінки артерій, більшій їх товщині, менших густині крові й радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсова хвиля реструється на проксимальній (спільна сонна) і дистальній (стегнова і променева) артеріях.

Виявлення наявності атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях проводили за стандартною методикою за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) з визначенням товщини інтима-медіа сонних артерій. Усім пацієнтам проводили каротидну ультразвуографію загальної сонної артерії, внутрішньої та зовнішньої сонної артерії як справа, так і зліва, хребтової артерії, підключичної артерії на початку дослідження і через 12 місяців спостереження.

Тяжкість артеріального стенозу була класифікована на п'ять ступенів відповідно до діаметра артерії, а саме: стеноз $< 50\%$, стеноз $50\text{--}69\%$, стеноз $\geq 70\%$ до майже оклюзії, майже оклюзія і повна оклюзія. Ці значення були засновані на рекомендаціях Товариства радіологів на конференції ультразвукового дослідження [13]. У нашому дослідженні ми встановили діагноз атеросклеротичного стенозу сонних артерій, коли за допомогою доплерографії було виявлено стенотичне ураження будь-якого ступеня однієї або кількох артерій, включно з екстракраніальною загальною сонною артерією, внутрішньою, зовнішньою сонною артерією, підключичною і хребцевою артерією.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. На основі отриманих показників було створено базу даних у системі програми IBM SPSS Statistics 21. Оскільки вибірка підлягала нормальному розподілу, для аналізу даних використовувались стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: М — середня арифметична величина, m — похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне й мінімальне значення величини, р — коефіцієнт достовірності. Достовірною вважали відмінність $p < 0,05$. Достовірність результатів визначали за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стюдента для середніх величин, виконували кореляційний аналіз для незалежних варіантів, парний факторний кореляційний аналіз з розрахунком r — коефіцієнта кореляції за Спірменом і багатофакторний регресійний аналіз, критерій χ^2 (хі-квадрат). Достовірною вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

Результати

Середній вік включених у дослідження хворих становив $55,85 \pm 2,09$ року. Середня маса тіла — $87,30 \pm 2,77$ кг. Середній ІМТ — $29,41 \pm 0,63$ кг/м².

Середні цифри офісного САТ і ДАТ на початку дослідження становили $155,88 \pm 1,63$ мм рт.ст. і $92,60 \pm 1,43$ мм рт.ст. відповідно. Середня офісна ЧСС — $71,40 \pm 1,29$ уд/хв. При амбулаторному моніторингу рівень САТ — $139,37 \pm 1,49$ мм рт.ст., ДАТ — $82,47 \pm 1,84$ мм рт.ст., добова ЧСС — $71,38 \pm 1,32$ уд/хв. При аналізі структури призначення терапії на початку 95 % приймали монотерапію у вигляді телмісартану 40 або 80 мг один раз на добу згідно з дизайном дослідження. Через 24 тижні тільки 35 % пацієнтів залишилися на монотерапії. Інші 65 % хворих приймали подвійну комбіновану терапію телмісартаном 40–80 мг з амлодипіном 2,5–5 мг або потрійну комбіновану терапію з додаванням гідрохлортиазиду 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрійній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення цільового рівня АТ визначав лікар). Основні результати дослідження ХІПСТЕР були нами опубліковані раніше [10, 11].

Як видно з табл. 1, пацієнти з Н-типом АГ і АГ без гіпергомоцистемії не відрізнялися за віком, тривалістю АГ. При цьому пацієнти з Н-типом АГ мали достовірно вищі показники САТ при офісному вимірюванні на початку дослідження, більшу масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів із Н-типом АГ на початку дослідження був $156,45 \pm 1,04$ мм рт.ст. проти $152,55 \pm 1,41$ мм рт.ст. у пацієнтів без

ГГЦ ($p < 0,05$). У кінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також був достовірно вищий у пацієнтів із ГГЦ і становив $130,65 \pm 0,96$ мм рт.ст. проти $126,97 \pm 1,08$ мм рт.ст. порівняно з пацієнтами без ГГЦ ($p < 0,05$). ІМТ — $30,72 \pm 0,39$ кг/м² проти $28,34 \pm 0,69$ кг/м² відповідно. Отже, можна сказати, що пацієнти з Н-типом АГ рідше досягали цільових рівнів АТ на фоні лікування і в них початково були вищі показники АТ. За оцінкою серцево-судинного ризику за шкалою SCORE пацієнти з Н-типом АГ також мали вищі показники як на початку дослідження, так і в кінці дослідження, навіть при достовірному зниженні АТ і досягненні цільових рівнів АТ у більшості пацієнтів. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з пацієнтами без гіпергомоцистемії мали більш виражений ступінь інсулінорезистентності (за індексом НОМА) як на початку, так і в кінці лікування. Рівень креатиніну також був вищим у пацієнтів з Н-типом АГ як на початку дослідження, так і після 6 місяців лікування, і, відповідно, меншим був рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах знаходилися в межах нормальних значень. Рівень гомоцистеїну як до, так і після лікування був вищим у чоловіків, курців, у пацієнтів з вищим ІМТ і вищим рівнем офісного АТ. Рівень гомоцистеїну через 6 місяців лікування вірогідно не змінився в групах лікування.

Атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях було виявлено в 56,7 % ($n = 17$) пацієнтів із Н-типом

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів груп з Н-типом АГ і АГ без гіпергомоцистемії

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з Н-типом АГ Гомоцистеїн ≥ 10 ($n = 30$)	Пацієнти з АГ Гомоцистеїн < 10 ($n = 10$)	Р між групами
Вік, роки	$54,38 \pm 1,31$	$55,55 \pm 2,41$	НД
ІМТ_до, кг/м ²	$30,72 \pm 0,39$	$28,34 \pm 0,69$	$P = 0,004$
Тривалість_АГ, роки	$5,84 \pm 0,60$	$4,72 \pm 1,24$	НД
Паління, n (%)	9 (30)	2 (20)	НД
Гомоцистеїн_до, мкмоль/л Гомоцистеїн_після, мкмоль/л	$13,49 \pm 0,31$ $12,04 \pm 0,34$	$8,37 \pm 0,15$ $9,17 \pm 0,57$	$P < 0,05$ $P < 0,05$
Шкала SCORE_до Шкала SCORE_після	$2,72 \pm 0,39$ $2,45 \pm 0,47$	$1,66 \pm 0,31$ $1,05 \pm 0,33$	$P < 0,05$ $P = 0,017$
офСАТ_до, мм рт.ст. офСАТ_після, мм рт.ст.	$156,45 \pm 1,04$ $130,65 \pm 0,96$	$152,55 \pm 1,41$ $126,97 \pm 1,08$	$P = 0,03$ $P < 0,05$
офДАТ_до, мм рт.ст. офДАТ_після, мм рт.ст.	$93,34 \pm 0,86$ $80,68 \pm 0,71$	$94,11 \pm 1,23$ $81,24 \pm 1,94$	НД НД
Креатинін_до, мкмоль/л Креатинін_після, мкмоль/л	$85,74 \pm 1,96$ $84,22 \pm 2,18$	$75,11 \pm 3,41$ $73,61 \pm 2,45$	$P = 0,015$ $P = 0,002$
ШКФ_до, мл/хв/1,72 м ² ШКФ_після, мл/хв/1,72 м ²	$92,39 \pm 1,14$ $90,66 \pm 1,30$	$100,66 \pm 2,83$ $94,87 \pm 1,32$	$P = 0,018$ $P = 0,026$
НОМА_до, ум.од. НОМА_після, ум.од.	$4,27 \pm 0,18$ $4,74 \pm 0,33$	$3,20 \pm 0,24$ $3,33 \pm 0,26$	$P = 0,001$ $P = 0,001$
ШППХел_до, м/с ШППХел_після, м/с	$10,64 \pm 0,09$ $9,58 \pm 0,27$	$10,20 \pm 0,11$ $9,68 \pm 0,26$	$P < 0,05$ НД
ШППХм_до, м/с ШППХел_після, м/с	$10,30 \pm 0,12$ $8,68 \pm 0,21$	$9,51 \pm 0,14$ $8,70 \pm 0,22$	$P < 0,05$ НД

АГ і 40,0 % ($n = 4$) пацієнтів з АГ без ГГЦ ($p < 0,05$ між групами). Пацієнти з наявністю атеросклеротичних бляшок були старші за віком, частіше це чоловіки, які палять, і мали вищий рівень ЗХС і ХС ЛПНЩ. Пацієнти з Н-типом АГ мали більшу поширеність каротидного атеросклерозу — площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 %, $p < 0,05$, і була більшою, ніж у пацієнтів із АГ без ГГЦ. Не було суттєвих відмінностей у структурі бляшки між групами. Крім того, виявлено, що пацієнти в групі Н-типу АГ мали більшу максимальну товщину стінки сонної артерії ($3,6 \pm 0,4$ мм проти $2,8 \pm 0,6$ мм, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ.

Нові атеросклеротичні бляшки через 12 місяців було виявлено в 3 пацієнтів (10,0 %) із Н-типом АГ і не було виявлено в жодного пацієнта з групи АГ без ГГЦ. Коли провели більш детальний аналіз, було виявлено підвищення рівня гомоцистеїну в таких пацієнтів через 12 місяців, це були чоловіки, які палили, і в них був вищий рівень ХС ЛПНЩ порівняно з пацієнтами цієї ж групи, у яких не розвинулись нові бляшки в сонних артеріях.

При проведенні регресійного аналізу рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався із ШППХ незалежно від зниження АТ на фоні терапії, а також із рівнем ХС ЛПНЩ і наявністю атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях. Отже, можна сказати, що рівень гомоцистеїну в нашому дослідженні виявився фактором, пов'язаним із жорсткістю судин і атеросклеротичним ураженням судин, незалежно від рівня зниження АТ на фоні лікування. Ми спостерігали чіткий зв'язок між Н-типом АГ і появою атеросклеротичних бляшок ($P < 0,05$). Гомоцистеїн був пов'язаний із ШППХел після лікування ($\beta = 0,307$; $P = 0,001$), ХС ЛПНЩ до лікування ($\beta = -1,501$; $P = 0,017$), наявністю атеросклеротичних бляшок після лікування ($\beta = 5,236$; $P = 0,031$).

Обговорення

У нашому дослідженні ми виявили, що серед хворих із АГ, що мають гіпергомоцистеїнемію, так званий Н-тип АГ, виявлено вищі рівні артеріального тиску як до лікування, так і після лікування через 6 місяців.

Попередні дослідження показали, що АГ і гіпергомоцистеїнемія є двома найважливішими факторами ризику інсульту [14–16] і пов'язані із розвитком повторних ішемічних інсультів [17, 18]. А оскільки в Україні серед серцево-судинної смертності й захворюваності гостре порушення мозкового кровообігу посідає провідні позиції, то виявлення і шляхи впливу на гіпергомоцистеїнемію мають пріоритетне значення.

Jia Zhang зі співавт. [19] досліджували зв'язок між АГ Н-типу і поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. На початку дослідження 26,1 % пацієнтів мали Н-тип АГ. Протягом двох років спостереження в 10,73 % пацієнтів виявився без-

симптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що Н-тип АГ є незалежним фактором ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У нашому дослідженні через 12 місяців спостереження в 3 пацієнтів (10,0 %) з Н-типом АГ було виявлено нові атеросклеротичні бляшки, і їх не було виявлено в жодного пацієнта з групи АГ без ГГЦ. На початку нашого дослідження атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях було виявлено в 56,7 % пацієнтів із Н-типом АГ і в 40,0 % ($n = 4$) пацієнтів з АГ без ГГЦ ($p < 0,05$ між групами). Ми виявили, що пацієнти з Н-типом АГ мали більшу поширеність каротидного атеросклерозу — площа атеросклеротичної бляшки, виміряна за NASCET, становила 43,4 % проти 26,7 %, $p < 0,05$, і була більшою, ніж у пацієнтів з АГ без ГГЦ.

Отже, ми бачимо, що наші дані збігаються з даними інших дослідників щодо частоти розвитку нових випадків атеросклерозу каротидних артерій. Однак у нашому дослідженні в 75 % (у 30 пацієнтів із 40) був виявлений Н-тип АГ, а в роботі китайських вчених Jia Zhang зі співавт. — у 26,1 %. Але в іншому дослідженні китайських вчених у 75 % пацієнтів із АГ також був виявлений Н-тип АГ [8].

Geng Qian зі співавт. [20] вивчали зв'язок між рівнем гомоцистеїну, артеріального тиску і швидкістю поширення пульсової хвилі. ШППХ достовірно й незалежно корелювала з гіпергомоцистеїнемією. Також чим більшою була ШППХ, чим вищим був рівень гомоцистеїну в плазмі крові в пацієнтів з АГ. Автори дійшли висновку, що високий АТ може сприяти підсиленню жорсткості артерій у пацієнтів із ГГЦ.

У нашому дослідженні ми виявили збільшення рівня ШППХел у групі пацієнтів із Н-типом АГ порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ: ШППХел становила $10,64 \pm 0,09$ м/с проти $10,20 \pm 0,11$ м/с до лікування і $10,30 \pm 0,12$ м/с проти $9,51 \pm 0,14$ м/с ($p < 0,05$) після лікування через 6 місяців.

Lulu Chen зі співавт. [21] вивчали взаємозв'язок гомоцистеїнемії із ШППХ і показали, що концентрація гомоцистеїну в сироватці крові позитивно асоціювалася із ШППХ і підвищеною жорсткістю артерій. Song Zhang зі співавт. [22] вивчали зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю в людей похилого віку. Автори виявили, що в людей похилого віку рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався із змінами жорсткості аорти. В іншому китайському дослідженні оцінювали зв'язок між рівнем ГГЦ і ШППХ у мешканців села. Рівень гомоцистеїну був незалежно пов'язаний зі ШППХ в осіб із м'якою АГ [23].

У нашому дослідженні ми вперше в Україні вивчили рівень гомоцистеїну в пацієнтів із АГ і його динаміку на фоні лікування, зв'язок із атеросклеротичним ураженням сонних артерій. Виявили, що підвищений рівень гомоцистеїну спостерігається в 75 % пацієнтів з АГ. Пацієнти з гіпергомоцистеїнемією мали достовірно вищий рівень НОМА,

показник інсулінорезистентності (індекс НОМА $4,27 \pm 0,18$ ум.од. проти $3,20 \pm 0,24$ ум.од., $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з АГ без ГГЦ. Можливо, такий зв'язок обумовлений тим, що пацієнти з Н-типом АГ мали вищий ІМТ. Уперше в Україні виявили тісний зв'язок гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на фоні лікування в динаміці, причому асоціація була незалежною від зниження АТ на фоні терапії, а також вперше виявили зв'язок Н-типу АГ з каротидним атеросклерозом. Гомоцистеїн був пов'язаний із ШППХел після лікування ($\beta = 0,307$; $P = 0,001$), ХС ЛПНЩ до лікування ($\beta = -1,501$; $P = 0,017$), наявності атеросклеротичних бляшок після лікування ($\beta = 5,236$; $P = 0,031$). Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм — чому гомоцистеїн розглядається як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із АГ: його вплив асоційований зі збільшенням жорсткості артерій і каротидним атеросклерозом.

Синергічні ефекти АГ і гіпергомоцистеїнемії можна пояснити тим фактом, що гіпергомоцистеїнемія активує ангіотензинперетворювальний фермент шляхом пригнічення вироблення ендogenous сироватки, що посилює артеріальну гіпертензію [24–27]. Отже, коли АГ і гіпергомоцистеїнемія поєднуються, вплив на атеросклероз може посилюватися, що й було продемонстровано в нашому дослідженні — більше атеросклеротичне ураження сонних артерій у пацієнтів із Н-типом АГ.

Обмеження дослідження: невелика кількість пацієнтів, дослідження одноцентрове, не робився аналіз структури бляшки за допомогою МРТ-дослідження.

Висновки

1. Атеросклеротичне ураження сонних артерій асоціювалося з Н-типом артеріальної гіпертензії.
2. Рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався із жорсткістю судин незалежно від рівня зниження артеріального тиску.
3. Пацієнти з Н-типом АГ мали більшу поширеність каротидного атеросклерозу порівняно з пацієнтами з АГ без гіпергомоцистеїнемії.

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

Список літератури

1. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A., Wong N.D., Leip E.P., Kannel W.B., Levy D. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*. 2001. 103(9). 1245–1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>.
2. Gupta A., Baradaran H., Schweitzer A.D., Kamel H., Pandya A., Delgado D. et al. Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013. 44. 3071–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002551.
3. Liu C., Sun X., Lin H., Zheng R., Ruan L., Sun Z. et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome

with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population. *Nutrition*. 2018. 53. 115–9. doi: 10.1016/j.nut.2018.02.014.

4. Wang H., Fan D., Zhang H., Fu Y., Zhang J., Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid artery atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke. *Neurol. Res.* 2006. 28. 25–30. doi: 10.1179/016164106X91834.

5. Wald D.S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002. 325(7374). 1202–1206. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>.

6. de Bree A., Mennen L.I., Zureik M., Ducros V., Guiland J.-C., Nicolas J.-P. et al. Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *International Journal of Cardiology*. 2006. 113(3). 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>

7. Vyssoulis G., Karpanou E., Kyvelou S.-M., Adamopoulos D., Gialernios T., Gymnopolou E. et al. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension*. 2009. 24(3). 183–189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>.

8. Zhang Q., Qiu D.-X., Fu R.-L., Xu T.-F., Jing M.-J., Zhang H.-S. et al. H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. 13(5). 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>.

9. Zho 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>.

10. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Svischenko E.P., Ena L.M., Torbas E.A., Kushnir S.M. et al. Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (HYPotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) (results of the HIPSTER). *Hypertension*. 2017. 1(51). 11–23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>.

11. Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Svischenko E.P., Ena L.M., Torbas E.A., Kushnir S.M. et al. Metabolic effects of the generic drug telmisartan (HYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study). *Hypertension*. 2017. 2(52). 69–83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>.

12. 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.

13. Grant E.G., Benson C.B., Moneta G.L., Alexandrov A.V., Baker J.D., Bluth E.I. et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis — Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003 Nov. 229(2). 340–6. doi: 10.1148/radiol.2292030516.

14. Zhang W., Sun K., Chen J., Liao Y., Qin Q., Ma A. et al. 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>.

15. 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>.

16. 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>.

17. 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>.

18. 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>.

19. Zhang J., Liu Y., Wang A., Wang D., Jiang R., Jia J. et al. Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Scientific Reports*. 2018. 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>.

20. Qian G., Zeng L.-H., Liu Y.-Q., Cao F., Chen Y.-D., Zheng M.-L. et al. Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*. 2015. 24(6). 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>.

21. Chen L., Wang B., Wang J., Ban Q., Wu H., Song Y. et al. Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018. 20(4). 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>.

22. Zhang S., Bai Y.-Y., Luo L.-M., Xiao W.-K., Wu H.-M., Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J. Geriatr. Cardiol*. 2014 Mar. 11(1). 32-8. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>.

23. Qin X., Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*. 2015. 8(1). 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>.

24. Wang K., Wang Y., Chu C., Hu J., Zheng W., Yan Y. et al. Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*. 2019. 144(1-2). 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>.

25. Antoniadis C., Antonopoulos A.S., Tousoulis D., Marinou K., Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortication to the recent clinical trials. *European Heart Journal*. 2009. 30. 6-15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn515>.

26. Okura T., Miyoshi K., Irita J., Enomoto D., Nagao T. et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Sci Rep*. 2014 Jul 11. 4. 5663. <https://doi.org/10.1038/srep05663>.

27. Spence J.D. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurology*. 2007. 6. 830-838. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70219-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70219-3).

Отримано/Received 10.01.2023

Рецензовано/Revised 23.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2023

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak

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

Carotid atherosclerosis and H-type hypertension

Abstract. Background. Atherosclerosis of the carotid arteries is an important risk factor for cardiovascular diseases. Recently, there is increasing evidence that hypertension occurs in combination with hyperhomocysteinemia and can be detected simultaneously with plaques in the carotid arteries, which affects the prognosis of subsequent cardiovascular events. The purpose was to determine the relationship between hypertension and hyperhomocysteinemia and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. **Materials and methods.** Our research was carried out within the framework of the HIPSTER trial in Ukraine. It included 40 patients with hypertension stage I and II (average office systolic/diastolic blood pressure of 155.88/92.60 $\pm$ 1.63/1.43 mmHg, respectively). The average age of the patients was 55.85 $\pm$ 2.09 (26-74) years. Patients with homocysteine level $\geq$ 10 μ mol/L were defined as patients with hyperhomocysteinemia (H-type hypertension). Vascular stiffness was detected by the pulse wave velocity (PWV). Patients were examined at baseline and after 6 months of treatment. Atherosclerosis of the carotid arteries was detected at baseline and after 12 months. **Results.** We found that office blood pressure in patients with H-type hypertension at baseline and after 6 months of treatment was higher compared to those without hyperhomocysteinemia (156.45 $\pm$ 1.04 mmHg vs. 152.55 $\pm$ 1.41 mmHg at baseline ($p < 0.05$) and 130.65 $\pm$ 0.96 mmHg vs. 126.97 $\pm$ 1.08 mmHg after 6 months; $p < 0.05$). Patients with H-type hypertension

compared to people without hyperhomocysteinemia had a more severe insulin resistance (HOMA of 4.27 $\pm$ 0.18 vs. 3.20 $\pm$ 0.24 units, $p < 0.05$). Atherosclerotic plaques in carotid arteries were found in 17 (56.7 %) patients with H-type hypertension and in 4 (40.0 %) people with hypertension without hyperhomocysteinemia ($p < 0.05$ between groups). Patients with H-type hypertension had a higher prevalence of carotid atherosclerosis: atherosclerotic plaque area according to the NASCET criteria was 43.4 vs. 26.7 % ($p < 0.05$) and was greater than in patients with hypertension without hyperhomocysteinemia. Three (10.0 %) patients with H-type hypertension developed new atherosclerotic plaques after 12 months, and no hypertensive patients without hyperhomocysteinemia had them. After regression analysis, serum homocysteine level was associated with PWV regardless of the reduction of blood pressure on the background of therapy, as well as with the level of low-density lipoprotein cholesterol and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries. Homocysteine was associated with PWV in elastic arteries after treatment ($\beta = 0.307$; $P = 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol before treatment ($\beta = -1.501$; $P = 0.017$), and the presence of atherosclerotic plaques in carotid arteries after treatment ($\beta = 5.236$; $P = 0.031$). **Conclusions.** Atherosclerosis of the carotid arteries was associated with H-type hypertension. **Keywords:** H-type hypertension; hyperhomocysteinemia; vascular stiffness; atherosclerosis of carotid arteries

Торбас О.О., Прогонов С.О.

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

Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів під час широкомасштабного вторгнення в Україні

Резюме. Мета: оцінити вплив різних зовнішніх чинників та стресу внаслідок широкомасштабного військового вторгнення на добовий профіль артеріального тиску (АТ). **Матеріали та методи.** Це ретроспективний аналіз обстежених пацієнтів, яким було проведено ДМАТ за останні 5 років. Ми розділили умовно період спостереження на декілька часових інтервалів: група «Війна», група «До війни», група «Ковід», група «Спокій», у які методом випадкових чисел було відібрано по 20 пацієнтів. Усім пацієнтам було проведено ДМАТ за допомогою приладу Watch BP 03 (Microlife AG, Швейцарія). Було сформовано базу даних та проведено статистичний аналіз результатів за допомогою програмного пакета IBM SPSS 26.0. **Результати.** Усі групи були порівнянними за віком, гендерним складом та середньодобовими параметрами АТ і ЧСС. Пацієнти були середнього віку, чоловіків і жінок у всіх групах було порівну, порівнянні за результатами середньодобових САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС. Ми виявили, що у групі «Війна» був достовірно нижчий відсоток зниження САТ і ДАТ уночі порівняно із усіма іншими групами ($7,6 \pm 1,3$ % для САТ і $10,2 \pm 1,4$ % для ДАТ). Стандартне відхилення САТ і ДАТ було достовірно вищим у групі «До війни» ($19,8 \pm 1,1$ та $14,2 \pm 0,7$ відповідно) порівняно із групами «Війна» ($16,0 \pm 0,9$ та $11,7 \pm 0,6$ відповідно) та «Ковід» ($16,2 \pm 0,7$ та $11,8 \pm 0,7$ відповідно). Найбільша частота нон-диперів для САТ і ДАТ спостерігалася у групі «Війна» (60 і 45 % відповідно). **Висновки.** Під час війни у пацієнтів із АГ зниження САТ і ДАТ уночі виявилося достовірно нижчим, ніж у групах «До війни», «Ковід», «Спокій». Також у цій групі відмічалася більша кількість нон-диперів.

Ключові слова: стрес; артеріальна гіпертензія; добове моніторування артеріального тиску

Вступ

Протягом декількох останніх років Україна стала свідком багатьох важких випробувань, які вплинули на хід історії не лише нашої держави, а і усього світу, — від світової пандемії COVID-19 до початку широкомасштабного військового вторгнення на території нашої країни. Звісно, такі події не могли не вплинути на стан здоров'я населення. І якщо те, яким чином на нас вплинули пандемія і локдаун, ми вже зараз можемо попередньо оцінити, то наслідки від такого важкого стресу і травми ми ще багато років будемо спостерігати у наших пацієнтів. І найважче, напевне, у цій ситуації буде лікарям-кардіологам, адже, за різними оцінками експертів, саме

серцево-судинна патологія залишається однією з провідних причин смертності цивільного населення. Окрім того, найважливішим чинником ризику вважають артеріальну гіпертензію (АГ), лікування якої значно ускладнилося в сучасних умовах.

АГ залишається однією з найпоширеніших неінфекційних патологій у всьому світі [9]. Саме боротьбі із АГ останнім часом приділяють найбільшу увагу не лише науковці, але і представники громади загалом, адже лише спільними зусиллями можна поліпшити контроль артеріального тиску (АТ). І саме контроль АТ є ключовим компонентом не тільки первинної, але й вторинної профілактики серцево-судинних подій у загальній популяції. Тому в наш

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naâ gipertenziâ»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Торбас О.О., кандидат медичних наук, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: olenatorbas@gmail.com

For correspondence: Olena Torbas, PhD, State Institution "National Scientific Center "Institute of Cardiology, clinical and regeneration medicine named after Academician MD Strazheska" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: olenatorbas@gmail.com

час проблема АГ набуває найбільшого соціального значення, адже очевидно, що внаслідок широкомасштабного військового вторгнення та стресу, викликаного різними чинниками, зростає навантаження на систему охорони здоров'я, що в першу чергу стосуватиметься кардіологічної служби.

У нормальних умовах за фізіологічну регуляцію АТ відповідає нейрогуморальна регуляція, яка, у свою чергу, залежить від нормального циркадного ритму [10]. Однак в умовах хронічного стресу та психоемоційного навантаження відбувається глибоке порушення усіх фізіологічних процесів в організмі, що загалом призводить до порушення гомеостазу [8]. У здорових осіб такі хронічні стани можуть призвести до виникнення різних серцево-судинних захворювань у майбутньому, у пацієнтів з АГ — до виникнення тяжких серцево-судинних ускладнень. Розкриття механізмів цих порушень наблизить нас до найбільш оптимальної стратегії первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

На практиці добове моніторування АТ (ДМАТ) дає нам найбільш широке уявлення щодо профілю АТ та його регуляції протягом доби у кожного окремого пацієнта. Результати добового моніторування дозволяють оцінити середні показники рівня АТ протягом доби, його коливання від мінімального до максимального, навантаження гіпертензією або гіпотензією, вранішній підйом АТ, його швидкість і величину, а також добовий індекс. Кожен із вищенаведених показників має надзвичайно важливе значення, оскільки асоціюється з підвищенням ризику певних кардіоваскулярних подій. Очевидно, для того, щоб оцінити, як саме стресові ситуації впливають на контроль АТ, ДМАТ є найбільш доцільним інструментом.

Відділ вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» не припиняв свою роботу і продовжував надавати медичну допомогу населенню України і під час пандемії коронавірусної хвороби, і з моменту широкомасштабного вторгнення, і під час часткової облоги Києва та часткової окупації Київської області. Протягом цього часу до установи зверталися різні категорії пацієнтів, а тому ми накопили чимало унікальних даних, які дозволили нам провести детальну оцінку впливу стресових чинників на профіль АТ у пацієнтів, які були направлені до нас на діагностику.

Метою цієї роботи було оцінити вплив різних зовнішніх чинників та стресу на добовий профіль АТ.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети ми вирішили провести ретроспективний аналіз обстежених пацієнтів, яким було проведено ДМАТ у відділі вторинних і легеневих гіпертензій Інституту кардіології за останні 5 років з приводу того, що в них виявилось підвищення АТ. У це дослідження ми

відбирали пацієнтів, яким було встановлено діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії 1–2-го ступеня. Пацієнти були на обстеженні амбулаторно, стаціонарного лікування з приводу артеріальної гіпертензії не проводилося. Критеріями не включення у цей аналіз були 3-й ступінь та 3-тя стадія артеріальної гіпертензії, вторинна артеріальна гіпертензія, резистентні та рефрактерні до лікування форми артеріальної гіпертензії, наявність клінічно значимої супутньої патології (стенозуючий атеросклероз сонних артерій, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, ішемічна хвороба серця, ТІА/інсульт в анамнезі, будь-яка гостра патологія на момент обстеження).

Ми розділили умовно період спостереження на декілька часових інтервалів: спостереження під час війни (група «Війна», період з 24 грудня 2022 р. до моменту відбору даних 1 липня 2022 р.), спостереження в період стресу та перенапруження внаслідок анонсованих бойових дій (група «До війни», від моменту попередження від різних організацій про можливий початок широкомасштабного військового вторгнення 3 грудня 2022 до початку бойових дій 24 лютого 2022 року), спостереження в період психоемоційного перенапруження внаслідок пандемії коронавірусної інфекції та локдауну (група «Ковід», з березня 2020 року по жовтень 2021 року) та група контролю у відносно спокійний період (група «Спокій», з січня по грудень 2018 року). Відповідно до цих часових інтервалів із загальної бази даних обстежених методом випадкових чисел було відібрано по 20 пацієнтів у групи порівняння. Детальна клінічна характеристика включених пацієнтів наведена у табл. 1.

Як видно з табл. 1, достовірних відмінностей ні за стажем АГ, ні за структурою антигіпертензивної терапії нами виявлено не було. Отже, можна сказати, що порівнювати групи між собою було коректно.

Усім пацієнтам було проведено ДМАТ за допомогою приладу Watch BP 03 (Microlife AG, Швейцарія), сертифікованого та рекомендованого до використання в клінічній практиці (<http://www.dableducational.org/manufacturers/microlife.html>). Результати добового моніторування кожного пацієнта було отримано у форматі таблиці Excel, у яку було додано вручну формули для розрахунку добових індексів та виконано оцінку результатів із визначенням абсолютних, середньодобових, максимальних і мінімальних показників АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також варіабельності цих показників протягом доби за допомогою стандартного відхилення (СВ). Ми також провели оцінку навантаження гіпертензією та гіпотензією, розрахунок показників вранішньої динаміки АТ, усі параметри для обчислення було обрано із рекомендацій [9]. Варіабельність АТ та ЧСС протягом доби оцінювали за допомогою показника стандартного відхилення від середньої величини, а також серед-

ніх рівнів АТ і ЧСС вдень та вночі [6]. Для того щоб визначити негативний вплив від підвищення або, навпаки, зниження АТ протягом доби, ми розраховували індекс площі та індекс часу гіпертензії або гіпотензії відповідно до стандартизованих методик [4]. Вранішню динаміку АТ розраховували відповідно до методів, запропонованих Каріо та співавторами [3], а також оцінювали амплітуду підвищення АТ, швидкість та величину вранішнього підйому АТ [3]. Ми також розраховували показник добового індексу за формулою [2]:

$$\text{ДІ АТ} = \frac{(\text{срАТд} - \text{срАТн})}{\text{срАТд}} \times 100 \%,$$

де ДІ — добовий індекс, АТ — артеріальний тиск, д — у денний час, н — у нічний час, ср — середній рівень.

Відповідно до результатів ми розподілили пацієнтів на підкатегорії: пацієнти із профілем АТ «дипер» — пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години, у яких ДІ становить 10–20 % (цей тип, за даними літератури, зустрічається у 52–82 % осіб), пацієнти із профілем АТ «нон-дипер» — пацієнти з недостатнім нічним зниженням АТ, у яких ДІ менше ніж 10 % (16–26 % хворих з АГ, за даними джерел), пацієнти із профілем АТ «гіпердипер» — пацієнти з надмірним зниженням тиску вночі, у яких ДІ більше ніж 20 % (близько 19 % хворих відповідно до результатів досліджень), пацієнти із профілем АТ «найт-пікер» — особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічний час перевищують денні і ДІ має негативне значення (близько 3 % хворих відповідно до даних літератури) [2].

Було сформовано базу даних та проведено статистичний аналіз результатів за допомогою програмного пакета IBM SPSS 26.0. Для оцінки середніх величин і їх порівняння використовували t-критерій для оцінки незалежних вибірок. Для оцінки достовірності частот використовували розрахунок методом хі-квадрат для визначення достовірності частотної відмінності між групами.

Результати

Вихідні характеристики включених у дослідження пацієнтів наведені у табл. 2. Як видно із табл. 2, групи були порівнянними за віком, гендерним складом та середньодобовими параметрами АТ і ЧСС.

Як вже було зазначено, початково усі групи були порівнянні за основними демографічними характеристиками — віком, гендерним складом та середніми показниками АТ і ЧСС. Пацієнти усіх груп були середнього віку, чоловіків і жінок у всіх групах було порівну. Більш того, цілком порівнянними були дані середньодобових САТ, ДАТ, ПАТ і ЧСС. Тобто в цілому можна сказати, що це були пацієнти еквівалентного профілю, які відрізнялися виключно терміном, коли вони звернулися до клініки Інституту.

Однак єдиною відмінною рисою, що можна побачити з наведених даних, був достовірно нижчий відсоток зниження САТ і ДАТ вночі у першій групі порівняно із усіма іншими групами. Окрім цієї групи, подібних результатів ми не виявили в жодній іншій групі. Такі зміни означають, що під час ши-

Таблиця 1. Загальна характеристика включених пацієнтів

Показники	Війна	До війни	Ковід	Спокій	Р
Вік	53,2 ± 2,6	57,2 ± 2,8	54,8 ± 2,3	54,3 ± 3,5	НД
Стать (ж/ч), %	45/55	50/50	45/55	55/45	НД
Діагноз АГ встановлено вперше, %	30	30	35	35	НД
Раніше не приймали жодної АГ-терапії	30	35	35	35	НД
Приймали іАПФ, %	60	55	60	55	НД
Приймали БРА, %	35	40	35	35	НД
Приймали діуретики, %	15	15	10	15	НД
Приймали БКК, %	5	10	5	10	НД
Приймали ББ, %	25	20	35	30	НД
Приймали препарати другого ряду, %	1	1	0	0	НД

Примітки: іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента, БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II, БКК — блокатори кальцієвих каналів, ББ — бета-блокатори, НД — не достовірно.

рокомасштабного військового вторгнення ступінь зниження АТ уночі погіршився, а нормальний циркадний ритм профілю АТ протягом доби у всіх пацієнтів було втрачено.

Дані більш детального аналізу показників ДМАТ наведено у табл. 3.

Основний показник варіабельності АТ протягом доби характеризує значення СВ, достовірно було вищим у другій групі порівняно із першою та третьою групами як для систолічного, так і для діастолічного АТ. Для ДАТ показник СВ також був вищим і порівняно із четвертою групою. Крім того, СВ середнього АТ також достовірно було вищим у другій групі проти третьої. А тому можна стверджувати, що до початку повномасштабного вторгнення на території України у пацієнтів спостерігалася достовірно більші коливання АТ протягом доби, ніж під час бойових дій або пандемії коронавірусної інфекції.

Окрім того, у другій групі спостерігалася достовірно найвища амплітуда підйому (різниця між середньонічним рівнем АТ та рівнем АТ у ранковий час) САТ, ДАТ і середнього АТ протягом доби. Найнижчу амплітуду вранішніх САТ і ДАТ у першій групі можна пояснити знову ж таки тим, що у цій групі відмічалася найбільше зниження АТ уночі, а отже, і різниця тиску на цьому фоні відповідним чином нівелювалася. Окрім того, саме у другій групі спостерігався найвищий рівень САТ уранці, а різниця виявилася достовірною порівняно із третьою групою.

Для того щоб більш детально оцінити профіль добового індексу у групах, ми оцінили частоту виявлення пацієнтів із профілем АТ «дипер», «нон-дипер», «найт-пікер» і «гіпердипер» у групах. Дані наведено у табл. 4.

Як видно із табл. 4, найбільша частота нон-диперів для САТ і ДАТ спостерігалася у першій групі, що відповідає попереднім результатам щодо найменш вираженого зниження АТ уночі у цій групі пацієнтів. Також привертає увагу, що друга та четверта групи були порівнянними за частотою статусу зниження АТ уночі. Окрім того, варто зазначити, що достовірно більшою кількістю пацієнтів із профілем АТ «гіпердипер» була у четвертій групі, ніж в інших групах спостереження. Примітно, що кількість пацієнтів із профілем АТ «найт-пікер» була однаковою в усіх чотирьох групах; це, ймовірно, може свідчити про те, що статус «найт-пікер» пов'язаний із іншими чинниками та супутніми захворюваннями і зустрічається у популяції пацієнтів із АГ із приблизно однаковою частотою, наведеною нами у табл. 4.

Також варто зазначити, що більше жодних достовірних відмінностей для ключових показників добового профілю АТ ми не спостерігали (середній рівень АТ у денний та нічний період, максимальні і мінімальні значення АТ, навантаження гіпертензією або гіпотензією тощо). І тут важливо, що, ймовірно, вплив цих стресогенних чинників настільки специфічний, однак очевидний і значимий, що лише детальний аналіз параметрів ДМАТ дозволив нам його оцінити.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика загальних показників ДМАТ у групах

Показники	Війна	До війни	Ковід	Спокій	P
Ступінь зниження САТ уночі, %	7,6 ± 1,3	13,7 ± 1,6	11,8 ± 1,6	12,2 ± 1,5	1, 2, 3
Ступінь зниження ДАТ уночі, %	10,2 ± 1,4	17,4 ± 1,7	14,5 ± 1,5	14,2 ± 1,2	1, 2, 3
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	132,8 ± 4,2	133,5 ± 3,4	130,4 ± 4,5	133,6 ± 3,5	НД
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	83,4 ± 2,3	83,6 ± 2,7	81,7 ± 3,3	81,2 ± 2,9	НД
Середньодобовий середній АТ, мм рт.ст.	103,3 ± 2,8	104,3 ± 2,8	101,9 ± 3,7	103,2 ± 3,1	НД
Середньодобовий ПАТ, мм рт.ст.	49,4 ± 2,8	49,8 ± 2,2	48,8 ± 2,9	52,4 ± 3,1	НД
Середньодобова ЧСС, уд/хв	68,2 ± 2,3	68,2 ± 2,3	70,5 ± 2,1	69,5 ± 2,2	НД
Мінімальний САТ, мм рт.ст.	99,7 ± 3,1	97,6 ± 2,7	95,6 ± 3,5	97,1 ± 3,0	НД
Мінімальний ДАТ, мм рт.ст.	58,6 ± 1,8	56,1 ± 2,4	53,3 ± 2,7	55,9 ± 2,7	НД
Мінімальний середній АТ, мм рт.ст.	73,7 ± 2,0	73,2 ± 2,4	70,7 ± 2,7	69,9 ± 2,9	НД
Мінімальний ПАТ, мм рт.ст.	24,5 ± 0,9	24,4 ± 0,9	25,5 ± 1,2	26,8 ± 1,6	НД
Мінімальна ЧСС, уд/хв	50,7 ± 1,5	51,6 ± 1,7	53,9 ± 1,6	54,1 ± 1,6	НД

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, ПАТ — пульсовий артеріальний тиск, ЧСС — частота серцевих скорочень, НД — не достовірно; 1 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ в групі «Війна» проти групи «До війни», 2 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Війна» проти групи «Ковід», 3 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Війна» проти групи «Спокій», 4 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «До війни» проти групи «Ковід», 5 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «До війни» проти групи «Спокій», 6 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Ковід» проти групи «Спокій». Достовірність на рівні $p < 0,05$ для всіх груп.

Таблиця 3. Додаткові дані ДМАТ

Показники	Війна	До війни	Ковід	Спокій	Р
СВ САТ	16,0 ± 0,9	19,8 ± 1,1	16,2 ± 0,7	17,1 ± 0,9	1, 4
СВ ДАТ	11,7 ± 0,6	14,2 ± 0,7	11,8 ± 0,7	12,1 ± 0,5	1, 4, 5
СВ середнього АТ	14,0 ± 0,7	15,9 ± 0,7	13,8 ± 0,7	14,8 ± 0,8	4
СВ ПАТ	11,9 ± 0,7	12,6 ± 0,6	11,8 ± 0,6	12,5 ± 0,6	НД
СВ ЧСС	9,2 ± 0,7	10,5 ± 0,7	10,0 ± 0,8	8,9 ± 0,7	НД
Середній САТ удень, мм рт.ст.	135,6 ± 4,5	138,3 ± 3,6	133,9 ± 4,5	137,8 ± 3,5	НД
Середній ДАТ удень, мм рт.ст.	85,6 ± 2,5	87,6 ± 2,8	84,5 ± 3,3	84,1 ± 2,9	НД
Середня ЧСС удень, мм рт.ст.	70,4 ± 2,5	70,8 ± 2,5	72,7 ± 2,3	71,5 ± 2,3	НД
Середній САТ уночі, мм рт.ст.	124,9 ± 4,1	119,2 ± 3,3	118,1 ± 4,4	121,1 ± 3,8	НД
Середній ДАТ уночі, мм рт.ст.	76,9 ± 2,3	72,5 ± 2,9	71,2 ± 3,0	72,4 ± 2,9	НД
Середня ЧСС уночі, мм рт.ст.	61,4 ± 1,8	60,5 ± 2,0	62,0 ± 1,6	63,2 ± 2,0	НД
Індекс площі гіпертензії САТ	161,6 ± 50,8	165,0 ± 35,8	165,6 ± 50,6	156,1 ± 38,0	НД
Індекс часу гіпертензії САТ	39,0 ± 7,8	41,9 ± 6,6	38,5 ± 8,3	43,8 ± 7,2	НД
Індекс площі гіпотензії САТ	2,1 ± 1,1	3,9 ± 2,9	6,0 ± 2,9	2,4 ± 1,3	НД
Нормалізований індекс площі гіпотензії САТ	0,100 ± 0,001	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,100 ± 0,001	НД
Амплітуда САТ	11,7 ± 0,8	17,5 ± 1,3	13,1 ± 1,4	12,4 ± 0,9	1, 3, 4, 5
Амплітуда ДАТ	7,5 ± 0,7	13,4 ± 1,3	10,1 ± 0,9	8,5 ± 0,8	1, 2, 4, 5
Амплітуда середнього АТ	8,5 ± 1,0	15,1 ± 1,1	10,9 ± 1,2	11,3 ± 0,8	1, 4, 5
Вранішній підйом за Каріо	28,3 ± 4,5	28,8 ± 3,9	19,6 ± 2,2	25,9 ± 2,9	4
Величина вранішнього підйому АТ	48,5 ± 4,5	62,7 ± 6,6	54,2 ± 6,7	54,3 ± 4,0	НД
Швидкість вранішнього підйому	36,4 ± 9,5	18,6 ± 2,3	23,4 ± 6,0	28,9 ± 7,0	НД
Максимальний рівень САТ уранці, мм рт.ст.	158,9 ± 6,3	179,9 ± 7,5	159,4 ± 6,3	166,3 ± 5,7	1, 4

Примітки: САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, ПАТ — пульсовий артеріальний тиск, ЧСС — частота серцевих скорочень, НД — не достовірно; 1 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ в групі «Війна» проти групи «До війни», 2 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Війна» проти групи «Ковід», 3 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Війна» проти групи «Спокій», 4 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «До війни» проти групи «Ковід», 5 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «До війни» проти групи «Спокій», 6 — різниця достовірна на рівні $p < 0,05$ у групі «Ковід» проти групи «Спокій». Достовірність на рівні $p < 0,05$ для всіх груп.

Таблиця 4. Статус нічного зниження АТ за даними ДМАТ (%)

Статус	Війна	До війни	Ковід	Спокій	Достовірність різниці частот
Зниження САТ					
Дипер	35	75	45	75	1, 2, 3, 4
Нон-дипер	60	10	30	10	
Найт-пікер	5	5	5	5	
Гіпердипер	0	10	20	10	
Зниження ДАТ					
Дипер	40	55	65	55	1, 2, 3, 4, 5
Нон-дипер	45	5	20	25	
Найт-пікер	5	5	0	0	
Гіпердипер	10	35	15	20	

Примітки: 1 — достовірність різниці групи «Війна» проти групи «До війни», 2 — достовірність різниці групи «Війна» проти групи «Ковід», 3 — достовірність різниці групи «Війна» проти групи «Спокій», 4 — достовірність різниці групи «До війни» проти групи «Ковід», 5 — достовірність різниці групи «До війни» проти групи «Спокій», 6 — достовірність різниці групи «Ковід» проти групи «Спокій». Достовірність на рівні $p < 0,05$ для всіх груп.

Обговорення

На регуляцію АТ, окрім автономної і гуморальної реакції організму, впливає ціла низка чинників, у тому числі і типи призначеної антигіпертензивної терапії, прийом фіксованої або вільної комбінації препаратів, прийом терапії ввечері або вранці, прихильність до лікування, наявність супутніх захворювань та чинників ризику та багато іншого. У нашому дослідженні ми спробували нівелювати вплив додаткових чинників шляхом вибіркового рандомізованого підходу до формування груп порівняння, саме тому вибірки були репрезентативними одна щодо одної. У такій ситуації ми можемо умовно нехтувати впливом додаткових чинників у кожного конкретного хворого, ці групи цілком відповідають тому профілю пацієнтів, які зверталися у наш відділ. Принциповою відмінністю були лише терміни та умови під час звернення, які впливали на циркадний профіль АТ.

Слід зазначити, що варіабельність АТ протягом доби — це нормальне явище, навіть у пацієнтів із АГ, якщо коливання АТ протягом доби відповідає фізіологічним циркадним ритмам. Проте, як показує практика, навіть на ранніх етапах АГ може відбуватися дисбаланс вегетативної та ендокринної регуляції АТ, тим більше на фоні впливу стресорних чинників різного типу, що відображається у зміні нормального профілю АТ протягом доби. ДІ є основним показником варіабельності АТ протягом доби, який використовують у клінічній практиці, а тому в нашому аналізі ми спиралися саме на його значення. Щоб порівняти отримані нами дані із частотою виявлення статусу добового профілю АТ у популяції пацієнтів з АГ, ми звернулися до даних літератури та виявили, що нормальне зниження АТ у нічні години відповідає ДІ 10–20 % та зустрічається у 52–82 % осіб [2]. У нашому аналізі подібні дані ми спостерігали у групах «До війни» та «Спокій».

Пацієнти із профілем АТ «нон-дипер» — це пацієнти, у яких ДІ менше ніж 10 %, і така ситуація спостерігається у 16–26 % хворих з АГ за даними джерел [2], у той час як у нашому дослідженні у групі «Війна» частота виявлення такого статусу сягала 60 %, що є набагато вищим за наведені середні дані. Пацієнти із профілем АТ «гіпердипер» мають ДІ більше ніж 20 %, що зустрічається у близько 19 % хворих відповідно до результатів досліджень [2]. Цікаво, що у нашому аналізі подібну частоту ми побачили лише у групі «Ковід» (20 %), у той час як у групі «Війна» не було жодного такого пацієнта. Пацієнти із профілем АТ «найт-пікер» — особи з нічною гіпертензією, у яких показники АТ у нічний час перевищують денні і ДІ має негативне значення (близько 3 % хворих відповідно до даних літератури).

Найперше, що привертає увагу, це велика кількість пацієнтів із статусом «нон-дипер» та найменше зниження САТ і ДАТ у нічний час у першій групі порівняно з усіма іншими. Відмінною рисою широкомасштабного військового вторгнення на території України стало те, що ракетні удари, зокрема і по цивільних об'єктах, наносилися вночі. Цим можна пояснити, чому вночі не було повного розслаблення, ймовірно, зменшення тривалості фази глибокого сну, а це дуже негативно впливає на зміну початково навіть нормального добового циркадного ритму, викривляючи нормальний профіль коливання АТ. Варто зазначити, що дискусія щодо прогностичного значення статусу «нон-дипер» і дотепер точиться у науковій літературі [1]. Нам теж складно оцінити, наскільки цей ефект буде негативно впливати на здоров'я українців у майбутньому, однак уже сьогодні ми можемо констатувати досить значне порушення нормальної регуляції основних систем організму вночі, що в подальшому може призвести до погіршення контролю АТ у пацієнтів із АГ, розвитку АГ у нормотензивних осіб, ожиріння, порушення рівня глюкози крові та цілої низки інших захворювань та станів, асоційованих з хронічним стресом [1]. Тому вже сьогодні доцільно звернути увагу на таке порушення.

З іншого боку, у групі «До війни» профіль нічного зниження АТ відповідав такому у контрольній групі «Спокій», що начебто говорить про нормальний профіль регуляції АТ протягом доби. Період до початку широкомасштабного військового вторгнення на території України був обраний нами із тих міркувань, що саме цей період відзначався найбільшою тривожністю і передчуттям біди, що є стресогенним чинником зовсім іншої природи. Протягом тривалого періоду часу населення України перебувало під впливом інформації із масмедіа, які намагалися донести до свідомості громадян проблему і попередити про ймовірний військовий конфлікт. У цей час до нас зверталися пацієнти, які скаржилися на погіршення контролю АТ на фоні стандартної для них антигіпертензивної терапії, часті перепади АТ і неможливість підібрати оптимальні дози антигіпертензивних препаратів. І дійсно, ми це побачили завдяки показнику СВ, який виявився найвищим у цій групі. Така значна варіабельність АТ протягом доби може бути ознакою тривожності, яку лікарі помічали у своїх пацієнтів протягом цього періоду. Більш того, існують дані, що СВ САТ пов'язана із більшою кількістю серцево-судинних подій, адже при різкому підвищенні АТ від низького або нормального до високого рівня судини можуть не витримати такого навантаження [7]. Крім того, саме у групі «До війни» відмічався найвищий САТ уранці, що може бути додатковим підтвердженням цієї гіпотези.

На нашу думку, цікавим виявився той факт, що у групі «Ковід» ми не виявили жодних достовірних відмінностей ізольовано порівняно з групою «Спокій». Протягом тривалого часу світові експерти стверджували, що пандемія коронавірусної хвороби буде мати негативний вплив на віддалені наслідки як у пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, так і у здорової популяції [5]. Основна роль серед чинників стресу відводилася, власне, самій коронавірусній інфекції, особливо при її тяжкому перебігу, стресу від ізоляції і порушення соціальних зв'язків, стресу від фінансової кризи, викликаній пандемією, від страху втратити роботу або фінансову стабільність тощо. Однак наше дослідження продемонструвало, що достовірного короточасного негативного впливу на регуляцію АТ усі ці чинники не мали. Натомість ми спостерігали, що люди почали більш ретельно та уважно ставитися до свого здоров'я, контролювати рівень АТ, також поліпшилася прихильність пацієнтів до терапії. Більш того, малосимптомні пацієнти з АГ, які ніколи не зверталися по медичну допомогу з приводу підвищення АТ, саме внаслідок захворювання і лікування в стаціонарі також починали лікування антигіпертензивними препаратами. Тобто зростання частоти звернень з приводу коронавірусної хвороби призвело до збільшення частоти виявлення АГ, а також поліпшення її лікування.

Отже, загалом можна сказати, що кожна стресова ситуація унікальна і має притаманний лише їй набір стресогенних чинників, більшість з яких може вплинути і на регуляцію АТ. Розуміння цих чинників і того, як вони впливають на здоров'я пацієнтів із АГ, дозволить нам прогнозувати розвиток тяжких серцево-судинних ускладнень у майбутньому і запобігати йому.

Звісно, не можемо не зазначити обмеження, які мало наше дослідження. До них відносяться ретроспективний дизайн дослідження, відсутність даних про супутні захворювання, прийом терапії та інші діагностичні тести, а також неможливість оцінити вплив додаткових чинників.

Висновки

1. Під час війни у пацієнтів із АГ середні рівні САТ і ДАТ уночі виявилися достовірно вищими, ніж у групах «До війни», «Ковід», «Спокій». Також у цій групі відмічалася більша кількість нон-диперів.

2. До війни у пацієнтів спостерігалися достовірно вищі показники СВ АТ протягом доби, а також достовірно вищою була амплітуда підвищення САТ вранці.

3. Якщо враховувати виключно компонент психоемоційного навантаження протягом світової пандемії, можна стверджувати, що період COVID-19 істотно не вплинув на показники циркадного ритму АТ.

4. Виявлені нами дані можуть допомогти у прогнозуванні виникнення та перебігу серцево-судинних захворювань у населення в повоєнні часи, оскільки, розуміючи процеси порушення нормального циркадного ритму пацієнта вже зараз, ми можемо прогнозувати, які ускладнення та стани можуть розвинути у нього в майбутньому, аби вже сьогодні знизити цей ризик.

5. Рутинного офісного вимірювання і домашнього моніторування недостатньо для індивідуалізованої оцінки кардіоваскулярного ризику під час різних стресогенних ситуацій. Ми рекомендуємо використання ДМАТ у більшості пацієнтів.

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

Список літератури

1. Boos C.J., Toon L.T., Almahdi H. The relationship between ambulatory arterial stiffness, inflammation, blood pressure dipping and cardiovascular outcomes. *BMC Cardiovasc. Disord.* Vol. 16. 21(1). P. 139.
2. Kammila S., Campbell N.R., Brant R. et al. Systematic error in the determination of nocturnal blood pressure dipping status by ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press. Monit.* Vol. 7(2). P. 131-134.
3. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* Vol. 56(5). P. 765-773.
4. Krakoff L.R. Ambulatory blood pressure improves prediction of cardiovascular risk: implications for better antihypertensive management. *Curr. Atheroscler. Rep.* Vol. 15(4). P. 317.
5. Lip S., Mccallum L., Delles C. et al. Rationale and Design for the LONger-term effects of SARS-CoV-2 INfection on blood Vessels And blood pRessure (LOCHINVAR): an observational phenotyping study. *Open Heart.* Vol. 9(1). e002057.
6. Parati G., Stergiou G.S., Dolan E. et al. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* Vol. 20(7). P. 1133-1137.
7. Stevens S.L., Wood S., Koshiaris C. et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* Vol. 354. P. i4098.
8. Strawn J.R., Ekhtor N.N., Horn P.S. et al. Blood pressure and cerebrospinal fluid norepinephrine in combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychosom. Med.* Vol. 66(5). P. 757-759.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* Vol. 39(33). P. 3021-3104.
10. Zanutto B.S., Frias B.C., Valentinuzzi M.E. Blood pressure long term regulation: a neural network model of the set point development. *Biomed Eng. Online.* Vol. 10. P. 54.

Отримано/Received 01.04.2023

Рецензовано/Revised 12.04.2023

Прийнято до друку/Accepted 18.04.2023 ■

O.O. Torbas, S.O. Progonov

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

Peculiarities of the course of hypertension in patients during a large-scale invasion in Ukraine

Abstract. Background. The purpose was to assess the influence of various external factors and stress due to a large-scale military invasion on the daily blood pressure profile. **Materials and methods.** This was a retrospective analysis of examined patients who underwent ambulatory blood pressure monitoring in the last 5 years. We conditionally divided the observation period into several time intervals: "War", "Before the war", "Covid", and "Peace" groups, 20 patients in each who were selected by the method of random numbers. All patients underwent ambulatory blood pressure monitoring using the WatchBP O3 device (Microlife AG, Switzerland). The database was formed, and statistical analysis of the results was carried out using the IBM SPSS 26.0 software package. **Results.** All groups were comparable in terms of the age, gender, average daily blood pressure and heart rate parameters of participants. Patients were middle-aged, the number of men and women was equal in all groups, groups were comparable according

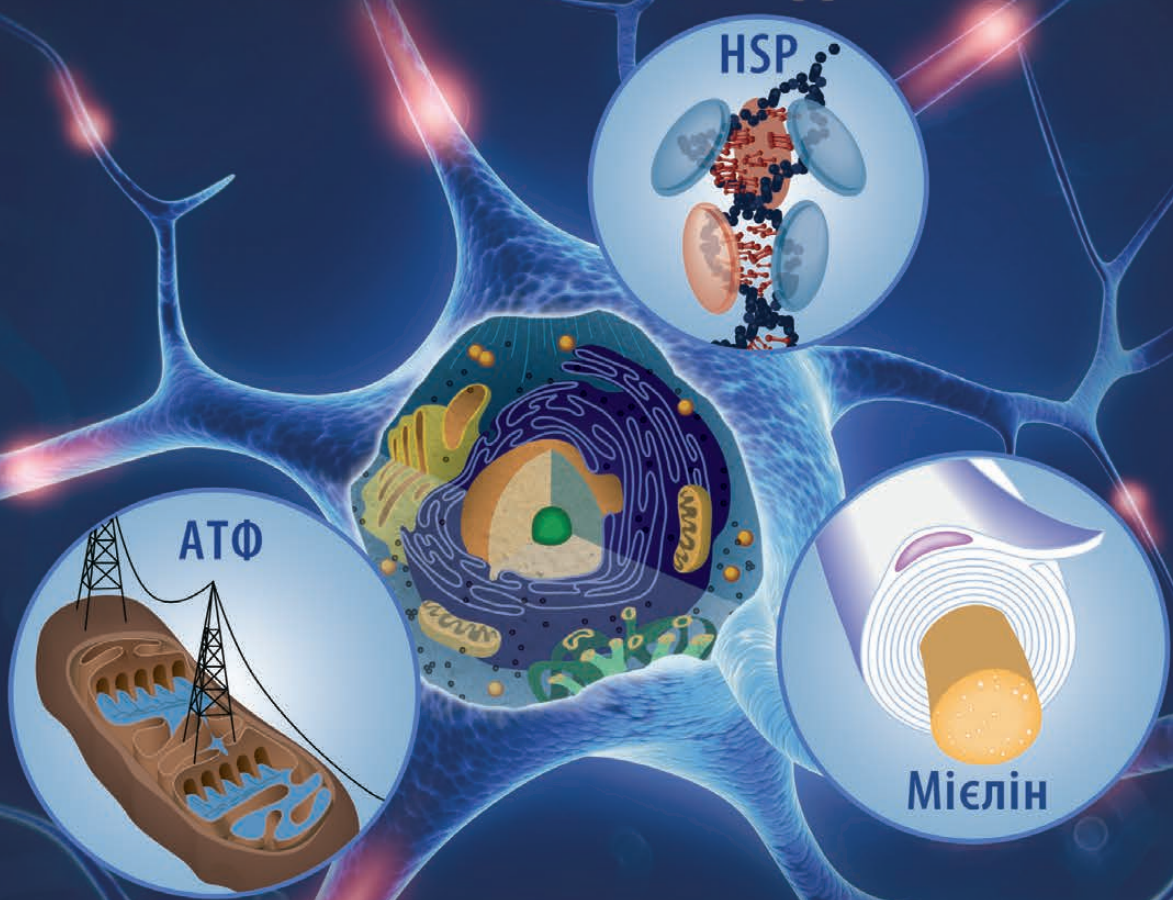
to the results of average daily systolic (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure and heart rate. We found that "War" group had a significantly lower percentage of SBP and DBP decrease at night compared to other groups (7.6 ± 1.3 % for SBP and 10.2 ± 1.4 % for DBP). The standard deviation of SBP and DBP was significantly higher in "Before the war" group (19.8 ± 1.1 and 14.2 ± 0.7 , respectively) compared to "War" (16.0 ± 0.9 and 11.7 ± 0.6 , respectively) and "Covid" groups (16.2 ± 0.7 and 11.8 ± 0.7 , respectively). The highest frequency of non-dippers for SBP and DBP was observed in "War" group (60 and 45 %, respectively). **Conclusions.** During the war, the reduction of SBP and DBP at night in hypertensive patients was significantly lower than in "Before the war", "Covid", and "Peace" groups. There was also a higher number of non-dippers in this group.

Keywords: stress; hypertension; daily blood pressure monitoring

ДЛЯ НОТАТОК

Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



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



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

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

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

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змріонів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакогруппа.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозочка, руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропіка, гіполіпідемічна, гепатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При складово детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бісвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабощу судинного ґнезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгіях, м'явних паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – синільна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретинопатія, непроліферативна діабетична ретинопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньочинним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферично, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA7516101/01 від 17.01.2018

КОНКОР® КОНКОР® КОНКОР®

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!



УНІВЕРСАЛЬНИЙ* КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ В-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶



*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначає його клінічні переваги^{1,2}. АГ - артеріальна гіпертензія, ХКС - хронічний коронарний синдром, ХСН - хронічна серцева недостатність.
Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор® Кор, 2. Sabido, M. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological research 159 (2019): 106-112. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of Bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug;3(4):469-72. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1995 Jan;25(1):231-8. 6. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GERES Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):311-8. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-COHC-IM-090222-084. Спарена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор® Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ (ІМС (стенокардія), ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з АГ/ІЗ, дуретиками, у разі необхідності - серцевими глікозидами. Протипоказання: гостра СН або СН у стані декомпенсації, що потребує інтубаційної терапії; кардіогенний шок; АВ блокада II і III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водєм ритму); синдром слабкості синусового вузла; СА блокада; симптоматична брадикардія; симптоматична артеріальна гіптензія; тяжка форма бронхіальної астми; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно; феохромоцитомою, що не лікувалося; метаболічний ацидоз; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія, ознаки погіршення СН, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запора, відчуття колючки або оніміння в кінцівках, артеріальна гіптензія, астения. Фармакологічні властивості: високоелективний β_1 -адреноблокатор. Пригнічує реакцію на симпатoadренергічну активність; блокує рецептори серця та нирок - чинить антиангінальний та гіпотензивний дію. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник: Мерк Хелска КГаА, Німеччина /Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місце знаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: бул. В. Гавала, 8, м. Київ, 03124, Україна, тел. +38 (044) 281 23 33. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.

 **acino**