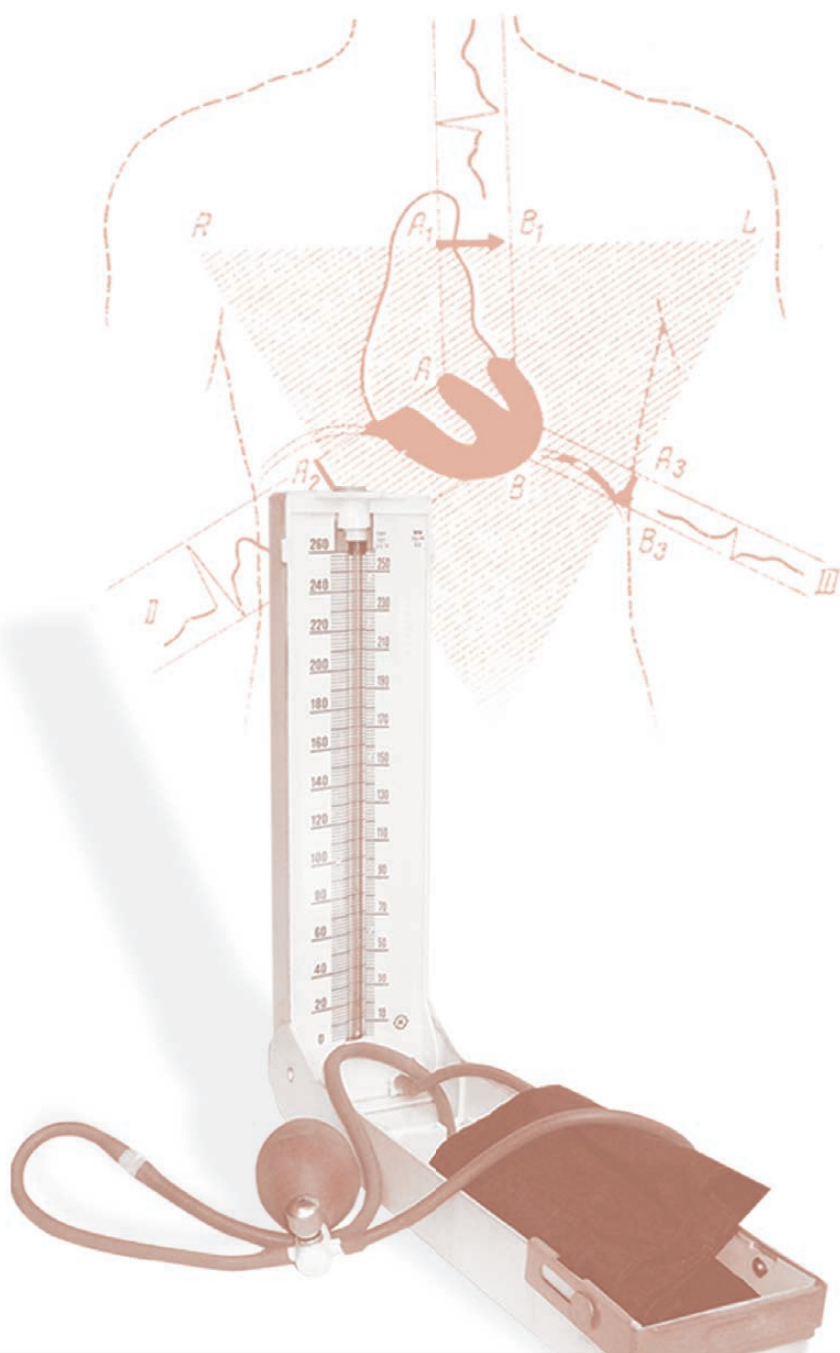


АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

та серцево-судинні захворювання

Том 17, № 1, 2024



Трифас® торасемід

Петльовий діуретик тривалої дії^{2,3}



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

- **51,5% достовірне зменшення ризику загальної смертності¹**
- **59,7% достовірне зменшення ризику кардіальної смертності¹**

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

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

ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА⁴⁻⁶

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка Трифас® Сог містить торасеміду 5 мг, Трифас® 20 ампули, 4 мл розчину для ін'єкцій, містить 20 мг торасеміду.

Показання. Есенціальна гіпертензія (Трифас® Сог). Лікування і профілактика рецидивів набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю. Набряк легень внаслідок гострої серцевої недостатності (Трифас® 20 ампули).

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Півоволемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю та інші.

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

Побічні реакції. Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при супутній дієті з низьким вмістом калію, блованні, проносі та у хворих з хронічною дисфункцією печінки. Можливі порушення водного та електролітного балансу. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування) та інші.

Виробник Трифас® 10, Трифас® Сог – BERLIN-CHEMIE AG. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Виробник Трифас® 20 ампули – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.л. Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

За детальною інформацією (показання, протипоказання, особливості застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування⁴⁻⁶.

4-6. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів: Трифас® 10, затверджена наказом МОЗ № 2352 від 28.11.2019 зі змінами від 25.04.2023, наказ № 773, РП № UA/2540/01/01, Трифас® 20 ампули – наказ МОЗ № 236 від 04.02.2020 зі змінами від 25.08.2023, наказ № 1517, РП № UA/2540/03/02, Трифас® Сог наказ МОЗ № 270 від 06.02.2020 зі змінами від 07.04.2023, наказ № 657, РП № UA/2540/01/02.

UA/2540/03/02



UA/2540/01/01



UA/2540/01/02

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.1.2024.355>

Шановні читачі!



З великим задоволенням повідомляємо, що, незважаючи на усі труднощі, з цього номера ми відновлюємо вихід нашого журналу. Більше того, скажу, що маємо амбітні плани на переформатування, розширення та прогресування, але деталі цього — у майбутньому, у наступних номерах. Звісно, поточна ситуація в країні не сприяє розвитку живих конференцій, майже все перейшло в он-лайн. На підтримку виходу журналу ми проводимо вебінари «UkraineCardioGlobal-2024», які ви можете дивитися на сайті Видавничого дому «Заславський». Наступний вихід — 22 березня 2024 р. Тим не менш, у планах цього року у нас є декілька конференцій, на яких ми хотіли би бачити вас, наших слухачів, наживо, зокрема традиційна Всеукраїнська конференція «Міжнародний та вітчизняний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії» 8–10 травня 2024 року у м. Львові. Але досить про плани...

Ви тримаєте у руках свіжий номер журналу, у якому традиційно наявні оригінальні наукові статті, огляди, лекції, дайджест новин щодо артеріальної гіпертензії та серцево-судинної профілактики. Детальніше дивіться зміст та зміст номера. Як завжди, ми від вас чекаємо конструктивних критичних зауважень, відгуків, цікавих клінічних випадків, статей, оглядів та інших матеріалів. Нагадую, ми намагаємося публікувати усі ваші думки та ідеї. Бажаю вам приємного ознайомлення із новим номером журналу.

Крім цього, редакційна колегія бажає вам професійних та особистих успіхів, наснаги, хороших пацієнтів, тихих та спокійних ночей і звісно — 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.

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Український кардіологічний журнал
**АРТЕРІАЛЬНА[®]
ГІПЕРТЕНЗІЯ**
та серцево-судинні захворювання

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

Том 17, № 1, 2024

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



Український кардіологічний журнал
**АРТЕРІАЛЬНА
ГІПЕРТЕНЗІЯ**
та серцево-судинні захворювання

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 1, 2024

ISSN 2224-1485 (print)

ISSN 2307-1095 (online)

Передплатний індекс 99320



Засновник та видавець

Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

Із питань передплати:

info@mif-ua.com

тел. +38 (067) 325-10-26

**Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 13036-1920Р. Видано Держав-
ною реєстраційною службою України 03.08.2007 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 6,05

Тираж 20 000 прим. Зам. 2024-усј-01-аг-89.

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

Тел. +38 (067) 325-10-26.

E-mail: medredactor.vdz@gmail.com

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)
Радченко Г.Д.
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

Рековець Оксана Леонідівна
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., 2024

ЗМІСТ

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

Звернення головного редактора 1

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сіренко Ю.М., Торбас О.О.

БАРСТЕР АГ (БАРатон, Семлопін, Тиурекс в ТЕРАпії Артеріальної Гіпертензії). Досвід застосування вітчизняних антигіпертензивних препаратів на первинній ланці. Результати дослідження..... 6

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Ковальова О.М., Шапкін В.Є.

Класифікаційні парадигми серцевої недостатності... 17

Лазарев П.О.

Роль сірководню в патогенезі та терапії серцево-судинних захворювань 22

Спенс Д.

Діагностична інерція: вилковна причина резистентної гіпертензії..... 25

Сіренко Ю.М., Торбас О.О.

Оптимальна антигіпертензивна терапія в сучасних умовах 29

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Систолічний артеріальний тиск від 130 до 139: прогноз відповідно до ризику 36

Ефективність аспірину не залежить від кишковорозчинного покриття 36

Гемодинамічні детермінанти підвищеного артеріального тиску та гіпертензії в населенні Великої Британії середнього і старшого віку 38

Дотримання прийому антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів у молодих дорослих з діабетом 2-го типу з початком симптомів у молодому віці..... 38

Вживання алкоголю й ефект антигіпертензивної терапії в пацієнтів чоловічої статі з артеріальною гіпертензією..... 39

Лікування та контроль артеріальної гіпертензії серед дорослих із хронічною хворобою нирок, 2011–2019 рр. 40

Переосмислення значення плечогомілкової швидкості пульсової хвилі як біомаркера ризику серцево-судинних захворювань 40

Труднощі зі сном, тривалість сну і ризик гіпертензії в жінок 41

Чутливість артеріального тиску до солі в чорношкірої популяції 41

Інгібування альдостеронсинтази за допомогою лорундростату при неконтрольованій гіпертензії 42

Порівняльна ефективність і безпека оральних антикоагулянтів за стану деменції в літніх пацієнтів із фібриляцією передсердь..... 43

Семаглутид у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду й ожирінням..... 44

Рандомізоване дослідження використання периндоприлу з урахуванням генотипу..... 44

Контроль артеріального тиску й застосування антигіпертензивних препаратів після виписки з урахуванням прогнозу ішемічного інсульту 45

Споживання солі, артеріальний тиск і смертність від серцево-судинних захворювань в Англії, 2003–2018 рр. 46

Ініціатива «Їжа як ліки»..... 46

Щоденний підйом по сходах, схильність до захворювань і ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: проспективне когортне дослідження ... 47

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

CLINICAL RESEARCHES

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas

BARSTHER AH (BARaton, Samlopin, Tiurex in THERapy of Arterial Hypertension). Experience of the use of domestic antihypertensive drugs in the primary care. Research results..... 6

TO HELP CLINICIANS

O.M. Kovalyova, V.Ye. Shapkin

Classification paradigms of heart failure 17

P.O. Lazarev

The role of hydrogen sulfide in the pathogenesis and therapy of cardiovascular diseases 22

J. Spence

Diagnostic inertia: a curable cause of resistant hypertension 25

Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas

Optimal antihypertensive therapy in modern conditions..... 29

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Systolic blood pressure 130 to 139: prognosis according to risk 36

The efficacy of aspirin is independent of enteric coating 36

Hemodynamic determinants of elevated blood pressure and hypertension in the middle-to older-age UK population 38

Antihypertensive and lipid-lowering medication adherence in young adults with youth-onset type 2 diabetes 38

Alcohol consumption and antihypertensive treatment effect in male patients with hypertension 39

Treatment and control of hypertension among adults with chronic kidney disease, 2011 to 2019 40

Reimagining the value of brachial-ankle pulse wave velocity as a biomarker of cardiovascular diseases 40

Sleeping difficulties, sleep duration, and risk of hypertension in women 41

Salt sensitivity of blood pressure in black people 41

Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension 42

Comparative effectiveness and safety of oral anticoagulants by dementia status in older patients with atrial fibrillation 43

Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity 44

A randomized trial of genotype-guided perindopril use 44

Blood pressure control and antihypertensive medication use after discharge and prognosis of ischemic stroke 45

Salt intake, blood pressure and cardiovascular disease mortality in England, 2003–2018 46

"Food is medicine" initiative 46

Daily stair climbing, disease susceptibility, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: a prospective cohort study 47

УДК 616.12-008.331.1:616.124-008.318

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.1.2024.356>Сіренко Ю.М.¹, Торбас О.О.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска», м. Київ, Україна

БАРСТЕР АГ (БАРатон, Семлопін, Тиурекс в ТЕРАпії Артеріальної Гіпертензії). Досвід застосування вітчизняних антигіпертензивних препаратів на первинній ланці. Результати дослідження

Резюме. Актуальність. Підходи до лікування артеріальної гіпертензії (АГ) часто відрізняються на стаціонарному й догоспітальному етапах, однак призначення препаратів сімейним лікарем в Україні досліджували мало. **Мета:** оцінити ефективність антигіпертензивної терапії генеричними формами найбільш популярних у світі антигіпертензивних засобів — раміприлу, s-амлодипіну, гідрохлортіазиду, телмісартану вітчизняного виробництва компанії «Кусум Фарм» (торгові назви Баратон[®], Семлопін[®], Тиурекс[®], Хіпотел[®] відповідно), призначених у вигляді вільних комбінацій, у пацієнтів з м'якою неускладненою АГ на первинній ланці надання медичної допомоги. **Матеріали та методи.** У дослідження включали осіб зі встановленою АГ 1–2-го ст. (тобто з рівнем артеріального тиску (АТ) не вище за 160/110 мм рт.ст.). Усі пацієнти мали три візити: включення (оцінка анамнезу, АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), результатів біохімічного аналізу, призначення антигіпертензивної терапії), візит титрації (оцінка АТ, ЧСС, оцінка прихильності до терапії, анкетування побічних ефектів, результатів біохімічного аналізу), візит завершення (оцінка АТ, ЧСС, оцінка прихильності до терапії (анкета), побічних ефектів, результатів біохімічного аналізу, вибір подальшої терапії). **Результати.** Загалом у дослідження було включено 1200 пацієнтів, з яких для подальшого аналізу було відібрано 1183 учасники — це були як чоловіки, так і жінки середнього віку без ожиріння і гіперглікемії, однак з підвищеним рівнем холестерину крові, які переважно страждали від АГ 2-го ст., але без значимого ураження нирок. На першому візиті всім пацієнтам було призначено препарат Баратон[®], у той час як вибір другого препарату в комбінації було залишено на розсуд лікаря. Комбінацію раміприл + гідрохлортіазид було призначено 35 % пацієнтів, а інші 65 % пацієнтів почали приймати комбінацію раміприл + s-амлодипін і на 18 мм рт.ст. — у групі раміприл + гідрохлортіазид. На другому візиті було дозволено переводити пацієнта на телмісартан (Хіпотел[®]) за необхідності, а також додавати третій компонент комбінації. Загалом серед усіх учасників дослідження на комбінації на основі телмісартану було переведено близько 9 % учасників. У загальній групі потрібну комбінацію (раміприл/телмісартан + s-амлодипін + гідрохлортіазид) з метою досягнення ефективного контролю АТ призначили 32 % пацієнтів, у той час як 68 % учасників продовжили приймати подвійну комбінацію. Через 3 місяці в обох групах відбулося достовірно виражене зниження офісного АТ (САТ знизився на 27

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Торбас О.О., к.м.н., науковий співробітник відділу вторинних і легених гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Святослава Хороброго, 5, м. Київ, 03151, Україна; e-mail: olenatorbas@gmail.com

Olena Torbas, PhD, Research Fellow of Secondary and Pulmonary Hypertension Department, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Sviatoslava Khorobroho st., 5, Kyiv, 03151, Ukraine; e-mail: olenatorbas@gmail.com

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

і 32 мм рт.ст., діастолічний АТ — на 13 і 15 мм рт.ст. у групах подвійної терапії проти потрійної відповідно). Прихильність до препаратів в обох групах залишалась високою. **Висновки.** Використання генеричних форм раміприлу (Баратон®), s-амлодипіну (Семлопін®), гідрохлортіазиду (Тиурекс®), телмісартану (Хіпотел®) виробництва «Кусум Фарм», призначених у вигляді вільних комбінацій, як комбінованої антигіпертензивної терапії виявилось достатньо ефективним і мало добрий профіль переносимості в пацієнтів з АГ на первинному етапі надання медичної допомоги.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; первинна ланка; сімейна медицина

Вступ

На сьогодні лікування артеріальної гіпертензії (АГ) найбільш вивчене, однак усе одно продовжує залишатися найбільш актуальним питанням сучасної кардіології. Препарати, які для цього використовують, відомі давно. Однак, якщо оцінювати результати лікування за даними популяційних досліджень, результати залишаються не оптимальними [1]. Більшість нагальних питань лікування АГ сьогодні вирішує комбінована терапія, адже кілька препаратів здатні впливати одразу на декілька патологічних механізмів, при цьому ефективно знижуючи не тільки рівень артеріального тиску (АТ), але і рівень серцево-судинного ризику [2]. У попередніх дослідженнях було продемонстровано, що найбільш ефективним вибором для лікування неускладненої АГ є фіксовані комбінації в одній таблетці, адже таке лікування здатне підвищити прихильність до терапії, при цьому ефективність контролю АТ також зростає [3]. Для пацієнта фіксовані комбінації є найбільш зручним режимом терапії, у той же час лікарю працювати з ними не завжди комфортно — титрація доз обмежена вибором виробника, важко оцінити, який саме компонент терапії краще знижує АТ, а який викликає побічні ефекти, важко замінити компонент у разі необхідності.

Підходи до лікування АГ часто відрізняються на стаціонарному й догоспітальному етапах, причому ведення пацієнта на первинній ланці медичної допомоги має низку особливостей: на прийнятті рішення лікар має менше часу, менший контакт із хворим, важче, відповідно, оцінити частоту побічних ефектів, прихильність і ефективність контролю АТ. І якщо в умовах стаціонару лікарі можуть працювати з вільними комбінаціями на етапі підбору схеми медикаментозної терапії, то на амбулаторному етапі, як правило, вибір частіше робиться на користь фіксованої комбінації, адже слід враховувати і прихильність до терапії в майбутньому. А це означає, що лікарю доводиться у вкрай обмежений термін прийняти рішення щодо доз, кратності й компонентів терапії, враховуючи всі супутні захворювання, а також можливі побічні ефекти.

З іншого боку, якщо вибір було зроблено неправильно або через якусь речовину виникла побічна реакція, існує ризик, що пацієнт припинить лікування самостійно і просто відмінить комбінований

препарат. З цієї точки зору, здавалося б, найбільш оптимальним було б призначити вільні комбінації антигіпертензивних засобів. Однак існує пересторога щодо того, що вільні комбінації можуть призвести до погіршення прихильності пацієнта до лікування, пропуску прийому певних препаратів і, як наслідок, гіршого контролю АТ.

Мета: оцінити ефективність антигіпертензивної терапії генеричними формами найбільш популярних у світі антигіпертензивних засобів — раміприлу, s-амлодипіну, гідрохлортіазиду, телмісартану вітчизняного виробництва компанії «Кусум Фарм» (торгові назви Баратон®, Семлопін®, Тиурекс®, Хіпотел® відповідно), призначених у вигляді вільних комбінацій, у пацієнтів із м'якою неускладненою АГ на первинній ланці надання медичної допомоги.

Матеріали та методи

У дослідження включали дорослих повнолітніх осіб зі встановленою АГ 1–2-го ст. (тобто з рівнем АТ не вище ніж 160/110 мм рт.ст.). Ми навмисно не включали більш тяжку категорію пацієнтів, оскільки їм потрібна більша кількість медикаментозних засобів, які повинні не просто контролювати рівень АТ, але й поліпшувати прогноз. Призначати вільні комбінації таким пацієнтам не є досить безпечним, у той час як пацієнти з АГ 1–2-го ст. можуть мати переваги від такого режиму лікування. Отже, критеріями виключення були: тяжка артеріальна гіпертензія (3-го ст.), резистентна артеріальна гіпертензія, злаякісна артеріальна гіпертензія, наявність алергічних реакцій до будь-якого компонента терапії, тяжка або термінальна хронічна хвороба нирок (ХХН), тобто швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв, наявність онкологічних захворювань, ХСН ІІА ст. і вище, гострий коронарний синдром, гострий інсульт/транзиторна ішемічна атака протягом 12 місяців до моменту включення, постійна/пароксизмальна форма фібриляції передсердь.

Усі пацієнти, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення, підписували форму інформованої згоди на участь у дослідженні та мали пройти три обов'язкові візити дослідження:

— візит включення — оцінка анамнезу, АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), результатів біохімічного аналізу, призначення антигіпертензивної терапії;

— візит титрації — оцінка АТ, ЧСС, оцінка прихильності до терапії, анкетування побічних ефектів, результатів біохімічного аналізу;

— візит завершення — оцінка АТ, ЧСС, оцінка прихильності до терапії (анкета), побічних ефектів, результатів біохімічного аналізу, вибір подальшої терапії.

Основні методики, які використовувалися під час дослідження:

— збір анамнезу з уточненням: тривалість АГ, «наївність» щодо лікування на момент включення, антигіпертензивна терапія на момент включення, фіксовані/вільні комбінації, наявність ускладнень АГ (перенесені інфаркти, інсульти, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок), наявність супутньої клінічно значимої патології, прийом супутньої терапії;

— оцінка антропометричних даних — стать, зріст, маса тіла з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ);

— офісне вимірювання АТ, ЧСС — послідовні три вимірювання в положенні сидячи з визначенням середніх значень;

— ортостатична проба — вимірювання АТ, ЧСС одразу після вставання і через 1 хв в положенні стоячи. Позитивною ортостатична проба вважалася при зниженні систолічного АТ (САТ) у положенні стоячи на 20 мм рт.ст., діастолічного АТ (ДАТ) — на 10 мм рт.ст. порівняно зі значеннями в положенні сидячи;

— оцінка прихильності до лікування за шкалою Моріскі — у нашому дослідженні використовувалася модифікована версія цієї шкали, наведена в табл. 1 [4];

— біохімічне дослідження — калій, натрій, креатинін, глюкоза, загальний холестерин, білірубін, АЛТ, АСТ, тригліцериди (ТГ).

Після проведення всіх протокольних процедур на візиті включення пацієнтам призначали або збільшували подальшу антигіпертензивну терапію. Протокол призначення антигіпертензивної терапії наведений на рис. 1.

Базу даних було створено за допомогою програми Microsoft Excel 16.0, для подальшого статистичного аналізу було використано програмне забезпечення IBM SPSS 22.0. Для оцінки достовірної різниці між групами було використано t-критерій оцінки достовірності для незалежних вибірок, для оцінки достовірності динаміки показників упродовж дослідження — t-критерій оцінки достовірності парних вибірок, достовірним результатом вважався при $P < 0,05$.

Результати

Загалом у дослідження було включено 1200 пацієнтів, з яких для подальшого аналізу було відібрано 1183 учасники, які повністю відповідали всім критеріям включення та не мали критеріїв виключення, а також мали всі визначені протоколом дані, придатні для статистичної обробки. Загалом можна сказати, що в дослідженні був дуже високий відсоток якісно зібраних даних, що дозволило створити доволі велику за обсягом загальну групу, загальні характеристики якої наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 1, у дослідження були включені як чоловіки, так і жінки середнього віку, без ожиріння і гіперглікемії, однак з підвищеним рівнем холестерину крові, які переважно страждали від АГ 2-го ст., але без значимого ураження нирок. Додатково також було визначено, що в загальній групі спостерігалось 18,9 % пацієнтів із цукровим діабетом II типу або виявленою гіперглікемією натще, а також 2,7 % пацієнтів з позитивною ортостатичною

Таблиця 1. Шкала оцінки прихильності до лікування Моріскі — Гріна (MMAS)

1	Ви часом забуваєте приймати ліки?	Ні	Так
2	Люди іноді пропускають прийом ліків з інших причин, окрім того, що просто забули. Згадайте, чи за останні два тижні були такі дні, коли ви не приймали ліки?	Ні	Так
3	Ви коли-небудь зменшували дозу або припиняли приймати ліки, не повідомивши про це свого лікаря, бо вам стало гірше на фоні прийому препарату?	Ні	Так
4	Коли ви подорожуєте або виїжджаєте з дому, чи не забуваєте ви іноді взяти із собою ваші ліки?	Ні	Так
5	Чи приймали ви препарати вчора?	Ні	Так
6	Коли ви відчуваєте, що стан вашого здоров'я знаходиться під контролем, чи перестаєте ви приймати ваші ліки?	Ні	Так
7	Щоденний прийом ліків для деякого є дуже незручним. Чи відчували ви коли-небудь проблеми щодо дотримання свого режиму лікування?	Ні	Так
8	Як часто вам важко згадати про те, що треба брати із собою всі свої ліки?	Увесь час — 0	
		Зазвичай — 0	
		Іноді — 0	
		Час від часу — 0	
		Ніколи/рідко — 1	

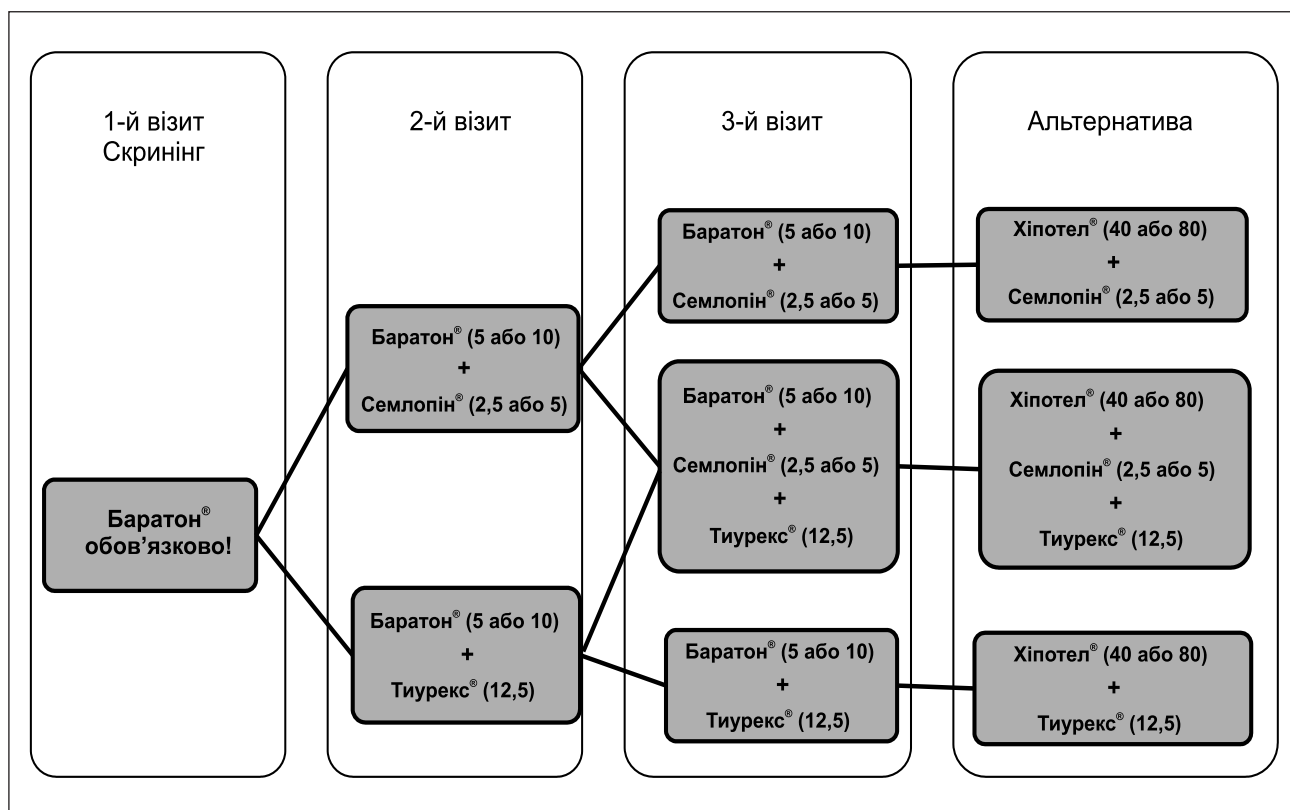


Рисунок 1. Протокол призначення терапії

Примітка: препарати в дослідженні — раміприл (Баратон®), s-амлодипін (Семлопін®), гідрохлортіазид (Тиурекс®), телмісартан (Хіпотел®).

Таблиця 2. Середні величини в загальній групі на початку (n = 1183)

Показник	Результат (M ± m)
Вік, роки	57,4 ± 0,4
Стать (ч/ж), %	49,3/50,7
Зріст, см	171,5 ± 1,5
Вага, кг	83,1 ± 0,4
ІМТ, кг/м ²	28,9 ± 0,2
Офісний САТ, мм рт.ст.	158,0 ± 0,4
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	92,8 ± 0,3
Офісна ЧСС, мм рт.ст.	77,9 ± 0,4
Калій, ммоль/л	4,31 ± 0,02
Натрій, ммоль/л	137,30 ± 0,65
Креатинін, мкмоль/л	90,2 ± 0,6
ШКФ за формулою СКD-EPI, мл/хв	83,5 ± 0,3
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 0,04
Холестерин, ммоль/л	5,90 ± 0,04
Білірубін, ммоль/л	16,4 ± 0,3
АЛТ, Од/л	27,9 ± 0,4
АСТ, Од/л	27,9 ± 0,4
ТГ, ммоль/л	1,94 ± 0,03

Примітки: M — середнє арифметичне, m — середньоквадратична помилка середньої величини.

пробою, яка, на думку лікуючих лікарів, була безсимптомною і дозволяла пацієнту подальшу участь у дослідженні. Загалом це були пацієнти з невеликим стажем АГ — 28 % пацієнтів повідомили, що діагноз АГ було поставлено в строк менше від одного року, 37 % хворіли на АГ від 1 до 5 років, близько 17 % пацієнтів страждали від АГ 6–10 років, а також було 18 % пацієнтів, які мали стаж АГ понад 10 років. Відповідно до цього низькою була і частота тяжких ускладнень АГ на початку дослідження: про перенесені в минулому гострий коронарний синдром/гострий інфаркт міокарда повідомили 8,9 % пацієнтів, транзиторну ішемічну атаку/гостре порушення мозкового кровообігу перенесли 7,9 % пацієнтів, серцева недостатність II функціонального класу за NYHA спостерігалася у 24,5 % пацієнтів, хронічну хворобу нирок 2–3-ї стадії було виявлено у 2,3 % пацієнтів. До моменту включення в дослідження антигіпертензивну терапію приймали 63 % пацієнтів, відповідно 37 % були «наївними» щодо лікування. Серед лікованих пацієнтів 41 % приймали монотерапію, а 59 % — комбіновану антигіпертензивну терапію, з яких 39 % пацієнтів лікувалися вільними комбінаціями, а 61 % пацієнтів приймали фіксовані комбінації в одній таблетці. Структура прийому антигіпертензивних препаратів зображена на рис. 2.

Як видно з рис. 2, більшість пацієнтів до моменту включення приймали терапію на основі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). У той же час велика кількість пацієнтів приймали й інші групи препаратів: майже третина приймали діуретики й бета-адреноблокатори, майже чверть приймали терапію блокаторами кальцієвих каналів. Однак нас здивувала дуже низька частота призначення сартанів. З іншого боку, менша частка пацієнтів, які приймали блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), могла означати те, що в дослідження включалися здебільшого пацієнти, які добре толе-

рували іАПФ, а група пацієнтів, які приймали БРА, були пацієнтами, які так само могли приймати терапію іАПФ і без проблем могли бути переведені з однієї групи препаратів на іншу.

Відповідно до протоколу дослідження на візиті включення обов'язковою умовою було призначення генеричної форми раміприлу (Баратон®), у той час як вибір другого препарату в комбінації було залишено на розсуд лікаря. Ми виявили, що комбінацію раміприл + гідрохлортіазид було призначено 35 % пацієнтів, а інші 65 % пацієнтів почали приймати комбінацію раміприл + s-амлодипін. Для того щоб оцінити, які саме параметри пацієнта були вирішальними щодо прийняття рішення з приводу призначення одного з цих двох препаратів лікарями на первинній ланці надання медичної допомоги, в обох підгрупах ми оцінили й визначили, які саме параметри достовірно відрізнялися. Результати наведено в табл. 3.

Виявилось, що комбінацію раміприл + s-амлодипін призначали частіше більш старшим пацієнтам, з більш високим рівнем креатиніну і, відповідно, дещо нижчою розрахунковою ШКФ. Можна припустити, що на практиці лікарі остерігаються призначати діуретики пацієнтам з гіршою функцією нирок, побоюючись більш швидкого розвитку їх ураження, хоча насправді науково обгрунтованого підтвердження такому підходу в літературі [5] не наведено й обидві комбінації можна було б призначити майже всім включеним у дослідження пацієнтам.

У загальній групі відбулося достовірне зниження АТ через 3 місяці терапії (рис. 3). Більше того, середній рівень САТ і ДАТ у досліджуваних пацієнтів у кінці дослідження відповідав значенням цільового АТ. Ми були здивовані тим, що виявили достовірну динаміку ЧСС протягом періоду спостереження, хоча в даному дослідженні бета-адреноблокатори або інші препарати, що здатні сповільнювати ЧСС,

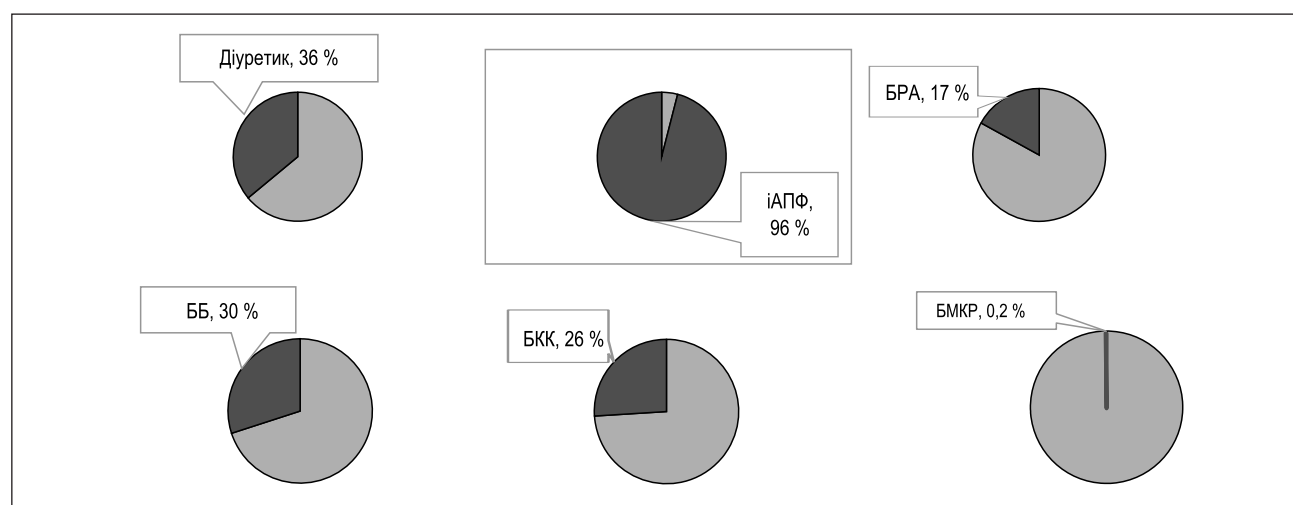


Рисунок 2. Структура призначень антигіпертензивної терапії до включення в дослідження

Примітки: іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II; ББ — бета-адреноблокатори; БКК — блокатори кальцієвих каналів; БМКР — блокатори мінералокортикоїдних рецепторів.

не використовувалися. Ми можемо це пояснити тим, що під час дослідження всі пацієнти отримували корисні поради стосовно здорового способу життя, а також проводилася блокада ренін-ангіотензинової системи, що здатна ефективно знижувати гіперсимпатикотонію, а це призвело хоч і до незначного, але все ж до достовірного зниження ЧСС.

Попри те, що в загальній групі було отримано достовірне зниження АТ, ми не виявили достовірної різниці в ступені зниження АТ між групами комбінацій раміприл + s-амлодипін і раміприл + гідрохлортіазид після 1 місяця лікування (рис. 4). А це означає, що на первинній ланці надання медичної допомоги можна призначати

Таблиця 3. Середні величини на початку лікування в групах терапії

Показник	Рамі + Амло (n = 767)	Рамі + ГХТ (n = 416)	P
Вік, роки	58,4 ± 0,4	55,6 ± 0,6	< 0,0001
Стать (ч/ж), %	51/49	52/48	НД
Зріст, см	172,1 ± 2,3	170,4 ± 0,5	НД
Вага, кг	83,6 ± 0,5	82,1 ± 0,6	НД
ІМТ, кг/м ²	29,1 ± 0,3	28,4 ± 0,3	НД
Офісний САТ, мм рт.ст.	158,5 ± 0,5	157,2 ± 0,5	НД
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	93,0 ± 0,3	92,4 ± 0,5	НД
Офісна ЧСС, мм рт.ст.	77,6 ± 0,4	78,6 ± 0,6	НД
Калій, ммоль/л	4,37 ± 0,06	4,31 ± 0,04	НД
Натрій, ммоль/л	135,9 ± 1,8	130,0 ± 2,1	НД
Креатинін, мкмоль/л	92,9 ± 1,2	87,2 ± 0,9	0,002
ШКФ за формулою СКD-EPI	82,7 ± 0,3	85,4 ± 0,5	< 0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,46 ± 0,04	5,32 ± 0,06	НД
Холестерин, ммоль/л	6,05 ± 0,09	5,98 ± 0,06	НД
Білірубін, ммоль/л	16,8 ± 0,4	15,8 ± 0,3	НД
АЛТ, Од/л	28,5 ± 0,5	27,6 ± 0,8	НД
АСТ, Од/л	28,4 ± 0,5	27,6 ± 0,5	НД
ТГ, ммоль/л	1,98 ± 0,4	1,95 ± 1,00	НД
Ортостатична проба позитивна, %	3,1	1,9	НД

Примітки: Рамі + Амло — група прийому комбінації раміприл + s-амлодипін; Рамі + ГХТ — група прийому комбінації раміприл + гідрохлортіазид; М — середнє арифметичне, m — середньоквадратична помилка середньої величини; НД — недостовірно.

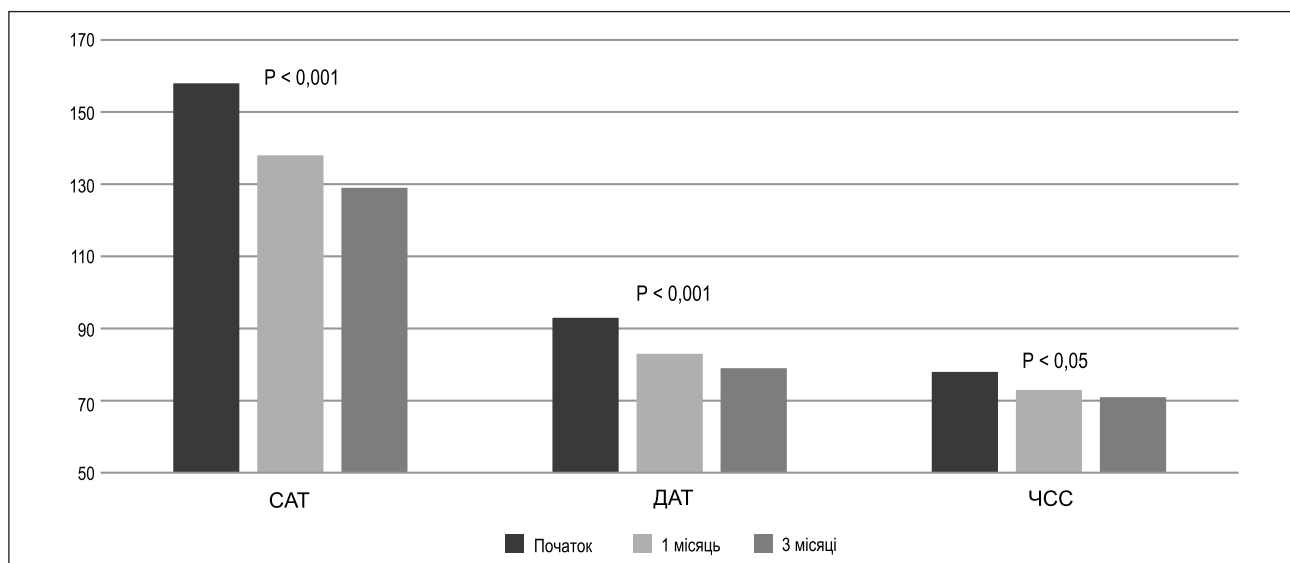


Рисунок 3. Динаміка АТ і ЧСС протягом дослідження в загальній групі

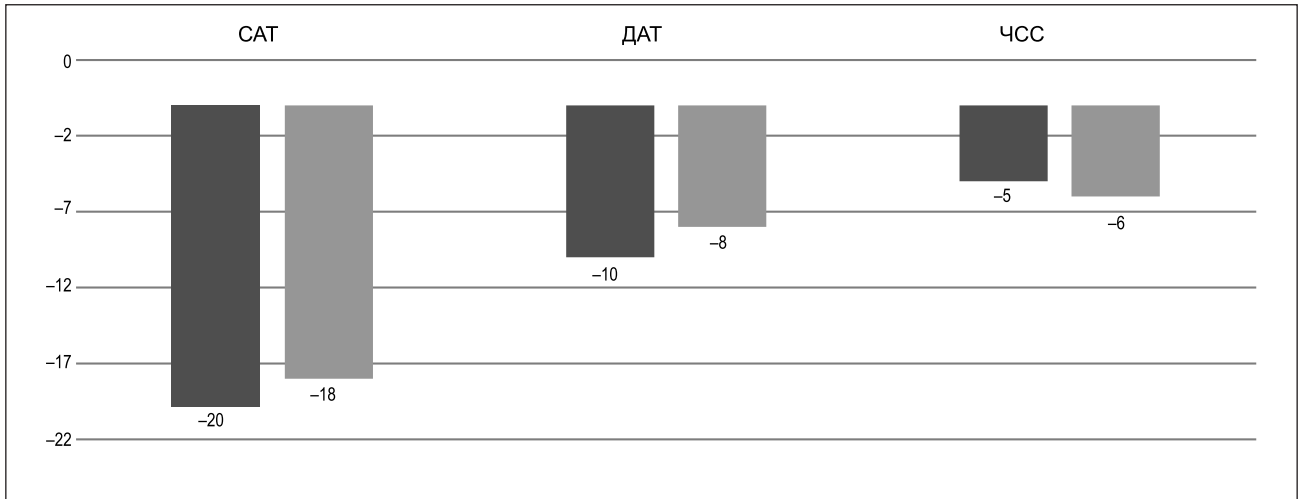


Рисунок 4. Динаміка АТ і ЧСС через 1 місяць терапії у групах подвійної комбінації

Примітки: Рамі + Амло — група прийому комбінації раміприл + s-амлодипін; Рамі + ГХТ — група прийому комбінації раміприл + гідрохлортіазид.

обидві комбінації для старту антигіпертензивної терапії.

Як вже йшлося раніше, призначена терапія була доволі ефективною в плані зниження АТ. Як видно з рис. 4, через місяць антигіпертензивної терапії вдалося досягти зниження САТ на 20 мм рт.ст. у групі раміприл + s-амлодипін і на 18 мм рт.ст. — у групі раміприл + гідрохлортіазид. У середньому вихідний рівень САТ в обох групах був близько 160 мм рт.ст., а отже, після першого місяця терапії в обох групах контроль АТ майже наблизився до цільового, що є досить добрим результатом для обох вільних комбінацій. Більш того, призначена терапія добре переносилася, частота побічних ефектів у групах була дуже невисокою, тому ми проаналізували її для загальної групи і подали в табл. 4.

Таблиця 4. Побічні ефекти та прихильність у загальній групі на другому візиті

Показник	Результат (n = 1183)
Опитувальник Моріскі — максимальний бал 8 (M ± m)	3,90 ± 0,58
Ортостатична проба позитивна (%)	2,2
Побічні ефекти (%), серед них:	13,8
Кашель (%)	6,6 (n = 78!)
Набряки (%)	4,2
Алергічні реакції (%)	0,2
Симптомна гіпотензія (%)	1,3
Запаморочення (%)	2,8
Головний біль (%)	4

Як видно з табл. 4, частота усіх побічних ефектів була близько 14 % на всю загальну групу за участі 1183 пацієнтів. Варто окремо зауважити, що з дослідження через побічні ефекти або через неявку на 3-й візит було

виключено лише 34 пацієнти, що становило лише 3 % від загальної групи. Окреме здивування викликало те, що у великій когорті, яку лікували одним із іАПФ, кашель, як ускладнення від призначеної терапії, розвинувся лише в < 7 % пацієнтів. Тобто, призначаючи в амбулаторних умовах раміприл, можна сподіватися, що ризик виникнення непереносимості іАПФ залишається доволі малим і ми можемо спокійно розглядати і цю групу препаратів за необхідності без огляду на переносимість терапії. Бал прихильності за шкалою Моріскі був майже 4, тобто майже половина від максимальної кількості балів, яку можна було набрати, що виявилось доволі добрим результатом для терапії вільними комбінаціями.

На другому візиті через 1 місяць після початку лікування було дозволено переводити пацієнта на телмісартан (Хіпотел®) у разі, якщо виникала непереносимість іАПФ або сам лікар з певних міркувань приймав таке рішення. Окрім того, на цьому візиті було дозволено переводити пацієнтів з подвійної на потрібні комбінації за необхідності, тобто додавати до подвійної терапії третій компонент, що не був використаний під час першого візиту. Загалом серед усіх учасників дослідження на комбінації на основі телмісартану було переведено близько 9 % учасників, що на 2 % більше від частки тих, у кого виник кашель на фоні прийому раміприлу. А це означає, що інших пацієнтів було переведено на телмісартан з інших міркувань. У загальній групі потрібну комбінацію (раміприл/телмісартан + s-амлодипін + гідрохлортіазид) з метою досягнення ефективного контролю АТ призначили 32 % пацієнтів, у той час як 68 % учасників продовжили приймати подвійну комбінацію. Абсолютно така сама структура щодо прийому подвійної комбінації проти потрібної спостерігалася і в групі комбінованої терапії на основі раміприлу (n = 1078), у той час як структура призначень у групі комбінацій на основі телмісар-

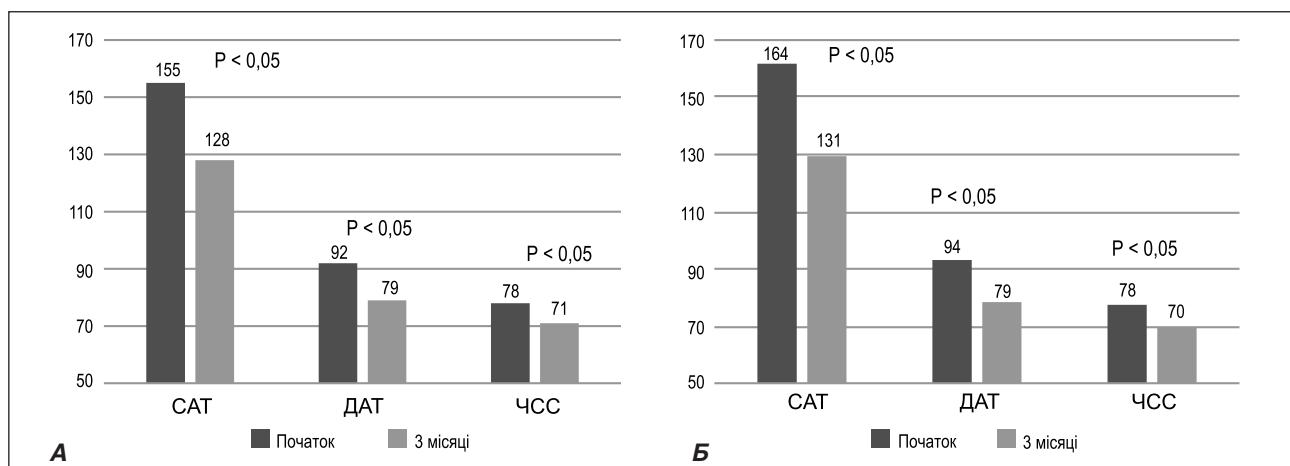


Рисунок 5. Динаміка АТ і ЧСС через 3 місяці від початку лікування в групі подвійної комбінованої терапії (А) і потрійної комбінованої терапії (Б)

тану (n = 105) виявилася іншою — 51 % приймали подвійну терапію, а 49 % приймали потрійну комбінацію. Це може свідчити про те, що на телмісартан, який потенційно має більш потужний антигіпертензивний ефект, переводили більш тяжких пацієнтів, яким, окрім такого кроку, довелося додавати більшу кількість антигіпертензивних препаратів.

На рис. 5 зображено динаміку офісних АТ і ЧСС протягом трьох місяців терапії в групах подвійної та потрійної терапії відповідно. Як видно з рис. 5, в обох групах відбулося достовірне виражене зниження офісного АТ (САТ знизився на 27 і 32 мм рт.ст., ДАТ — на 13 і 15 мм рт.ст. у групах подвійної терапії проти потрійної терапії відповідно) і певним чином навіть ЧСС з імовірних причин, описаних раніше. Як можна помітити, вихідний рівень АТ у групі потрійної терапії виявився дещо вищим порівняно з групою подвійної терапії, що цілком очевидно, адже більш тяжкій категорії пацієнтів доводиться додавати більшу кількість антигіпертензивних препаратів для ефективного зниження АТ. Проте очевидно, що наприкінці дослідження в обох групах було досягнуто ефективного контролю АТ.

Як видно з рис. 6, у групі потрійної терапії ступінь зниження САТ і ДАТ дійсно був більш вираженим порівняно з групою подвійної терапії. Загалом з цього рисунку ми можемо дійти висновку, що додавання третього компонента антигіпертензивної терапії дозволило додатково знизити рівень офісного САТ приблизно на 5 мм рт.ст., а ДАТ — приблизно на 2 мм рт.ст. Комбінована антигіпертензивна терапія, призначена у вигляді вільних комбінацій, виявилася доволі ефективною в плані зниження офісного АТ. Профіль переносимості виявився також доволі добрим, що продемонстровано в табл. 5.

Як видно з табл. 5, на третьому місяці терапії кашель визначався лише у 2 % пацієнтів, яких не було переведено на терапію телмісартаном (23 пацієнти). Частота інших побічних ефектів виявилася ще нижчою. Що цікаво, після третього візиту, коли пацієнтам часто доводилося приймати більшу кількість антигіпертензивних препаратів, призначених у вигляді вільної комбінації, показник прихильності за шкалою Моріскі навіть покращився. А це означає, що стосовно прихильності пацієнтів до

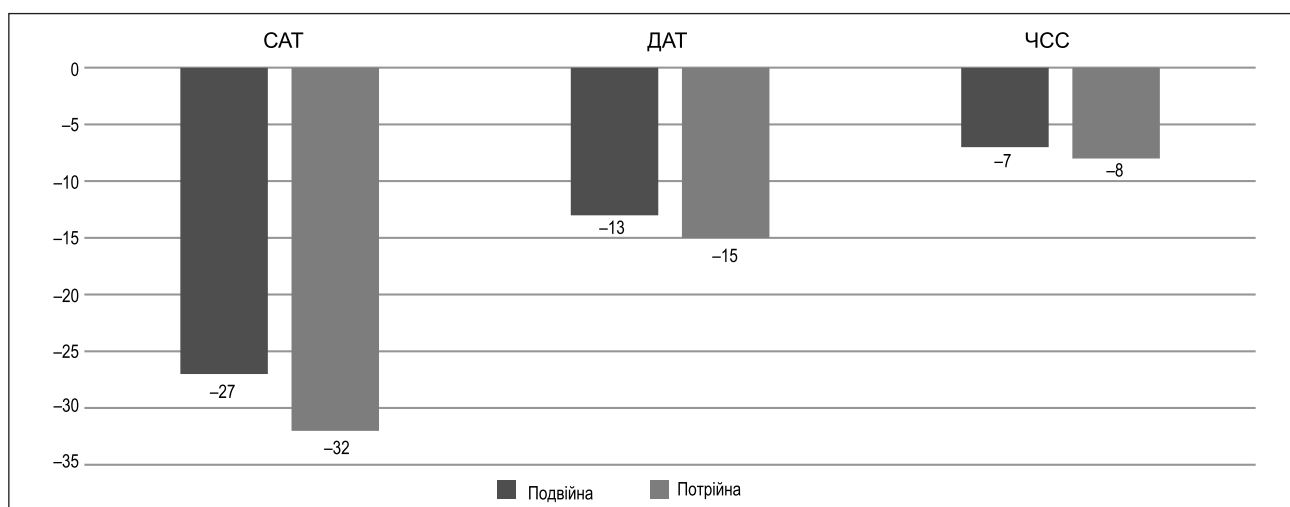


Рисунок 6. Ступінь зниження АТ через 3 місяці лікування в групах подвійної та потрійної терапії

терапії більш цінною є персональна робота лікаря з пацієнтом (що, очевидно, відбулася під час другого візиту), ніж призначення фіксованої або вільної комбінації.

Насамкінець з метою оцінки безпеки призначення досліджуваної терапії на первинному етапі надання медичної допомоги ми оцінили динаміку основних лабораторних показників протягом дослідження, результати цього аналізу наведено в табл. 6.

Таблиця 5. Побічні ефекти та прихильність у загальній групі на третьому візиті

Показник	Результат (n = 1183)
Опитувальник Моріскі — максимальний бал 8 (M ± m)	4,19 ± 0,65
Ортостатична проба позитивна (%)	1,4
Побічні ефекти (%), серед них:	5,4
Кашель (%)	1,9
Набряки (%)	0,8
Алергічні реакції (%)	0
Симптомна гіпотензія (%)	0,6
Запаморочення (%)	1,4
Головний біль (%)	1

Як видно з табл. 6, протягом дослідження загалом усі показники були в межах референтних значень, причому для деяких навіть спостерігалася хоч і невелика, але достовірна позитивна динаміка. При цьому не спостерігалася жодної негативної динаміки на фоні терапії будь-яким з препаратів або їх комбінацією. Це може бути пов'язане з тим, що антигіпертензивна терапія та ефективний контроль АТ мають у цілому ефективний органопротекторний ефект, покращуючи роботу органів і систем. З іншого боку, це можна пояснити тим, що протягом трьох місяців пацієнти перебували під постійним контролем лікаря, а отже, дослуховувалися до порад стосовно поліпшення способу життя.

Таблиця 6. Динаміка лабораторних показників у загальній групі протягом дослідження

Показник	На початку	У кінці	P
Калій, ммоль/л	4,31 ± 0,02	4,32 ± 0,02	НД
Натрій, ммоль/л	137,30 ± 0,65	137,60 ± 0,29	НД
Креатинін, мкмоль/л	90,2 ± 0,6	86,5 ± 0,5	< 0,001
ШКФ за формулою СКД-ЕРІ	83,5 ± 0,3	84,4 ± 0,3	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 0,04	5,09 ± 0,03	< 0,001
Холестерин, ммоль/л	5,90 ± 0,04	4,85 ± 0,03	< 0,001
Білірубін, ммоль/л	16,4 ± 0,3	15,5 ± 0,2	< 0,001
АЛТ, Од/л	27,9 ± 0,4	26,4 ± 0,3	< 0,001
АСТ, Од/л	27,9 ± 0,4	26,5 ± 0,3	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,94 ± 0,03	1,52 ± 0,02	< 0,001

Обговорення

Наше дослідження продемонструвало високу ефективність комбінованої терапії раміприлом (Баратон®) або телмісартаном (Хіпотел®), s-амлодипіном (Семлопін®) і гідрохлортiazидом (Тиурекс®) виробництва компанії «Кусум Фарм», що були призначені у вигляді вільної комбінації, щодо зниження рівня офісного АТ у пацієнтів на первинному етапі надання медичної допомоги. Ці препарати належать до різних класів антигіпертензивних засобів, що діють на різних рівнях регуляції АТ. Раміприл і телмісартан обидва є ефективними блокаторами ренін-ангіотензинової системи, однак їх ефективності у вигляді монотерапії ще недостатньо для ефективного контролю АТ. Додавання амлодипіну або гідрохлортiazиду продемонструвало достовірну ефективність такої терапії, а додавання третього компонента до подвійної терапії при необхідності дозволило більшості пацієнтів досягти цільових рівнів офісного АТ.

Ця комбінація препаратів може бути особливо корисною в лікуванні пацієнтів середнього віку з невеликим стажем АГ, таким, як у пацієнтів у нашому дослідженні, у яких монотерапія не завжди дозволяє досягти бажаного ефекту. Використання декількох препаратів з різних класів може синергічно підсилювати їхню дію, забезпечуючи кращий і швидший контроль АТ і зниження ризику ускладнень АГ, а також поліпшувати прогноз.

Генеричні препарати вітчизняного виробництва компанії «Кусум Фарм» уже протягом тривалого часу присутні на ринку України, добре себе зарекомендували і в роботі нашого відділення, користуються гарною репутацією у лікарів. У кардіологічному портфелі компанії достатньо препаратів, щоб призначити оптимальну терапію для більшості пацієнтів уже на первинному етапі надання медичної допомоги, враховуючи при цьому індивідуальний ризик і специфічні показання в кожного пацієнта. Наші результати продемонстрували, що препарати, призначені у вигляді вільних комбінацій, були високоефективними і мали добрий профіль переносимості.

Необхідні подальші дослідження для визначення довгострокових ефектів і безпеки такої комбінації препаратів. Також важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнтів при призначенні комбінованої терапії для оптимального контролю АТ.

Висновки

Використання генеричних форм раміприлу (Баратон®), s-амлодипіну (Семлопін®), гідрохлортіазиду (Тиурекс®), телмісартану (Хіпотел®) виробництва «Кусум Фарм», призначених у вигляді вільних комбінацій, як комбінованої антигіпертензивної терапії виявилось достатньо ефективним і мало добрий профіль переносимості в пацієнтів з АГ на первинному етапі надання медичної допомоги.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Burnier M. Improving Blood Pressure Control in the Hypertensive Population. *Hypertension*. 2019 Jul. 74(1). 29-31.
2. Opie L.H. Principles of combination therapy for hypertension: what we learn from the HOT and other studies — a personal point of view. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1998 Oct. 12(5). 425-9.
3. Mallat S.G., Tanius B.Y., Itani H.S., Lotfi T., Akl E.A. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Aug 22. 11(8). e0161285.
4. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care*. 1986. 24(1). 67-74.
5. Sinha A.D., Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019 May 7. 14(5). 757-764.

Отримано/Received 18.12.2023

Рецензовано/Revised 19.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2024 ■

Список авторів, які брали участь у дослідженні

Антонішина Ольга Анатоліївна, *Ладизин*
 Бабешина Людмила Анатоліївна, *Київ*
 Бабіч Костянтин Володимирович, *Добровеличківка*
 Байдалюк Світлана Анатоліївна, *с. Джулинка*
 Барабаш Людмила Миколаївна, *Київ*
 Басараб Віталія Олександрівна, *Лозова*
 Бела Ганна Віталіївна, *Запоріжжя*
 Боднар Юрій Олександрович, *Белз*
 Бойко Каріна Олександрівна, *Чернігів*
 Бондаренко Руслана Баласарівна, *Харків*
 Бурцева Оксана Миколаївна, *Харків*
 Васілініч Світлана Іванівна, *Хмельницький*
 Венцик Назар Богданович, *Старий Самбір*
 Гальченко Олена Петрівна, *Радомишль*
 Гетьман Володимир Павлович, *Суми*
 Глинська Любов Павлівна, *Запоріжжя*
 Горбик Тетяна Іванівна, *Конотоп*
 Григоренко Едуард Васильович, *Кривий Ріг*
 Губіна Вікторія Вікторівна, *Луцьк*
 Гуменюк Тимофій Валентинович, *Віньківці*
 Гурська Оксана Анатоліївна, *Кодима*
 Гуцул Мирослав Миколайович, *Шпола*
 Давидченко Наталія Олексіївна, *Лебедин*
 Дакаленко Оксана Вікторівна, *Дніпро*
 Дахній Оксана Вікторівна, *Олександрія*
 Демкович Ольга Павлівна, *Олевськ*
 Денисенко Олександр Володимирович, *Полтава*
 Дорожкіна Лідія Юріївна, *Володарка*
 Драганчук Андрій Андрійович, *Богодухів*
 Драч Мирослав Васильович, *Тячів*
 Дробков Валерій Андрійович, *Кам'янське*
 Єршов Ігор Сергійович, *Кам'янське*
 Єрьоменко Олександр Петрович, *Київ*
 Железняк Любов Олександрівна, *Кривий Ріг*

Заєць Ірина Іванівна, *Бердичів*
 Засид Ольга Василівна, *Харків*
 Зубеніна Людмила Миколаївна, *Миколаїв*
 Зубик Ірина Ігорівна, *Заліщики*
 Іваньо Наталія Вікторівна, *Ужгород*
 Ігнат'єва Маргарита Олегівна, *Одеса*
 Коваль Андрій Валерійович, *Харків*
 Комінко Оксана Володимирівна, *Київ*
 Кондратенко Вікторія Ігорівна, *Дніпро*
 Котовенко Борис Олександрович, *Одеса*
 Кравченко Юлія Петрівна, *Малин*
 Кривенко Наталія Станіславівна, *Первомайськ*
 Кричкевич Аліна Анатоліївна, *Рівне*
 Кришталь Оксана Богданівна, *Радехів*
 Кузьменко Ольга Миколаївна, *Вінниця*
 Лебідь Юлія Сергіївна, *с. Хутори*
 Лещенко Владислав Романович, *Київ*
 Лисенко Михайло Сергійович, *Кривий Ріг*
 Ліпінська Марія Анатоліївна, *с.мт Ширяєве*
 Мазур Уляна Миколаївна, *Полонне*
 Матвіїшин Галина Михайлівна, *Дрогобич*
 Мельник Вероніка Володимирівна, *Кам'янка-Бузька*
 Мельник Світлана Федорівна, *Чорноморськ*
 Миронюк Олег Іванович, *Луцьк*
 Михайловська Лілія Анатоліївна, *с.мт Муровані Курилівці*
 Можчіль Яна Іванівна, *Лубни*
 Мосур Юлія Анатоліївна, *Кобеляки*
 Мутерко Сніжана Ігорівна, *Сарни*
 Насвіт Руслана Андріївна, *Біла Церква*
 Наумова Ганна В'ячеславівна, *Теплодар*
 Немеш Станіслав Володимирович, *Самбір*
 Новак Вікторія Юріївна, *Кременчук*
 Оленчук Лідія Василівна, *Калуш*

Ольховецький Володимир Миколайович, Умань
 Палій Олександра Броніславівна, Львів
 Петіна Надія Валентинівна, Лозова
 Пилипюк Людмила Дмитрівна, Борщів
 Полупан Ольга Валеріївна, Одеса
 Порубай Вікторія Анатоліївна, Кременчук
 Прохор Лілія Віталіївна, Павлоград
 Прохорова Олена Олексіївна, Чернігів
 Процькова Олена Вікторівна, Кам'янець-Подільський
 Прутіян Ольга Євгенівна, смт Захарівка
 Рева Вікторія Олександрівна, Жмеринка
 Руденко Наталія Миколаївна, Кропивницький
 Рудик Катерина Петрівна, Запоріжжя
 Самусенко Оксана Іванівна, Рівне
 Синенко Тетяна Анатоліївна, Прилуки
 Слюсар Дар'я Володимирівна, Кривий Ріг
 Супруненко Дмитро Миколайович, Коростень
 Телебей Юлія Олександрівна, с. Липини

Тібекіна Юлія Вікторівна, Одеса
 Ткаленко Олег Михайлович, Ново-Сковськ
 Тюріна Наталія Андріївна, Київ
 Федчук Уляна Яремівна, Івано-Франківськ
 Феклістова Тетяна Вікторівна, Шостка
 Хаб'юк Надія Ігорівна, Чернівці
 Ходос Олена Анатоліївна, Покровськ
 Хребтій Галина Іванівна, Чернівці
 Хромихін Андрій Анатолійович, Харків
 Цибульська Любов Михайлівна, Рогатин
 Чичеркова Марина Анатоліївна, Брусилів
 Чичин Оксана Дмитрівна, Іршава
 Шарлан Марина Вадимівна, Дніпро
 Шереметьєва Наталія Юріївна, Ізмаїл
 Штепа Юрій Анатолійович, Вільногірськ
 Шушко Оксана Богданівна, Ланівці
 Яновська Катерина Олександрівна, Київ
 Ясногородський Максим Вікторович, Сміла

Information about authors

Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 Olena Torbas, PhD, Research Fellow of Secondary and Pulmonary Hypertension Department, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olenatorbas@gmail.com

Conflicts of interests. Not declared.

Yu. M. Sirenko¹, O. O. Torbas²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

BARSTHER AH (BARaton, Samlopin, Tiurex in THERapy of Arterial Hypertension). Experience of the use of domestic antihypertensive drugs in the primary care. Research results

Abstract. Background. Approaches to the treatment of hypertension often differ at the inpatient and prehospital stages, but the prescription of drugs by family doctors in Ukraine has been not enough studied. Purpose: to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy with generic forms of the most popular antihypertensive drugs in the world — ramipril, S-amlodipine, hydrochlorothiazide, telmisartan domestically produced by the company Kusum Pharm (trade names Baraton[®], Samlopin[®], Tiurex[®], Hypotel[®], respectively), prescribed in the form of free combinations, in patients with mild uncomplicated hypertension at the primary level of medical care. Materials and methods. The study included people with grade 1 and 2 hypertension (with a blood pressure (BP) level not higher than 160/110 mmHg). All patients had three visits: inclusion (assessment of history, BP, heart rate, biochemical blood tests, antihypertensive therapy prescription), titration visit (BP, heart rate, assessment of adherence to therapy, side effects, biochemical blood tests), completion visit (assessment of BP, heart rate, adherence to therapy (questionnaire), side effects, results of biochemical blood tests, selection of further therapy). Results. A total of 1,200 patients were included in the study, from which 1,183 participants were selected for a further analysis — they were men and women of middle age, without obesity and hyperglycemia, but with an increased level of blood cholesterol, who mostly suffered from grade 2 hypertension, but without significant kidney damage. At the first visit, all patients were prescribed Baraton[®], while the choice of the

second drug in the combination was left to the doctor's discretion. A combination of ramipril + hydrochlorothiazide was prescribed to 35 % of patients, and the other 65 % started taking a combination of ramipril + S-amlodipine. After 1 month of treatment, systolic BP decreased by 20 mmHg in the ramipril + S-amlodipine group and by 18 mmHg in the ramipril + hydrochlorothiazide group. At the second visit, it was allowed to switch a patient to telmisartan (Hypotel[®]) if necessary, and to add the third component of a combination. In general, among all study participants, about 9 % were switched to a telmisartan-based combination. In the general group, a triple combination (ramipril/telmisartan + S-amlodipine + hydrochlorothiazide) was prescribed to 32 % of patients in order to achieve effective blood pressure control, while 68 % continued to take a double combination. After 3 months, there was a significant reduction in office BP in both groups (systolic BP decreased by 27 and 32 mmHg, diastolic BP by 13 and 15 mmHg in the double versus triple therapy groups, respectively). Drug adherence remained high in both groups. **Conclusions.** The use of generic forms of ramipril (Baraton[®]), S-amlodipine (Samlopin[®]), hydrochlorothiazide (Tiurex[®]), telmisartan (Hypotel[®]), produced by Kusum Pharm, as a combined antihypertensive therapy, prescribed in the form of free combinations, proved to be sufficiently effective and had a good tolerability profile in patients with hypertension at the primary stage of medical care.

Keywords: arterial hypertension; primary care; family medicine

Ковальова О.М., Шапкін В.Є.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Класифікаційні парадигми серцевої недостатності

Резюме. Стаття присвячена огляду класифікацій серцевої недостатності з акцентом на характеристики функціональних класів, поданих експертами Нью-Йоркської асоціації кардіологів (The New York Heart Association — NYHA). Наведені переваги класифікації NYHA для застосування в практиці сімейного лікаря як маркера стратифікації ризику, прогресування серцевої недостатності, госпіталізації хворих та призначення медикаментозного лікування. Підкреслена роль оцінки функціонального класу хворих для включення їх до рандомізованих контрольованих досліджень. Особливості перенесення хворими із серцевою недостатністю фізичного навантаження є еталонним критерієм у роботі медико-соціальних експертних комісій. На підставі аналізу публікацій наведена недостатня конкордантність помірних класів за NYHA з об'єктивними ідентифікаційними параметрами серцевої недостатності. Подано обґрунтування розширення діапазону обстеження хворих з підозрою на серцеву недостатність з подальшою можливістю встановлення фенотипу за фракцією викиду та наявністю стадій А, В, С, D. Дієвим засобом запобігання структурним змінам міокарда та функціональній недостатності є ефективне лікування артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: серцева недостатність; класифікація; функціональний клас

Серцева недостатність (СН) — це клінічний синдром, який виникає внаслідок різноманітних факторів ризику, етіологічних факторів, що трансформуються в патофізіологічний каскад з клінічною маніфестацією. СН становить важливу медичну, соціальну та економічну проблему, оскільки реєструється у значній кількості людей і за поширеністю визнається як світова пандемія [1].

СН, як ускладнення багатьох захворювань, є обов'язковим компонентом розгорнутого діагнозу з відображенням клінічної стадії, функціонального стану організму, які визначають прогноз і є вирішальними для вибору терапевтичної стратегії. Важливим аспектом верифікації кардіальної дисфункції стає той факт, що СН — це загрозливий стан з постійним тривалим прогресуванням, погіршенням діяльності організму, втратою професійної працездатності, який потребує проведення медико-соціальної експертизи для встановлення ступеня функціональних порушень та призначення відповідної інвалідності. Цілком закономірно,

що увага лікарів була прикута до створення класифікацій СН з метою надання лікарю уніфікованого надійного інструменту для менеджменту конкретного хворого.

В історичному аспекті як класифікаційні критерії дестабілізації серцевої діяльності були обрані клінічні ознаки на підставі аналізу скарг, результатів фізикального обстеження хворого, візуалізації структурних та функціональних параметрів серця, проведення навантажувальних стрес-тестів, лабораторних діагностичних біомаркерів, морфологічних показників, отриманих при ендоміокардальній біопсії. Завдяки клінічному обстеженню хворого з подальшим застосуванням високотехнологічного обладнання можливо проводити пошук ідентифікаційних маркерів СН, а найголовніше — визначати етіологічні причини. Слід зазначити, що класифікації СН змінювалися з часом, набували нових інтерпретацій і стали важливою складовою практичної діяльності, починаючи з первинної ланки надання медичної допомоги до високоспеці-

алізованої лікарської діяльності. За роки вивчення СН було створено декілька її класифікацій: функціональна класифікація СН Нью-Йоркської асоціації кардіологів (The New York Heart Association — NYHA); класифікація хронічної недостатності кровообігу М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка, яка була адаптована Українським товариством кардіологів під назвою «Класифікація хронічної серцевої недостатності». На підставі аналізу величини фракції викиду лівого шлуночка було запропоновано визначення фенотипів СН [2]. Об'єднаний комітет із практичних настанов Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Американського товариства із СН у травні 2022 року видав настанову щодо ведення пацієнтів із СН, яка прийшла на зміну відповідному документу 2013 року з оновленнями 2017 року [3]. В оновленій версії маємо такі стадії СН: А, В, С, D.

У практиці сімейного лікаря найбільш доступною є функціональна класифікація СН Нью-Йоркської асоціації кардіологів. Ця класифікація існує найбільш тривало, тому що її основи було закладено ще в 1921 році в статті, автори якої запропонували класифікацію захворювань серця відповідно до діагнозу та номенклатуру стосовно визначення стану здоров'я хворих із СН [4]. Перевага класифікації NYHA пояснюється тим, що головними ідентифікаційними критеріями ранжування хворих відповідно до певних функціональних класів є симптоми, асоційовані з фізичним навантаженням. Відповідно до здатності хворих переносити фізичні навантаження виділяють чотири функціональні класи (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація хронічної серцевої недостатності (NYHA)

Клас	Характеристика
I	Жодних обмежень фізичної активності. Звичайна фізична активність не викликає надмірної задишки, втоми або серцебиття
II	Незначне обмеження фізичних навантажень. Комфорт у стані спокою, але звичайна фізична активність призводить до надмірної задишки, втоми або серцебиття
III	Виразне обмеження фізичних навантажень. Комфорт у стані спокою, але менша активність, ніж звичайна, призводить до надмірної задишки, втоми або серцебиття
IV	Неможливо без дискомфорту виконувати будь-які вправи. Можуть бути наявні симптоми в стані спокою. Якщо здійснюються будь-які фізичні навантаження, дискомфорт збільшується

Класифікація NYHA пройшла довге випробування з оцінкою кінцевих точок і підтвердженням можливості виконувати роль маркерів госпіталізації, прогресування та смертності широкого спектра амбулаторних хворих з хронічною СН [5]. Класифі-

кація NYHA після доповнення та оновлення деяких положень остаточно отримала офіційний статус і внесена до міжнародних рекомендацій з ведення хворих із СН і таким чином запроваджена до клінічної практики багатьох країн світу. Згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України функціональний клас СН відповідно до цієї класифікації є обов'язковим компонентом комплексного клінічного діагнозу.

При плануванні досліджень функціональний клас за NYHA служить еталонним критерієм включення хворих до груп порівняння [6]. У процесі аналізу результатів дослідження класифікація NYHA виступає в ролі первинного етапу щодо визначення стратифікації ризику СН, терапевтичної стратегії, відбору пацієнтів для відповідного медикаментозного лікування [7]. Варто відзначити, що функціональний стан є динамічним показником і може змінюватися на фоні лікування. Функціональний клас СН є важливою детермінантою, що визначає кандидатів для встановлення штучного лівого шлуночка або проведення трансплантації серця.

Отже, попри довгий історичний термін існування, функціональна класифікація СН зберегла свою чинність завдяки інформативності в умовах діяльності лікаря загальної практики при первинному обстеженні хворого, тому що включає симптоми, їх динаміку, прогностичне значення щодо перебігу захворювання, надання рекомендацій для лікування. Разом з тим ця кваліфікаційна система має деякі обмеження. Факторами, що лімітують класифікацію NYHA, є аналіз тільки трьох діагностичних ознак СН — задишка, втома, серцебиття, які є для хворих суб'єктивними проявами і не завжди є кардіоспецифічними, можуть мати інше етіологічне походження. До того ж відсутнє кількісне визначення фізичного навантаження, яке по-різному оцінюється людиною з власним досвідом сприйняття. На це звернули увагу лікарі, і цілком закономірно, що для аналізу конкордантності між результатами, отриманими при опитуванні хворого відповідно до функціональної характеристики, та об'єктивними ідентифікаційними параметрами СН були проведені порівняльні дослідження, які надали суперечливі і навіть дискусійні висновки. J. Yip et al. (2015) подали результати порівняння дослідження хворих із СН з використанням класифікації NYHA та тесту з 6-хвилинною ходьбою, який полягає у вимірюванні пройденної дистанції з поворотами по довгому рівному коридору (≥ 30 м) у власному темпі пацієнта впродовж 6 хвилин [8]. Автори встановили гетерогенність статистичних показників залежно від функціонального класу досліджених. Так, кореляція виявлена більше у хворих із симптомами — функціональний клас III, IV та менш виражена у асимптомних хворих і пацієнтів з помірним функціональним класом II за NYHA. Дослідники дійшли висновку, що класифікація NYHA має переваги при

використанні саме в повсякденній лікарській практиці з урахуванням елементів суб'єктивізму, що властиві цій методиці. До іншого ретроспективного дослідження було включено 684 пацієнти з СН, яким було проведено кардіореспіраторний навантажувальний тест в трьох медичних центрах Бразилії. Показаннями до включення були СН, функціональний клас I, II та фракція викиду лівого шлуночка 36 % ($\pm 14,2$ %) [9]. Дослідники встановили, що пацієнти з СН функціонального класу I, II суттєво збігаються з об'єктивними параметрами, оціненими за допомогою кардіореспіраторного тесту. Разом з тим не було виявлено достовірної різниці між прогностичними індикаторами кардіореспіраторного теста та помірними функціональними класами СН. Автори дослідження вважають, що для підвищення прогностичної цінності NYHA як орієнтири для призначення терапії СН доцільно включати додаткові об'єктивні тести.

До мультицентрового клінічного дослідження (PARADIGM-HF Trial), що порівнювало ефективність сакубітрілу/валсартану та еналаприлу, було включено 8326 пацієнтів із СН, у яких проведено скринінг відповідно до класів за NYHA II, III, IV та довгострокового прогнозу [10]. Залучені до дослідження пацієнти мали фракцію викиду лівого шлуночка 40 % та менше, підвищений рівень натрійуретичного пептиду типу B (BNP) та N-кінцевого прогормону натрійуретичного пептиду типу B (NT-proBNP) у плазмі крові. Автори спостерігали у хворих неоднозначний збіг об'єктивних маркерів СН залежно від функціонального класу. Класифікаційні критерії динамічно змінювалися з часом, але не повністю передбачали майбутній несприятливий прогноз, особливо у хворих з помірним класом СН. Тоді як серцева недостатність III, IV функціонального класу асоціювалася з несприятливим прогнозом, пацієнти з функціональним класом I з високим рівнем натрійуретичних пептидів мали більше серцевих подій порівняно з пацієнтами будь-якого функціонального класу з низьким рівнем натрійуретичних пептидів.

До дослідження ReBIC-1 були залучені амбулаторні пацієнти зі стабільною СН, функціональним класом I, II, зі зниженою фракцією викиду, яким проводили тест з 6-хвилинною ходьбою, визначали рівень NT-proBNP та визначали задишку за самооцінкою пацієнтів відповідно до методики Visual Analogue Scale (VAS, range 0–100) [11]. Було встановлено, що при порівнянні двох функціональних класів більшість хворих мали схожі результати стосовно сприйняття задишки, переносимості фізичного навантаження, рівня натрійуретичних пептидів. Хворі при помірній СН погано розрізняють відчуття своєї обмеженості. Критерії СН I класу, II класу за NYHA, на відміну від натрійуретичних пептидів, не спроможні повністю стратифікувати несприятливі серцеві події, тому мають обмеження в передбаченні відповіді на лікування. З метою по-

шуку прогностичної цінності функціональної класифікації СН NYHA порівняно з результатами застосування опитувальника KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score) 2872 американські амбулаторні пацієнти із СН, зниженою фракцією викиду заповнювали відповідні форми при первинному візиті та через 12 місяців [12]. На початку дослідження 312 пацієнтів (10,9 %) мали клас I за NYHA, 1710 пацієнтів (59,5 %) — клас II, 804 пацієнти (28,0 %) — клас III і 46 пацієнтів (1,6 %) — клас IV. Упродовж спостереження реєструвалась загальна смертність, госпіталізація та смертність через СН. Результати цього когортного дослідження показали, що опитувальник KCCQ-OS у динаміці надає більш чутливу клінічну інформацію стосовно стану здоров'я пацієнтів із СН і має перевагу в прогнозуванні ускладнень.

З метою порівняння характеристик NYHA з об'єктивними маркерами СН та виживаністю хворих протягом 20 місяців проведено аналіз чотирьох мультицентрових досліджень (TOPCAT, DIG, HF-ACTION, GUIDE-IT), які включали пацієнтів з функціональним класом II або III [13]. До статистичної оцінки запроваджено параметри опитувальника KCCQ-OS, тесту з 6-хвилинною ходьбою та кардіореспіраторного тесту, величину рівнів натрійуретичних пептидів та фракції викиду лівого шлуночка. Кумулятивна смертність відрізнялася в дослідженнях між хворими з функціональними класами II та III (7 та 26 %). Визначено значний збіг кумулятивної смертності з KCCQ-OS (63 та 54 %), тестом з 6-хвилинною ходьбою (63 та 54 %), рівнем натрійуретичних пептидів (79 та 69 %), фракцією викиду лівого шлуночка (88 та 83 %), тривалістю кардіореспіраторного тесту (53 %). При розгляді суперечливих результатів, які отримані при проведенні порівняльних досліджень, доцільно звернути увагу на такий важливий фактор, як методика проведення самого тестування хворих при визначенні функціонального класу. Тоді як у популяції він зберігає свою прогностичну цінність, у конкретної особи клініцисти по-різному оцінюють клас за NYHA, і не існує послідовного метода його оцінки. Так, кардіологи мають лише 54 % узгодженості в оцінці функціонального класу того ж самого пацієнта [14]. На індивідуальну оцінку функціонального статусу хворого може впливати наявність коморбідності, похилий вік, що асоціюється зі старечою астеною, погіршенням ментального здоров'я.

Таким чином, функціональна класифікація СН, запропонована експертами Нью-Йоркської асоціації кардіологів, залишається провідною в клінічній практиці при наданні первинної медичної допомоги завдяки простоті оцінки симптомів під час фізичного навантаження. Функціональний клас, визначений у хворого під час обстеження сімейним лікарем, є маркером клінічного перебігу, показань до госпіталізації амбулаторних пацієнтів із хронічною СН. Ця класифікація також надає надійну базу

для менеджменту хворих із СН, вибору методу лікування за допомогою медикаментів або інвазивних втручань. На популяційному рівні клінічні ознаки СН, асоційовані з фізичною активністю, стали критеріями включення пацієнтів у дослідження, які ставили на меті порівняння клінічного перебігу, наслідків, прогнозу декомпенсації серцевої діяльності. Разом з тим, з огляду на існуючі загальні проблеми стосовно інформаційної цінності класифікації СН, цілком логічним слід вважати заклик до патогенетичної та клінічно відтворюваної номенклатури з удосконаленням фенотипування цих пацієнтів за рахунок уніфікації методики опитування хворого, введення стандартної процедури оцінки лікарем суб'єктивних клінічних проявів недостатності серцевої діяльності [15]. Функціональний клас за NYHA може бути нестабільним у короткостроковій перспективі, і це коливання може вплинути на стратифікацію ризику, прогнозу та відповіді на медичні втручання. Тому цілком виправдано розширення діапазону обстеження хворого з підозрою на СН, з включенням інструментальних, лабораторних, морфологічних досліджень для пошуку етіологічних причин, встановлення стадії та ускладнень захворювання. Інтеграція скарг хворого, функціонального стану та об'єктивних маркерів СН (натрійуретичні пептиди, фракція викиду лівого шлуночка) надає надійну базу для селекції хворих, придатних до відповідної терапії на основі поточних рекомендацій та оптимізації схем лікування.

Доцільно більш активно залучати до практичної діяльності лікарів класифікації, що націлені на профілактику СН. Це дуже важливе положення було запропоновано ще в 2001 році експертами Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця з переглядом у 2022 році. Серед чотирьох стадій СН (А, В, С, D) привертає увагу стадія А щодо встановлення ризику СН: немає, зокрема в минулому, симптомів та ознак СН, структурних і функціональних серцевих хвороб, підвищення рівнів біомаркерів. Наявні фактори ризику розвитку СН: артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, ожиріння, генетично зумовлена кардіоміопатія, випадки кардіоміопатії у родині, вплив кардіотоксичних агентів. Для пацієнтів на стадії А терапевтичні втручання передбачають модифікацію факторів ризику і у такий спосіб запобігання СН. Серед наведених захворювань домінуюче місце займає артеріальна гіпертензія, у зв'язку з чим постійна ефективна корекція підвищеного артеріального тиску є превентивним засобом щодо розвитку структурних змін міокарда та функціональних порушень. Отже, лікування артеріальної гіпертензії, безперечно, є дієвою стратегією запобігання серцевій недостатності.

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

Список літератури

1. Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A. et al. *Epidemiology of heart failure*. *Eur. J. Heart Fail.* 2020. 22. 1342-1356.
2. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. McDonagh T.A., Metra M., Marianna Adamo M. et al. *European Heart Journal*. 2023 Oct 1. 44. Is. 37. 3627-3639.
3. 2022 American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al., Writing Committee members. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022 May. 79 (17). e263-e421.
4. White P.D., Myers M.M. *The classification of cardiac diagnosis*. *JAMA*. 1921. 77(18). 1414-1415. doi: 10.1001/jama.1921.02630440034013.
5. Ahmed A. *A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure*. *Am. J. Cardiol.* 2007. 99(4). 549-553. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.065.
6. Maddox T.M., Januzzi J.L. Jr, Allen L.A. et al.; Writing Committee. *2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee*. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. 77(6). 772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
7. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al.; ESC Scientific Document Group. *2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. *Eur. Heart J.* 2021. 42(36). 3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Yap J., Lim F.Y., Gao F. et al. *Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review*. *Clin. Cardiol.* 2015. 38(10). 621-628.
9. de Borja Engster P.H., Zimmerman A., Schaan T. *Incremental Role of New York Heart Association Class and Cardiopulmonary Exercise Test Indices for Prognostication in Heart Failure: A Cohort Study*. *Arq. Bras. Cardiol.* 2023 Nov. 120(11). e20230077. doi: 10.36660/abc.20230077.
10. Rohde L.E., Zimmerman A., Vaduganathan M. *Associations Between New York Heart Association Classification, Objective Measures, and Long-term Prognosis in Mild Heart Failure A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial*. *JAMA Cardiol.* 2023 Feb. 8(2). 150-158. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4427.
11. Blacher M., Zimmerman A., Engster P.H.B., et al. *Revisiting heart failure assessment based on objective measures in NYHA functional classes I and II*. *Heart*. 2021. 107(18). 1487-1492. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317984.
12. Greene S.J., Butler J., Spertus J.A., et al. *Comparison of New York Heart Association class and patient-reported outcomes for heart failure with reduced ejection fraction*. *JAMA Cardiol.* 2021. 6(5). 522-531. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0372.

13. Caraballo C., Desai N.R., Mulder H., et al. *Clinical implications of the New York Heart Association classification*. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. 8(23). e014240. doi: 10.1161/JAHA.119.014240.

14. Raphael C., Briscoe C., Davies J., et al. *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. *Heart.* 2007. 93(4). 476-482.

15. Patel R.B., Vaduganathan M., Greene S.J. et al. *Nomenclature in heart failure: a call for objective, reproducible, and biologically-driven terminology*. *Eur. J. Heart Fail.* 2018. 20(10). 1379-1381. doi: 10.1002/ehf.1231.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 29.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 06.02.2024 ■

Information about authors

O.M. Kovalyova, MD, PhD, EFESC, Professor at the Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: prokov@gmail.com, om.kovalova@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3410-6623>

V.Ye. Shapkin, PhD, Associate Professor at the Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kaf.nnipo.zagalprakyty@knmu.edu.ua

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.

O.M. Kovalyova, V.Ye. Shapkin
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Classification paradigms of heart failure

Abstract. The article deals with a review of heart failure classification with a focus on the characteristics of the functional classes proposed by the experts of The New York Heart Association (NYHA). The benefits of the NYHA classification for the use in practice of family doctors as markers of the risk stratification, progression of heart failure, patients' hospitalization and prescribing drug treatment are shown. The role of assessing the functional classes of patients for including them in randomized controlled trials is emphasized. The peculiarities of exercise testing by individuals with heart failure are a reference criterion

in the work of medical and social expert commissions. Based on the analysis of publications, an insufficient concordance of moderate NYHA classes with objective identification parameters of heart failure is presented. The rationale for expanding the range of examination of patients with suspected heart failure, with the further possibility of assessing the phenotype by ejection fraction and the presence of A, B, C, D stages is provided. An effective mean for preventing structural myocardial changes and dysfunction is treatment of hypertension.

Keywords: heart failure; classification; functional class

Роль сірководню в патогенезі та терапії серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі, що забирає приблизно 17,9 мільйона життів щороку. Понад чотири з п'яти смертей від серцево-судинних захворювань спричинені інфарктами та інсультами, і одна третина цих смертей відбувається передчасно у людей віком до 70 років. В Україні смертність від серцево-судинних захворювань в 2019 році, за даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, становила 64,3 % від усієї кількості летальних випадків.

Найважливішими факторами ризику серцевих захворювань та інсульту є нездорове харчування, відсутність фізичної активності, вживання тютюну та надмірне вживання алкоголю. Наслідки поведінкових факторів ризику можуть проявлятися в окремих людей у вигляді підвищення артеріального тиску, рівня глюкози в крові, рівня ліпідів у крові, а також надмірної маси тіла та ожиріння. Виявлення людей із найвищим ризиком серцево-судинних захворювань і забезпечення їх належним лікуванням може запобігти передчасній смерті. Саме тому необхідно вивчати різні ланки патогенезу захворювань серця та судин, адже патогенетичне лікування дає найкращі результати. Сірководень (H_2S) може брати участь у регуляції серцево-судинної діяльності, оскільки він відіграє важливу роль у серцево-судинній системі, впливаючи на артеріальний тиск (АТ) і функції серця та нирок. Знання про роль цієї важливої сигнальної молекули у виникненні патологічних станів сприяє розробці нових шляхів боротьби з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця. Також H_2S може відігравати захисну роль при серцевій недостатності, стимулюючи ангиогенез і біогенез мітохондрій міокарда, а також регулюючи синтез оксиду азоту (NO) через активацію ендотеліальної NO-синтази.

Роль сірководню в регуляції діяльності серцево-судинної системи

H_2S — це газ, який визнано важливим посередником багатьох фізіологічних процесів, як-от регуляція запалення, артеріальний тиск і метаболізм.

Його відкриття як регулятора серцево-судинної діяльності відбулося паралельно з визначенням фізіологічної ролі таких сигнальних молекул, як оксид азоту та монооксид вуглецю [1, 2].

У тканинах сірководень синтезується з L-цистеїну за допомогою певних ферментів, які експресуються в тканинах серцево-судинної, нервової системи та в мітохондріях. Синтез сірководню може відбуватися і неферментативним шляхом. Експериментальним шляхом було досліджено, як саме відбувається синтез сірководню в стінці судин (у клітинах ендотелію): під впливом модуляторів ацетилхоліну та брадикініну формується інозитол-1,4-трифосфат, що призводить до збільшення внутрішньоклітинних концентрацій іонів кальцію. Останні в комплексі з білком кальмодуліном активують специфічний фермент цистатіонін-гамма-ліази, у результаті чого в клітинах ендотелію зростає концентрація H_2S . Попередник сірководню L-цистеїн потрапляє в організм з їжею, утворюється з L-метіоніну або внаслідок розпаду білків. При цьому швидкість синтезу цієї молекули різна, залежно від тканини, у якій він утворюється: найшвидше сірководень синтезується в мозку, серцево-судинній системі, нирках та печінці. Екзогенний та ендогенний сірководень не тільки впливає на судинну систему людини, але й має аналогічні функції у всіх хребетних тварин.

Вважається, що сірководень, так само як і оксид азоту (NO), є фактором релаксації судин [4]. У разі, якщо ці речовини відсутні, зменшується здатність судин до розширення та виникає ризик підвищення артеріального тиску. Так, в експериментальних умовах було виявлено, що у щурів зі спонтанною гіпертензією рівень сірководню в плазмі крові був значно меншим, ніж у щурів з контрольної групи з нормальним АТ [5]. У ході досліджень було продемонстровано, що у щурів, які мають гіпертензію при експериментально сформованій гіпоксії шляхом блокади NO-синтази та при індукованій легеневої гіпертензії, були зменшені рівні сірководню

в плазмі крові. При цьому введення екзогенного донатора сірководню викликало значний терапевтичний ефект у наведених експериментальних моделях [6].

Таким чином, сірководню належить важлива роль у виникненні артеріальної гіпертензії, при цьому вплив на його синтез може сприяти контролю артеріального тиску. Ендогенний синтез H_2S діє як важливий фізіологічний медіатор, що регулює АТ, при цьому доведено, що зниження концентрації H_2S призводить до підвищення АТ [11]. Окрім цього, відомо, що сірководень чинить кардіопротекторну дію, яка проявляється у зменшенні ушкоджень міокарда в умовах ішемії/реперфузії, що було доведено в експериментах *in vitro* та *in vivo* [1, 6]. На сьогодні проведена низка досліджень, у яких вивчалось, як саме змінюється рівень сірководню при гострому інфаркті міокарда, а також як можна за його участі впливати на прогноз захворювання. Як відомо, при інфаркті міокарда через ураження коронарних судин відбувається зменшення або припинення кровопостачання ділянки міокарда з подальшим розвитком некрозу. В умовах експериментального інфаркту у щурів сірководень зменшував ділянку некрозу та знижував смертність. Найімовірніше, саме судинорозширювальний вплив сірководню призводить до поліпшення коронарного кровообігу в умовах ішемії та значно зменшує ушкодження клітин серцевого м'яза. Іншим механізмом кардіопротекторної дії сірководню є його здатність до стимуляції ангиогенезу — утворення нових кровеносних судин шляхом посиленої міграції ендотеліальних клітин.

Антиоксидантні властивості сірководню

H_2S захищає клітини від окиснювального стресу за допомогою двох різних механізмів: він або діє як прямий поглинач вільних радикалів, або активує систему антиоксидантного захисту. Дослідження показали, що H_2S може посилювати регуляцію ендогенних антиоксидантів через сигнальний шлях, залежний від ядерного фактора E2. Сірководень здатен стимулювати антиоксидантну систему організму на рівні із іншими антиоксидантами (зокрема, з глутатионом, N-ацетилцистеїном, супероксиддисмутазою), а також він може забезпечувати цитопротекторну дію. Антиоксидантна дія проявляється в зменшенні запальних процесів завдяки пригніченню активності прозапальних факторів, що запобігає передчасному старінню.

Роль сірководню в патогенезі артеріальної гіпертензії та ішемії міокарда

При проведенні клінічних досліджень було виявлено, що сірководень відіграє важливу роль у розвитку підвищеного артеріального тиску. Так,

було виявлено, що у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) 2–3-го ступеня концентрація сірководню в плазмі крові значно нижча, ніж у пацієнтів із нормальним АТ (Sun et al., 2007). Так само у хворих із портальною гіпертензією виявлено знижений рівень ендогенного сірководню порівняно із пацієнтами без цієї патології. При цьому існує пряма залежність між тяжкістю захворювання та рівнем сірководню в крові: чим більше виражена гіпертензія, тим більший дефіцит сірководню.

У патогенезі АГ ключовим фактором може виступати вазоконстрикція, у свою чергу, сірководень здатен чинити вазорелаксуючу дію, що запобігає розвитку захворювання. Механізм такої дії сірководню полягає у його взаємодії із кальцієвими каналами, які знаходяться в мембранах м'язових клітин. Шляхом відкриття цих каналів і відбувається розслаблення гладенької мускулатури та розширення судин. Окрім цього, вазодилатуюча дія сірководню є також результатом активації NO-синтетази, що провокує вивільнення оксиду азоту [8].

В експерименті на щурах було виявлено, що стимуляція синтезу ендогенного сірководню активізує метаболічні процеси та посилює здатність міокарда справлятися з ішемічно-реперфузійним навантаженням [9].

Під час реперфузії одним з факторів, що сприяють ушкодженню міокарда, є підвищення кількості активних форм кисню, що провокує розвиток оксидативного стресу. Водночас порушується тканинне дихання та синтез АТФ мітохондріями, що призводить до погіршення скоротливої функції серця. Саме тому антиоксидантні властивості H_2S мають велике клінічне значення. Зокрема, відбувається стимуляція сірководнем власної антиоксидантної системи кардіоміоцитів, яка може забезпечити повноцінне відновлення скоротливої функції серця.

Зофеноприл — особливий інгібітор АПФ з антиішемічними властивостями

Отже, сірководень — одна з важливих молекул, яка виробляється ендогенним шляхом та має низку ефектів, які можна широко застосовувати в лікарській практиці, зокрема:

- судинорозширювальний ефект;
- антиоксидантний вплив;
- антиішемічну дію;
- цитопротекторні властивості;
- кардіо- та нейропротективний ефект.

Усі наведені властивості H_2S можуть успішно реалізовуватися при призначенні лікарських засобів, що здатні підвищувати біодоступність цієї важливої сигнальної молекули. Одним з таких препаратів є зофеноприл — сульфгідрильний інгібітор ангіотензинперетворюючого фермен-

ту (АПФ). У структурі зофеноприлу наявні дві сульфгідрильні групи, одна з яких утворює тіо-ефірний зв'язок з бензольним залишком, а інша міцно пов'язана з фенольним залишком. Доведено, що представники групи інгібіторів АПФ, які містять SH-групу, мають здатність до посилення коронарного кровотоку завдяки зв'язку із синтезом та метаболізмом NO. У результаті цього посилюються та подовжуються такі ефекти NO: вазодилатуючий, антиатеросклеротичний, антиоксидантний, антипроліферативний, антиагрегаційний. Тобто відбувається зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, яка є однією з основних ланок у патогенезі серцево-судинних захворювань. Окрім цього, наявність SH-групи гальмує розвиток оксидативного стресу, який супроводжує цю патологію.

При тривалій терапії зофеноприлом у пацієнтів з АГ та/або ішемічною хворобою серця зменшуються прояви ішемії завдяки здатності препарату забезпечувати такі ефекти:

- знижувати концентрацію ангіотензину II;
- зменшувати АТ;
- знижувати загальний периферичний опір судин;
- запобігати реперфузійному ушкодженню міокарда;
- підвищувати рівень кінінів та парасимпатичний тонус;
- гальмувати активність внутрішньосерцевої ренін-ангіотензин-альдостеронової системи;
- посилювати коронарний кровообіг;
- стимулювати ангиогенез.

Зофеноприл представлений у нашій країні препаратом Зокардіс®, який випускається у вигляді таблеток у дозах 7,5 або 30 мг. При АГ лікування розпочинають з дози 15 мг 1 раз на добу, яку підвищують до такої, що забезпечує досягнення оптимального артеріального тиску. Зазвичай ефективна доза становить 30 мг на добу. Максимальна доза становить 60 мг на добу, яку можна прийняти за 1 раз або розділити на 2 прийоми. Також препарат є у вигляді фіксованої комбінації зофеноприлу (30 мг) та гідрохлортіазиду (12,5 мг) — Зокардіс Плюс®, звичайна ефективна доза якого становить 1 таблетку 1 раз на добу.

Таким чином, зофеноприл забезпечує якісне лікування артеріальної гіпертензії з додатковим антиішемічним ефектом, що значно розширює показання до застосування цього інгібітору АПФ. Крім того, зофеноприл має потужні антиоксидантні властивості: підвищує в ендотеліальних клітинах синтез оксиду азоту, пригнічує розвиток атеросклеротичного ушкодження судин, сповільнює експресію молекул клітинної адгезії. Ці характеристики можуть бути корисними для контролю гіпертрофії міокарда незалежно від гіпотензивного ефекту. Відмінність зофеноприлу від інших представників класу інгібіторів АПФ через наявність двох сульфгідрильних

груп забезпечує додаткову антиішемічну та кардіопротекторну дію, що дозволяє розглядати зофеноприл як препарат вибору в терапії артеріальної гіпертензії за наявності супутньої ішемічної хвороби серця. Особливі клінічні переваги зофеноприлу продемонстрував у пацієнтів під час та після гострого інфаркту міокарда [12].

Список літератури

1. Gadalla M.M., Snyder S.H. Hydrogen sulfide as a gaso-transmitter. *J. Neurochem.* 2010 Apr. 113(1). 14-26. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06580.x. Epub 2010 Jan 12. Review.
2. Hermann A., Sitdikova G.F., Weiger T. Gasotransmitter fluchtige Überträgerstoffe. *Arzte Woche, Springer Medizin.* 2010. 42. 10.
3. Yang G., Wu L., Jiang B., Yang W., Qi J., Cao K., et al. H_2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase. *Science.* 2008 Oct 24. 322(5901). 587-90. doi: 10.1126/science.1162667.
4. Du J., Yan H., Tang C. Endogenous H_2S is involved in the development of spontaneous hypertension. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2003 Feb 18. 35(1). 102. Chinese.
5. Beltowski J., Wójcicka G., Marciniak A., Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004 Apr 30. 74(24). 2987-3000.
6. Geng B., Yan H., Zhong G.Z., Zhang C.Y., Chen X.B., Jiang H.F., et al. Hydrogen sulfide: A novel cardiovascular functional regulatory gas factor. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2004. 36. 106.
7. Geng B., Yang J., Qi Y., Zhao J., Pang Y., Du J., et al. H_2S generated by heart in rat and its effects on cardiac functions. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. 313. 362-368.
8. Xiang Zhou, Liangping Zhao, Jinning Mao, Jian Huang, Jianchang Chen. Antioxidant Effects of Hydrogen Sulfide on Left Ventricular Remodeling in Smoking Rats Are Mediated via PI3K/Akt-Dependent Activation of Nrf2. *Toxicol. Sci.* 2015. 144 (1). 197-203. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu272> December 2014.
9. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Гошовська Ю.В. Вплив стимуляції та блокади синтезу ендogenous сірководню на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії. *Фізіол. журн.* 2013. Т. 59. № 4.
10. Leva C., Mariscalco G., Ferrarese S., et al. The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model. *J. Card. Surg.* 2006. 21(1). 44-49.
11. Zhu C., Liu Q., et al. Hydrogen sulfide: A new therapeutic target in vascular diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Aug 10. 13. 934231.
12. Borghi C., Ambrosioni E.; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am. Heart J.* 2007 Mar. 153(3). 445.e7-14.

Отримано/Received 07.01.2024

Рецензовано/Revised 03.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2024 ■

Спенс Д.

Почесний професор неврології та клінічної фармакології Західного університету,
директор Дослідницького центру профілактики інсульту та атеросклерозу
Дослідницького інституту Робартса, Лондон, Онтаріо, Канада

Діагностична інерція: вибікова причина резистентної гіпертензії

Контроль артеріального тиску (АТ) в усьому світі поганий. Існує багато причин цього, зокрема, це терапевтична інертність (опір пацієнта або лікаря тому, щоб розпочати терапію або посилити її інтенсивність), споживання речовин, що посилюють гіпертензію, таких як сіль, солодощі й нестероїдні протизапальні засоби (за винятком суліндаку), відсутність комплаєнсу [вмотивованості пацієнта виконувати призначення лікаря. — Прим. пер.] і діагностична інерція (відсутність запитання «Чому АТ цього пацієнта не контролюється звичайною терапією?»). Діагностична інерція надто поширена. Важливим прикладом є первинний гіперальдостеронізм (ПГ): Brown et al. [1] повідомили, що 22 % пацієнтів з резистентною гіпертензією мали ПГ, специфічним лікуванням якого є антагоністи альдостерону. Первинний гіперальдостеронізм значною мірою занедбаний: існують варіанти щонайменше 6 генів, які сприяють його розвитку, — CYP11B2, KCNJ5, ATP1A1, ATP2B3, CACNA1D і ARMC5 [2]. Проте Cohen et al. відзначили, що лише 1,6 % пацієнтів з резистентною гіпертензією, які відвідують клініки з гіпертензії в системі Адміністрації в справах ветеранів, були обстежені на ПГ [3]. Настанови щодо гіпертензії зазвичай рекомендують додавати антагоністи мінералокортикоїдів, якщо АТ не контролюється звичайною терапією. Еплеренон покращує ситуацію щодо резистентності АТ у пацієнтів з гіперальдостеронізмом [4].

У дослідженні PATHWAY-2 амilorид мав таку саму ефективність, як і антагоніст мінералокортикоїдів [5]. Однак серед пацієнтів з фенотипом Ліддла (низький рівень реніну/низький рівень альдостерону) амilorид є більш ефективним, ніж антагоніст мінералокортикоїдів [6]. У рекомендаціях не згадується синдром Ліддла, а амilorид вказується лише як альтернатива антагоністам мінералокортикоїдів для лікування ПГ. Гіпертензія, спричинена надмірною активністю натрієвого каналу ниркового епітелію, навіть більше занедбана, ніж ПГ [7]. Хоча справжній синдром Ліддла (через варіанти генотипу SCNN1B) є рідкісним, існує принаймні 5 інших генетичних варіантів,

які призводять до фенотипу Ліддла (низький рівень реніну/низький рівень альдостерону): GRK, NEDD4L, CYP4A11, NPPA та UMOD [2]. У дослідженні Jackson Heart Study 15,8 % пацієнтів мали фенотип Ліддла проти 9,3 % з фенотипом ПГ.

Специфічним лікуванням фенотипу Ліддла є амilorид (тріамтерен, можлива альтернатива амilorиду, викликає утворення сечових каменів і причетний до інтерстиціального нефриту). Фізіологія цих проблем була переглянута у 2018 році (рис. 1). У дослідженні REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) [«Причини географічних і расових відмінностей інсульту». — Прим. пер.] афроамериканці частіше страждали від неконтрольованої гіпертензії, навіть якщо їхню гіпертензію частіше діагностували, лікували й піддавали більш інтенсивній терапії. У афроамериканців гіпертензія поширена серед 48 % тих, хто народився в США, проти 27 % тих, хто народився за межами США. Це підтверджує гіпотезу, висунуту Grim et al., що існувала перевага, надана утримуванням [афроамериканців] від солі та води, для виживання під час комплексу життєвих подій, пов'язаних з рабством: полон, тривалі марші до загонів в очікування транспортування, переправи через океан із блюванням і діареєю, а потім виживання в перші кілька років роботи під жарячим сонцем. Серед рабів, перевезених до Бразилії, смертність становила від 19 до 30 % під час переходу через Тихий океан, а загалом смертність становила від 63 до 85 % під час посадки, плавання, прибуття і початкового періоду адаптації. Фізіологічно індивідуальна терапія, заснована на фенотипуванні реніну/альдостерону (PhysRx), помітно покращує контроль АТ, як повідомляється в дослідженні в Африці [8]. У дослідженні, локалізованому в Нігерії, у якому пацієнти з неконтрольованою гіпертензією були рандомізовані за принципом PhysRx проти звичайної терапії і був доступний амilorид, АТ значно покращився за допомогою PhysRx: «Систолічний контроль був досягнутий у 15 % UC [звичайний догляд] проти 85 % PhysRx (P = 0,0001), діастолічний контроль у 45 % проти

Таблиця 1. Фізіологічно індивідуалізована терапія^a, заснована на фенотипуванні реніну/альдостерону

	Первинний гіперальдостеронізм/ невідповідна секреція альдостерону	Фенотип Ліддла (гіперреактивність епітеліальних ниркових каналців)	Ренальна/реноваскулярна гіпертензія
Ренін	Низький ^b	Низький	Високий
Альдостерон	Високий ^b	Низький	Високий
Первинне лікування	Антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон); іноді амілорид ^d . Рідко — адреналектомія ^e	Амілорид	Блокатор рецепторів ангіотензину ^c або інгібітор реніну. Рідко — ревазуляризація

Примітки: ^a — слід підкреслити, що така терапія підходить для адаптації медикаментозної терапії при резистентній гіпертензії; для виправдання застосування адреналектомії або ревазуляризації нирки необхідне подальше обстеження; ^b — рівні реніну й альдостерону в плазмі повинні бути інтерпретовані з урахуванням медикаментів, які пацієнт приймає під час взяття зразка [9]. У пацієнта, який приймає блокатор рецепторів ангіотензину (який може підвищити ренін і знизити альдостерон), ренін плазми, який знаходиться на нижній межі діапазону норми для відповідної лабораторії та з плазмовим альдостероном на верхній межі діапазону норми, імовірно, свідчить про первинний гіперальдостеронізм — для цілей коригування медикаментозної терапії; ^c — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) є менш ефективними через те, що альдостерон вивільняється через шляхи, відмінні від АПФ, такі як хімаза і катепсин; ^d — щоб уникнути гінекомастії внаслідок прийому спіронолактону, якщо еплеренон недоступний або якщо контроль артеріального тиску є неадекватним лише за допомогою антагоніста мінералокортикоїдів. Слід дотримуватися обережності щодо гіперкаліємії, якщо амілорид додається до антагоніста мінералокортикоїдів; ^e — первинний гіперальдостеронізм зазвичай обумовлений двосторонньою гіперплазією кори надниркових залоз. Поширено з деякими оновленнями з дозволу Elsevier зі Spence J.D. Lessons from Africa: the importance of measuring plasma renin and aldosterone in resistant hypertension. Can. J. Cardiol. 2012. 28. 254-257.

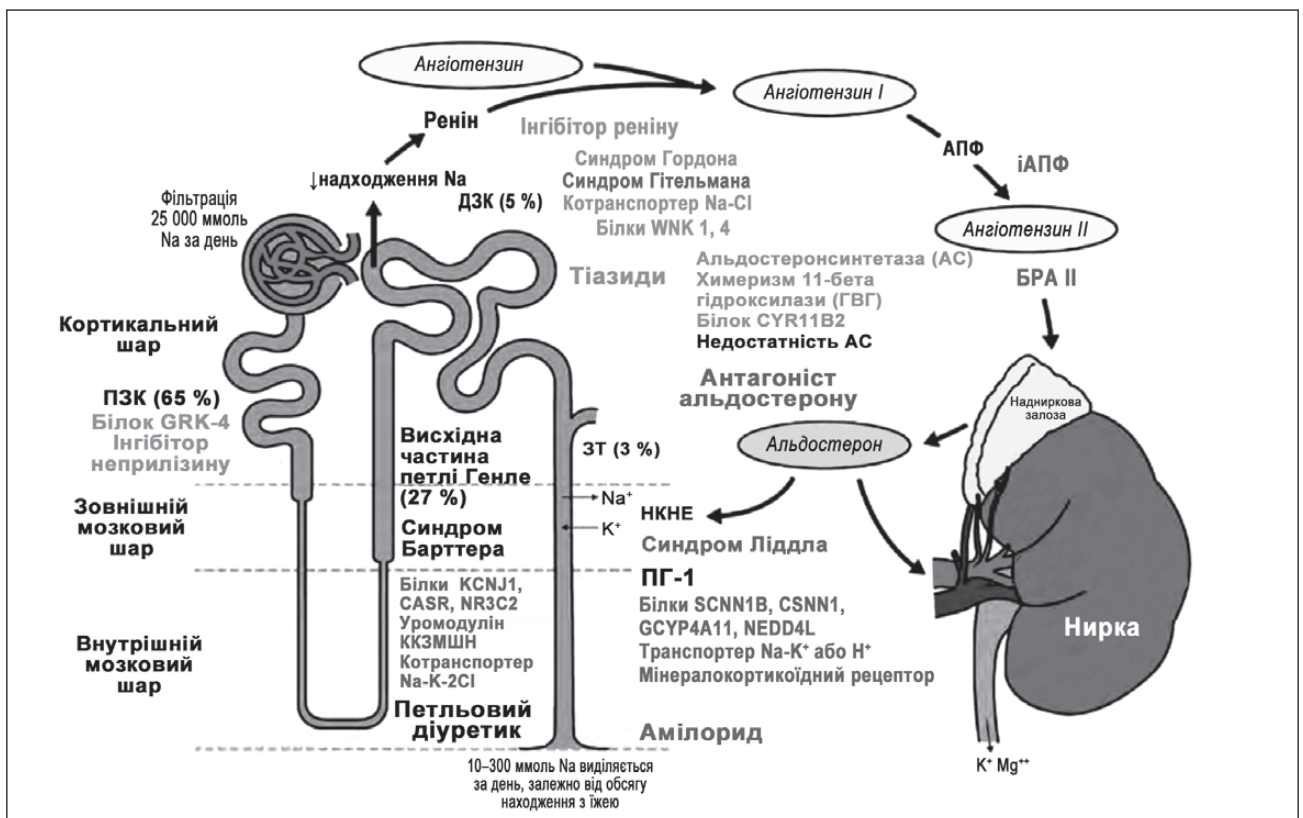


Рисунок 1

Примітки: ПЗК — проксимальний звивистий каналець; ДЗК — дистальний звивистий каналець; ЗТ — збірально-трубочка; АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент; іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА II — блокатор рецепторів ангіотензину II; ГВГ — глюкокортикоїдний виловний гіперальдостеронізм; АС — альдостеронсинтетаза; ККЗМШН — калієвий канал зовнішнього мозкового шару нирки; НКНЕ — натрієвий канал ниркового епітелію; ПГ-1 — псевдогіперальдостеронізм 1-го типу.

75 % ($P = 0,11$) і контроль як систолічного, так і діастолічного тиску в 15 % проти 75 % ($P < 0,0001$), навіть якщо ниркова функція була гіршою в цьому місці», а базовий рівень АТ був вищим. Найбільшою зміною щодо терапії в дослідженні було те, що 19 % пацієнтів, виділених для PhysRx, були переведені на амilorид. У дослідженні Jackson Heart Study фенотип Ліддла був більш поширеним, ніж фенотип ПГ (15,9 % проти 9,3 %). Ренін і альдостерон у плазмі слід вимірювати в стані стимуляції (тобто під час прийому діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністів рецепторів ангіотензину) і слід інтерпретувати з урахуванням медикаментів, які приймаються під час забору крові [9].

У пацієнтів з тяжкою гіпертензією небезпечно відмінити всі ліки з метою досягнення «чистоти» у вищевказаному тестуванні; один з моїх пацієнтів, молодий чоловік, помер від внутрішньомозкового крововиливу, коли це зробив ендокринолог.

Альтернативні підходи. Для пацієнтів з резистентною гіпертензією загальним підходом вважається просто продовжувати збільшувати кількість і дози ліків. Це може бути доведено до крайнощів; один спостережний мною пацієнт приймав атенолол 200 мг тричі на день, амлодипін 20 мг двічі на день, гідрохлортиазид 25 мг на день, теразозин 10 мг двічі на день і міноксидил 20 мг двічі на день з АТ 250/150 мм рт.ст. Після додавання амilorиду по 30 мг двічі на день і спіронолактону по 100 мг на день, а також зменшення прийому атенололу для визначення реніну в плазмі крові АТ згаданого пацієнта знизився до 220/120 мм рт.ст. Його гіпертензія, яка була спричинена первинним гіперальдостеронізмом із двосторонньою адренортикальною гіперплазією, добре відреагувала на двосторонню адреналектомію. Іноді також розглядається ренальна денервація. Об'єднаний аналіз фіктивно-контрольованих досліджень ультразвукової ренальної денервації нирок (uRDN — ultrasound renal denervation) показав зниження АТ на < 7 мм рт.ст. Ці переваги дуже невеликі порівняно з тим, що досягається PhysRx. Я вважаю, що ренальну денервацію ніколи не слід розглядати, якщо гіпертензія не залишається стійкою до PhysRx.

Висновок. Діагностична інерція є важливою і надто поширеною причиною резистентної гіпертензії, яка піддається виправленню.

Список літератури

1. Brown J.M., Siddiqui M., Calhoun D.A. et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann. Intern. Med.* 2020. 173(1). 10-20.
2. Spence J.D. Hypertension in Africa. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. 26(5). 455-7.
3. Cohen J.B., Cohen D.L., Herman D.S., Leppert J.T., Byrd J.B., Bhalla V. Testing for Primary Aldosteronism and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use Among U.S. Veterans: A Retrospective Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2021. 174(3). 289-97.
4. Spence J.D., Bogiatzi C., Kuk M., Dresser G.K., Hackam D.G. Effects of Eplerenone on Resistance to Antihypertensive Medication in Patients with Primary or Secondary Hyperaldosteronism. *J. Transl. Int. Med.* 2017. 5(2). 93-9.
5. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V. et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. 6(6). 464-75.
6. Lafferty A.R., Torpy D.J., Stowasser M. et al. A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J. Med. Genet.* 2000. 37(11). 831-5.
7. Spence J.D. Blind spots in the new International Society of Hypertension guidelines: physiologically individualized therapy for resistant hypertension based on renin/aldosterone phenotyping, and amiloride for Liddle phenotype. *J. Hypertens.* 2020. 38(11). 2338.
8. Akintunde A., Nondi J., Gogo K. et al. Physiological Phenotyping for Personalized Therapy of Uncontrolled Hypertension in Africa. *Am. J. Hypertens.* 2017. 30(9). 923-30.
9. Huang X., Li J., Liu L. et al. Interpreting stimulated plasma renin and aldosterone to select physiologically individualized therapy for resistant hypertension: importance of the class of stimulating drugs. *Hypertens. Res.* 2019. 42(12). 1971-8.
10. Spence J.D. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J. Hypertens.* 2004. 22. 2038-9.

Опубліковано на електронному ресурсі
<https://ish-world.com/ish-hypertension-news/> ■

Амліпін

таблетки №30

ІНГІБІТОР ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)
у КОМБІНАЦІЇ з блокатором кальцієвих каналів

Блокатор
кальцієвих
каналів

Амлодипін 5 мг

Лізиноприл 5 мг

Інгібітор АПФ

Хороша переносимість⁷



1-2 таблетки

Добовий
контроль
артеріального
тиску¹

2 Поєднання
компонентів –
захист
органів-
мішеней²⁻⁶

АМЛІПІН. Склад: діючі речовини: амлодипін, лізиноприл; 1 таблетка містить амлодипіну (у формі амлодипіну бেসилату) 5 мг, лізиноприлу (у формі лізиноприлу дигідрату) 5 мг; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; кальцію гідрофосфат; лактоза моногідрат; повідон; магнію стеарат; натрію крохмалогліколят (тип А). **Показання.** Есенціальна гіпертензія. **Протипоказання.** Поєзани з лізиноприлом: підвищена чутливість до лізиноприлу, до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до інших компонентів препарату; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібіторів АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; одночасне застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКО < 60 мл/хв/1,73 м²); застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69); вагітність або період планування вагітності, період годування груддю. **Поєзани з амлодипіном:** підвищена чутливість до амлодипіну, інших похідних дигідропіридину або до інших компонентів препарату; тяжка артеріальна гіпотензія; шок (у т. ч. кардіогенний шок); обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня або гіпертрофічна кардіоміопатія) або тяжкий стеноз мітрального клапана; гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Поєзани з лізиноприлом. Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту. Часто – головний біль, запаморочення. Нечасто – інфаркт міокарда, імовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику, відсуття посиленого серцебиття, захрипіння. Часто – ортостатичні порушення; нечасто – гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт), імовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику, феномен Рейно. Часто – кашель; нечасто – риніт. Часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль, диспепсія. Нечасто – висипання, свербіж. Часто – дисфункція нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність. **Поєзани з амлодипіном.** Часто – сонливість, запаморочення, головний біль. Часто – порушення зору (включаючи диплопію). Часто – посилене серцебиття; нечасто – аритмія. Часто – припливи; нечасто – артеріальна гіпотензія. Часто – диспное; нечасто – кашель, риніт. Часто – біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечника. Часто – набрякання гомілок, судми м'язів. Нечасто – порушення сечовиділення. Нечасто – імпотенція, гінекомастія. Нечасто – збільшення або зменшення маси тіла. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна. **Затверджено.** Наказ МОЗ України № 728 від 04.04.2019 р. РП № UA/13455/01/01 зі змінами. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармакологію за тел.: +38 098 909 56 22 / farmacoadzor@worldmedicine.ua

¹ Інструкція для медичного застосування препарату. ² Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet. 1994;343:1115-1122. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90232-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90232-1). ³ Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16451-9. ⁴ Donohoe JF, Laher M, Doyle GD, Cooper WD. Lisinopril in hypertension associated with renal impairment. J Cardiovasc Pharmacol 1987;9 Suppl 3:56. DOI:10.1097/00005344-19870003-00016. ⁵ Pitt B, Byington RP, Furberg C.D. et al. (2000) Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation, 102(13):1503-1510. ⁶ Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. et al. (2004) Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events inpatients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study; a randomized controlled trial. JAMA, 292(18): 2217-2226. ⁷ Arslanagic A, Zulic I, Bajraktovic A. (2005) Clinical study on safety and efficacy of the administration of amlodipine in a combination with lisinopril in hypertensive patients. Med. Arh., 59(6): 346-348. PMID: 16268059.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Tel.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Сіренко Ю.М.¹, Торбас О.О.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Оптимальна антигіпертензивна терапія в сучасних умовах

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найбільш поширеним неінфекційним захворюванням у наш час. Незважаючи на обнадійливе поліпшення показників контролю, артеріальний тиск (АТ) у світі загалом продовжує зростати (можливо, тому що люди живуть довше і не вмирають від захворювань у молодому віці). У результаті ми спостерігаємо велику кількість нових випадків АГ, особливо серед пацієнтів молодого віку. Якщо говорити про сучасний профіль пацієнтів з АГ, то це молоді особи (значно молодші, ніж у минулому десятиріччі), які приходять до кардіолога вже з додатковими факторами ризику, мають несприятливий сімейний анамнез серцево-судинних захворювань та інколи — додаткові супутні захворювання, адже стрес пов'язаний з порушенням роботи всіх органів і систем. На сьогодні, коли ми досягаємо адекватного контролю АТ за допомогою монотерапії, така тактика має право на існування. Однак якщо в пацієнта підвищений кардіоваскулярний ризик, наявні супутні захворювання або стани і при цьому залишається м'яка АГ, то такому пацієнту було б доцільніше призначити комбіновану терапію, щоб мати додаткові протекторні ефекти від кожного з компонентів. У багатьох сучасних дослідженнях було показано, що низькодозові комбінації, які можна призначати в таких випадках, мають потенціал щодо подальшої розробки. Комбінація лізиноприлу/амлодипіну зі зменшеною дозою лізиноприлу може мати місце в сучасній терапії АГ. Таку комбінацію можна призначити пацієнтам з м'якою та помірною АГ, хворим на АГ з невеликим стажем гіпертензії, уперше виявленим пацієнтам, які мають додатковий високий кардіоваскулярний ризик. На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальну фіксовану комбінацію лізиноприлу з амлодипіном у потрібній дозі 5/5 мг надає фармацевтична компанія World Medicine, торгова назва препарату — Амліпін. Він добре відомий українським фахівцям завдяки високій якості, передбачуваній клінічній ефективності та добрій переносимості, що разом визначає добру прихильність пацієнтів до такої терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; лізиноприл; амлодипін; серцево-судинний ризик

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається найбільш поширеним неінфекційним захворюванням у наш час. І якщо з інфекційними захворюваннями можна боротися, знижуючи їх ризики і негативні наслідки для здоров'я населення, як це було нещодавно з пандемією COVID-19, то у випадку із серцево-судинними захворюваннями вже протягом декількох десятиліть лікарі й науковці всього світу докладають максимум зусиль, щоб знизити захворюваність

і смертність, а також інвалідність осіб працездатного віку. Відповідно адекватний контроль артеріального тиску (АТ) і ведення пацієнта з АГ є першим кроком на цьому шляху. На сьогодні ми маємо велику кількість релевантної інформації стосовно лікування АГ, маємо у своєму арсеналі безліч нових комбінацій нових молекул, і навіть зараз продовжують з'являтися нові групи препаратів [1].

Вочевидь, що все це мало б допомогти нам остаточно подолати цю проблему, однак поширеність

АГ не стає меншою ні у світі, ні в Україні. Згідно з раніше проведеним аналізом даних Національного дослідження здоров'я та харчування США, оптимальний контроль артеріального тиску до < 120/80 мм рт.ст. може запобігти 37 % подій ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків і 56 % подій у жінок [2]. Незважаючи на обнадійливе поліпшення показників контролю, АТ загалом у світі продовжує зростати (можливо, тому що люди живуть довше і не вмирають від захворювань у молодому віці). Крім того, рівень контролю артеріального тиску залишається далеким від ідеального, оскільки лише приблизно одна третина всіх пацієнтів з АГ досягають своїх цільових показників АТ [3, 4]. Одне з онлайн-опитувань за участі 1245 осіб з АГ продемонструвало, що понад 90 % з них приймали антигіпертензивну медикаментозну терапію, однак лише понад 60 % досягали цільових рівнів АТ (< 140/90 мм рт.ст.) [5]. У багатьох куточках світу рівень контролю АТ залишається субоптимальним. Потрібно шукати нові підходи до оптимізації схем лікування і допомоги пацієнтам у досягненні цільового рівня АТ [6].

Усе це підштовхнуло європейських експертів у 2023 році переглянути рекомендації з ведення артеріальної гіпертензії [1]. І найперше, що можна зустріти в новій редакції рекомендацій, — це оновлена патофізіологічна концепція АГ як результату комбінації низки факторів: генетичних, способу життя, факторів зовнішнього середовища, а також дисбалансу між тими чинниками, що знижують рівень АТ, і тими, що його підвищують.

Профіль сучасного пацієнта — який він?

Факторам зовнішнього середовища в нових рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії приділили окрему увагу, оскільки вони чітко асоціюються з прогнозом і контролем АТ у пацієнтів з АГ, при тому що, на жаль, клімат, стан повітря і води ніде у світі не покращуються, а лише стають гіршими [1]. Стосовно України додатковий негативний вплив мають фактори, пов'язані з веденням бойових дій на території нашої країни, адже це призводить до стресу, поганого харчування і неможливості дотримуватися здорових звичок, недосипання, зміни циркадних ритмів, а також погіршує стан води, повітря і ґрунту нашої країни. У результаті зараз ми спостерігаємо велику кількість нових випадків АГ, особливо серед пацієнтів молодого віку. Якщо говорити про сучасний профіль пацієнтів з АГ, то це молоді особи (значно молодші, ніж у минулому десятиріччі), які вже приходять до кардіолога з додатковими факторами ризику, мають несприятливий сімейний анамнез серцево-судинних захворювань та інколи — додаткові супутні захворювання, адже стрес пов'язаний з порушенням роботи всіх органів і систем. І якщо раніше ми

могли лише призначити спостереження подібним пацієнтам, то нині сучасний стан справ вимагає від нас розпочинати активну терапію і ефективно контролювати АТ.

Контроль артеріального тиску

Стосовно визначення артеріальної гіпертензії теж відбулися певні зміни, зокрема, знову підвищили значення рутинного офісного вимірювання АТ. Пояснюється це тим, що це найбільш доведений показник як для діагностики АГ, так і для оцінки її ефективності [1]. Стосовно порогових значень АТ принципово нічого не змінилося: діагноз АГ встановлюється при систолічному АТ (САТ) понад 140 мм рт.ст. і діастолічному АТ (ДАТ) понад 90 мм рт.ст. Однак тепер маємо нову категорію АТ — ізольована діастолічна АГ (САТ < 140 мм рт.ст. і ДАТ \geq 90 мм рт.ст.), з медикаментозною терапією якої на практиці можуть виникнути труднощі. Стосовно цільових рівнів АТ тепер для більшості пацієнтів з АГ визначено як верхню, так і нижню межу — від 120 до 140 мм рт.ст. для САТ і від 70 до 80 мм рт.ст. для ДАТ. Визначено, що можна використовувати офісний АТ для встановлення діагнозу, однак вимірювання має проводитися на двох незалежних візитах до лікаря. У нинішніх умовах у нас у країні буде досить важко запланувати декілька візитів до лікаря, а тим більше бути впевненим, що вони відбудуться вчасно. А тому ми й надалі будемо використовувати позаофісні методи вимірювання АТ (домашнє й добуве моніторування АТ), які відповідно до нових настанов дозволено використовувати на будь-якому з етапів лікування пацієнта з АГ. Тривалий час стосовно цільового значення АТ 140/90 мм рт.ст. точилися дискусії, оскільки багато експертів намагалися продемонструвати позитивні ефекти більш низьких рівнів. Однак в останній редакції рекомендацій це значення вирішили залишити без змін. І дійсно, чи варто прагнути більш низьких цільових рівнів АТ, якщо, як було показано раніше, багато наших пацієнтів не досягають навіть такого контролю АТ. Можливо, нам варто зосередитися на поліпшенні прихильності й контролі факторів ризику, оскільки потужна терапія, призначена на початку більшості пацієнтів, асоціюється зі збільшенням кількості побічних ефектів, що, навпаки, буде погіршувати прихильність і, відповідно, контроль АТ.

Нові підходи до антигіпертензивної терапії

Саме такий погляд і було покладено в основу перегляду рекомендацій 2023 року. Європейські експерти вирішили відійти від більш жорсткого лікування артеріальної гіпертензії на початку і встановити традиційні, більш м'які рівні цільового АТ. Окрім того, було знову дозволено використовувати монотерапію для початку лікування АГ, що принципово відрізняється від рекомендацій 2018 р., у яких було чітко вказано, що ми маємо починати

лікування всіх пацієнтів з комбінованою терапією [1, 7]. В оновленні рекомендацій для пацієнтів з низьким рівнем ризику і м'якою АГ без додаткових ознак ураження органів-мішеней можна розглядати монотерапію для старту лікування.

Але що стосується пацієнтів вищого ризику, то тут підхід дещо інший. Було наведено аргумент, що лікування пацієнта з високим ризиком серцево-судинних захворювань має ґрунтуватися на оцінці загального ризику, а не на тяжкості окремих факторів ризику до лікування [8, 9]. Деякі дослідження продемонстрували, що величина зниження ризику серцево-судинних подій пов'язана зі ступенем зниження АТ [9, 10]. Проте деякі дані щодо пацієнтів із клінічно встановленою ішемічною хворобою серця або з дуже високим ризиком також вказують на те, що антигіпертензивна терапія знижує ризик інсульту й ІХС незалежно від рівня АТ до лікування [12–14].

Традиційно в кардіології 2 або 3 препарати у складі комбінованої терапії призначають пацієнтам, у яких імовірність досягнення ефективного контролю АТ за допомогою монотерапії низька, наприклад хворим із другою стадією АГ [15]. Такий підхід зазвичай пояснювали даними багатьох клінічних досліджень, у яких для досягнення сталого контролю АТ у пацієнтів з більш тяжкою гіпертензією доводилося додавати другий або третій компонент до терапії. На практиці пацієнти, у яких діагноз АГ було встановлено нещодавно, на початку захворювання мають незначно підвищений рівень АТ, відповідно, можуть отримати користь від одного антигіпертензивного препарату.

Тобто на сьогодні, якщо ми досягаємо адекватного контролю АТ за допомогою монотерапії, така тактика має право на існування. Однак якщо в пацієнта підвищений кардіоваскулярний ризик, наявні супутні захворювання або стани і при цьому залишається м'яка АГ, то якраз такому пацієнту було б доцільніше призначити комбіновану терапію, щоб мати додаткові протекторні ефекти від кожного компонента. Але при цьому слід намагатися не збільшити кількість побічних ефектів і ще й не випасти з досить вузьких рамок цільового АТ, тим більше діастолічного, для якого цільовий інтервал становить лише 10 мм рт.ст.

Як призначати комбінації?

Порівняно з монотерапією терапія кількома препаратами, або комбінована терапія, може привести до більш ефективного і швидшого зниження артеріального тиску при нижчих дозах з потенційно меншою кількістю побічних ефектів. І якщо порівнювати з вільними комбінаціями, то схеми фіксованих комбінацій мають переваги в плані більшої зручності та потенційно менших матеріальних витрат, що, у свою чергу, може привести до поліпшення прихильності та кращих показників контролю АТ. В одному з перших досліджень, у яких призначали фіксовану

терапію від початку лікування (ACCOMPLISH), було продемонстровано вражаюче зниження рівня АТ через 6 місяців [16]. Більшість наявних на даний момент фіксованих комбінацій засновані на діуретиках. До них належать комбінації «інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) плюс діуретик» або «блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) плюс діуретик». Однак зазвичай у таких комбінаціях використовують тіазидний діуретик гідрохлортіазид, застосування якого в низці клінічних ситуацій не є доцільним [17]. Саме тому на сьогодні актуальними стають комбінації блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і блокатора кальцієвих каналів (БКК), які є надзвичайно ефективними в плані тривалого контролю АТ [20]. Використовувати такі комбінації в рутинній практиці досить зручно, адже ми можемо більш вільно обирати час прийому препарату, не прив'язуючись до режиму прийому діуретика, не переживати за появу побічних діуретичних ефектів, які можуть бути некомфортними для працюючих пацієнтів, або, навпаки, обрати потрібний діуретик, зокрема тіазидоподібний, як третій компонент на додачу до фіксованої комбінації. Окрім того, призначаючи комбінації, ми не тільки отримуємо більш виражений антигіпертензивний ефект, але й можемо отримати додаткові протекторні ефекти від кожного з компонентів терапії окремо, збільшуючи протективні ефекти антигіпертензивної терапії для ще кращого контролю факторів ризику й поліпшення прогнозу.

Однак якщо ми говоримо про сучасних пацієнтів, то це, як вже йшлося раніше, здебільшого молоді особи з м'якою АГ і додатковими факторами ризику, що асоційовані зі стресом. Таким пацієнтам, імовірно, достатньо було б призначити лише один препарат, щоб ефективно контролювати рівень АТ. Проте зараз як ніколи актуально призначити фіксовані комбінації, оскільки додаткові ризики пацієнтів зростають. І в цьому плані нам допоможуть комбінації низьких доз декількох препаратів, які дають змогу більш м'яко впливати на рівень АТ і при цьому дозволяють забезпечити пацієнту додаткову органопroteкцію і сповільнити прогресування ураження органів-мішеней, впливати на додаткові фактори ризику, а також звести до мінімуму кількість побічних ефектів, що має вирішальне значення для тривалого лікування переважно безсимптомного стану, такого як хронічна АГ. Раніше було продемонстровано, що комбінації низьких доз препаратів різних класів із взаємодоповнюючою дією можуть забезпечити найкраще поєднання меншої кількості побічних ефектів і покращеної переносимості зі значним зниженням АТ, особливо в пацієнтів з високим ризиком. Цьому підходу може допомогти мультидисциплінарне втручання в спосіб життя, направлене на корекцію факторів ризику.

Минулого року закінчилося нове дослідження QUARTET USA, результати якого продемонструва-

ли, що стратегія лікування ультранизькими дозами чотирьох препаратів, які знижують АТ, не призвела до статистично більшого зниження АТ порівняно зі стандартною дозою монотерапії БРА для пацієнтів з легкою і помірною гіпертензією [19]. Побічні ефекти були більш поширеними в групі втручання, хоча частота припинення лікування була вищою в контрольній групі. Отримані в дослідженні дані узгоджуються з міжнародним дослідженням QUARTET і свідчать про потенційну користь використання низьких доз антигіпертензивних комбінацій для пацієнтів з АГ. На жаль, на швидкість набору пацієнтів у дослідження вплинула ситуація з COVID-19, тому дослідникам не вдалося досягти цільової кількості учасників, а обмеження розміру вибірки зумовило низьку статистичну потужність. Однак ми можемо констатувати той факт, що продовжують надходити дані стосовно того, що низькодозові комбінації мають потенціал щодо подальшої розробки.

Тому в цій статті ми хотіли обговорити одну з таких комбінацій добре відомих препаратів, яка, призначена у більш низьких дозах, набуває актуальності в сучасних умовах.

Низькодозова комбінація лізиноприлу з амлодипіном

Лізиноприл, який зазвичай призначається в дозі від 10 до 20 мг на добу, при максимальній добовій дозі до 80 мг на добу часто ефективно знижує рівень АТ і покращує параметри функції нирок у пацієнтів з АГ, а також із супутніми ЦД, діабетичною або недіабетичною нефропатією і, що більш важливо, ранньою нирковою недостатністю. За даними літератури, ренопротекторний ефект лізиноприлу не залежить від його антигіпертензивної ефективності, оскільки в багатьох дослідженнях було встановлено, що саме лізиноприл знижував рівень екскреції альбуміну більше, ніж БКК або β -блокатори, незважаючи на аналогічне зниження рівня АТ [20].

Крім того, дворічне дослідження EUCLID показує, що лікування лізиноприлом значно знижує екскрецію альбуміну в нормотензивних пацієнтів з мікроальбумінурією та ЦД і меншою, незначною мірою — в пацієнтів з нормаальбумінурією [21]. Рівень екскреції альбуміну в пацієнтів, які приймали лізиноприл, загалом знизився на 18,8 % порівняно з плацебо, але препарат був найефективнішим за наявності мікроальбумінурії (–49,7 %).

Достовірне зниження на приблизно 40–60 % рівня екскреції альбуміну і на 40–50 % — фракційного кліренсу альбуміну спостерігалось в пацієнтів з нормальним тиском або АГ і ЦД і ранньою або явною нефропатією, які приймали лізиноприл, зазвичай у дозі 10–20 мг на добу. Переваги були досягнуті в некурців і меншою мірою — у курців. Вплив лізиноприлу на інші параметри, такі як швидкість клубочкової фільтрації, нирковий плазматичний потік і фракція фільтрації, змінювався залежно від початкових характеристик пацієнта.

Поліморфізм (інсерції/делеції гена АПФ I/D) може впливати на ефект терапії іАПФ. Як показало дослідження EUCLID, пацієнти із ЦД і генотипом I/I мають найбільшу користь від препарату, а пацієнти з генотипом D/D — найменшу. А це означає, що вибір дози в кожного окремого пацієнта індивідуальний, обирати дозу слід відповідно до відповіді на лікування, і за певних умов цю дозу також можна зменшувати.

Що стосується інших мікросудинних ускладнень, то результати EUCLID продемонстрували затримку прогресування ретинопатії під час терапії лізиноприлом у нормотензивних пацієнтів із ЦД і переважно непроліферативними захворюваннями. Ретинопатія прогресувала у 12 % осіб, які приймали лізиноприл, порівняно з 26 % пацієнтів у групі плацебо, що дало відносне зниження ризику на 0,41. Також було виявлено певні дані стосовно того, що препарат може покращити неврологічну функцію.

Лізиноприл також знижував рівень смертності хворих на ЦД. Post hoc аналіз результатів дослідження GISSI-3 продемонстрував, що ранній початок терапії лізиноприлом у дозі 5–10 мг/добу покращує виживання пацієнтів із ЦД і гострим інфарктом міокарда (ІМ) [22]. Шеститижнева смертність була нижче на 44,1 і 24,5 % у пацієнтів з інсулінозалежним ЦД (n = 254) та інсулінонезалежним ЦД (n = 1130) відповідно, які приймали лізиноприл, порівняно з групою без лізиноприлу. Маса лівого шлуночка також була нижчою в пацієнтів з АГ та інсулінонезалежним ЦД з нефропатією або без неї, які приймали терапію лізиноприлом протягом 1 року.

Лізиноприл можна навіть назвати препаратом вибору для пацієнтів із ЦД або порушенням толерантності до вуглеводів. У попередніх дослідженнях було показано, що лізиноприл, призначений у дозі 20 мг на строк до 3 місяців, також не впливав на рівень глюкози в плазмі крові та рівень інсуліну в пацієнтів з підвищеним або нормальним індексом маси тіла. Однак препарат знижував рівень інсуліну в плазмі крові у пацієнтів з ожирінням, ІХС та пограничною АГ.

Лізиноприл має позитивний вплив на структуру і функцію серця не лише в пацієнтів із ЦД. Так, у дослідженні ATLAS було продемонстровано, що лізиноприл, до якого додавали діуретик і/або дигоксин, покращував симптоми в пацієнтів із застійною серцевою недостатністю (СН) [23]. Дослідження ATLAS продемонструвало, що високі дози лізиноприлу значно знижують ризик комбінованої кінцевої точки захворюваності й смертності порівняно з низькими дозами препарату. Важливо, що не спостерігалось клінічно значущого зниження переносимості препарату при застосуванні високих доз. Для лікування застійної серцевої недостатності лізиноприл принаймні такий же ефективний і добре переноситься, як і інші представники класу іАПФ. Саме тому лізиноприл, зокрема, наявний у рекомендаціях для лікування СН зі зниженою фракцією

викиду лівого шлуночка, до яких було включено далеко не всі іАПФ.

У цілому лізиноприл має дуже добрий профіль переносимості. Під час терапії лізиноприлом дуже рідко розвиваються артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок. Так, у дослідженні GISSI-3 було показано, що в пацієнтів із ЦД, які приймали лізиноприл, гіпотензія та ниркова дисфункція спостерігалися частіше, ніж у групах, які не отримували препарат, наявність ЦД як такого не підвищує ризик цих захворювань [22]. Не варто забувати, що поява ортостатичної гіпотензії, особливо в пацієнтів похилого віку, взагалі притаманна групі іАПФ, тому в умовах реальної клінічної практики ми повинні вміти її правильно визначати і запобігати її появі або її негативним наслідкам.

Що ж стосується гіперкаліємії, яка виникала в 11 % пацієнтів із ЦД в одному дослідженні, але не була задокументована в інших дослідженнях, то лізиноприл не мав шкідливого впливу на рівні електролітів, ліпідів, плазмового альбуміну, сечової кислоти чи креатиніну. Кількість випадків гіпоглікемії була подібною при прийомі лізиноприлу й плацебо (13 проти 12) у пацієнтів із ЦД у дослідженні EUCLID [21].

Окрім того, деякі іАПФ можуть спровокувати напад гострого панкреатиту. Такі ефекти були відзначені в каптоприлу, еналаприлу й лізиноприлу, рідше — раміприлу й периндоприлу. Такий ефект почали відзначати ще на початку 2000-х, однак останніми роками про нього згадують усе частіше. Натепер ці дані існують лише у вигляді окремих повідомлень про появу небажаного наслідку, і жодне велике дослідження не підтвердило своїми результатами ці спостереження, однак ми все одно повинні мати певну настороженість із приводу цього. Для лізиноприлу існують повідомлення стосовно доз 10, 20 і 40 мг. Тому, лікуючи пацієнтів з ризиком панкреатиту, ми можемо обрати нижчу і більш безпечну дозу.

На сьогодні все частіше почали використовувати більш низькі антигіпертензивні дози не тільки лізиноприлу, але й інших іАПФ.

Однак існують також результати досліджень, у яких порівнювали БРА з представником групи БКК амлодипіном, і вони продемонстрували, що амлодипін забезпечував більший захист від інсульту й інфаркту міокарда, ніж БРА. Крім того, згідно з результатами попередніх метааналізів, блокада кальцієвих каналів амлодипіном також запобігала більшій кількості інсультів, ніж прийом іАПФ та інших препаратів (діуретики і β -блокатори).

Ефективність амлодипіну була продемонстрована в багатьох клінічних дослідженнях, що зробило з нього ідеальну основу для сучасної комбінованої терапії [24]. Свого часу дослідження ASCOT-BPLA було завершено достроково, коли було виявлено, що в групі комбінованої терапії на основі амлодипіну частота первинної кінцевої точки (нефаталь-

ний ІМ і безсимптомний ІМ) виявилася достовірно нижчою, ніж у групі комбінації на основі атенололу [18]. У дослідженні CAMELOT порівнювали терапію амлодипіном проти еналаприлу. Було продемонстровано, що такі події, як серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, зупинка серця з реанімацією, коронарна реваскуляризація, госпіталізація через стенокардію, госпіталізація через застійну СН, фатальний або нефатальний інсульт або транзиторна ішемічна атака і нещодавно виявлене ураження периферичних судин, виникли у 23,1 % пацієнтів, які приймали плацебо, і 16,6 % пацієнтів, які приймали амлодипін, а отже, перевага амлодипіну була очевидною [25].

У дослідженні PREVENT було показано, що застосування амлодипіну асоціювалося з меншою кількістю випадків нестабільної стенокардії та коронарної реваскуляризації, а тому на сьогодні амлодипін найчастіше використовується для подвійної антиангінальної терапії [26]. У пацієнтів з АГ, які перенесли принаймні одну серцево-судинну подію, у дослідженні ALLHAT порівнювали ефективність терапії хлорталідомом, амлодипіном або лізиноприлом [27]. І якщо стосовно первинної кінцевої точки (комбінація летальної ІХС або нефатального ІМ) між групами не відзначалося достовірної різниці, то щодо вторинної кінцевої точки (комбінована частота серйозних серцево-судинних подій, коронарної реваскуляризації або госпіталізації з приводу стенокардії, прогресування атеросклерозу за даними УЗД) різниці в частоті цих подій, окрім частоти СН, не відзначалося між групами хлорталідону та амлодипіну. У той же час у групі лізиноприлу частота цих подій була дещо більшою.

Коментуючи результати дослідження ALLHAT, відомі експерти Франц Месерлі та Ян Стесен запитують себе, чи справді амлодипін краще, ніж лізиноприл [28]. Та на сьогодні нам не потрібно обирати. Ми можемо стартово призначити амлодипін разом з низькою дозою лізиноприлу і мати чудові позитивні ефекти від обох класів антигіпертензивної терапії при доброму профілі переносимості з низькою частотою побічних ефектів. Тоді навіщо ж обирати?

Обговорення: кому підійде комбінація лізиноприлу/амлодипіну?

З усього вищенаведеного можна дійти висновку, що комбінація лізиноприлу/амлодипіну зі зменшеною дозою лізиноприлу може мати місце в сучасній терапії АГ. Таку комбінацію можна призначити пацієнтам з м'якою та помірною АГ, хворим на АГ з невеликим стажем гіпертензії, уперше виявленим пацієнтам, які мають додатковий високий кардіоваскулярний ризик. Таку комбінацію найкраще призначити пацієнтам із ЦД або порушенням толерантності до вуглеводів, особливо якщо вони вже мають ІХС або певні серцево-судинні події в анамнезі. Окрім того, комбінація лізиноприлу/амлодипіну буде ефективною в пацієнтів з помірним

порушенням функції нирок або з високим ризиком хронічної хвороби нирок, особливо в пацієнтів із ЦД. Також таку комбінацію можна призначати пацієнтам з підвищеним ризиком розвитку застійної СН. Низька доза лізиноприлу в комбінації робить її безпечною для тендітних пацієнтів, хворих старшого віку або пацієнтів з високим ризиком розвитку панкреатиту.

У нашому відділенні ми протягом багатьох років використовуємо терапію комбінацією лізиноприлу з амлодипіном і отримуємо чудові результати від лікування. На вітчизняному фармацевтичному ринку фіксовану комбінацію лізиноприлу з амлодипіном у потрібній дозі 5/5 мг надає фармацевтична компанія World Medicine, торгова назва препарату — Амліпін. Він добре відомий українським фахівцям завдяки високій якості, передбачуваній клінічній ефективності та добрій переносимості, що разом визначає добру прихильність пацієнтів до такої терапії.

Висновки

З усього вищенаведеного можна зробити висновки, що комбінація лізиноприлу/амлодипіну є ефективною та безпечною для використання її як сучасної антигіпертензивної терапії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2023. 41(12). 1874-2071.
- Wong N.D., Thakral G., Franklin S.S. et al. Preventing heart disease by controlling hypertension: impact of hypertension subtype, stage, age, and sex. *Am. Heart J.* 2003. 145. 888-895.
- Cheung B.M.Y., Ong K.L., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2006. 8. 93-98.
- Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension.* 2007. 49. 69-75.
- Moser M., Franklin S.S. Hypertension management: results of a new national survey for the hypertension education foundation: Harris interactive. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2007. 9. 316-323.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004. 43. 10-17.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur. Heart J.* 2019 Feb 1. 40(5). 475]. *Eur. Heart J.* 2018. 39(33). 3021-3104.
- Law M.R., Wald N.J. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ.* 2002. 324. 1570-1576.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). *Eur. Heart J.* 2007. 28. 1462-1536.
- Staessen J.A., Li Y., Thijs L. et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003–2004 secondary prevention trials. *Hypertens. Res.* 2005. 28. 385-407.
- Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet.* 2004. 363. 2049-2051.
- Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003. 326. 1427-1434.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2000. 342. 145-153.
- Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.; for CAMELOT Investigators. Effects of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004. 292. 2217-2226.
- Bakris G.L. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type I receptor blocker. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2008. 10(1 Suppl. 1). 27-32.
- Jamerson K., Bakris G.L., Dahlöf B. et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press.* 2007. 16. 80-86.
- Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003. 42. 1206-1252.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; for ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005. 366. 895-906.
- Baldrige A.S., Huffman M.D., Lazar D. et al. Efficacy and safety of a quadruple ultra-low-dose treatment for hypertension (QUARTET USA): Rationale and design for a randomized controlled trial. *Am. Heart J.* 2022. 254. 183-193.
- Goa K.L., Haria M., Wilde M.I. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus. *Drugs.* 1997. 53(6). 1081-1105.
- Tripathi K. EUCLID study. *Lancet.* 1997. 350(9084). 1102-1103.
- GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994. 343(8906). 1115-1122.
- Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999. 100(23). 2312-2318.

24. de Portu S., Mantovani L.G. Amlodipine: a pharmaco-economic review. *J. Med. Econ.* 2009. 12(1). 60-68.

25. Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R. et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. *Am. Heart J.* 2006. 152(6). 1059-1063.

26. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al.; PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation.* 2000. 102. 1503-10.

27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major out-

comes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published correction appears in *JAMA* 2003 Jan 8. 289(2). 178] [published correction appears in *JAMA*. 2004 May 12. 291(18). 2196]. *JAMA.* 2002. 288(23). 2981-2997.

28. Messerli F.H., Staessen J.A. Amlodipine better than lisinopril? How one randomized clinical trial ended fallacies from observational studies [published correction appears in *Hypertension*. 2006 Oct. 48(4). e24]. *Hypertension.* 2006. 48(3). 359-361. doi: 10.1161/01.HYP.0000238045.76905.94.

Отримано/Received 15.12.2023

Рецензовано/Revised 29.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2024 ■

Information about authors

Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Olena Torbas, PhD, Research Fellow of Secondary and Pulmonary Hypertension Department, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olenatorbas@gmail.com

Conflicts of interests. Not declared.

Yu.M. Sirenko¹, O.O. Torbas²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regeneration Medicine" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Optimal antihypertensive therapy in modern conditions

Abstract. Hypertension remains the most common non-communicable disease nowadays. Despite encouraging improvements in blood pressure control, it continues to rise worldwide (perhaps because people are living longer and not dying from the disease at an early age). As a result, we are now seeing a large number of new cases of hypertension, especially among younger patients. If we talk about the modern profile of a patient with hypertension, we can say that it is a young person (much younger patients compared to the last decade) who already come to the cardiologist with additional risk factors, have an unfavorable family history of cardiovascular diseases, and sometimes additional co-morbidities, because stress is associated with a malfunction of all organs and systems. That is, today, when we achieve adequate control of blood pressure with the help of monotherapy, such a tactic can exist. However, if a patient has an increased cardiovascular risk, existing concomitant diseases or conditions, and at the same time mild hypertension persists, then it would be more appropriate to prescribe combined

therapy to have additional protective effects from each of the components. Many recent studies have shown that low-dose combinations, which can be prescribed in such cases, have the potential for further development. A combination of lisinopril/amlodipine with a reduced dose of lisinopril may have a place in the modern therapy of hypertension. Such a combination can be prescribed to patients with mild and moderate hypertension, to those with a short history of hypertension, newly diagnosed patients who have additional cardiovascular risk factors. On the domestic pharmaceutical market, a fixed combination of lisinopril and amlodipine in the required dose of 5/5 mg is provided by the pharmaceutical company World Medicine, the trade name of the drug is Amlipin. It is well known to Ukrainian specialists due to its high quality, predictable clinical effectiveness, and good tolerability, which together determine the good adherence of patients.

Keywords: hypertension; lisinopril; amlodipine; cardiovascular risk

Систолічний артеріальний тиск від 130 до 139: прогноз відповідно до ризику

Довідкова інформація. Рекомендації радять медикаментозне лікування систолічного артеріального тиску (САТ) від 130 до 139 мм рт.ст. як вторинну профілактику. Однак зберігається невизначеність щодо первинної профілактики в пацієнтів з низьким серцево-судинним ризиком (ССР).

Методи. Когортне дослідження репрезентує загальну популяцію Альбасете (Південно-Східна Іспанія). Було обстежено 1029 учасників із некоригованим артеріальним тиском (АТ), які не мали серцево-судинних захворювань і спостерігалися протягом 1992–2019 рр. За допомогою регресії Коха було змодельовано зв'язок САТ із серцево-судинною захворюваністю та смертністю («результат 1») і серцево-судинною захворюваністю та смертністю від усіх причин («результат 2»).

Результати. Середній вік учасників становив 44,8 року (53,8 % — жінки; 77,1 % — при низькому ССР); 20,3 % мали САТ від 120 до 129; 13,0 % — від 130 до 139 при низькому ССР і 3,4 % — при високому ССР; і 27,4 % — ≥ 140 мм рт.ст. Після середнього періоду спостереження протягом 25,7 року було зареєстровано 218 випадків «результату 1» і 302 випадки «результату 2». Некориговані співвідношення ризиків (HR — hazard ratio) «результату 1» для цих зростаючих категорій САТ (порівняно з < 120) становили 2,72; 2,27; 11,54 і 7,52 відповідно; і 2,69; 2,32; 10,55 і 7,34 для «результату 2» (у всіх випадках $p < 0,01$). Після врахування інших факторів ризику співвідношення ризиків (з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %) становило 1,49 (0,91–2,44), 1,65 (0,94–2,91, $P = 0,08$), 1,36 (0,72–2,57) і 1,82 (1,15–2,88) для «результату 1» відповідно і 1,39 (0,91–2,11), 1,69 (1,05–2,73), 1,09 (0,63–1,88) і 1,64 (1,11–2,41)

для «результату 2». Порівняно із САТ від 130 до 139 при низькому ССР співвідношення ризиків для САТ від 130 до 139 при високому ССР становило 4,85 для «результату 1» ($p < 0,001$) і 4,43 для «результату 2» ($p < 0,001$).

Висновки. У цій популяції первинної профілактики порівняно молодого і середнього віку САТ від 130 до 139 мм рт.ст. без призначеної терапії при низькому ССР мав довгострокову прогностичну цінність і як показник мав можливість отримати користь від більш суворого контролю цільових показників САТ. Пацієнти з високим ССР мали несуттєво вищий ризик (обмежений розмір вибірки), але в 4 рази більший ризик порівняно з пацієнтами з низьким ССР. Загалом результати засвідчують важливість стратифікації ризиків, що виправдовує прийняття рішень на основі ризику.

Джерело: Divison-Garrote J.A., Carbayo-Herencia J.A., Simarro-Rueda M., Molina-Escribano F., Escobar-Cervantes C., Artigao-Rodenas L.M., Gil-Guillén V., Banegas J.R. Prognosis of Systolic Pressure 130 to 139 According to Risk. A Prospective Cohort Study Between 1992 and 2019. Hypertension. 2023 Sep 11. doi: 10.1161/HYPERTENSION.123.21732.

Ефективність аспірину не залежить від кишковорозчинного покриття

Актуальність. Клініцисти рекомендують аспірин, вкритий кишковорозчинною оболонкою, для зменшення шлунково-кишкових кровотеч як частину вторинної профілактики ішемічної хвороби серця, хоча результати досліджень засвідчують, що пригнічення тромбоцитів зменшується при застосуванні форм аспірину, вкритих кишковорозчинною оболонкою, порівняно з некритими.

Мета: оцінити, чи пов'язані наслідки прийому аспірину з кишковорозчинною оболонкою та без неї з ефективністю чи безпекою.

Дизайн дослідження, оформлення й учасники. Дана робота є вторинним *post hoc* аналізом [тобто аналізом за вже готовими, розкритими даними. — *Прим. пер.*] дослідження ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness) [Дозування аспірину: пацієнтоцентричне дослідження з оцінкою переваг і довгострокової ефективності. — *Прим. пер.*], прагматичного дослідження, у якому взяли участь 15 076 пацієнтів з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями — їх дані знаходяться в Національній пацієнтоцентричній мережі клінічних досліджень [National Patient-Centered Clinical Research Network, США. — *Прим. пер.*]. Пацієнти були зареєстровані з 19 квітня 2016 року по 30 червня 2020 року і випадковим чином розподілені на прийом високих (325 мг) і низьких (81 мг) доз аспірину щодня. У цьому аналізі оцінювали ефективність і безпеку аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою, порівняно з аспірином без неї, серед тих учасників, які повідомили про прийом даного препарату на початковому етапі. Дані аналізувалися з 11 листопада 2019 року по 3 липня 2023 року.

Критерій групування. Дані учасників вищезгаданого дослідження ADAPTABLE були перегруповані відповідно до форми аспірину, про прийом якої вони повідомляли на початку дослідження, із середнім періодом спостереження (у дужках вказано міжквартильний діапазон, МКД) 26,2 (19,8–35,4) міс.

Основні результати та виміри. Первинною кінцевою точкою ефективності була кумулятивна первинна захворюваність [інцидентність. — *Прим. пер.*] на комбінацію інфаркту міокарда, інсульту або смерті з будь-якої причини, а первинною кінцевою точкою безпеки були сильні кровотечі (госпіталізація з приводу кровотечі з використанням препарату крові або внутрішньочерепний крововилив). Кумулятивну первинну захворюваність під час медіанного спостереження для первинної ефективності й первинної кінцевої точки безпеки порівнювали між учасниками, які приймали аспірин з кишковорозчинною оболонкою або без неї, за допомогою нескоригованих і багатоваріантних моделей пропорційних ризиків

Кокса. Аналіз популяції проводився згідно з принципом *intention-to-treat* [тобто з урахуванням учасників, що потрапили під первинну рандомізацію — прийом аспірину у тій чи іншій формі, а не за кінцевим результатом участі в дослідженні. — *Прим. пер.*].

Результати. Основна форма аспірину, яка використовувалася в дослідженні ADAPTABLE, приймалась 10 678 учасниками (середній вік (МКД) 68,0 [61,3–73,7] року; 7285 чоловіків (68,2 %)), з яких 7366 (69,0 %) приймали аспірин із кишковорозчинною оболонкою і 3312 (31,0 %) приймали аспірин без оболонки. Немає істотної різниці в результатах ефективності (кориговане співвідношення ризиків (КСР) 0,94; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80–1,09; $P = 0,40$) або безпеки (КСР 0,82; 95% ДІ 0,49–1,37; $P = 0,46$) між когортами аспірину з кишковорозчинною оболонкою та без такої. Для аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою, і аспірину без оболонки доза не мала зв'язку з ефективністю (КСР аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою, — 1,13; 95% ДІ 0,88–1,45; і КСР аспірину без оболонки — 0,99; 95% ДІ 0,83–1,18; взаємодія $P = 0,41$) або безпекою (КСР аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою, — 2,37; 95% ДІ 1,02–5,50; і КСР аспірину без оболонки — 0,89; 95% ДІ 0,49–1,64; P взаємодії = 0,07).

Висновки та актуальність. У цьому вторинному *post hoc* аналізі рандомізованого клінічного дослідження ADAPTABLE прийом аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою, не був пов'язаний зі значно вищим ризиком інфаркту міокарда, інсульту чи смерті або з меншим ризиком кровотечі порівняно з прийомом аспірину без оболонки незалежно від дози, хоча не можна виключати зменшення кровотечі при застосуванні аспірину, вкритого кишковорозчинною оболонкою. Необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити, чи форми аспірину, вкриті кишковорозчинною оболонкою, або новіші форми покращать результати в цій популяції.

Джерело: Sleem A., Effron M.B., Stebbins A. et al. Effectiveness and Safety of Enteric-Coated vs Uncoated Aspirin in Patients With Cardiovascular Disease: A Secondary Analysis of the ADAPTABLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Oct 4. e233364. doi: 10.1001/jamacardio.2023.3364. Epub ahead of print.

Гемодинамічні детермінанти підвищеного артеріального тиску та гіпертензії в населення Великої Британії середнього і старшого віку

Довідкова інформація. Вважається, що підвищений системний судинний опір, а в літніх людей — знижена розтяжність аорти є гемодинамічними детермінантами первинної гіпертензії. Однак також велике значення може мати серцевий викид. Ми досліджували гемодинаміку підвищеного артеріального тиску (АТ) і гіпертензії в представників популяції Великої Британії середнього та старшого віку, які брали участь у візуалізаційних дослідженнях UK Biobank.

Методи. Серцевий викид, системний судинний опір і розтяжність аорти вимірювали за допомогою магнітно-резонансної томографії серця у 31 112 (розтяжність аорти — у 21 178) учасників (46,3 % чоловіків, середній вік \pm стандартизоване відхилення — 63 ± 7 років). Будову тіла, включно з об'ємом вісцеральної жирової тканини та об'ємом підшкірної жирової тканини черевної порожнини, вимірювали в 19 645 учасників.

Результати. Учасники з вищим АТ мали вищий серцевий викид (більше на $17,9 \pm 26,6$ % у пацієнтів з гіпертонічною хворобою порівняно з тими, хто мав оптимальний АТ) і вищий системний судинний опір (вищий на $11,4 \pm 27,9$ % у гіпертоніків порівняно з тими, хто мав оптимальний АТ). Ці відмінності мало змінилися після коригування на розмір тіла й ожиріння. Внесок серцевого викиду щодо системного судинного опору був більш вираженим у молодих, ніж у старших суб'єктів. Розтяжність аорти зменшувалася з віком і була нижчою в учасників з вищим АТ порівняно з тими, хто мав нижчий АТ, проте з більшою різницею в молодших осіб на відміну від старших.

Висновки. Серед населення Великої Британії середнього і старшого віку серцевий викид відіграє важливу роль у підвищенні середнього АТ, особливо в молодших пацієнтів порівняно зі старшими. Знижена розтяжність аорти сприяє підвищенню пульсового тиску й систолічного АТ в будь-якому віці.

Джерело: Li Y., Chan E., Puyol-Antón E., Ruij-sink B., Cecelja M., King A.P., Razavi R., Chowienczyk P. Hemodynamic Determinants of Elevated Blood Pressure and Hypertension in the Middle to Older-Age UK Population: A UK Biobank Imaging Study. *Hypertension*. 2023 Sep 7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20969.

Дотримання прийому антигіпертензивних і гіполіпідемічних препаратів у молодих дорослих з діабетом 2-го типу з початком симптомів у молодому віці

Актуальність. Діабет 2-го типу з початком симптомів у молодому віці [Youth-Onset Type 2 Diabetes. — *Прим. пер.*] пов'язаний з раннім розвитком хронічних ускладнень. Лікування підвищеного артеріального тиску (АТ), нефропатії та дисліпідемії має вирішальне значення для зниження захворюваності. Потрібні дані про прихильність до прийому ліпідознижувальних препаратів у молодих дорослих з діабетом з початком симптомів у молодому віці.

Мета: оцінити прихильність і фактори, пов'язані з дотриманням антигіпертензивної і ліпідознижувальної терапії в молодих людей із цукровим діабетом 2-го типу з початком симптомів у молодому віці й діагнозами гіпертензії, нефропатії або дисліпідемії.

Дизайн дослідження, оформлення та учасники. У цьому когортному дослідженні вимірювалася прихильність до прийому ліків за допомогою неоголошених підрахунків таблеток кожні 3 місяці у 2 моменти часу з інтервалом в 1 рік під час дослідження iCount, проведеного протягом останніх років (2017–2019), обсерваційної фази дослідження TODAY [Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth; Опції лікування для цукрового діабету 2-го типу в підлітків і молодих дорослих. — *Прим. пер.*]. Були досліджені психосоціальні фактори, пов'язані з дотриманням медикаментозного лікування. Серед учасників були люди із цукровим діабетом 2-го типу в молодому віці з гіпертензією, нефропатією або дисліпідемією, які отримували

вали терапію діабету у своїх спільнотах. Дані аналізувалися з вересня 2022 року по вересень 2023 року.

Основні результати та вимірювання. Основним результатом вважалось підтримання АТ і прийом ліпідознижувальних препаратів, при цьому низька прихильність визначалась як використання менше за 80 % таблеток, а висока — щонайменше 80 % таблеток. Психосоціальні фактори вимірювалися за допомогою опитувальника Beliefs about Medicines Questionnaire та Anketе Material Needs Insecurities Survey.

Результати. З 381 учасника iCount до аналізу було включено 243 учасники (середній [СВ — стандартизоване відхилення] вік 26,12 [2,51] року; 159 (65,43 %) жінок) з гіпертензією, нефропатією або дисліпідемією. Серед 196 учасників з гіпертензією або нефропатією 157 (80,1 %) мали низьку прихильність. Учасники з низькою прихильністю порівняно з тими, які мали високу прихильність, були молодшими (середній [СВ] вік 25,99 [2,41] проти 27,26 [2,41] року; $P = 0,005$), мали вищий глікований гемоглобін HbA1c (середнє [СВ] 10,33 % [2,66 відсоткового пункту] проти 8,85 % [2,39 відсоткового пункту]; $P = 0,001$), коротшу тривалість діабету (середнє значення [СВ] 12,32 [1,49] проти 12,90 [1,46] року; $P = 0,03$) і менший рівень освіти (наприклад, 17 учасників (10,83 %) проти 0 учасників без диплома про середню освіту; $P = 0,004$). Зі 146 учасників з дисліпідемією 137 (93,8 %) мали низьку прихильність і лише 9 учасників (6,2 %) мали високу прихильність. Зі 103 учасників з низькою прихильністю до гіпоглікемічних препаратів і прийомом пероральних гіпоглікемічних засобів 83 (80,58 %) мали низьку прихильність до пероральних гіпоглікемічних засобів. Переконання в тому, що ліки необхідні, було вищим для учасників з високим рівнем прихильності до прийому препаратів для зниження АТ, ніж у тих, хто мав низьку прихильність у нескоригованих аналізах (середній [СВ] показник необхідності 16,87 [6,78] проти 13,89 [9,15]; $P = 0,03$). У скоригованому багатофакторному аналізі учасників з гіпертензією або нефропатією принаймні 1 незадоволена соціальна потреба (співвідношення шансів (OR) 0,20; 95% ДІ 0,05–0,65; $P = 0,04$) і проблеми з ліками (OR 0,63; 95% ДІ 0,40–0,96; $P = 0,01$) були пов'язані з гіршим дотриманням режиму лікування протягом 1 року спостереження. Дистрес діабету, самоефективність, симптоми депресії та тривоги, а також

підтримка самоконтролю не були пов'язані з 1-річним дотриманням курсу лікування.

Висновки та релевантність. Подані результати свідчать про те, що прихильність до АТ і ліпідознижувальних препаратів була дуже низькою в цій когорті. Щоб покращити прихильність до лікування й запобігти раннім судинним подіям, необхідні підходи, які виявляють та усувають проблеми з прийомом ліків і незадоволені соціальні потреби.

Джерело: Weinstock R.S., Trief P.M., Burke V.K. et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication Adherence in Young Adults With Youth-Onset Type 2 Diabetes. JAMA Netw. Open. 2023. 6(10). e2336964. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.36964.

Вживання алкоголю й ефект антигіпертензивної терапії в пацієнтів чоловічої статі з артеріальною гіпертензією

Довідкова інформація. Вживання алкоголю є доведеним фактором ризику гіпертензії. У цьому аналізі ми досліджували використання антигіпертензивних препаратів і контроль артеріального тиску (АТ) у чоловіків, які п'ють і не п'ють алкоголь і мають гіпертензію (систоличний/діастолічний АТ 160–199/100–119 мм рт.ст.).

Методи. Учасниками дослідження були пацієнти, які взяли участь у 12-тижневому терапевтичному дослідженні й отримували комбінацію ірбесартану/гідрохлоротіазиду 150/12,5 мг один раз на день з можливим підвищенням до 300/12,5 мг/день і 300/25 мг/день на 4 і 8 тижнів спостереження відповідно для контролю АТ < 140/90 мм рт.ст. або < 130/80 мм рт.ст. у пацієнтів із цукровим діабетом. За споживанням алкоголю пацієнтів було класифіковано на тих, хто не вживає, і тих, хто вживає алкоголь.

Результати. 68 пацієнтів, які вживали алкоголь, і 168 тих, хто не вживав алкоголь, мали подібний систолічний/діастолічний АТ на початковому етапі ($160,8 \pm 12,1/99,8 \pm 8,6$ мм рт.ст. проти $161,8 \pm 11,0/99,2 \pm 8,6$ мм рт.ст., $P \geq 0,55$) та інші характеристики, за винятком поточного паління (80,9 % порівняно з

47,6 %, $P < 0,0001$). У пацієнтів, які завершили 12-тижневе спостереження ($n = 215$), використання вищих доз антигіпертензивних препаратів було подібним через 4 тижні спостереження в тих, хто п'є, і тих, хто не п'є (10,6 % проти 12,4 %, $P = 0,70$), але зросло до значно більшої частки у тих, хто п'є, ніж у тих, хто не п'є, через 12 тижнів спостереження (54,7 % проти 36,6 %, $P = 0,01$). Контрольна частота гіпертензії, як правило, була нижчою в тих, хто вживає алкоголь, порівняно з тими, хто не вживає алкоголь, через 4 тижні спостереження (45,6 % проти 58,9 %, $P = 0,06$), але ставала подібною через 12 тижнів спостереження (51,5 % проти 54,8 %, $P = 0,65$).

Висновок. Людям, які вживають алкоголь, порівняно з тими, хто його не вживає, потрібна була більш висока доза антигіпертензивного лікування, щоб досягти аналогічного контролю артеріального тиску.

Джерело: Xiao-Fei Ye, Wen-Yuan-Yue Wang, Xin-Yu Wang, Qi-Fang Huang, Yan Li, Ji-Guang Wang. Alcohol consumption and antihypertensive treatment effect in male patients with hypertension. American Journal of Hypertension. 2023. hpad091. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpad091>.

Лікування та контроль артеріальної гіпертензії серед дорослих із хронічною хворобою нирок, 2011–2019 рр.

Довідкова інформація. Артеріальна гіпертензія часто супроводжує хронічну хворобу нирок (ХНН) як причина і як наслідок. Ми досліджували сучасні тенденції лікування і контролю артеріальної гіпертензії на національній вибірці дорослих із ХНН.

Методи. Ми оцінили 5 % кроссекційних зразків дорослих із ХНН між 2011 і 2019 роками в Управлінні охорони здоров'я ветеранів. Ми визначили ХНН як тривале розрахункове значення швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв на $1,73$ м² або відношення альбуміну до креатиніну в сечі ≥ 30 мг/г. За основні результати було прийнято контроль артеріального тиску (АТ), визначений як систолічний АТ < 140 мм рт.ст. і діастолічний АТ < 90 мм рт.ст. на основі середнього місячного вимірювання АТ, а також призначення антигіпертензивних препаратів.

Результати. Річні вибірки становили від $n = 22\,110$ до $n = 33\,039$ осіб із середнім віком 72 роки, 96 % з яких були чоловіками. Між 2011 і 2014 роками частка дорослих із контрольованим АТ з поправкою на вік знизилася з 78,0 до 72,2 % (значення P для лінійного тренду $< 0,001$), досягла найнижчої позначки в 71,0 % у 2015 році, а потім зросла до 72,9 % до 2019 року (значення P для лінійного тренду $< 0,001$). Серед дорослих із АТ, вищим за цільовий, відкоригована за віком частка осіб, які не отримували антигіпертензивну терапію, зросла протягом десятиліття з 18,8 до 21,6 %, а відкоригована за віком частка осіб, які отримували ≥ 3 антигіпертензивних препарати, зменшилася з 41,8 до 36,3 %. Також зменшилися призначення антигіпертензивних засобів першого ряду.

Висновки. Серед дорослих із ХНН, які проходили лікування в Управлінні охорони здоров'я ветеранів, частка з контрольованим АТ знизилася між 2011 і 2015 роками, а потім помірно збільшилася, що збігалось зі зменшенням кількості призначень антигіпертензивних препаратів.

Джерело: Martinez J.D., Thomas I.-C., Montez-Rath M.E. et al. Hypertension. 2023. 80. 00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21523.

Переосмислення значення плечегомілкової швидкості пульсової хвилі як біомаркера ризику серцево-судинних захворювань

У цьому огляді критикується література, що підтримує клінічну оцінку й лікування серцево-судинних захворювань і стратифікацію ризику серцево-судинних захворювань за допомогою плечегомілкової швидкості пульсової хвилі (пгШПВ). Для початку підкреслюємо, що насправді вимірює пгШПВ — артеріальну жорсткість як великих центральних еластичних артерій, так і периферичних артерій м'язового типу середнього розміру нижньої кінцівки. По-друге, ми стверджуємо, що пгШПВ не є сурогатом каротидно-стегнової швидкості пульсової хвилі. Хоча обидва показники залежать від властивостей аорти, пгШПВ також сильно залежить від артерій м'язового

типу нижніх кінцівок. Підвищена жорсткість артерій нижніх кінцівок підсилює і прискорює відображення хвиль на рівні аорти, збільшує пульсовий тиск, збільшує постнавантаження і зменшує коронарну перфузію. По-третє, ми використали встановлену систему оцінки, щоб визначити значення пгШПВ як незалежного судинного біомаркера. Існує достатньо доказів на підтримку (1) доказу концепції; (2) проспективної перевірки; (3) додаткової вартості; (4) клінічної користі. Проте обмежені або взагалі відсутні докази на підтримку (5) клінічних результатів; (6) економічної ефективності; (8) методологічного консенсусу або (9) референтних значень. По-четверте, ми розглядаємо вимоги до майбутніх досліджень. Більшість критеріїв оцінки, а саме: (1) підтвердження концепції, (2) перспективна валідація, (3) додаткова цінність, (4) клінічна користь і (9) референтні значення, можуть бути підтвержені за допомогою існуючих когортних наборів даних, тоді як (5) клінічні результати та (6) критерії економічної ефективності потребують проспективного дослідження. Критерії (8) методологічного консенсусу вимагатимуть експертної консенсусної заяви. Нарешті, ми завершуємо цей огляд, надавши приклад моделі майбутньої клінічної практики.

Джерело: Stone K., Veerasingam D., Meyer M.L. et al. On behalf of the Network for Research in Vascular Ageing (VascAgeNet). Reimagining the Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Biomarker of Cardiovascular Disease Risk — A Call to Action on Behalf of VascAgeNet. *Hypertension*. 2023. 80. 1980-1992. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21314.

Труднощі зі сном, тривалість сну і ризик гіпертензії в жінок

Довідкова інформація. Рівень поширення поганого сну та гіпертензії серед населення викликає тривогу в усьому світі. У цьому дослідженні ми вивчаємо зв'язок між труднощами зі сном і тривалістю сну з ризиком гіпертензії в жінок.

Методи. 66 122 учасники NHS2 (Nurses' Health Study 2), які не мали гіпертензії на початковому етапі (2001), спостерігалися проспективно протя-

гом 16 років з оцінкою випадків гіпертензії кожні 2 роки. Моделі пропорційних ризиків Кокса використовувалися для оцінки співвідношення ризиків (HR — hazard ratio) і 95% довірчого інтервалу (ДІ) для захворюваності на гіпертензію, пов'язаних із труднощами зі сном і тривалістю сну.

Результати. Під час подальшого спостереження ми задокументували 25 987 випадків гіпертензії. Після контролю демографічних факторів ризику і факторів ризику способу життя порівняно з жінками, які спали від 7 до 8 годин, жінки з меншою тривалістю сну мали значно вищий ризик гіпертензії (≤ 5 годин: HR 1,10 [95% ДІ 1,05–1,16]; 6 годин: HR 1,07 [95% ДІ 1,03–1,10]), тоді як ризик для жінок із більшою тривалістю сну не був статистично значущим (9 годин: HR 1,03 [95% ДІ 0,97–1,10]; > 9 годин: HR 1,08 [95% ДІ 0,94–1,23]). Порівняно з жінками, які рідко відчують труднощі із засинанням або підтриманням постійності сну, жінки, які іноді або зазвичай мають ці труднощі зі сном, мали значно вищий ризик розвитку гіпертензії (HR 1,14 [95% ДІ 1,11–1,17] і 1,28 [95% ДІ 1,22–1,35]); Р тенденції $< 0,001$). Раннє ранкове пробудження не було пов'язане з ризиком гіпертензії (Р тенденції = 0,722). Не було ніяких змін впливу нічної роботи або нічного хронотипу.

Висновки. Труднощі із засинанням або підтриманням постійності сну і коротка тривалість сну були пов'язані з вищим ризиком гіпертензії серед жінок у нашому дослідженні. Скринінг на погану якість сну може бути корисним для виявлення людей з підвищеним ризиком гіпертензії.

Джерело: Haghayegh S., Strohmaier S., Hamaya R. Sleeping Difficulties, Sleep Duration, and Risk of Hypertension in Women. *Hypertension*. 2023. 80. 1-8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21350.

Чутливість артеріального тиску до солі в чорношкірої популяції

Раса є соціальною структурою, але, як відомо, у чорношкірих людей більша поширеність і гірші наслідки гіпертензії, ніж у білошкірих. Частково це може бути пов'язано з непропорційною частотою чутливості артеріального тис-

ку (АТ) до солі в темношкірих людей, що є фактором ризику серцево-судинних захворювань, який не залежить від АТ і не має перевіреної терапії. Ми розглядаємо численні фізіологічні системи, задіяні в регуляції АТ, обговорюємо, що відомо про відмінності між чорношкірими й білошкірими людьми в цих системах і як вони впливають на чутливість АТ до солі. Дослідження коротко зачіпає внесок генетики, епігенетики, навколишнього середовища та соціальних детермінант здоров'я в дану проблему з надією стимулювати подальшу роботу з вивчення цього питання.

Джерело: Elijovich F., Kirabo A., Laffer C.L. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Black People: The Need to Sort Out Ancestry Versus Epigenetic Versus Social Determinants of Its Causation: Salt Series. Hypertension. 2024. 81. 00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.17951.

Інгібування альдостеронсинтази за допомогою лорундростату при неконтрольованій гіпертензії

Запитання: чи безпечно знижує артеріальний тиск інгібітор альдостеронсинтази лорундростат у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією?

Попередні знахідки. У цьому рандомізованому клінічному дослідженні, яке включало 200 учасників, лорундростат знижував артеріальний тиск (АТ) значно більше, ніж плацебо, у дозах 50 і 100 мг один раз на добу, і побічні ефекти, включно з гіперкаліємією, були нечастими.

Їх значення. Інгібування альдостеронсинтази за допомогою лорундростату виявило потенціал для зниження АТ у пацієнтів з гіпертензією, яка не контролювалася належним чином, незважаючи на фонове антигіпертензивне лікування.

Актуальність. Надмірна продукція альдостерону сприяє артеріальній гіпертензії як при класичному гіперальдостеронізмі, так і при артеріальній гіпертензії, пов'язаній з ожирінням. Терапія, яка знижує синтез альдостерону, може знизити АТ.

Мета: порівняти безпеку й ефективність лорундростату, інгібітора альдостеронсинтази, з плацебо й охарактеризувати дозозалежну без-

пеку й ефективність для інформування щодо вибору дози в майбутніх дослідженнях.

Дизайн дослідження, оформлення та учасники. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження із зміною доз серед дорослих із неконтрольованою гіпертензією, які приймають 2 або більше антигіпертензивних препаратів. Початкову когорту з 163 учасників із пригніченим реніном плазми (активність реніну плазми (АРП) $\leq 1,0$ нг/мл/год) і підвищеним рівнем альдостерону в плазмі ($\geq 1,0$ нг/дл) було зібрано з подальшим зарахуванням 37 учасників з АРП понад 1,0 нг/мл/год.

Критерії рандомізації. Учасники були рандомізовані на плацебо або 1 з 5 доз лорундростату в початковій когорті (12,5; 50 або 100 мг один раз на день або 12,5 або 25 мг двічі на день). У другій когорті учасники були рандомізовані у співвідношенні 1 : 6 для плацебо проти лорундростату, 100 мг один раз на день.

Основні результати й вимірювання. Первинною кінцевою точкою була зміна офісного систолічного АТ, вимірюваного автоматичним апаратом, від початкової точки відліку до 8-го тижня дослідження.

Результати. У період з липня 2021 р. по червень 2022 р. 200 учасників були рандомізовані з фінальним спостереженням у вересні 2022 р. Після 8 тижнів лікування в учасників із пригніченою АРП спостерігалися зміни офісного систолічного АТ на $-14,1$; $-13,2$; $-6,9$ і $-4,1$ мм рт.ст. при прийомі лорундростату і плацебо в дозах 100, 50 і 12,5 мг один раз на день відповідно. Спостережувані зниження систолічного АТ в осіб, які отримували лорундростат у дозах 25 мг і 12,5 мг двічі на день, становили $-10,1$ і $-13,8$ мм рт.ст. відповідно. Середня різниця за методом найменших квадратів між плацебо та лікуванням систолічного артеріального тиску становила $-9,6$ мм рт.ст. (90% довірчий інтервал (ДІ) від $-15,8$ до $-3,4$ мм рт.ст.; $P=0,01$) для дози 50 мг один раз на добу та $-7,8$ мм рт.ст. (90% ДІ від $-14,1$ до $-1,5$ мм рт.ст.; $P=0,04$) для 100 мг на день. Серед учасників без пригніченої АРП 100 мг лорундростату один раз на день знизили систолічний АТ на 11,4 мм рт.ст. (стандартизоване відхилення 2,5 мм рт.ст.), що було подібно до зниження АТ серед учасників з пригніченою АРП, які отримували таку саму дозу. У шести учасників спостерігалося підвищення рівня калію в сироватці понад 6,0 ммоль/л, яке коригувалося зменшенням дози або припиненням прийому препарату. Випадків недостатності кортизолу не було.

Висновки та релевантність. Серед осіб з неконт-рольованою артеріальною гіпертензією використання лорундростату було ефективним для зниження артеріального тиску порівняно з плацебо, що потребує подальших підтверджуючих досліджень.

Джерело: Laffin L.J., Rodman D., Luther J.M. et al. Aldosterone Synthase Inhibition With Lorundrostat for Uncontrolled Hypertension: The Target-HTN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023. 330(12). 1140-1150. doi: 10.1001/jama.2023.16029.

Порівняльна ефективність і безпека оральних антикоагулянтів за стану деменції в літніх пацієнтів із фібриляцією передсердь

Актуальність. Розробка оптимальної стратегії профілактики інсульту, включно із застосуванням оральних антикоагулянтів (ОАК), особливо важлива для пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП), які живуть із деменцією станом, який підвищує ризик несприятливих наслідків. Однак дані про роль деменції в безпеці та ефективності ОАК обмежені.

Мета: оцінити відносні безпеку й ефективність конкретних ОАК за статусу деменції серед літніх пацієнтів із ФП.

Дизайн дослідження, оформлення та учасники. У цьому ретроспективному порівняльному дослідженні ефективності використовувалося зіставлення балів схильності 1 : 1 серед 1 160 462 пацієнтів віком 65 років і старше з ФП. Дані були отримані з Optum Clinformatics Data Mart (з 1 січня 2013 р. до 30 червня 2021 р.), IBM MarketScan Research Database (з 1 січня 2013 р. до 31 грудня 2020 р.) і баз даних заявок компанії Medicare з Centers for Medicare & Medicaid Services (стаціонарні, амбулаторні пацієнти та ті, що звертались до аптеки; з 1 січня 2013 р. по 31 грудня 2017 р.). Аналіз даних проводився з 1 вересня 2021 року по 24 травня 2022 року.

Вивчався вплив: апіксабану, дабігатрану, ривароксабану або варфарину.

Основні результати та виміри. Загальна кінцева точка (ішемічний інсульт або великі кро-

вотечі) протягом 6-місячного періоду після початку прийому ОАК була об'єднана в базах даних за допомогою метааналізу випадкових ефектів.

Результати. Серед 1 160 462 пацієнтів із ФП середній [СВ — стандартизоване відхилення] вік становив 77,4 (7,2) року; 50,2 % були чоловіками, 80,5 % мали білий колір шкіри, а 7,9 % мали деменцію. Було створено три порівняльні когорти за принципом new-user [тобто пацієнти, які спостерігались від часу першого призначення лікування. — Прим. пер.]: варфарин проти апіксабану (501 990 пацієнтів; середній [СВ] вік 78,1 [7,4] років; 50,2 % жінок), дабігатран проти апіксабану (126 718 пацієнтів; середній [СВ] вік 76,5 [7,1] року; 52,0 % чоловіків) і ривароксабан проти апіксабану (531 754 пацієнти; середній вік [СВ] 76,9 [7,2] року; 50,2 % чоловіків). Серед пацієнтів з деменцією порівняно з тими, хто застосовував апіксабан, вищий показник загальної кінцевої точки спостерігався в тих, хто застосовував варфарин (95,7 події на 1000 людино-років [ЛР] проти 64,2 події на 1000 ЛР; кориговане співвідношення ризиків [aHR — adjusted hazard ratio] 1,5; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,3–1,7), користувачів дабігатрану (84,5 події на 1000 ЛР проти 54,9 події на 1000 ЛР; aHR 1,5; 95% ДІ 1,2–2,0) і користувачів ривароксабану (87,4 події на 1000 ЛР проти 68,5 події на 1000 ЛР; aHR 1,3; 95% ДІ 1,1–1,5). У всіх 3 порівняннях величина користі, пов'язаної з апіксабаном, була подібною незалежно від діагнозу деменції за значенням HR, але суттєво відрізнялася за значенням різниці частот (RD — rate difference). Скоригована RD сукупного результату на 1000 ЛР для споживачів варфарину порівняно з апіксабаном становила 29,8 (95% ДІ 18,4–41,1) події в пацієнтів з деменцією проти 16,0 (95% ДІ 13,6–18,4) події в пацієнтів без деменції. Відповідні скориговані оцінки RD для сукупного результату становили 29,6 (95% ДІ 11,6–47,6) події на 1000 ЛР у пацієнтів з деменцією проти 5,8 (95% ДІ, 1,1–10,4) події на 1000 ЛР у пацієнтів без деменції для дабігатрану проти користувачів апіксабану і 20,5 (95% ДІ, 9,9–31,1) події на 1000 ЛР у пацієнтів з деменцією проти 15,9 (95% ДІ 11,4–20,3) події на 1000 ЛР у пацієнтів без деменції для споживачів ривароксабану проти апіксабану. Модель була більш чіткою для великої кровотечі, ніж для ішемічного інсульту.

Висновки та релевантність. У даному порівняльному дослідженні ефективності при-

йом апіксабану асоціювався з нижчою частотою сильних кровотеч та ішемічного інсульту порівняно з іншими ОАК. Підвищені абсолютні ризики, пов'язані з іншими ОАК, порівняно з апіксабаном були вищими серед пацієнтів з деменцією, ніж у пацієнтів без деменції, особливо щодо великої кровотечі. Ці результати дають підстави для підтримки використання апіксабану як антикоагулянтної терапії в пацієнтів із деменцією, які мають ФП.

Джерело: Lin K.J., Singer D.E., Bykov K. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants by Dementia Status in Older Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Netw. Open.* 2023 Mar 1. 6(3). e234086. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4086.

Семаглутид у пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду й ожирінням

Довідкова інформація. Поширеність серцевої недостатності (СН) із збереженою фракцією викиду (ФВ) зростає. Вказана патологія пов'язана з великим тягарем симптомів і функціональними порушеннями, особливо в осіб з ожирінням. Не було схвалено жодної терапії, направленої на СН зі збереженою ФВ, асоційовану з ожирінням.

Методи. Ми випадковим чином розподілили 529 пацієнтів із СН зі збереженою ФВ та індексом маси тіла (вага в кілограмах, поділена на зріст у метрах у квадраті) 30 або більше на прийом семаглутиду (2,4 мг) або плацебо раз на тиждень протягом 52 тижнів. Подвійними первинними кінцевими точками були зміна порівняно з вихідним рівнем клінічної підсумкової оцінки опитувальника щодо кардіоміопатії Канзас-Сіті (KCCQ-CSS — Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score; оцінки варіюються від 0 до 100, до того ж вищі оцінки вказують на меншу кількість симптомів і фізичних обмежень) і зміна маси тіла. Підтверджені вторинні кінцеві точки включали зміну відстані, пройденої під час тесту 6-хвилинної ходьби; ієрархічну комбіновану кінцеву точку, яка включала смерть,

випадки серцевої недостатності та відмінності в зміні KCCQ-CSS і відстані, пройденої під час тесту 6-хвилинної ходьби; зміну рівня С-реактивного білка (СРБ).

Результати. Середня зміна KCCQ-CSS становила 16,6 бала для семаглутиду і 8,7 бала для плацебо (розрахована різниця 7,8 бала; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 4,8 до 10,9; $P < 0,001$), а середня відсоткова зміна маси тіла становила $-13,3\%$ для семаглутиду і $-2,6\%$ для плацебо (розрахована різниця $-10,7$ процентного пункту; 95% ДІ від $-11,9$ до $-9,4$; $P < 0,001$). Середня зміна дистанції, пройденої під час тесту 6-хвилинної ходьби, становила 21,5 м для семаглутиду і 1,2 м для плацебо (розрахована різниця 20,3 м; 95% ДІ від 8,6 до 32,1; $P < 0,001$). При аналізі ієрархічної складеної кінцевої точки семаглутид дав більше переваг, ніж плацебо (співвідношення переваг [win ratio] 1,72; 95% ДІ від 1,37 до 2,15; $P < 0,001$). Середня відсоткова зміна рівня СРБ становила $-43,5\%$ для семаглутиду і $-7,3\%$ для плацебо (розрахункове співвідношення лікування 0,61; 95% ДІ від 0,51 до 0,72; $P < 0,001$). Серйозні побічні ефекти були зареєстровані в 35 учасників (13,3 %) у групі семаглутиду і 71 (26,7 %) — у групі плацебо.

Висновки. У пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та ожирінням лікування семаглутидом (2,4 мг) призвело до більш вираженого зменшення симптомів і фізичних обмежень, значного поліпшення виконання фізичних навантажень і значнішого зменшення ваги, ніж плацебо.

Джерело: Kosiborod M., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A. et al. for the STEP-HFrEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2023. 389. P. 1069-1084. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.

Рандомізоване дослідження використання периндоприлу з урахуванням генотипу

Мета. Кашель, викликаний прийомом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), обмежує їх клінічне застосування й

серцево-судинні переваги. Дане рандомізоване дослідження визначає, чи може врахування генотипу при використанні периндоприлу зменшити кашель, пов'язаний з прийомом препарату, у пацієнтів віком від 20 до 79 років з гіпертензією.

Методи. Після скринінгу 120 пацієнтів і їх рандомізації 68 з них були розподілені на генотипову ($n = 41$) і контрольну ($n = 27$) групи. Інформацію про генотип NELL1 р.Arg382Trp (rs8176786) та інтрон (rs10766756) використовували для поділу групи генотипування на підгрупи високого й низького ризику з принаймні одним алелем ризику для кашлю, пов'язаного з інгібіторами АПФ, або без нього відповідно. Підгрупа високого ризику отримувала кандесартан (8 мг/добу) протягом 6 тижнів, тоді як підгрупа низького ризику отримувала периндоприл (4 мг/добу). Контрольна група, яка не була генотипована, отримувала периндоприл (4 мг/добу). Основними кінцевими змінними були кашель і помірний/сильний кашель; другорядною змінною результату була будь-яка несприятлива подія.

Результати. Протягом 6-тижневого періоду ризик кашлю виявився нижчим у групі генотипування, ніж у контрольній групі (п'ять (12,2 %) і дев'ять (33,3 %) учасників відповідно; співвідношення ризиків: 0,25; логарифмічний ранг $P = 0,017$). Ризик помірнього/тяжкого кашлю також був нижчим у групі генотипування (один (2,4 %) і п'ять (18,5 %) учасників відповідно; співвідношення ризиків: 0,12; логарифмічний ранг $P = 0,025$). Відмінності в кашлі (співвідношення ризиків: 0,56; логарифмічний ранг $P = 0,32$) і помірному/тяжкому ризику кашлю (співвідношення ризиків: 0,26; логарифмічний ранг $P = 0,19$) між групами низького ризику і контрольною групою були незначними. Ризик загальних побічних ефектів був подібним у будь-яких двох з обраних груп.

Висновок. Ризик кашлю був нижчим під час лікування з урахуванням генотипу, ніж під час традиційного лікування. Ці результати підтверджують користь даних про варіант NELL1 у прийнятті клінічних рішень щодо персоналізації застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи.

Джерело: Lee S.-H., Lee C.J., Kang Y., Park J.M., Lee J.H. A randomized trial of genotype-guided perindopril use. *Journal of Hypertension*. 2023. 41(11). 1768-1774. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003536.

Контроль артеріального тиску й застосування антигіпертензивних препаратів після виписки з урахуванням прогнозу ішемічного інсульту

Мета: дослідити вплив постійного контролю артеріального тиску (АТ) після виписки на несприятливі клінічні результати серед пацієнтів з ішемічним інсультом (ІІ).

Методи. 3406 пацієнтів із гострим ІІ були включені та потрапили під спостереження через 3, 12 і 24 місяці після інсульту. Результати дослідження були визначені як смерть, судинні події та сукупність смерті або судинних подій. Моделі пропорційного ризику Кокса використовувалися для оцінки співвідношення ризиків (HR — hazard ratio) і 95% довірчого інтервалу (ДІ) смерті й сукупного результату смерті або судинних подій, пов'язаних з контролем АТ і використанням антигіпертензивних препаратів.

Результати. Багатофакторні кориговані HR становили 0,22 (95% ДІ: 0,09–0,57) для смерті та 0,60 (95% ДІ: 0,39–0,97) для сукупного результату смерті або судинних подій серед учасників з постійно контрольованим АТ порівняно з тими, у кого був постійно неконтрольований АТ. Учасники з постійно контрольованим АТ і регулярним прийомом антигіпертензивних препаратів мали найнижчий ризик смерті (співвідношення ризиків (HR): 0,18; 95% ДІ: 0,04–0,75) і сукупний результат смерті або судинних подій (HR: 0,54; 95% ДІ: 0,29–0,98) порівняно з тими, хто мав як неконтрольований АТ, так і нерегулярний прийом антигіпертензивних препаратів.

Обговорення. Безперервний контроль АТ і регулярне застосування антигіпертензивних препаратів після виписки можуть зменшити ризики смерті та комбінований результат смерті або судинних подій серед пацієнтів з ішемічним інсультом, що свідчить про важливість постійного контролю АТ і регулярного використання антигіпертензивних препаратів після виписки для поліпшення прогнозу ішемічного інсульту.

Джерело: Shi M., Liu Y. et al. Blood pressure control and antihypertensive medication use after discharge and prognosis of ischemic stroke. *Journal of Hypertension*. 2023. 41(11). 1730-1737. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003523.

Споживання солі, артеріальний тиск і смертність від серцево-судинних захворювань в Англії, 2003–2018 рр.

Мета: метою даного дослідження була оцінка змін споживання солі й супутніх змін артеріального тиску (АТ) і смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Англії з 2003 по 2018 рік.

Методи. Національні опитування й дані реєстрації смертності були використані для аналізу споживання солі за 24-годинною екскрецією натрію із сечею (449–1069 учасників на рік), АТ (2651–6738 учасників на рік) і смертності від ССЗ.

Результати. Зниження споживання солі з 9,38 (стандартизоване відхилення (СВ) — 4,64) до 7,58 (3,41) г/день спостерігалось між 2003 та 2014 роками ($P < 0,01$), а потім збільшилося до 8,39 (4,13) г/день у 2018 році ($P < 0,01$). Подібні тенденції щодо смертності від АТ і серцево-судинних захворювань також спостерігалися між 2003 і 2018 роками. Систолічний/діастолічний АТ знизився з 125,3 (15,92)/74,48 (11,33) мм рт.ст. до 122,57 (14,92)/73,33 (10,75) мм рт.ст. між 2003 і 2014 роками ($P < 0,01$), а потім плато до 2018 р. (122,04 (14,64)/73,84 (10,54) мм рт.ст., $P > 0,05$). Подібним чином спостерігалось зниження показників смертності від інсульту та ішемічної хвороби серця з 12,24 і 43,44 випадку на 100 000 до 8,19 і 27,23 випадку на 100 000 ($P < 0,01$) відповідно з наступним періодом плато ($P > 0,05$).

Висновок. Програма зменшення споживання солі у Великій Британії спочатку була успішною, зменшивши споживання вказаної речовини населенням на 19 % (з 9,38 г/день у 2003 році до 7,58 г/день у 2014 році). Однак останніми роками програму було призупинено, що призвело до переривання зниження споживання солі. Коли призупинилось зниження споживання солі, було перервано також і зниження АТ і смертності від серцево-судинних захворювань. Зміни в споживанні солі, імовірно, відіграли важливу роль у супутніх змінах АТ і смертності від серцево-судинних захворювань. Необхідні термінові дії, щоб відновити колись провідну у світі програму зменшення споживання солі у Великій Британії.

Джерело: Song J., Tan M., Wang C. et al. Salt intake, blood pressure and cardiovascular disease mortality in England, 2003–2018. *Journal of Hypertension*. 2023. 41(11). 1713-1720. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003521.

Ініціатива «Їжа як ліки»

Ініціатива «Їжа як ліки» була оголошена у вересні 2022 року Американською кардіологічною асоціацією та Фондом Рокфеллера, її першим прихильником виступила [мережа супермаркетів] Kroger на конференції Білого дому з питань голоду, харчування та здоров'я. Вона спрямована на надання широкомасштабних клінічних доказів, необхідних для забезпечення надання пацієнтам медичних призначень щодо здорового харчування, з метою запобігання хронічним захворюванням і боротьби з ними.

Наше бачення полягає в тому, щоб прискорити майбутнє, у якому мільйони пацієнтів отримують переваги більш цілісного підходу до дієти й здоров'я, медичні працівники і клініцисти знати-муть, як програма «Їжа як ліки» може допомогти запобігти хворобам і боротися з ними, а платники медичних послуг матимуть досяжні об'єктивні витрати й докази ефективності програм реімбурсації витрат на вказану ініціативу.

Ця національна ініціатива допоможе визначити, підтримати й упровадити найбільш життєздатні стратегії «Їжа як ліки».

Початковий запит пропозицій відкрито 19 вересня 2023 р.

Перший запит пропозицій ініціативи «Їжа як ліки» зосереджується на наукових аспектах придатності й імплементації: досягненні високих показників охоплення та залученості, використанні вхідних даних із життєвого досвіду пацієнтів-учасників або практикуючих лікарів для ведення розробки програми та способах тестування заради досягнення значних короткострокових змін здорової харчової поведінки.

Профінансовані дослідження будуть короткотерміновими розробками швидкого циклу (18 місяців або менше), які стосуватимуться проблем здійсненості й реалізації чи перевірки підходів для досягнення короткострокової зміни поведінки.

Приклади дослідницьких питань, які ілюструють намір ініціатив:

— Які найефективніші способи залучення різноманітних пацієнтів з точки зору підвищення ефективності програм у сфері охорони здоров'я населення, тобто охоплення (наприклад, різні способи використання направлень лікарів, пряме охоплення пацієнтів, охоплення планом охорони здоров'я)?

— Які ефективні способи збільшення частки пацієнтів із хронічними захворюваннями, які проходять скринінг на незадоволені соціальні потреби та продовольчу і/або харчову безпеку в системах охорони здоров'я?

— Які є способи збільшити частку підходящих учасників програм вказаної ініціативи, які реєструються і після реєстрації залишаються залученими й використовують компоненти програми (включно із заохоченням, якщо запропоновано) на високому рівні?

— Як найкраще врахувати індивідуальні й культурні переваги пацієнтів у розробці програми, щоб досягти високих показників залучення пацієнтів, задоволеності, прихильності та стійких ефектів після втручання?

— Для досліджень, які включають стимули, якою є реакція на дозу для різних обсягів стимулів або пропорцій витрат на харчування? Чи існують стратегії поведінки, які можна використати, щоб зробити певний обсяг стимулу більш ефективним?

— Які типи поведінкових коучингів або освітніх стратегій є корисними як доповнення до забезпечення ініціативи для досягнення коротко- і довгострокових змін у поведінці? Які відмінності необхідного втручання для частини населення, яка стикається з відсутністю продовольчої безпеки порівняно з тою частиною, яка має достатні ресурси? Яка додаткова економічна ефективність різних компонентів багатобічних втручань?

Дослідження та випробування, проведені на наступних етапах цієї ініціативи «Їжа як ліки», будуть зосереджені на стійких змінах поведінки, що призведе до більш чітких змін у клінічних результатах та оцінці економічної ефективності.

Джерело: https://www.heart.org/en/professional/food-is-medicine-initiative/?utm_source=researchinsideroct2023&utm_medium=email&utm_campaign=research+insider+oct+2023.

Щоденний підйом по сходах, схильність до захворювань і ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань: проспективне когортне дослідження

Основні моменти. Подана в дослідженні велика когорта дорослих жителів Великої Британії продемонструвала, що щоденний підйом на більше ніж 5 сходових прольотів пов'язаний із більш ніж на 20 % меншим ризиком атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ). Асоціації були загалом узгодженими в популяціях з різною чутливістю до АССЗ. Учасники, які припинили підійматися сходами у період між первинним і повторним спостереженням, демонстрували вищий ризик АССЗ порівняно з тими, хто ніколи не займався підйомом сходами.

Передумови та цілі. Асоціації між інтенсивністю підйому сходами та АССЗ і те, як вони змінюються залежно від схильності до основного захворювання, до кінця не вивчені. Ми прагнемо оцінити інтенсивність підйому сходами та ризик типів АССЗ і визначити, чи вони відрізняються залежно від наявності факторів ризику АССЗ.

Методи. У цьому проспективному дослідженні використовувалися дані про 458 860 дорослих учасників з UK Biobank. Інформацію про підйом по сходах, соціально-демографічні фактори та фактори способу життя було зібрано на початковому етапі й проведено повторне опитування через 5 років після первинного спостереження. АССЗ визначалося як захворювання коронарних артерій (CAD — coronary artery disease), ішемічний інсульт (II) або гострі ускладнення. Зв'язок між підйомом по сходах і АССЗ розглядався як співвідношення ризиків (HR — hazard ratio) за моделями пропорційних ризиків Кокса. Модифікаційну роль схильності до захворювання в такому зв'язку оцінювали за допомогою аналізу, стратифікованого за рівнями оцінки генетичного ризику (GRS — genetic risk score), 10-річного ризику АССЗ та спадкового анамнезу АССЗ зі слів пацієнта.

Результати. Протягом медіани 12,5 року спостереження було зареєстровано 39 043 АССЗ, 30 718 CAD і 10 521 II. Порівняно з

контрольною групою (із повідомленням учасниками про підйом сходами 0 разів на день на початковому етапі) скориговані за багатьма параметрами HR для АССЗ становили 0,97 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,93–1,01), 0,84 (0,82–0,87), 0,78 (0,75–0,81), 0,77 (0,73–0,80) і 0,81 (0,77–0,85) для підйому сходами 1–5, 6–10, 11–15, 16–20 і ≥ 21 раз на день відповідно. Доступні для порівняння результати були отримані для САД та П. При стратифікації за різною чутливістю до захворювань на основі GRS для САД/П, 10-річного ризику й сімейного анамнезу АССЗ протективний зв'язок підйому сходами був послаблений підвищенням рівня схильності до захворювання. Крім того, порівняно з людьми, які повідомили про те, що вони не піднімалися сходами (< 5 разів/день) під час двох спостережень, ті, хто піднімався сходами на початковому етапі, а потім

припинив, за результатами повторного спостереження, мали на 32 % вищий ризик АССЗ (HR 1,32, 95% ДІ: 1,06–1,65).

Висновки. Підйом на більше ніж п'ять сходових прольотів (приблизно 50 сходинок) щодня був пов'язаний з меншим ризиком типів АССЗ незалежно від схильності до захворювання. Учасники, які припинили підніматися сходами в період між первинним і повторним спостереженням, мали вищий ризик АССЗ порівняно з тими, хто ніколи не піднімався сходами.

Джерело: Song Z., Wan L., Wang W., Clarke R. et al. Daily stair climbing, disease susceptibility, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: A prospective cohort study. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117300>.

*Підготували Олена Торбас,
Сергій Прогонов* ■

ДЛЯ ПОТАТОК

ДЛЯ ПОТАТОК

ДЛЯ ПОТАТОК

ДЛЯ ПОТАТОК

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

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



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Клінічне дослідження

«БАРСТЕР* АГ»

Було залучено 103 лікарі та 1183 пацієнти



«БАРАТОН®, СЕМЛОПІН®, ТИУРЕКС® В ТЕРАПІЇ АГ»

Клінічне дослідження ефективності антигіпертензивної терапії препаратами вітчизняного виробництва компанії «Кусум Фарм»: Баратон® (раміприл), Семлопін® (S-амлодипін), Тиурекс® (гідрохлортіазид), призначеними у вигляді вільних комбінацій, у пацієнтів із м'якою неускладненою АГ на первинній ланці надання медичної допомоги.

Детально про дослідження читайте на сторінці 6–16 – «БАРСТЕР АГ (БАРатон, Семлопін, Тиурекс в ТЕРАпії Артеріальної Гіпертензії). Досвід застосування вітчизняних антигіпертензивних препаратів на первинній ланці. Результати дослідження». Сіренко Ю.М., Торбас О.О.

Інструкції для медичного застосування препаратів дивіться за QR-кодом.

* Барстер (від англ. burst – спалах) – галактичні джерела рентгенівського випромінювання, у яких на квазістаціонарне фонове випромінювання накладаються спалахи, що періодично повторюються.

БАРАТОН®




СЕМЛОПІН®



ТИУРЕКС®



 Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

БАРАТОН® РП № UA/18781/01/01; UA/18781/01/02. СЕМЛОПІН® РП № UA/9382/01/01, UA/9382/01/02.
ТИУРЕКС® РП UA/18487/01/01; UA/18487/01/02; UA/18487/01/03.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.