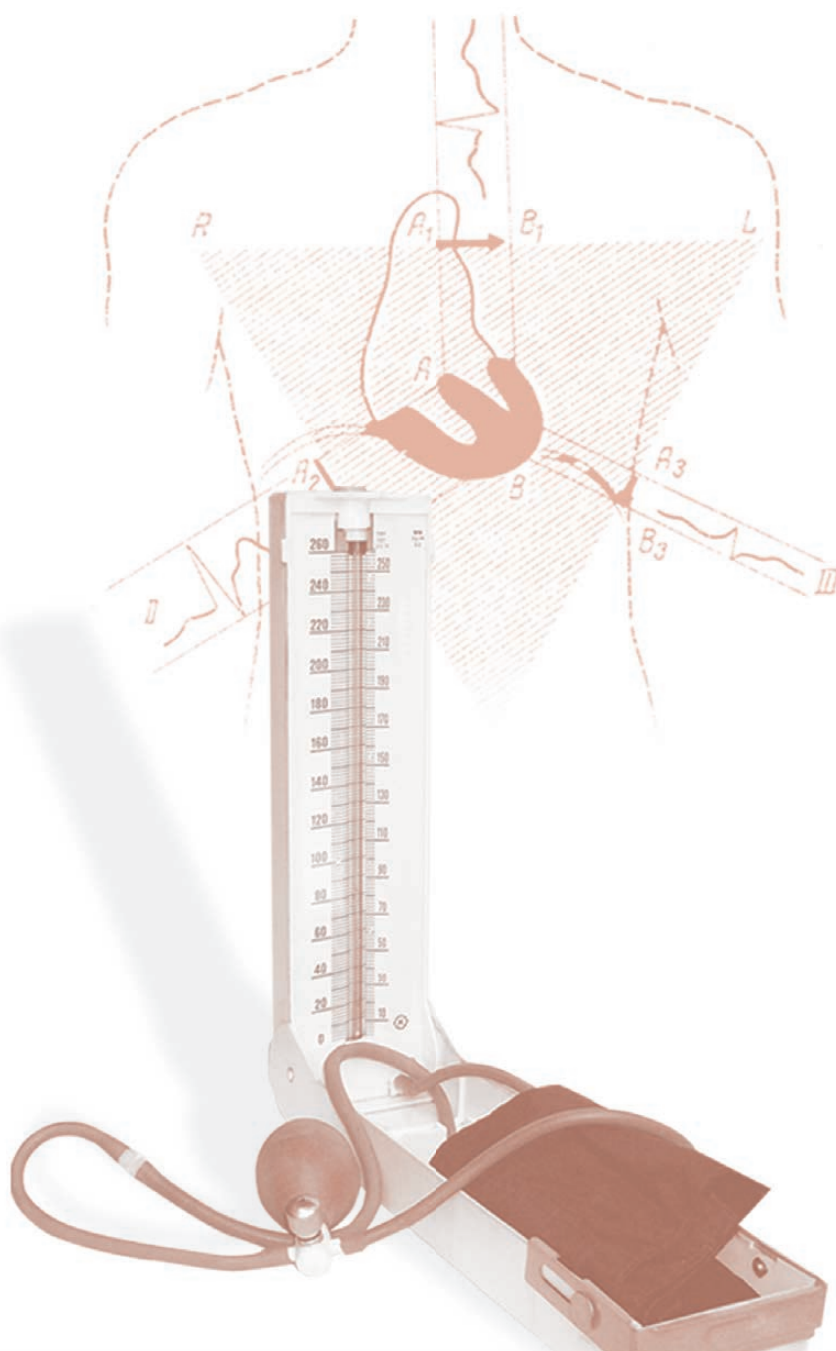


АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

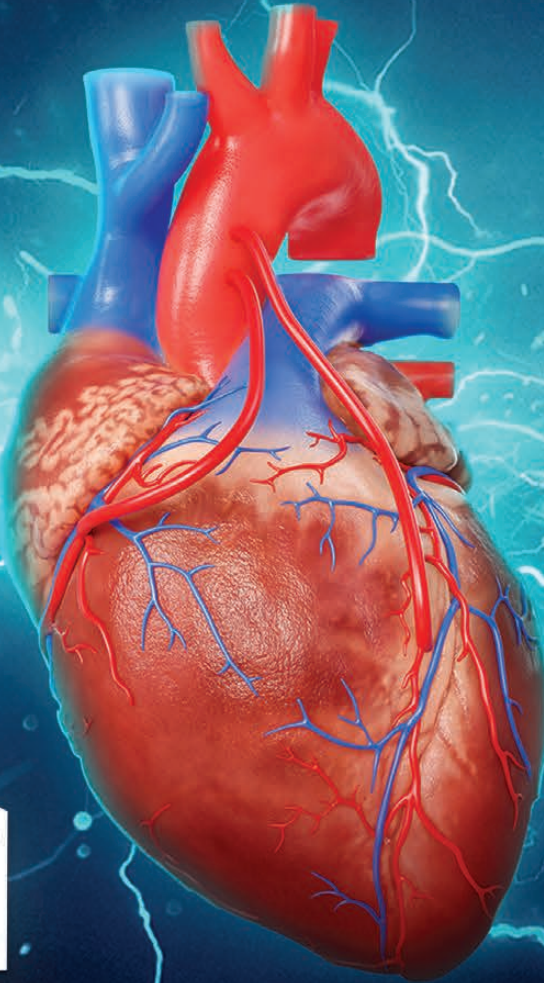
та серцево-судинні захворювання

Том 17, № 2, 2024



Ліксарит

Ефективне відновлення та стабільний контроль ритму у пацієнтів з ФП^{1,2}



 acino

1. Romano S, Di Maggio O, Iodice E, Caccavale F, Martone A, Romano A, Catanzaro M, Coppo A, Corsini F, Toscano G, Fattore L, Corsini G. Efficacia ed effetti collaterali del trattamento con propafenone e flecainide della fibrillazione atriale di recente insorgenza. Ital Heart J Suppl 2001;2(1):41-45. 2. Alilot E., Capucci A., Crijns H.J et al. (2011) Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. Europace, 13(2). 161-173.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ®. Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні засоби класу ІС. Флекаїнід. Код АТХ С01В С04. Фармакологічні властивості. Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу ІС, призначений для лікування загрозованої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електро-фізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабке пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. Показання: АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа - Паркінсона - Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життю пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. Протипоказання: реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; серцева недостатність; інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; кардіогенний шок; довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; застосування у комбінації з протипаритмічними засобами класу І (блокатори натрієвих каналів); синдром Бругада; якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді нижки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. Побічні реакції: запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астенія, втомиваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лабораторіс Нормон, С.А. Реєстраційне посвідчення № UA/17741/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна. Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.2.2024.360>

Шановні читачі!



Незважаючи на всі перешкоди, ми продовжуємо працювати для вас. У сфері медицини та охорони здоров'я, що постійно розвивається, інновації відіграють ключову роль у прискоренні прогресу та поліпшенні результатів лікування пацієнтів. Від новаторських досліджень до технологічних досягнень сфера медицини постійно змінюється завдяки новим ідеям та відкриттям. Як редактор цього поважного медичного наукового журналу, разом з вами я маю честь бути свідком цих інновацій і намагаюся ділитися ними з нашими читачами. У поточному номері ми підготували для вас звіт про основні наукові досягнення зі щорічної сесії Американської колегії кардіологів у галузі артеріальної гіпертензії та серцево-судинної профілактики. Ці результати підкреслюють важливість міждисциплінарної співпраці в розвитку охорони здоров'я — клініцистів, дослідників, інженерів та інших експертів, щоб вирішувати складні проблеми охорони здоров'я та просувати інновації.

У цьому номері на основі останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії 2023 року ми підготували для вас методичні рекомендації щодо ведення пацієнток, хворих на артеріальну гіпертензію, протягом вагітності. Це тема, з якої у вас виникало найбільше запитань протягом усієї історії нашого журналу. Читайте, будь ласка. На жаль, наша керманічі не дочекалися тексту реальних рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2024 року як основних для написання прототипу вітчизняних настанов. Дуже не хотілося б, щоб певні дрібні амбіції європей-

ських чиновників за підтримки деяких вітчизняних аферистів — осіб, які тимчасово головуєть у наших товариствах, могли б вплинути на реалії вашої щоденної практики. Як завжди, у номері є наукові статті українських дослідників, а також дайджест наукових новин.

Як редактор цього журналу, я маю почесний привілей та відповідальність формувати наші матеріали про медичні інновації та прогрес, як вітчизняні, так і міжнародні. Як я вже зазначав, ми будемо змінювати і розширювати тематику нашого журналу. Можу вас запевнити, що перші кроки вже пройдено, і сподіваюсь, що наступний номер вийде із новою назвою та новими знаменитими членами редакційної колегії, а також, звісно, із більш інтригуючим та цінним змістом, ще більш цікавим для вас, наших читачів. Ми усвідомлюємо роль навчання лікаря протягом усього життя та здатності до адаптації, щоб залишатися на передньому краї медичних технологій. Ми продовжуємо заохочувати вас прийняти зміни та бути відкритими до впровадження нових ідей і технологій у вашій клінічній практиці та дослідженнях. Ми із нетерпінням чекаємо на ваші статті, огляди, клінічні випадки, дописи та ідеї для нашого оновленого журналу. Давайте разом продовжувати розширювати межі того, що можливо в медицині, і працювати над більш здоровим і справедливим майбутнім для всіх.

**З найкращими побажаннями,
Юрій СИПЕНКО** ■



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

та серцево-судинні захворювання

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

Том 17, № 2, 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



mif-ua.com



Open Journal System

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

та серцево-судинні захворювання

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 2, 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. +380 (67) 325-10-26

Із питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:
v_iliyna@ukr.net

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

Українською та англійською мовами

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 8,37
Тираж 20 000 прим. Зам. 2024-hyper-02-ag-90.

Адреса редакції:
e-mail: medredactor.vdz@gmail.com
(Тема: До редакції журналу «Артеріальна гіпертензія»)
Тел. +380 (67) 325-10-26
www.mif-ua.com
<http://hypertension.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

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)
Viigimaа 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

ОГЛЯД

Милославський Д.К., Коваль С.М., Щенявська О.М.
 Альбумін-креатинінове співвідношення у сечі:
 діагностичне та прогностичне значення
 щодо уражень нирок за умов артеріальної
 гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу
 (огляд літератури) 7

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рековець О.Л., Сіренко Ю.М.
 Вивчення впливу різних стратегій
 медикаментозного лікування у пацієнтів
 із артеріальною гіпертензією 18

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

Marco Rebecchi, Ermenegildo De Ruvo, Marianna Sgueglia, Carlo Lavalle, Stefano Canestrelli, Alessandro Politano, Ilaria Jacomelli, Paolo Golia, Cinzia Crescenzi, Lucia De Luca, Marco Panuccio, Alessandro Fagagnini, Leonardo Calò
 Фібриляція передсердь і симпатовагусний
 дисбаланс: від вибору антиаритмічного
 лікування до пацієнтів із синкопе й абляцією
 гангліонарних сплетень 29

Висвітлення конференції
 Американського коледжу кардіології
 2024 року 37

Adine R. de Keijzer, Robert M. Kauling, Harald Jorstad, Jolien W. Roos-Hesselink
 Фізична активність для профілактики
 серцево-судинних захворювань 43

Менеджмент артеріальної гіпертензії
 в пацієнок жіночої статі під час
 особливих станів: вагітність і клімактерій
 (за рекомендаціями Європейського товариства
 гіпертензії 2023 року). Методичні рекомендації
 Київ, 2024 53

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

Діти з високим артеріальним тиском мають
 довгостроковий ризик серцево-судинних
 захворювань 69

Злоякісна гіпертензія: системне
 серцево-судинне захворювання 69

Смертність від деменції, пов'язана
 зі споживанням оливкової олії 70

Прагматичне дослідження частоти госпіталізацій
 при хронічній хворобі нирок 71

Ертугліфлозин для функціональної мітральної
 регургітації, пов'язаної із серцевою
 недостатністю 71

CONTENTS

EDITOR'S PAGE

Appeal of editor-in-chief 1

REVIEW

D.K. Miloslavsky, S.M. Koval, O.M. Schenyavska
 Urine albumin-creatinine ratio:
 diagnostic and prognostic value
 of kidney damage in hypertension
 and type 2 diabetes
 (literature review) 7

CLINICAL RESEARCHES

O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko
 Study of the effect of different drug
 treatment strategies in patients
 with hypertension 18

TO HELP CLINICIANS

Marco Rebecchi, Ermenegildo De Ruvo, Marianna Sgueglia, Carlo Lavalle, Stefano Canestrelli, Alessandro Politano, Ilaria Jacomelli, Paolo Golia, Cinzia Crescenzi, Lucia De Luca, Marco Panuccio, Alessandro Fagagnini, Leonardo Calò
 Atrial fibrillation and sympatho-vagal imbalance:
 from the choice of the antiarrhythmic treatment
 to patients with syncope and ganglionated
 plexi ablation 29

Coverage of the 2024
 American College of Cardiology
 Conference 37

Adine R. de Keijzer, Robert M. Kauling, Harald Jorstad, Jolien W. Roos-Hesselink
 Physical activity for cardiovascular
 prevention 43

Management of arterial hypertension
 in female patients during special states:
 pregnancy and menopause (according
 to the 2023 European Society of Hypertension
 guidelines). Methodical recommendations
 Kyiv, 2024 53

ADVANCES IN CARDIOLOGY

Children with high blood pressure
 have a long-term risk of cardiovascular
 disease 69

Malignant hypertension: a systemic
 cardiovascular disease 69

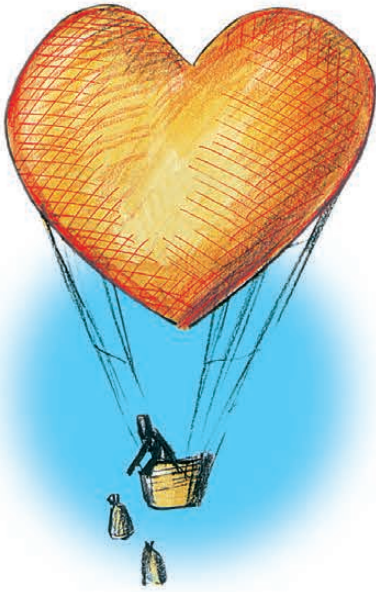
Dementia-related mortality associated
 with olive oil consumption 70

Pragmatic trial of hospitalization rate
 in chronic kidney disease 71

Ertugliflozin for functional mitral
 regurgitation associated with heart
 failure 71

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).

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Півоволомія. 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



УДК 616.61-07-037:616.12-008.331.1+616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.2.2024.361>

Милославський Д.К., Коваль С.М., Щенявська О.М.

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

Альбумін-креатинінове співвідношення у сечі: діагностичне та прогностичне значення щодо уражень нирок за умов артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу (огляд літератури)

Резюме. В огляді вітчизняних та закордонних джерел літератури з наукометричної бази PubMed та сучасних європейських керівництв розглядаються аспекти використання чутливого лабораторного маркера альбумін-креатинінового співвідношення у сечі (АКСС), його діагностичного та прогностичного значення щодо уражень нирок серед хворих групи дуже високого ризику, а саме за умов поєданого перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2-го типу. Авторами наводяться дані щодо визначення альбумінурії в історичному аспекті, класифікації її проявів, показань до визначення, розглядається питання щодо інформативності та специфічності цього показника як раннього чинника виникнення гіпертрофії лівого шлуночка, серцевої недостатності, діабетичної нефропатії, ожиріння, ліпідних порушень, показника глікемічного контролю, прогнозування серцево-судинних і ниркових наслідків, смертності від цих захворювань. Розглядається питання щодо більшої значущості АКСС порівняно з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації щодо прогнозування виникнення переддіабету та цукрового діабету, діабетичної ретинопатії. Наводяться дані щодо поширеності, захворюваності та смертності від ниркових ускладнень артеріальної гіпертензії і цукрового діабету 2-го типу, надається стисла характеристика терапевтичних підходів щодо їх корекції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; цукровий діабет 2-го типу; альбумін-креатинінове співвідношення у сечі; серцево-судинні та ниркові ускладнення; огляд

Актуальність проблеми

Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу посідають провідне місце у захворюваності та смертності від кардіоваскулярних та церебральних ускладнень серед населення світу, Європи та України [1, 2]. Особливо несприятливі наслідки спостерігаються при поєданому перебігу цих захворювань (45–75 %) та при залученні в патологічний процес нирок, при розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), діабетичної нефропатії (ДН), хронічної ниркової недостатності (ХНН). Пацієнти із ЦД і ХХН мають високий ризик розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень, а та-

кож ускладнень, пов'язаних із ЦД. Провідні підходи до ведення цієї категорії хворих відображені у рекомендаціях Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), National Kidney Foundation (NKF) та European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Стратегія зниження кардіоренального ризику при АГ та ЦД 2-го типу включає відмову від куріння, споживання достатньої кількості рідини, фізичну активність, оптимальний глікемічний контроль, нормалізацію артеріального тиску (АТ), зниження рівня ліпідів крові, блокаду ренін-ангіотензин-аль-

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

Для кореспонденції: Милославський Дмитро Кирилович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», просп. Любові Малої, 2-А, м. Харків, 61039, Україна; e-mail: d.miloslavsky@gmail.com; тел.: +380 (57) 373-90-56, 380 (50) 951-82-52
For correspondence: Dmitry Miloslavsky, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Lubov Mala ave., 2-A, Kharkiv, 61039, Ukraine; e-mail: d.miloslavsky@gmail.com; phone: +380 (57) 373-90-56, 380 (50) 951-82-52

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

достеронової системи, призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ-2), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) [3–6].

Актуальним питанням є також рання діагностика проявів ХХН, а саме такого важливого синдрому, як протеїнурія/альбумінурія (ПУ/АУ). Золотим стандартом щодо визначення мікроальбумінурії (МАУ) з 70-х років і до кінця ХХ сторіччя залишалось 24-годинне дослідження зразка добової сечі. Певний час після цього використовували тест-смужки для напівкількісного визначення АУ. Зараз пальма першості при скринінгових обстеженнях населення надається альбумін-креатиніновому співвідношенню у сечі (АКСС), або urine albumin creatinine ratio. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) і АКСС визначають тяжкість ХХН і прогнозують серцево-судинні наслідки, насамперед ендотеліальну дисфункцію, у пацієнтів із ХХН. Глобальні рекомендації стверджують, що АКСС необхідно оцінювати принаймні раз на рік, в ідеалі рано-вранці, у пацієнтів з ЦД або ХХН [7–9].

АКСС як ранній маркер ураження нирок

Протеїнурія є важливим показником захворювання нирок і ризику його прогресування. ПУ та МАУ є ознаками залучення нирок до процесу захворювання та факторами ризику СС-захворюваності та смертності, а їх вимірювання є частиною діагностики, визначення стадії та моніторингу ХНН. АКСС є рекомендованим діагностичним методом для людей з ЦД. Для спрощення був розроблений діагностичний метод, що полягає у вимірюванні рівня альбуміну в разовій порції сечі, який потім коректувався за значенням концентрації креатиніну, вимірюваного в тому ж зразку.

Альтернативні методи виявлення виділення білка, як-от АКСС, або разова мікроальбумінурія, крім вищезазначеного, забезпечують більшу зручність та інформативність. Значення АКСС може бути виражено в міліграмах альбуміну/грамах креатиніну або міліграмах альбуміну/мілімолях креатиніну. АКСС є корисним показником функції нирок, який використовується при ЦД. АКСС вимірюється за допомогою першого ранкового зразка сечі. При цьому МАУ визначається як АКСС > 2,5 мг/ммоль (чоловіки) або > 3,5 мг/ммоль (жінки) або концентрація альбуміну > 20 мг/л. NKF зазначає, що використання ранкової сечі для вимірювання АКСС дає більш точну оцінку альбуміну в сечі за 24 години [10, 11].

Для первинного виявлення ПУ у дорослих, дітей та молоді слід використовувати показник АКСС, а не співвідношення білок/креатинін (protein/creatinine ratio) через вищу чутливість першого показника до низького рівня протеїнурії. Слід перевірити значення АКСС при отриманні попереднього результату на рівні 3–70 мг/ммоль у наступному ранковому зразку для підтвердження результату.

Результат підтверженого АКСС ≥ 3 мг/ммоль слід вважати клінічно значущою протеїнурією. Практичні настанови рекомендують при аномальному тесті АКСС повторити його для підтвердження результату (АКСС ≥ 2 , але ≤ 20 мг/ммоль). Два з трьох тестів, проведених протягом 3 місяців, які показують підвищення рівня альбуміну в сечі, необхідні для підтвердження стійкої аномалії. Виділяють наступні категорії АКСС: А1: нормальні — незначно підвищені показники (< 3 мг/ммоль); А2: помірно підвищені показники (3–30 мг/ммоль); А3: різко підвищені показники (> 30 мг/ммоль). У цьому огляді ми не зупиняємось на нюансах лабораторного визначення АКСС.

Показання до визначення АКСС

Діагностичне обстеження з приводу ХХН із визначенням розрахункової ШКФ (рШКФ) та АКСС слід пропонувати дорослим пацієнтам з наявністю наступних факторів ризику (ФР): ЦД; АГ; гостре пошкодження нирок в анамнезі; ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність (ХСН), захворювання периферичних судин або судин головного мозку; захворювання нирок зі структурними змінами, рецидивуюча сечокам'яна хвороба або гіпертрофія передміхурової залози; системні захворювання з ураженням нирок, амілоїдоз, системний червоний вовчак; подагра; термінальна стадія ХНН у сімейному анамнезі (категорія ШКФ G5) або спадкове захворювання нирок. Визначення АКСС у разовій порції використовують для оцінки екскреції альбуміну із сечею, підвищення рівня якого є ранім маркером ураження ниркових клубочків, зокрема найбільш ранньою ознакою ДН, ураження нирок при АГ, ожирінні, ФР СС-захворювань та маркером ендотеліальної дисфункції [7, 12–15].

Визначення АКСС при вагітності (NICE NG133)

При гіпертензивних розладах вагітності слід оцінювати вираженість ПУ на предмет виникнення преєклампсії, для чого використовується кількісне визначення АКСС або ПКС у вагітних жінок [16, 17]. Згідно з NICE NG133, для діагностики преєклампсії у вагітних з гіпертензією слід використовувати АКСС сечі 8 мг/ммоль як діагностичний поріг [18]. Утім, на результати АКСС можуть вплинути фізіологічні фактори, як-от пряма постава, фізичні вправи або гострий діурез.

Поняття про АКСС і його порівняння з визначенням МАУ

Кількісне визначення альбуміну в сечі поки ще не стандартизоване, гетерогенність доступних лабораторних методів або прояв АУ може призвести до неправильної інтерпретації АКСС. Атипові ознаки, як-от активний осад, швидке прогресування АУ або зниження ШКФ, короткотривалий ЦД з відсутністю діабетичної ретинопатії (ДР), нефротичний син-

дром, призводять до необхідності подальших досліджень, оскільки недіабетична ХХН не є рідкістю у пацієнтів з ЦД [19]. Украй важливим є також питання діагностичної точності щодо визначення АКСС [20, 21]. З цієї метою М.Р. McTaggart та співавтори [21, 22] розглядають питання щодо діагностичної точності тесту на АКСС для виявлення АУ в закладах первинної медичної допомоги. Напівкількісний тест Siemens CLINITEK щодо АКСС оцінювали на місці надання медичної допомоги. Дослідження проводили у репрезентативній популяції, тим пацієнтам, хто мав або має підвищений ризик ХХН (642 пацієнти), та порівнювали з еталонним стандартом вимірювання АКСС у клінічній лабораторії. Поширеність АУ (лабораторний АКСС ≥ 30 мг/г) у досліджуваній популяції становила 20,2 %. Чутливість і специфічність тесту на місці виявлення АУ становили 83,2 і 80,0 % відповідно. Позитивні та негативні прогностичні значення становили 51,2 і 95,0 %. Тест зі смужкою з реагентом для зчитування, на жаль, був недостатньо адекватним стандартним тестом на АУ, про що свідчить низька позитивна прогностична цінність, але був адекватним для її виключення.

W. Johns Kevin та співавтори [23] ще у 2006 році ставили собі риторичне запитання: чи має АКСС клінічну користь для прогнозування МАУ? Щоб дослідити здатність АКСС точно прогнозувати рівні МАУ, автори досліджували 109 амбулаторних пацієнтів з Діабетичного центру лікарні Св. Павла. Суб'єкти мали принаймні 5-річну історію ЦД та негативний або слідовий вміст білка в останньому аналізі сечі. За отриманими авторами даними, АКСС не завжди ідентифікує пацієнтів з МАУ, і тому дослідники вважають, що замість цього слід використовувати показник 24-годинної екскреції альбуміну. Утім, час та точність АКСС наразі змінюється. N.A. Jatoi та співавтори [24] торкаються питання поширеності МАУ та СС ФР у пацієнтів із ЦД 2-го типу в Аль-Хобарі, Саудівська Аравія. Аналогічну проблему скрізь призму нових доказів розглядають D.F. Márquez та співавтори [25]. Прогностичні показники щодо МАУ та її зв'язок із контролем глікемії серед пацієнтів з ЦД 2-го типу в госпіталі збройних сил Джазана, Саудівська Аравія, аналізували H. Ali Abdelwahid та співавтори [26]. Цілі роботи полягали в тому, щоб оцінити моделі та визначити предиктори МАУ серед пацієнтів, які мають ЦД 2-го типу. Було використано схему «випадок — контроль», дослідження включало дві групи ($n_1, 2 = 202$), одну з мікроАУ, а іншу з нормальним АКСС. Зібрані дані щодо HbA1c, ліпідного профілю, функції нирок, АКСС, ризику атеросклеротичного СС-захворювання тощо. Поширеність мікроАУ та макроАУ становила 26,4 та 3,9 % відповідно. HbA1c був значно вищим у пацієнтів з мікроАУ ($9,3 \pm 2,2$; $P < 0,001$) і макроАУ ($10,5 \pm 2,3$; $P < 0,001$), ніж у пацієнтів із нормальним АКСС ($8,3 \pm 1,9$ %). Провісниками мікроАУ були поганий контроль глікемії за HbA1c ≥ 7 % [OR 2,5 (95% ДІ 1,5–4,2)]; АГ [OR

1,8 (95% ДІ 1,2–2,8)]; рШКФ < 90 мл/хв/1,73 м² [OR 2,2 (95% ДІ 1,4–3,6)]; куріння [OR 1,3 (95% ДІ 0,7–2,6)]; індекс маси тіла (ІМТ) [OR 1,05 (95% ДІ 1,01–1,09)]. Таким чином, мікроАУ дуже поширена серед пацієнтів з ЦД 2-го типу і корелює з поганим контролем глікемії та наявністю АГ, що вимагає агресивного скринінгу та своєчасного персоналізованого лікування.

D. Garg та співавтори [27] вирішували питання, чи потрібно повторювати тест при аномальному АКСС щодо ХХН при ЦД 2-го типу. Автори мали за мету визначити позитивну прогностичну цінність одного випадкового аномального показника АКСС порівняно з повторними зразками у пацієнта з ЦД 2-го типу для діагностики мікроАУ. У дослідження були включені пацієнти з нещодавно діагностованим ЦД, які мають перше відхилення АКСС від норми з наступним визначенням, виконаним протягом 120 днів. Була розрахована прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР, positive predictive value) випадкового аномального АКСС для діагностики мікроАУ. 1243 випадки були ідентифіковані за критеріями включення. Виключення становили 199 результатів з макроАУ під час першого скринінгу та 465 результатів з неадекватним спостереженням за аномальним результатом для підтвердження або спростування мікроАУ. Із 591 випадку, що залишився, 22 були ідентифіковані як хибнопозитивні, а 569 були ідентифіковані як справді позитивні, що призвело до ПЦПР першого аномального АКСС для діагностики мікроАУ, розрахованого як 96,2 %. Перше аномальне значення АКСС має хорошу позитивну прогностичну цінність для діагностики мікроАУ у пацієнтів з ЦД 2-го типу, констатують дослідники.

E.H. Nah та співавтори [28] проводили порівняння тестом-смужки та кількісного тесту АКСС при переддіабеті й ЦД. Точкові зразки сечі були отримані від 226 пацієнтів із переддіабетом та 275 пацієнтів із ЦД під час регулярних оглядів здоров'я. АКСС вимірювали за допомогою смужки та лабораторних кількісних тестів. Позитивні показники АУ, виміряні за допомогою тест-смужки АКСС, становили 15,5 % (мікроАУ — 14,6 %; макроАУ — 0,9 %) і 30,5 % (мікроАУ — 25,1 %; макроАУ — 5,5 %) при переддіабеті та ЦД відповідно. У популяції пацієнтів із переддіабетом оцінювались чутливість, специфічність, прогностична цінність позитивного і негативного результату (ПЦНР, negative predictive value), тобто імовірність відсутності захворювання при негативному (нормальному) результаті діагностичного дослідження. Загальна точність методу тест-смужки у цій популяції становила 92,0, 94,0, 65,7, 99,0 і 93,8 % відповідно; відповідні значення в популяції ЦД становили 80,0, 91,6, 81,0, 91,1 і 88,0 %. Медіана [міжквартильний діапазон] значень АКСС у тестах із смужками для діапазонів вимірювань < 30 , 30–300 і > 300 мг/г становила 9,4 [6,3–15,4], 46,9 [26,5–87,7] і 368,8 [296,2–575,2] мг/г відповідно до лабораторних

методів. Стріп-тест на АКСС показав високу чутливість, специфічність і ПЦНР, це свідчить про те, що його можна використовувати для скринінгу АУ у випадках переддіабету та ЦД.

Діагностичне і прогностичне значення АКСС при АГ та ЦД 2-го типу щодо СН, ГЛШ, ліпідних порушень, глікемічного контролю, смертності та СС-наслідків

АУ загальновідома як чутливий маркер ниркової та СС-дисфункції. Його можна використовувати для прогнозування виникнення нефропатії та СС-розладів при ЦД. Особи з переддіабетом мають тенденцію до розвитку макро- та мікросудинної патології, що призводить до підвищеного ризику ретинопатії, СС-захворювань, АГ, серцевої недостатності та хронічних захворювань нирок [29–33].

АКСС та серцева недостатність (СН)

Хоча АУ і пов'язують із СН у загальній популяції, зв'язок між АКСС і СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу поки що недостатньо вивчений. J. Тао та співавтори [31] з'ясували, як змінене АКСС підвищує ризик нових випадків СН у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Автори включили 9287 китайських учасників із ЦД 2-го типу, але без СН, які були оцінені за допомогою АКСС. Учасники були розділені на три групи на основі початкового рівня АКСС: нормальний (< 3 мг/ммоль), мікроАУ (3–30 мг/ммоль) і макроАУ (≥ 30 мг/ммоль). Взаємозв'язок між АКСС та появою нових випадків СН вивчався за допомогою моделей пропорційного ризику Кокса. Площа під кривою робочих характеристик приймача (AUC), поліпшення чистої рекласифікації (NRI) та поліпшення інтегрованої дискримінації (IDI) були використані, щоб побачити, чи може включення АКСС в існуючі моделі поліпшити їх продуктивність. 216 нових випадків СН (2,33 %) було зареєстровано після середнього періоду спостереження 4,05 року. Порівняно з нормальним підвищенням АКСС було пов'язане із прогресивним підвищенням ризику нової СН, починаючи від мікроАУ (скоригований HR 2,21; 95% ДІ 1,59–3,06) до макроАУ (скоригований HR 6,02; 95% ДІ 4,11–8,80) та 1 стандартне відхилення (SD) у ln (АКСС) (скоригований HR 1,89; 95% ДІ 1,68–2,13). Результати були узгодженими залежно від статі, рШКФ, систолічного АТ та підгруп глікозильованого гемоглобіну. Додавання АКСС до існуючих моделей ризику СН поліпшило ефективність прогнозування ризику виникнення СН. Дослідники констатують, що навіть незначне підвищення АКСС є незалежним ФР нових випадків СН у хворих на ЦД 2-го типу.

АКСС та гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ)

Кілька досліджень показують, що навіть рівень АКСС у межах норми (нижче за 30 мг/г) підвищує ризик СС захворювань. Дослідники припускають, що помірне підвищення АКСС пов'язане з гіпер-

трофією лівого шлуночка (ГЛШ) та діастолічною дисфункцією (ДД) у пацієнтів із ЦД 2-го типу [32–34]. Так, X. Хіе та співавтори [34] вивчали асоціацію АКСС нижче за 30 мг/г і наявність ГЛШ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. У це ретроспективне дослідження було включено 317 пацієнтів з ЦД з нормальним АКСС, з яких 62 мали ГЛШ. Зв'язок між АКСС, лабораторними показниками, а також ГЛШ досліджували за допомогою багатовимірної лінійної та логістичної регресії. Ефективність діагностики та оптимальну точку відсічення АКСС для ГЛШ оцінювали за AUC та індексом Юдена (різниця між часткою істинно позитивних результатів (чутливістю тесту) і часткою хибнопозитивних результатів). Результати показали, що пацієнти з ГЛШ мали значно вище АКСС, ніж пацієнти без ГЛШ ($P < 0,001$). Поширеність ГЛШ мала тенденцію до зростання з підвищенням АКСС. АКСС було незалежно та позитивно пов'язане з HbA1c ($P < 0,001$). Отже, АКСС може допомагати диференціювати наявність або виникнення ГЛШ (AUC = 0,682, 95% ДІ 0,602–0,760, $P < 0,001$). Оптимальна межа АКСС, визначена за допомогою індексу Юдена, становила 10,2 мг/г. АКСС нижче за 30 мг/г асоціюється з ГЛШ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, при цьому оптимальне граничне значення АКСС для визначення ГЛШ при ЦД становить 10 мг/г, підсумовують автори. Аналогічні дані були отримані щодо прогностичної ролі АКСС при прегіпертензії та формуванні ДН, навіть у підлітковому віці [35, 36].

АКСС, ліпідний профіль, глікемічний контроль і когнітивна функція

АГ та ЦД 2-го типу тісно пов'язані один з одним, і їхнє співіснування асоціюється з такими ускладненнями ЦД, як інсульт, когнітивний дефіцит, ІХС, ХХН, діабетична ретинопатія [35–38]. Відомо також, що ПУ посилює прояви дисліпідемії (ДЛП) у пацієнтів з ЦД, також ДЛП ще більше провокує АУ/ПУ через запальне цитокін-опосередковане пошкодження клубочків нирок. S. Khadka та співавтори [39] вивчали зв'язок АКСС з аномаліями ліпідного профілю і контролем глікемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Це було перехресне дослідження, проведене за участі 201 пацієнта з ЦД. Грунтуючись на значеннях АКСС, пацієнтів класифікували на осіб без АУ (менше ніж 300 мкг/мг) або з АУ (більше ніж 300 мкг/мг). Подвійну логістичну регресію використовували для перевірки зв'язку АКСС із соціально-демографічними факторами (віком, статтю та освітою), АГ та глікованим гемоглобіном. Пацієнти з АУ мали вищий середній рівень загального холестерину ($192,8 \pm 53,5$ проти $184,2 \pm 37,6$ мг/дл; $P = 0,209$), тригліцеридів (ТГ) ($194,9 \pm 97,8$ проти $164,4 \pm 73,7$ мг/дл; $P = 0,017$) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($99,9 \pm 38,4$ проти $90,0 \pm 27,4$ мг/дл; $P = 0,034$), але нижчий — ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) ($53,9 \pm 18,5$ проти $61,3 \pm 19,9$ мг/дл; $P = 0,008$) порівняно з пацієнтами

без АУ. Також була значна різниця у середніх значеннях HbA1c у групах з АУ та без АУ ($7,1 \pm 1,1$ проти $6,7 \pm 0,8$; OR 1,4, 95% ДІ = 1,1–1,9, P = 0,030). Дослідники констатують, що АКСС понад 30 мг/г асоціювався з вищим рівнем ТГ і ЛПНЩ та нижчим рівнем ЛПВЩ. Рівень HbA1c також сильно корелює з розвитком АУ.

Смертність та рівень АКСС

Пацієнти з ЦД і підвищеним АКСС мають вищий ризик смертності, тоді як у пацієнтів з ЦД та атеросклеротичним СС-захворюванням (АССЗ) це поки ще не ясно [40, 41]. Так, F. Gao та співавтори [41] проаналізували 2832 пацієнтів із ЦД та АССЗ у багаточентровому когортному дослідженні Cardiorenal ImproveNt II (CIN-II) у 5 китайських лікарнях третинного рівня. Пацієнти були розділені на 3 групи відповідно до рівня АКСС (нормальний < 30 мг/г, помірно підвищений — 30–300 мг/г, значно підвищений — понад 300 мг/г). Основним результатом дослідження стала оцінка смертності від СС-захворювань і смертності від усіх причин. Протягом середнього періоду спостереження 2,1 року серед 2832 пацієнтів (середній вік $63,3 \pm 9,9$ року, 29,1 % жінки) 434 пацієнти (15,3 %) мали помірне підвищення АКСС, а 203 пацієнти (7,2 %) — суттєве підвищення АКСС. Порівняно з пацієнтами групи з нормальними показниками значно вищу СС-смертність пацієнти мали у групах із помірно збільшеним та значно збільшеним АКСС (2,5 проти 9,9 % та проти 16,7 %, P < 0,001), а також смертність від усіх причин. У дослідженні виявили, що майже чверть пацієнтів із ЦД та АССЗ мають підвищене АКСС, і вони мають у 2–3 рази більший ризик СС-смертності, ніж ті, що з нормальним АКСС. Таким чином, АКСС є корисним індикатором для стратифікації ризику та подальшого персоналізованого лікування для пацієнтів із ЦД і ССЗ.

АКСС та СС-наслідки

АКСС є широко використовуваним показником АУ та має прогностичну цінність для несприятливих СС-подій [42, 43]. С. Zeng та співавтори [44] мали за мету оцінити кореляцію між АКСС та ризиком розвитку серйозних СС-подій (main adverse coronary event, MACE) і загальною смертністю (ЗС) у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Цей ретроспективний аналіз включав 10 171 учасника з дослідження Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) і подальшого дослідження ACCORD з даними АКСС. Було розраховано натуральний логарифм (ln) кожного вимірювання АКСС, проведено однофакторний та багаточентровий аналіз пропорційної регресії ризиків Кокса, щоб дослідити зв'язок між АКСС та ризиком MACE і ЗС. Протягом середнього періоду спостереження 8,83 року 1808 (17,78 %) учасників зазнали MACE і було 1934 випадки ЗС (19,01 %). Після поправки на традиційні СС ФР багаточентровий аналіз виявив значний зв'язок між

АКСС, ризиком MACE та ЗС. Включення АКСС до традиційної моделі ризику підвищило прогностичну ефективність для MACE та ЗС. Підвищений АКСС асоціюється з вищим ризиком MACE та ЗС у пацієнтів із ЦД 2-го типу, також поліпшує прогноз MACE та ЗС у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Аналогічні дані були отримані й іншими дослідниками [45, 46].

Роль АКСС при ожирінні, діабетичній нефропатії або ретинопатії, переддіабеті, роль статі

Ожиріння (Ож) та ЦД 2-го типу є відомими ФР хронічної хвороби нирок (ХНН), які модифікуються. МікроАУ є набагато більш поширеною серед осіб з Ож, що вказує на її ймовірний зв'язок із цим захворюванням. Однак зв'язок мікроАУ з центральним Ож поки ще не вивчений. A.D. Kjaergaard та співавтори [47], використовуючи зведені дані GIANT (Генетичне дослідження антропометричних ознак), DIAGRAM (Реплікація та метааналіз генетики діабету) та CKDGen (Генетика ХНН), перевірили причинно-наслідковий зв'язок між Ож і функцією нирок. Двостороння двовибіркова менделівська рандомізація (МР) оцінювала загальний причинний вплив ІМТ і співвідношення окружності талії та стегон (ОТ/ОС) на функцію нирок і навпаки. Вплив морбідного Ож та ЦД 2-го типу досліджували шляхом стратифікації варіантів ІМТ за їх асоціацією з ОТ/ОС та ЦД 2-го типу. Багатофакторна МР оцінювала прямі причинно-наслідкові ефекти ІМТ та ОТ/ОС на функцію нирок. Генетично вищий ІМТ був пов'язаний зі зниженою рШКФ [$\beta = -0,032$ (95% довірчі інтервали: $-0,036, -0,027$) log [рШКФ], P = 1×10^{-43}], підвищенням азоту сечовини крові (N сечовини) [$\beta = 0,010$ (0,005, 0,015) log [N сечовини], P = 3×10^{-6}], збільшенням АКСС у сечі [$\beta = 0,199$ (0,067, 0,332) log [АКСС], P = 0,003] в осіб з ЦД і підвищеним ризиком мікроАУ [OR = 1,15 [1,04–1,28], P = 0,009] і ХНН [1,13 (1,07–1,19), P = 3×10^{-6}]. Зв'язки були зумовлені морбідним Ож, а для мікроАУ — додатково ЦД 2. Хоча генетично високий ІМТ, на відміну від ОТ/ОС, був безпосередньо пов'язаний з рШКФ, N сечовини та ХНН, шлях до АУ, ймовірно, був через ЦД 2-го типу. Генетично передбачена функція нирок не була пов'язана з ІМТ або ОТ/ОС. Таким чином, генетично високий ІМТ пов'язаний із порушенням функції нирок, спричиненим морбідним Ож, а також АУ і, головне, ЦД 2-го типу.

N. Du та співавтори [48] вивчали взаємозв'язки між Ож та мікроАУ. Перехресне дослідження було проведено серед 2889 осіб загальної популяції віком ≥ 30 років. Ож визначалося як ІМТ $\geq 28,0$ кг/м², а центральне Ож — як співвідношення ОТ/ОС $\geq 0,85$ для жінок і $\geq 0,90$ для чоловіків. Було оцінено взаємодію між Ож і центральним Ож щодо підвищеного АКСС. Учасники як з Ож, так і з центральним Ож мали ризик значного підвищення АКСС (OR = 1,82, P < 0,001) порівняно з тими, хто не мав Ож.

Аддитивний аналіз показав, що приблизно 43,9 % ризику підвищення АКСС в учасників як з Ож, так і з центральним Ож пояснюється взаємодією між цими станами (0,439; 95% ДІ 0,110–0,768). Результати цього та інших досліджень показали, що за особами, які страждають як на Ож, так і на центральне Ож, слід інтенсивно спостерігати, щоб запобігти ХНН [48, 49].

Вже повідомлялося про негативний вплив Ож на здоров'я нирок. Щодо зв'язку між нещодавно розробленим індексом Ож — індексом талії з поправкою на вагу (ІТВ, WWI) та АУ раніше не повідомлялося. Індекс був отриманий шляхом поділу окружності талії (ОТ) на квадратний корінь із ваги та продемонстрував здатність передбачати ризик кардіометаболічних захворювань і смертності серед корейського населення. Перехресне дослідження Z. Qin та співавторів [50] було проведено серед дорослих із даними про ІТВ та АКСС у Національному дослідженні здоров'я та харчування (NHANES) у 2005–2018 роках. Багатофакторна логістична регресія та узагальнена адитивна модель були використані для дослідження незалежного зв'язку між ІТВ та АУ. Було зареєстровано 36 921 учасника з поширеністю АУ 9,32 %. Поширеність АУ зростала з вищими тертилями ІТВ (тертиль 1: 5,31 %, тертиль 2: 8,23 %, тертиль 3: 15,65 %). ІТВ був позитивно пов'язаний з вищою ймовірністю АУ (OR = 1,28, 95% ДІ 1,15–1,43). ІТВ показав сильнішу кореляцію з АУ (OR = 1,28), ніж інші маркери Ож, включно з ІМТ (OR = 1,02) і ОТ (OR = 1,01). Таким чином, рівні ІТВ були позитивно пов'язані з підвищеною ймовірністю АУ у дорослих Сполучених Штатів і продемонстрували сильніший зв'язок, ніж ІМТ та ОТ. Також слід відзначити, що ІТВ може служити простим антропометричним показником для прогнозування АУ.

Для вивчення діабетичної нефропатії використовували також моделі кількох гризунів. Метою дослідження S.J. Glasras та співавторів [51] було порівняння моделей ЦД та МС, спричиненого Ож, і визначення відмінностей у їх ниркових наслідках. Мишей-самців C57BL/6 годували або звичайною їжею, або утримували на дієті з високим вмістом жиру (ВЖД). На 8-му тижні постнатального періоду мишей, яких годували звичайною їжею, випадковим чином розподіляли на тих, які отримували низькі дози стрептозотоцину (СТЗ, 55 мг/кг/день), щодо виникнення експериментального ЦД або у групу контролю. Водночас миші, яких годували ВЖД, отримували або одну високу дозу СТЗ (100 мг/кг), або були контролем. Вимірювали АКСС і сироватковий креатинін, структуру нирок оцінювали за допомогою забарвлення за Шиффом на 32-му тижні. Результати показали, що в мишей, які отримали п'ять доз СТЗ, розвинувся стан, подібний до ЦД зі слабким фенотипом, гіперглікемією, МАУ та підвищеним рівнем кратиніну в сироватці крові. У мишей, яких годували ВЖД, розвинувся стан, по-

дібний до МС, оскільки вони страждали Ож з ДЛП, резистентністю до інсуліну та суттєво порушеною толерантністю до глюкози. Також спостерігалось значне підвищення АКСС та рівнів креатиніну в сироватці крові, структурні зміни нирок були переважно пов'язані з інтерстиціальною вакуолізацією та дилатацією каналців у мишей, яких годували ВЖД.

D. Prabhu та співавтори [52] вивчали АКСС для прогнозування діабетичної ретинопатії. Автори відзначають, що пандемія COVID-19 дала поштовх у пошуку альтернативних методів скринінгу, щоб замінити щорічне обстеження очного дна пацієнтів із ЦД 2-го типу для виявлення ДР. Аналіз медичних карт 272 хворих на ЦД 2-го типу виявив, що 147 пацієнтів мали ДР, а 125 — ні. Крім того, 135 мали не-проліферативну ДР (64 — легкого, 53 — середнього і 18 — тяжкого ступеня), тоді як решта 12 мали проліферативну ДР. За результатами послідовного одно-вимірного та множинного регресійного аналізу було виявлено, що АКСС, відома тривалість ЦД 2-го типу та історія ІХС були незалежно пов'язані з наявністю ДР. Медіана АКСС для пацієнтів без ДР становила 42,6 мг/г (18,21–183,3 мг/г), тоді як для пацієнтів з ДР — 214 мг/г (45,4–1260 мг/г) ($P < 0,001$). ROC-аналіз показав площу під кривою 70 % для UACR. Значення UACR 140 мг/г могло передбачити наявність ДР з чутливістю 60,5 % і специфічністю 72,1 %, а також мало прогностичну цінність позитивного і негативного результатів 2,16 і 0,54 відповідно. Таким чином, визначення АКСС має значний потенціал для використання цього показника як інструменту скринінгу на ДР.

Дослідження зв'язку між АКСС, статтю і ЦД дещо обмежені. Коли використовувалося АКСС з корекцією за статтю, расова/етнічна приналежність була більшою мірою пов'язана з МАУ, але не зі статтю. Рекомендоване АКСС (30 мкг/мг) для виявлення мікроАУ не враховує статеві чи расові відмінності у виведенні креатиніну [53, 54]. У репрезентативній вибірці суб'єктів розподіл концентрацій альбуміну та кратиніну в сечі досліджували з використанням одного значення АКСС (≥ 30 мкг/мг) і граничних значень показника до статі (≥ 17 мкг/мг у чоловіків і ≥ 25 мкг/мг у жінок), виміряних у точкових зразках сечі. Середні концентрації альбуміну в сечі істотно не відрізнялися у жінок і чоловіків, але в останніх концентрації креатиніну в сечі були значно вищими ($P < 0,0001$). Порівняно з неіспаномовними білими (НІБ) концентрації креатиніну в сечі були значно вищими у неіспаномовних чорношкірих (НІЧ) і американців мексиканського походження (АМП), тоді як концентрація альбуміну в сечі була значно вищою у НІЧ ($P < 0,0001$), але не у АМП. При застосуванні одного АКСС поширеність МАУ була значно нижчою серед чоловіків порівняно з жінками (6,0 проти 9,2 %; $P < 0,0001$) і серед НІБ порівняно з НІЧ (7,2 проти 10,2 %; $P < 0,0001$). Жодної суттєвої різниці в поширеності МАУ між чоловіками та

жінками не було відмічено, коли використовувалися порогові значення АКСС за статтю. У багатофакторній скоригованій моделі жіноча стать (OR 1,62; 95% ДІ 1,29–2,05) і расово-етнічна приналежність до НІЧ (OR 1,34; 95% ДІ 1,12–1,61) були незалежно пов'язані з МАУ, коли використовувався єдиний поріг АКСС. Коли використовувався аналіз АКСС за статтю, расово-етнічна приналежність до НІЧ залишалася значною мірою пов'язаною з МАУ, а не зі статтю. Використання уніфікованого параметра АКСС для визначення МАУ може недооцінювати мікроАУ у суб'єктів із більшою м'язовою масою (чоловіки) і, можливо, у членів певних расових/етнічних груп [55, 56].

Незначне підвищення АКСС як маркер прогнозування ЦД або переддіабету у хворих на ССЗ, АГ з нормальною ШКФ. Хоча АКСС < 30 мг/г є нормальним, за цих умов спостерігався підвищений ризик АГ та смертності від СС-захворювань у суб'єктів із високим нормальним рівнем АКСС. Проте яким чином нормальний рівень АКСС пов'язаний із ризиком розвитку ХНН, невідомо. W.H. Tang [57] та співавтори вивчали взаємозв'язки між нижньою межею АКСС та ризиком прогресування ХНН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Було досліджено загалом 4821 суб'єкта з ЦД 2-го типу, рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² та АКСС < 30 мг/г. Після середнього періоду спостереження протягом 4,9 року ризик прогресування ХНН зростав паралельно з квартилями АКСС < 30 мг/г (P < 0,0001). Порогові значення АКСС 8,44 мг/г загалом, 10,59 мг/г у чоловіків і 8,15 мг/г у жінок були пов'язані з ризиком прогресування ХНН. У багатофакторному регресійному аналізі Кокса співвідношення ризиків для зв'язків між АКСС (> 8,44 мг/г загалом, > 10,59 мг/г, > 8,15 мг/г у чоловіків і жінок відповідно) та ризиком прогресування ХНН були вірогідними. Це дослідження продемонструвало, що граничне значення АКСС > 10 мг/г може передбачити прогресування ХНН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Подібні дані отримані і в деяких інших дослідженнях щодо зв'язків рШКФ та АУ з коронарними та некоронарними подіями у пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема в італійському багатоцентровому дослідженні ХНН та СС-подій (RIACE), та несприятливого впливу гіперглікемії на екскрецію альбуміну з сечею при нетривалому ЦД 2-го типу [58, 59].

Відомо, що АУ є ФР макро- та мікросудинних ускладнень ЦД 2-го типу. Однак із тенденцією до зростання нормаАУ з 2 важливих предикторів, а саме рШКФ і АКСС, поки ще не з'ясовано, який з них є кращим щодо судинних ускладнень ЦД2. X. Hong [60] та співавтори відзначили більш сильний зв'язок АУ з ризиком судинних ускладнень, ніж рШКФ, при ЦД 2-го типу. У цьому ретроспективному дослідженні було обстежено 4715 пацієнтів із ЦД 2-го типу та згруповано їх на основі значень АКСС (високе АКСС: ≥ 30 мг/г, низьке АКСС: < 30 мг/г) та рШКФ (мл/хв/1,73 м²) (G1: рШКФ ≥ 90; G2: рШКФ = 60–89; G3–5: рШКФ < 60). Був

проведений логістичний регресійний аналіз ФР у пацієнтів із ДР, діабетичною периферичною нейропатією (ДПН), захворюванням периферичних артерій (ЗПА), ремоделюванням лівого шлуночка (РЛШ), діастолічними розладами (ДДР) та каротидною атеросклеротичною бляшкою в 6 різних групах: низьке АКСС + G1 (контрольна група), низьке АКСС + G2, низьке АКСС + G3–5, високе АКСС + G1, високе АКСС + G2 і високе АКСС + G3–5. Пацієнти були згруповані відповідно до змін значення АКСС (група зі зниженим АКСС: ≤ 30 %, група зі стабільним АКСС: від –30 до 30 % і група з підвищенням АКСС ≥ 30 %), значення рШКФ (група зі зниженою рШКФ: > 3 % і група зі стабільною рШКФ: ≤ 3 %) і спостереження. Порівняно з контрольною групою пацієнти з вищою АУ та нижчою рШКФ мали більш високі OR ускладнень, особливо в групі з високим АКСС + G3–5. OR 2,010, 3,444, 1,633, 2,742 і 3,014 були отримані відповідно для ДР, ДПН, ЗПА, РЛШ та ДДР. Після групування за рШКФ регресійний аналіз рівня альбуміну в сечі на кожній стадії показав, що більшість ускладнень мали статистично значущу різницю, за винятком ДР і ЗПА у групі з високим АКСС + G3–5. ДР у подальшому дослідженні мала вищий ризик у групі зі стабільним/підвищеним АКСС, ніж у групі зі зниженим (стабільний АКСС: OR = 2,568; 95% ДІ 1,128–5,849; P = 0,025; АКСС знижений: OR = 2,489; 95% ДІ 1,140–5,433; P = 0,022). Таким чином, АКСС є більш вагомим прогностичним фактором ризику діабетичних ускладнень порівняно зі зниженою рШКФ, констатують дослідники. Останнім часом для визначення ШКФ, крім відомих формул Cockcroft-Gault (1976), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (1999), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (2009), користуються спеціальною комп'ютерною програмою Kalk.exe, за допомогою якої, знаючи вік хворого, масу його тіла, стать та рівень сироваткового креатиніну, визначають ШКФ (мл/хв/1,73 м²), а також стадію ХНН [61].

Значення визначення АКСС для ранньої діагностики діабетичної нефропатії і підбору терапії

Настанова KDIGO-2022 також підтримує багаторівневий підхід до лікування ХНН та ДН, починаючи з базового рівня: змін способу життя і фармако-терапії першої лінії — глюкозознижувальної (ранне призначення іНЗКТГ-2), антигіпертензивної — за наявності АГ, яка є у 90 % пацієнтів з ЦД2; статинотерапії, препаратів для лікування ХСН (АМКР), що, як було доведено, поліпшує клінічні результати [62–64].

За результатами вищезгаданого дослідження Е.А. Christofides та співавторів [46], АКСС є чутливим і раннім показником пошкодження нирок. Також підвищений рівень АКСС є маркером ниркової дисфункції та предиктором ниркової недостатності/

смерті у пацієнтів з ЦД 2-го типу, вважають В. Scirica та співавтори [65]. D. Suzuki та співавтори [66] вивчали зв'язок між підвищенням щоденної варіабельності АТ удома та порушенням функції нирок (АКСС, рШКФ) та встановили, що зміни цих параметрів були унікальними щодо ЦД. Помірне підвищення АКСС в осіб з ЦД 2-го типу мало тісний зв'язок з наслідками коронарної ревазуляризації, констатують А. Siddique та співавтори [67], а концентрація NT-proBNP у плазмі була незалежним фактором ризику прогресуючої діабетичної нефропатії (OR = 1,87, 95% ДІ 1,52–2,29, P = 0,0001) і сильно корелювала з АКСС (r = 0,421, p = 0,0001), відмічають L. Zhou та співавтори [68]. Доклінічні дані М. Mohsen та співавторів [69] показали, що інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) знижували екскрецію альбуміну з сечею у шурів з індукованим ЦД в експерименті. Дослідження LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of cardiovascular outcome Results) продемонструвало зниження ризику СС-подій у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримували ліраглутид, резюмують J. В. Vuse та співавтори [70]. F. Persson та співавтори [71] відмітили у цьому ж рандомізованому дослідженні, що ліраглутид порівняно з плацебо, доданий до стандартної терапії, протягом 3,5–5 років за участю 9340 учасників із ЦД 2-го типу та високим СС-ризиком приводив до сприятливих змін АКСС, кардіоваскулярних та ренальних наслідків. N.S. Heinrich та співавтори [72] дослідили вплив езетимибу на АКСС та вміст жиру в нирковій паренхімі в осіб із ЦД 2-го типу та ХХН, що формується. За даними S. Ito [73] та співавторів, АМКР езаксеренон мав потенційний ренопротекторний ефект і знижував АКСС у пацієнтів із ДН.

Висновки

Підсумовуючи вищенаведені дані, слід констатувати необхідність подальшого впровадження визначення саме АКСС, а не МАУ в широку практику діабетологів, кардіологів, сімейних лікарів, нефрологів як чутливого біомаркера раннього ураження нирок. При цьому АКСС може виявитися більш чутливим та простим у виконанні скринінговим і діагностичним показником, який поруч з цистатином С є предиктором несприятливих ниркових подій при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, діабетичній нефропатії, ожирінні, серцевій недостатності та їх поєднанні порівняно з 24-годинним визначенням МАУ.

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

Список літератури

1. Mancia G, Kreutz R, Brunstr m M, Burnier M, Grassi G, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *The Task Force for the management of arterial hyperten-*

sion of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens Dec 1;41(12):1874–2071.* DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.

2. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Aijan RA, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043–4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. PMID: 37622663; No abstract available.

3. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022 Nov;102(5):990–999. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.

4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.* *Kidney Int.* 2020;98:S1–S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.

5. Shubrook JH, Neumiller JJ, Wright E. Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations. *Postgrad Med.* 2022 May;134(4):376–387. doi: 10.1080/00325481.2021.2009726. PMID: 34817311. Review.

6. *Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline, No. 203.* London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Nov 24. ISBN-13: 978-1-4731-4233-6. NICE guideline [NG203]. CG157, CG182 and NG8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>

7. Bartz SK, Caldas MC, Tomsa A, Krishnamurthy R, Bacha F. Urine Albumin-to-Creatinine Ratio: A Marker of Early Endothelial Dysfunction in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3393–9. doi: 10.1210/JC.2015–2230. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26176802.

8. Palmer BF. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jun;25(6):1434–1443. doi: 10.1111/dom.15030. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36809555. Review.

9. Савельєва-Кулик Н.О. Хронічна хвороба нирок: діагностика та лікування. [Електронна публікація]. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-217351-hronichna-hvoroba-nirok-diagnostika-ta-likuvannya.

10. Thorp ML, Smith DH, Johnson ES, Vupputuri S, et al. Proteinuria among patients with chronic kidney disease: a performance measure for improving patient outcomes. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2012 Jun;38(6):277–82. doi: 10.1016/s1553-7250(12)38035-5.

11. Inker LA, Ferrè S, Baliker M, Barr A, et al. A National Registry for People with All Stages of Kidney Disease: The National Kidney Foundation (NKF) Patient Network. *NKF Patient Network Governance Committees.* *Am J Kidney Dis.* 2023 Feb;81(2):210–221.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.07.016. PMID: 36191726.

12. Kim SM, Lee CH, Lee JP, et al. The association between albumin to creatinine ratio and total protein to creatinine ratio in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2012 Nov;78(5):346–52. doi: 10.5414/CN107507.

13. Noyes AM, Eckardt K. Microalbuminuria as a risk factor for cardiovascular disease in healthy individuals: a case report and review of the literature. *Conn Med.* 2013 Aug;77(7):399–402. PMID: 24195177. Review.

14. Targher G, Zoppini G, Chonchol M, et al. Glomerular filtration rate, albuminuria and risk of cardiovascular and all-cause

mortality in type 2 diabetic individuals. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2011;21(4):294-301. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.10.002.

15. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clinical guideline [CG182]*. Published: 23 July 2014. Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.

16. Singh B, Pushpalatha K, Patel S. Correlation of Mid-Triester Spot Urinary Albumin: Creatinine Ratio with the Adverse Pregnancy Outcome. *Cureus*. 2023 Mar 15;15(3): e36186. doi: 10.7759/cureus.36186. eCollection 2023 Mar. PMID: 37065365.

17. Baweja S, Kent A, Masterson R, Roberts S, McMahon LP. Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin: creatinine ratio using high-performance liquid chromatography. *BJOG*. 2011 Aug;118(9):1126-32. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02960.x. PMID: 21481153.

18. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [NG133]. Published: 25 June 2019. Last updated: 17 April 2023. Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.

19. R simont G, Cavalier E, Radermecker RP, Delanaye P. Albuminuria in diabetic patients: how to measure it? A narrative review. *J Lab Precis Med*. 2022;7:4 doi: 10.21037/jlpm-21-58. View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-21-58>.

20. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jul;58(1):19-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.12.026. PMID: 21411199.

21. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, Bankhead CR, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 15;160(8):550-7. doi: 10.7326/M13-2331. PMID: 24733196. Review.

22. McTaggart MP, Price CP, Pinnock RG, Stevens PE, Newall RG, Lamb EJ. The diagnostic accuracy of a urine albumin-creatinine ratio point-of-care test for detection of albuminuria in primary care. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):787-94. PMID: 22721931. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.009.

23. Johns KW, Robinson CE, Wilson IM, Billington E, et al. Does the albumin:creatinine ratio lack clinical utility in predicting microalbuminuria? *British Columbia Medical Journal*. 2006 Oct;48,8:399-403. Clinical Articles. Режим доступу: <https://bcmj.org/articles/does-albumin-creatinine-ratio-lack-clinical-utility-predicting-microalbuminuria>.

24. Jatou NA, Said AH, Al-Ghamdi MS, Al-Abdulhsin MF, et al. Prevalence of Microalbuminuria and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Diabetes Mellitus Type-II in Al-Khobar, Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus*. 2022 Oct 1;14(10):e29808. doi: 10.7759/cureus.29808. eCollection 2022 Oct. PMID: 36337798.

25. M rquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: old and new evidence in different populations. *F1000Res*. 2019 Sep 19;8:F1000 Faculty Rev-1659. doi: 10.12688/f1000research.17212.1. eCollection 2019. PMID: 31583081. Review.

26. Abdelwahid H Ali, Dahlan HM, Mojemamy GM, Darraj GH. Predictors of microalbuminuria and its relationship with glycemic control among Type 2 diabetic patients of Jazan Armed Forces Hospital, southwestern Saudi Arabia. *BMC Endocr Disord*. 2022 Dec 8;22(1):307. PMID: PMC9733223. DOI: 10.1186/s12902-022-01232-y.

27. Garg D, Naugler Ch, Bhella V, Yeasmin F. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Does an abnormal urine al-

bumin-to-creatinine ratio need to be retested? *Can Fam Physician*. 2018 Oct;64(10):e446-e452. PMID: 30315036. PMID: PMC6184958. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184958/>

28. Nah EH, Cho S, Kim S, Cho H Ik. Comparison of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (ACR) Between ACR Strip Test and Quantitative Test in Prediabetes and Diabetes. *Ann Lab Med*. 2017 Jan;37(1):28-33. doi: 10.3343/alm.2017.37.1.28. PMID: 27834062.

29. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Lee SH, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2016 Sep 13;5(9):e003245. doi: 10.1161/JAHA.116.003245. PMID: 27625343.

30. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, et al.; CHARM Investigators and Committees. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):543-50. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61378-7. PMID: 19683640.

31. Tao J, Sang D, Zhen L, Zhang X, et al. Elevated urine albumin to creatinine ratio increases the risk of new-onset heart failure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Mar 25;22(1):70. PMID: PMC10040119. DOI: 10.1186/s12933-023-01796-6.

32. Reffelmann T, D rrr M, V lzke H, Friedrich N, et al. Urinary albumin excretion, even within the normal range, predicts an increase in left ventricular mass over the following 5 years. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(12):1115-22. doi: 10.1038/ki.2010.8. PMID: 20200499.

33. Wang T, Zhong H, Lian G, Cai X, Gong J, Ye C, Xie L. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):590-603. doi: 10.1159/000500782. PMID: 31387099.

34. Xie X, Peng Z, Li H, Li D, et al. Association of Urine Albumin/Creatinine Ratio below 30 mg/g and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 21;2020:5240153. eCollection 2020. PMID: PMC6996706. DOI: 10.1155/2020/5240153.

35. Williams ME. Diabetic nephropathy: the proteinuria hypothesis. *Am J Nephrol*. 2005;25:77-94. DOI: 10.1159/000084286.

36. Ding J, Peng H, Peng Y, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio in a first-morning void urine and prehypertension among Chinese Han women. *Blood Press*. 2012;21:128-133. DOI: 10.3109/08037051.2011.623367.

37. Wang J, Wang Y, Li Y, Hu Y, et al. High Normal Urinary Albumin-Creatinine Ratio Is Associated with Hypertension, Type 2 Diabetes Mellitus, HTN With T2DM, Dyslipidemia, and Cardiovascular Diseases in the Chinese Population: A Report From the REACTION Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 20;13:864562. doi: 10.3389/fendo.2022.864562. eCollection 2022. PMID: 35669685.

38. Freedman BI, Sink KM, Huginschmidt CE, Hughes TM, et al. AA-DHS MIND and ACCORD MIND Investigators. Associations of Early Kidney Disease with Brain Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function in African Americans with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2017 Nov;70(5):627-637. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.006. PMID: 28648301.

39. Khadka S, Yadav GK, Subedi P, Amgain K, Sharma A, Joshi R. Association of urinary albumin-to creatinine ratio with lipid abnormalities and glycemic control in patients with type 2

- diabetes mellitus. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jul 19;85(9):4329-4333. eCollection 2023 Sep. Free PMC article. PMC10473380. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001045.
40. Fung CS, Wan EY, Chan AK, Lam CL. Association of estimated glomerular filtration rate and urine albumin-to-creatinine ratio with incidence of cardiovascular diseases and mortality in chinese patients with type 2 diabetes mellitus — a population-based retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017 Feb 2;18(1):47. doi: 10.1186/s12882-017-0468-y. PMID: 28152985.
41. Gao F, Zhou Y, Yan X, Huang H et al. Effect of Urinary Albumin Creatinine Ratio on Cardiovascular Morbidity and Mortality in Diabetes Patients with Atherosclerotic Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Mar 17;16:819-828. eCollection 2023. PMID: PMC10029971. DOI: 10.2147/DMSO.S400970.
42. Zhang A, Li M, Qiu J, Sun J, et al. The relationship between urinary albumin to creatinine ratio and all-cause mortality in the elderly population in the Chinese community: a 10-year follow-up study. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 5;23(1):16. doi: 10.1186/s12882-021-02644-z. PMID: 34983421.
43. K hn A, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):386-396.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015. PMID: 33197533.
44. Zeng C., Liu M, Zhang Y, Deng S, et al. Association of Urine Albumin-to-Creatinine Ratio with Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023. PMID: 37922304. DOI: 10.1210/clinem/dgad645.
45. Carter CE, Katz R, Kramer H, de Boer IH, et al. Influence of urine creatinine concentrations on the relation of albumin-creatinine ratio with cardiovascular disease events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2013 Oct;62(4):722-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.010. PMID: 23830183.
46. Christofides EA, Desai NJ. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Addressing the Barriers to Albuminuria Testing. *Prim Care Community Health*. 2021 Jan-Dec;12:21501327211003683. doi: 10.1177/21501327211003683. PMID: 33749371.
47. Kjaergaard AD, Teumer A, Witte DR, Stanzick KJ, et al. Obesity and Kidney Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Clin Chem*. 2022 Mar 4;68(3):461-472. doi: 10.1093/clinchem/hvab249. PMID: 34922334.
48. Du N, Peng H, Chao X, Zhang Q, Tian H, Li H. Interaction of obesity and central obesity on elevated urinary albumin-to-creatinine ratio. *PLoS One*. 2014 Jun 3;9(6):e98926. doi: 10.1371/journal.pone.0098926. eCollection 2014. PMID: 24892930.
49. Wang J, Jin X, Chen K, Yan W, et al. Visceral adiposity index is closely associated with urinary albumin-creatinine ratio in the Chinese population with prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Oct;37(7):e3424. doi: 10.1002/dmrr.3424. PMID: 33245203.
50. Qin Z, Chang K, Yang Q, Yu Q, Liao R, Su B. The association between weight-adjusted-waist index and increased urinary albumin excretion in adults: A population-based study. *Front Nutr*. 2022 Aug 12;9:941926. doi: 10.3389/fnut.2022.941926. eCollection 2022. PMID: 36034904.
51. Glasstas SJ, Chen H, Teh R, McGrath RT, et al. Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. *PLoS One*. 2016 Aug 31;11(8):e0162131. doi: 10.1371/journal.pone.0162131. eCollection 2016. PMID: 27579698.
52. Prabhu D, Rao A, Rajanna A, et al. Urinary Albumin to Creatinine Ratio to Predict Diabetic Retinopathy: The Eyes Have It! *Cureus*. 2022 March 06;14(3):e22902. doi: 10.7759/cureus.22902.
53. Shi Y, Hu H, Wu Z, Wu Ji, Chen Z, Li P. Sex modifies the association between urinary albumin-to-creatinine ratio and diabetes among adults in the United States (NHANES 2011–2018). *Biol Sex Differ*. 2022;13:53. Published online 2022 Sep 30. doi: 10.1186/s13293-022-00462-y. PMID: 36175972.
54. Mattix HJ, Hsu CY, Shaykevich S, Curhan GJ. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: implications of sex and race. *Am Soc Nephrol*. 2002 Apr;13(4):1034-1039. DOI: 10.1681/ASN.V1341034.
55. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1108-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1363. PMID: 24798807. Review.
56. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, et al. CKD Prognosis Consortium. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex with Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2015 Oct;66(4):591-601. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.337. PMID: 25943717. Review.
57. Tang WH, Hung WC, Wang CP, Wu CC, et al. The Lower Limit of Reference of Urinary Albumin/Creatinine Ratio and the Risk of Chronic Kidney Disease Progression in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 2;13:858267. PMID: 35721762. PMID: PMC9200995. DOI: 10.3389/fendo.2022.858267.
58. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, et al. Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):143-9. doi: 10.2337/dc11-1380. PMID: 22124714.
59. Nikolaidou B, Gkaliagkousi E, Anyfantis P, Gavrilaki E, et al. The impact of hyperglycemia on urinary albumin excretion in recent onset diabetes mellitus type II. *BMC Nephrol*. 2020 Apr 6;21(1):119. doi: 10.1186/s12882-020-01774-0. PMID: 32252655.
60. Hong X, Huang L, Zhang Y, Shen X, et al. Stronger Association of Albuminuria with the Risk of Vascular Complications than Estimated Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes. *Kidney Blood Press Res*. 2021;46(5):550-562. https://doi.org/10.1159/000515163.
61. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Nov;78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016. PMID: 34518032. Review.
62. Jerums G, MacIsaac RJ. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2002;1(3):163-73. doi: 10.2165/00024677-200201030-00004. PMID: 15799209. Review.
63. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovas-

cular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Aug;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1. PMID: 28666775.

64. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filippatos G, et al. Association of Empagliflozin Treatment with Albuminuria Levels in Patients With Heart Failure: A Secondary Analysis of EMPEROR-Pooled. *JAMA Cardiol.* 2022 Nov 1;7(11):1148-1159. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2924. PMID: 36129693.

65. Scirica BM, Mosenzon O, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Cardiovascular Outcomes According to Urinary Albumin and Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *JAMA Cardiol.* 2018 Feb 1;3(2):155-163. doi: 10.1001/jamacardio.2017.4228. PMID: 29214305.

66. Suzuki D, Hoshida S, Kario K. Associations Between Day-by-Day Home Blood Pressure Variability and Renal Function and Albuminuria in Patients with and Without Diabetes. *Am J Hypertens.* 2020 Sep 10;33(9):860-868. doi: 10.1093/ajh/hpaa091. PMID: 32531041.

67. Siddique A, Murphy TP, Naeem SS, Siddiqui EU, et al. Relationship of mildly increased albuminuria and coronary artery revascularization outcomes in patients with diabetes. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Mar 1;93(4):E217-E224. doi: 10.1002/ccd.27890. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30467952.

68. Zhou L, Cai X, Li M, Han X, Ji L. Plasma NT-proBNP is independently associated with albuminuria in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016 May-Jun;30(4):669-74. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.01.017. Epub 2016 Jan 23. PMID: 26922580.

69. Mohsen M, Elberry AA, Mohamed Rabea A, Abdelrahim MEA, Hussein RRS. Saxagliptin and vildagliptin lowered albuminuria in patients with diabetes and hypertension independent on glycaemic control. *Int J Clin Pract.* 2021 Mar;75(3):e13769. doi: 10.1111/ijcp.13769. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33068301.

70. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. LEADER Trial Investigators. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1546-1552. doi: 10.2337/dc19-2251. Epub 2020 May 4. PMID: 32366578.

71. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, et al. LEADER Trial Investigators. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care.* 2021 Apr;44(4):1020-1026. doi: 10.2337/dc20-1622. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33504496.

72. Heinrich NS, Pedersen RP, Vestergaard MB, Lindberg U, et al. Evaluation of the effects of ezetimibe on albuminuria and kidney fat in individuals with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Sep;25(9):2605-2615. doi: 10.1111/dom.15146. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37278273.

73. Ito S, Kashihara N, Shikata K, Nangaku M, et al. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150) in Japanese patients with type 2 diabetes and macroalbuminuria: a multicenter, single-arm, open-label phase III study. *Clin Exp Nephrol.* 2021 Oct;25(10):1070-1078. doi: 10.1007/s10157-021-02075-y. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110524.

Отримано/Received 02.03.2024

Рецензовано/Revised 13.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.03.2024

Information about authors

Dmitry Miloslavsky, PhD in Medicine, Senior Research Fellow at the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: d.miloslavsky@gmail.com; phone: +380 (57) 373-90-56, 380 (50) 951-82-52; https://orcid.org/0000-0002-3089-3482

Sergiy Koval, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension and Prevention of Its Complications, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sergekvalmd@gmail.com; phone: +380 (97) 117-64-14, +380 (57) 373-90-14; https://orcid.org/0000-0002-8699-2324

Olena Schenyavska, Research Fellow at the Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetics Researches, State Institution "L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: elenacshe44@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0840-9620

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.

D.K. Miloslavsky, S.M. Koval, O.M. Schenyavska

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

Urine albumin-creatinine ratio: diagnostic and prognostic value of kidney damage in hypertension and type 2 diabetes (literature review)

Abstract. The review of domestic and foreign sources of literature from the PubMed database and modern European guidelines examines aspects of using a sensitive laboratory marker, the urine albumin-creatinine ratio, its diagnostic and prognostic value in terms of kidney damage among very high-risk patients, namely in those with a comorbidity of hypertension and type 2 diabetes. The authors provide data on the definition of albuminuria in a historical aspect, classification of its manifestations, indications for determination, consider the question of the informativity and specificity of this parameter as an early factor in the occurrence of left ventricular hypertrophy, heart failure, diabetic nephropathy,

obesity, lipid disorders, indicator of glycemic control, prognosis of cardiovascular and renal consequences, mortality from these diseases. The issue of greater significance of albumin-creatinine ratio compared to the estimated glomerular filtration rate in predicting the occurrence of pre-diabetes and diabetes mellitus, diabetic retinopathy is considered. Data are provided on the prevalence, morbidity and mortality from renal complications of hypertension and type 2 diabetes, and a brief description of therapeutic approaches to their correction is given.

Keywords: hypertension; type 2 diabetes; urine albumin-creatinine ratio; cardiovascular and renal complications; review

УДК 616-008:615.225+616-088

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.2.2024.362>Рековець О.Л.¹, Сіренко Ю.М.²¹ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вивчення впливу різних стратегій медикаментозного лікування у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів може поліпшити контроль АТ та зменшити ускладнення і збільшити тривалість життя. **Метою** нашого дослідження було проаналізувати ефективність фіксованих, вільних та нетрадиційних комбінацій антигіпертензивних препаратів у лікуванні пацієнтів із АГ. **Матеріали та методи.** Обстежено 396 пацієнтів із артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості. Критеріями включення були вік пацієнтів старше за 18 років та рівень офісного АТ більше ніж 140/90 мм рт.ст. Пацієнти були в трьох групах спостереження: традиційні вільні комбінації, традиційні фіксовані комбінації та нетрадиційні вільні комбінації. 91 пацієнт з АГ, що отримував нефіксовану комбінацію раміприлу та гідрохлортіазиду (ГХТЗ), був розподілений для вивчення її впливу на зниження АТ, переносимість та побічні ефекти; 132 пацієнти з АГ, що отримували нефіксовану комбінацію метопрололу ретард та гідрохлортіазиду, — її впливу на АТ, переносимість та розвиток побічних реакцій; 50 пацієнтів — для вивчення впливу фіксованих традиційних подвійних та потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів на зниження АТ; 123 пацієнти — у групу вивчення впливу дигідропіридинових і недигідропіридинових антагоністів кальцію на ступінь зниження артеріального тиску та розвиток побічних реакцій. **Результати.** Використання метопрололу пролонгованої дії в дозі 100–300 мг на день у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ на 32 мм рт.ст., ДАТ — на 18 мм рт.ст., ЧСС — на 18 уд/хв, так і середньодобового САТ — на 21 мм рт.ст., ДАТ — на 13 мм рт.ст. та ЧСС — на 7 уд/хв та сприяло досягненню цільового АТ у 93,6 % — за даними офісного вимірювання, а за даними ДМАТ — у 84,9 % випадків. Використання раміприлу (10 мг) у комбінації з гідрохлортіазидом (25 мг) у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ на 36,6 мм рт.ст., ДАТ — на 17,2 мм рт.ст., так і 24САТ — на 18,9 мм рт.ст. і 24ДАТ — на 7,0 мм рт.ст. Призначене лікування найліпше переносилося хворими, що приймали монотерапію лерканідипіном 20 мг або низькодозову комбінацію лерканідипіну 10 мг та дилтіазему 120 мг. За даними офісного та добового моніторингу АТ, комбіноване лікування на основі лерканідипіну і дилтіазему було таке ж ефективне, як і монотерапія лерканідипіном і дилтіаземом. На фоні фіксованої потрійної комбінації валсартан/ГХТЗ/амлодипін зниження 24САТ/ДАТ становило –23,8/20,7 мм рт.ст., а зниження АТ за денний та нічний періоди становило –27,4/22,6 та –20,5/18,2 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$ для усіх значень). Досягнення цільового рівня АТ при добовому моніторингу відзначено у групі фіксованої подвійної терапії валсартан/амлодипін — у 77,3 %, у групі потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид — у 95,2 % пацієнтів. **Висновки.** Потрійна фіксована комбінація валсартан/ГХТЗ/амлодипін була найефективнішою в зниженні АТ, що сприяло досягненню цільових рівнів АТ при офісному вимірюванні у 95,7 %, при ДМАТ — у 95,2 % випадків.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; фіксовані комбінації; ефективність лікування

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

Для кореспонденції: Рековець Оксана Леонідівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділення вторинних і легеневих 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: recovets@ukr.net

For correspondence: Oksana Rekovets, PhD, Senior Research Fellow, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, 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: recovets@ukr.net

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

Вступ

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) є одним із найактуальніших питань сучасної кардіології. Це пов'язано зі значною поширеністю артеріальної гіпертензії в Україні, а також з великою кількістю її ускладнень. З часу відкриття пропранололу бета-адреноблокатори широко використовуються в практиці лікування серцево-судинних захворювань, зокрема АГ [1, 2, 4, 7, 9, 10].

Застосування бета-адреноблокаторів має сприятливий ефект при синусовій тахікардії та суправентрикулярних аритміях, ішемічній хворобі серця, серцевій недостатності та ін. [1–5, 7–10]. Бета-блокатори переважно пригнічують ефекти симпатичної нервової системи. Активізація останньої зумовлює периферичну вазоконстрикцію та знижує екскрецію натрію нирками, що, у свою чергу, призводить до збільшення об'єму та тиску у шлуночках. На сьогодні існує достатньо проспективних багатоцентрових досліджень, що доводять ефективність бета-адреноблокаторів при АГ. Метопрололу сукцинат має тривалий період напіввиведення, що дозволяє призначати його 1 раз на добу.

Багатоцентрові дослідження CAPPP, STOP-Hypertension-2, ALLHAT показали, що інгібітори АПФ у хворих з АГ так само ефективні в зменшенні летальності від серцево-судинної патології, як тiazидні діуретики та бета-адреноблокатори, у яких доведена здатність поліпшувати стан серцево-судинної системи [1, 3]. Тривала терапія інгібіторами АПФ зменшувала частоту виникнення нових випадків цукрового діабету (ЦД) (CAPPP, NOPE) [2]. У дослідженні NOPE оцінювали клінічну ефективність використання інгібіторів АПФ для запобігання судинним катастрофам у хворих із серцево-судинними захворюваннями та високим ступенем ризику виникнення ускладнень із незмінною систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ). Протягом 4,5 року хворі отримували раміприл у дозі 10 мг/день або плацебо на додаток до терапії аспірином, бета-адреноблокаторами та блокаторами кальцієвих каналів. Додавання раміприлу до такої терапії сприяло зменшенню сумарної частоти виникнення серцево-судинної смерті та нефатального інфаркту міокарда (ІМ) й інсульту порівняно з плацебо на 19 %, зокрема серцево-судинної смерті — на 26 %, ІМ — на 20 %; супроводжувалося зменшенням загальної летальності на 17 %, ризику розвитку серцевої недостатності — на 22 % [4].

Відповідно до сучасних рекомендацій із лікування АГ більшість пацієнтів потребує двох або більше антигіпертензивних препаратів для досягнення цільових рівнів АТ [23, 24]. Такі висновки були зроблені на основі результатів великих клінічних досліджень, що продемонстрували необхідність комбінованої терапії [26]. Фіксована комбінація зменшує кількість таблеток, які пацієнт повинен приймати, поліпшуючи його при-

хильність до лікування. Метааналіз 9 досліджень, у яких порівнювали застосування фіксованої комбінації з монотерапією в лікуванні пацієнтів із ЦД та АГ, показав 26% поліпшення прихильності до лікування на фоні прийому фіксованої комбінації [33, 35].

Метою нашого дослідження було проаналізувати ефективність фіксованих, вільних та нетрадиційних комбінацій антигіпертензивних препаратів у лікуванні пацієнтів із АГ.

Матеріали та методи

Обстежено 396 пацієнтів із артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості. Критеріями включення були вік пацієнтів старше за 18 років та рівень офісного АТ більше ніж 140/90 мм рт.ст. Пацієнти були в трьох групах спостереження: традиційні вільні комбінації, традиційні фіксовані комбінації та нетрадиційні вільні комбінації. 91 пацієнт з АГ, що отримував нефіксовану комбінацію раміприлу та гідрохлортіазиду (ГХТЗ), був розподілений для вивчення її впливу на зниження АТ, переносимість та побічні ефекти; 132 пацієнти з АГ, що отримували нефіксовану комбінацію метопрололу ретард та гідрохлортіазиду, — її впливу на АТ, переносимість та розвиток побічних реакцій; 50 пацієнтів — для вивчення впливу фіксованих традиційних подвійних та потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів на зниження АТ; 123 пацієнти — у групу вивчення впливу дигідропіридинової і недигідропіридинової антагоністів кальцію на ступінь зниження артеріального тиску та розвиток побічних реакцій. Критеріями невключення були пацієнти старше за 80 років, із серцевою недостатністю вище від II ФК, постійною формою фібриляції передсердь, перенесеним за останні 6 місяців інсультом, інфарктом міокарда, психічними розладами, анафілактичними реакціями на компоненти терапії в анамнезі.

Усім хворим було проведено вимірювання офісного АТ, добове моніторування АТ, біохімічне дослідження крові.

Статистична обробка. Статистичну обробку результатів було проведено після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу у системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначалася за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі достовірність різниці середніх на етапах лікування визначалася за допомогою парного двовибіркового тесту, достовірність різниці між групами — за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Ефективність у групах та різниця у групах за розподілом наявності тєї або іншої ознаки оцінювалася за дихометричною змінною за допомогою критерію χ^2 .

Результати

Обстежено 396 пацієнтів із АГ. Для виявлення найбільш ефективних комбінацій в лікуванні артеріальної гіпертензії та застосування їх у подальшому лікуванні пацієнтів з АГ ми провели дослідження антигіпертензивної ефективності метопрололу ретард як монотерапії і в комбінації з ГХТЗ та раміприлу в монотерапії і в комбінації з ГХТЗ. Використання ретардного препарату метопрололу у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією 1 раз на добу при 8-тижневому прийомі за достатньої антигіпертензивної ефективності мало хорошу переносимість і безпеку та за даними ДМАТ дозволило ефективно знизити рівень артеріального тиску протягом доби. На фоні використання зазначеного режиму терапії спостерігалось достовірне зниження максимального рівня САТ та ступеня його підвищення в ранкові години. Використання метопрололу пролонгованої дії в дозі 100–300 мг на день у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ на 32 мм рт.ст., ДАТ — на 18 мм рт.ст., ЧСС — на 18 уд/хв, так і середньодобового САТ — на 21 мм рт.ст., ДАТ — на 13 мм рт.ст. та ЧСС — на 7 уд/хв (табл. 1). У хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією метопролол пролонгованої дії в дозі 100–300 мг (як монотерапія або в комбінації з гідрохлортіазидом) сприяв досягненню цільового АТ у 93,6 % — за даними офісного вимірювання, а за даними ДМАТ — у 84,9 % випадків. За даними ДМАТ, на фоні лікування метопрололом пролонгованої дії відбувалося достовірне зниження варіабельності САТ і ДАТ, а також індексів часу та тиску, як середньодобових, так і середньоденного та середньонічного АТ (табл. 2). Терапія метопрололом пролонгованої дії (одним або в комбінації з гідрохлортіазидом) була безпечною та добре переносилася хворими. Використання метопрололу пролонгованої дії 1 раз на день у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією забезпечувало достовірне рівномірне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску протягом усієї доби, включно з ранковими годинами, та сприяло достовірному зниженню максимального рівня систолічного артеріального тиску на 29 мм рт.ст. ($P < 0,001$) та ступеня його підвищення в ранкові години з $60,9 \pm 1,9$ до $50,5 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Динаміка зниження швидкості максимального підвищення САТ у ранкові години ($11,21 \pm 0,85$ та $11,15 \pm 1,02$) була недостовірною. Відсутність зниження швид-

кості ранкового підйому АТ у нашому дослідженні пояснюється тим, що початкове середнє значення цього показника було невисоким.

Використання раміприлу (10 мг) у комбінації з гідрохлортіазидом (25 мг) у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ на 36,6 мм рт.ст. і ДАТ на 17,2 мм рт.ст., так і 24САТ на 18,9 і 24ДАТ на 7,0 мм рт.ст. (табл. 3). У хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією в цілому по групі цільовий артеріальний тиск за даними офісного вимірювання було досягнуто у 85,7 % випадків, а за даними ДМАТ — у 74 % випадків. За даними добового моніторингу артеріального тиску на фоні лікування раміприлом у комбінації з гідрохлортіазидом відбувалося достовірне зниження індексів часу та площі для систолічного та діастолічного артеріального тиску як за добу, так і за денний та нічний періоди.

Ми використали дослідження фіксованих комбінацій для виявлення ефективності лікування АГ та вивчення впливу на АТ. У дослідження було включено 50 пацієнтів із помірною та тяжкою АГ. Середній вік хворих становив $54,9 \pm 1,8$ (25–75) року. Середня маса тіла становила $92,4 \pm 2,6$ кг. Середній ІМТ — $31,2 \pm 0,7$ кг/м². Середні цифри офісного САТ та ДАТ на початку дослідження становили $161,7 \pm 1,8$ мм рт.ст. та $98,5 \pm 1,4$ мм рт.ст. відповідно. Середня офісна ЧСС — $70,7 \pm 1,4$ уд/хв. На початку дослідження 25 пацієнтів (50 %) приймали подвійну фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін 5/160 мг 1 раз на добу та 25 пацієнтів (50 %) приймали потрійну фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид в дозі 5/160/12,5 мг 1 раз на добу. На фоні терапії валсартан/амлодипін зниження офісного САТ на етапах 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці становило -19 , -34 , -35 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$ для усіх значень). На фоні потрійної комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид зниження офісного САТ на етапах 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці становило -15 , -34 , -42 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$) для усіх значень. У групі подвійної терапії досягнення цільового офісного АТ становило 90,9 %, у групі потрійної комбінації — у 95,7 % пацієнтів. При аналізі динаміки АТ при добовому моніторингу у пацієнтів, що приймали подвійну комбінацію валсартан/амлодипін, порівняно з потрійною комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид ми виявили достовірне значне зниження 24САТ/ДАТ на

Таблиця 1. Динаміка середнього офісного САТ, ДАТ та ЧСС на фоні прийому метопрололу ретард як монотерапії і в комбінації з гідрохлортіазидом ($M \pm m$)

Показник	Початок	10 днів	20 днів	30 днів	60 днів
САТ, мм рт.ст.	$161,4 \pm 0,9$	$143,1 \pm 1,2^*$	$135,3 \pm 1,0^*$	$130,9 \pm 0,9^*$	$129,4 \pm 0,7^*$
ДАТ, мм рт.ст.	$97,5 \pm 0,7$	$86,7 \pm 0,9^*$	$83,2 \pm 0,7^*$	$81,3 \pm 0,6^*$	$79,2 \pm 0,5^*$
ЧСС, уд/хв	$82,0 \pm 1,2$	$70,5 \pm 0,9^*$	$67,0 \pm 0,8^*$	$65,1 \pm 0,7^*$	$63,8 \pm 0,6^*$

Примітка: * — достовірність різниці між групами $P < 0,05$.

фоні терапії валсартан/амлодипін — 18,0/16,1 мм рт.ст. ($p < 0,05$) та за денний та нічний періоди — 19,4/17,8 мм рт.ст. та —17,0/12,1 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$ для усіх значень). Більш виражені зміни спостерігались на фоні потрібної комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид. Так,

зниження 24САТ/ДАТ через 3 місяці терапії становило —23,8/20,7 мм рт.ст., а зниження АТ за денний та нічний періоди становило —27,4/22,6 мм рт.ст. та —20,5/18,2 мм рт.ст. відповідно ($p < 0,05$ для усіх значень) (рис. 1). Досягнення цільового рівня АТ при добовому моніторингу становило в цілому

Таблиця 2. Динаміка показників добового моніторингу АТ та ЧСС на фоні прийому метопрололу ретард ($M \pm m$)

Показник	Початково, n = 118	Через 60 днів, n = 118
24САТ, мм рт.ст.	145,4 ± 1,2	124,20 ± 1,04*
24ДАТ, мм рт.ст.	86,9 ± 1,1	74,10 ± 0,82*
24ЧСС, уд/хв	75,7 ± 0,9	68,40 ± 0,76*
24Ст.відх.САТ, мм рт.ст.	16,3 ± 0,4	12,40 ± 0,34*
24Ст.відх.ДАТ, мм рт.ст.	13,3 ± 0,3	13,30 ± 1,74
ДІСАТ, %	10,6 ± 0,6	10,0 ± 0,6
ДІДАТ, %	15,4 ± 0,7	15,20 ± 0,77
24ІЧСАТ, %	66,3 ± 1,9	26,20 ± 2,11*
24ІЧДАТ, %	46,5 ± 2,5	18,80 ± 1,82*
24ІПСАТ, мм рт.ст. × год	302,6 ± 17,9	79,80 ± 9,86*
24ІПДАТ, мм рт.ст. × год	140,7 ± 11,6	39,0 ± 4,7*
ДСАТ, мм рт.ст.	149,9 ± 1,2	127,3 ± 1,12*
ДДАТ, мм рт.ст.	90,2 ± 1,1	78,10 ± 0,83*
ДЧСС, уд/хв	79,6 ± 1,0	72,20 ± 0,77*
ДСт.відх.САТ, мм рт.ст.	16,1 ± 0,4	12,20 ± 0,24*
ДСт.відх.ДАТ, мм рт.ст.	12,6 ± 0,3	10,5 ± 0,3
ДІЧ САТ, %	64,5 ± 2,1	22,00 ± 2,18*
ДІЧДАТ, %	49,7 ± 2,7	18,60 ± 1,79*
ДІПСАТ, мм рт.ст. × год	277,4 ± 17,3	65,00 ± 9,21*
ДІПДАТ, мм рт.ст. × год	151,9 ± 12,3	41,40 ± 5,62*
НСАТ, мм рт.ст.	135,4 ± 1,5	114,60 ± 1,17*
НДАТ, мм рт.ст.	77,4 ± 1,2	65,80 ± 0,88*
НЧСС, уд/хв	68,4 ± 0,9	62,90 ± 0,84*
НСВСАТ, мм рт.ст.	14,2 ± 0,4	11,10 ± 0,31*
НСВДАТ, мм рт.ст.	11,4 ± 0,3	9,1 ± 0,3
НІЧСАТ, %	70,2 ± 2,3	32,90 ± 2,55*
НІЧДАТ, %	39,1 ± 2,8	17,30 ± 2,06*
НІПСАТ, мм рт.ст. × год	322,2 ± 25,1	96,00 ± 12,63*
НІПДАТ, мм рт.ст. × год	107,2 ± 12,2	34,20 ± 4,53*

Примітки: * — достовірність різниці між групами $P < 0,05$; 24 — значення показника за добу; Д — значення показника за денний період; Н — значення показника за нічний період.

Таблиця 3. Динаміка офісного АТ при прийомі раміприлу ($M \pm m$) (n = 91)

Показник	Початок	1 день	14 днів	30 днів	60 днів
САТ, мм рт.ст.	163,44 ± 0,96	165,41 ± 0,98	145,86 ± 0,97*	136,27 ± 1,05*	128,79 ± 0,82*
ДАТ, мм рт.ст.	95,70 ± 1,16	96,42 ± 1,18	86,63 ± 0,75*	82,98 ± 0,73*	79,21 ± 0,58*
ЧСС, уд/хв	74,28 ± 0,71	74,69 ± 0,68	71,49 ± 0,72*	70,20 ± 0,76*	71,04 ± 0,78*

Примітка: * — різниця достовірна порівняно з першим днем спостереження, $P < 0,001$.

по групі 86 %. У групі подвійної терапії валсартан/амлодипін досягнення цільового АТ при ДМАТ відзначено у 77,3 %, у групі потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид — у 95,2 % пацієнтів. Таким чином, потрійна фіксована комбінація була більш ефективною в зниженні АТ при офісному вимірюванні та при добовому моніторингу через 3 місяці лікування.

У групу визначення впливу вільних нетрадиційних комбінацій дигідропіридинових і недигідропіридинових антагоністів кальцію на АТ та жорсткість артерій було включено 123 пацієнти з м'якою та помірною АГ (середній рівень САТ/ДАТ — 149,12/91,92 ± 1,42/0,93 мм рт.ст., табл. 4). Пацієнти були поділені на шість груп. Усього 102 пацієнти (59 чоловіків, 43 жінки) пройшли повне первинне та повторне обстеження на фоні терапії. Середній вік хворих становив 52,37 ± 0,97 року, середня тривалість АГ — 5,49 ± 0,30 року, строк лікування 1 місяць. За даними офісного вимірювання АТ, комбіноване лікування на основі лерканідипіну і дилтіазему було таке само ефективне, як і монотерапія лерканідипіном і дилтіаземом: у групі дилтіазему 240 мг офісний САТ/ДАТ достовірно знизився на 9,94/9,89 мм рт.ст., у групі лерканідипіну 20 мг — на 12,35/8,18 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 240 мг — на 12,75/8,19 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 240 мг — на 11,60/8,33 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг — на 11,68/9,84 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 120 мг — на 13,88/9,76 мм рт.ст. (табл. 5). Тобто всі вибрані схеми лікування були однаково ефективними в плані зниження офісного АТ.

Такий же результат було отримано і за даними ДМАТ. За цими даними, комбіноване лікування на основі лерканідипіну і дилтіазему було таке само ефективне, як і монотерапія лерканідипіном і дилтіаземом: у групі дилтіазему 240 мг 24САТ/ДАТ достовірно знизився на 11,92/7,22 мм рт.ст., у групі лерканідипіну 20 мг — на 8,65/9,06 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 240 мг — на 6,10/6,94 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 240 мг — на 8,96/5,54 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг — на 7,21/5,47 мм рт.ст., у групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 120 мг — на 6,81/7,89 мм рт.ст. Тобто всі вибрані схеми лікування були однаково ефективними в плані зниження добового АТ. Досягнення цільових рівнів офісного АТ та АТ при ДМАТ було однаковим у всіх групах лікування. У групі дилтіазему 240 мг як цільовий офісний АТ, так і цільовий АТ при ДМАТ був досягнутий у 72,23 % пацієнтів. У групі лерканідипіну — у 76,47 % пацієнтів. У групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 240 мг цільовий офісний АТ досягнутий у 56,25 % пацієнтів, а цільовий АТ при ДМАТ — у 62,50 % пацієнтів. У групі комбінації лерканідипін 10 мг/дил-

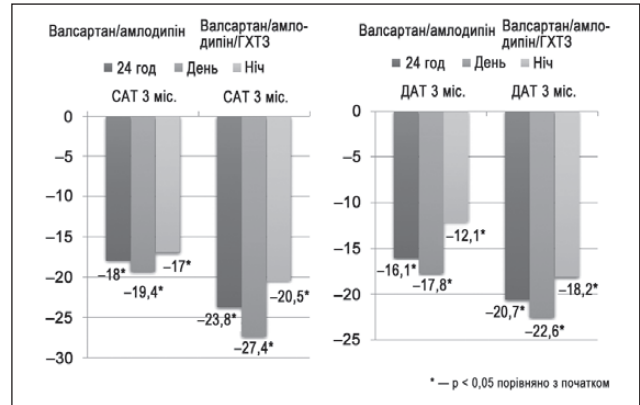


Рисунок 1. Динаміка АТ при ДМАТ на фоні фіксованої подвійної або потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид

Таблиця 4. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів, що приймали нетрадиційні комбінації, n = 102 (M ± m; n (%))

Показник	Значення
Чоловіки, n (%)	59 (57,84)
Жінки, n (%)	43 (43,16)
Зріст, м	1,72 ± 0,01
Вага, кг	85,86 ± 1,20
Вік, роки	52,37 ± 0,97
ІМТ, кг/м ²	29,14 ± 0,36
Тривалість АГ, роки	5,49 ± 0,30
Паління, n (%)	22 (21,57)
Алкоголь, n (%)	45 (44,12)
Офісний САТ, мм рт.ст.	150,37 ± 0,89
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	91,91 ± 0,68
Офісна ЧСС, уд/хв	67,78 ± 1,00
24САТ, мм рт.ст.	139,08 ± 0,60
24ДАТ, мм рт.ст.	84,29 ± 0,85
24ПАТ, мм рт.ст.	54,96 ± 0,81
24ЧСС, уд/хв	68,76 ± 0,96
BCP (LF/HF, весь період)	2,74 ± 0,18
BCP (LF/HF, день)	3,19 ± 0,21
BCP (LF/HF, ніч)	2,37 ± 0,14
Холестерин, ммоль/л	6,22 ± 0,12
Тригліцериди, ммоль/л	1,77 ± 0,13
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,24 ± 0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,14 ± 0,10
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,80 ± 0,06
ІА, ум.од.	4,15 ± 0,15
Нормальна маса тіла, n (%)	10 (9,80)
Надмірна маса тіла, n (%)	57 (55,88)
Ожиріння I ст., n (%)	28 (27,45)
Ожиріння II ст., n (%)	7 (6,86)

тіазем 240 мг цільовий офісний АТ досягнутий у 66,67 % пацієнтів, а цільовий АТ при ДМАТ — у 73,34 % пацієнтів. У групі комбінації лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг цільовий офісний АТ досягнутий у 52,63 % пацієнтів, а цільовий АТ при ДМАТ — у 78,95 % пацієнтів. У групі комбінації лерканідипін 20 мг/дилтіазем 120 мг цільовий офісний АТ досягнутий у 82,35 % пацієнтів, а цільовий АТ при ДМАТ — у 52,94 % пацієнтів. Не спостерігалося негативного впливу будь-якої схеми лікування на рівень ліпідного спектра крові. Не спостерігалося достовірного впливу як монотерапії дилтіаземом та лерканідипіном, так і їх комбінацій на зміни варіабельності серцевого ритму. Призначене лікування найліпше переносилося хворими, що приймали монотерапію лерканідипіном 20 мг або

низькодозову комбінацію лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг.

З дослідження нетрадиційних комбінацій було виключено 21 пацієнта (17,07 %) у зв'язку з розвитком побічних реакцій. У групі монотерапії дилтіаземом була відміна у 2 пацієнтів (1,63 %) у зв'язку з розвитком головного болю. У групі монотерапії лерканідипіном була відміна у 3 пацієнтів (2,44 %): у 2 з них виникло серцебиття та почервоніння обличчя, в 1 пацієнта виник набряк нижніх кінцівок. У групі комбінації 20 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему відміна спостерігалась у 6 пацієнтів (4,88 %): у 3 із них виник головний біль та почервоніння обличчя, у 2 — набряки нижніх кінцівок, в 1 — свербіж шкіри. У групі комбінації 10 мг лерканідипіну та 240 мг дилтіазему відміна спостерігалась у 5 пацієнтів (4,06 %):

Таблиця 5. Динаміка показників офісного АТ та ЧСС у групах лікування нетрадиційними комбінаціями (M ± m)

Показник	На початку лікування	У кінці лікування
<i>Дилтіазем 240 мг (n = 18)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	73,17 ± 2,21	68,44 ± 2,20
Оф. САТ, мм рт.ст.	149,17 ± 1,73	139,22 ± 2,03**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	91,00 ± 1,44	81,11 ± 2,27**
<i>Лерканідипін 20 мг (n = 17)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	63,00 ± 2,28	65,65 ± 2,47
Оф. САТ, мм рт.ст.	149,59 ± 1,94	137,24 ± 3,84**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	91,76 ± 1,48	83,59 ± 2,64**
<i>Лерканідипін 20 мг/дилтіазем 240 мг (n = 16)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	67,31 ± 1,93	68,130 ± 1,758
Оф. САТ, мм рт.ст.	150,81 ± 2,4	138,06 ± 3,10**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	90,69 ± 0,77	82,5 ± 1,3**
<i>Лерканідипін 10 мг/дилтіазем 240 мг (n = 15)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	74,73 ± 2,81	71,13 ± 1,99
Оф. САТ, мм рт.ст.	150,93 ± 1,62	139,33 ± 1,82**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	92,20 ± 1,32	83,87 ± 1,53**
<i>Лерканідипін 10 мг/дилтіазем 120 мг (n = 19)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	66,26 ± 1,52	65,26 ± 1,14
Оф. САТ, мм рт.ст.	151,84 ± 2,57	140,16 ± 1,82**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	93,42 ± 2,03	83,58 ± 1,72**
<i>Лерканідипін 20 мг/дилтіазем 120 мг (n = 17)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	62,88 ± 2,67	64,29 ± 2,30
Оф. САТ, мм рт.ст.	149,88 ± 2,62	136,00 ± 2,49**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	92,24 ± 2,37	82,47 ± 2,36**
<i>Разом (n = 102)</i>		
Оф. ЧСС, уд/хв	67,78 ± 1,00	67,04 ± 0,82
Оф. САТ, мм рт.ст.	150,37 ± 0,89	138,36 ± 1,05**
Оф. ДАТ, мм рт.ст.	91,91 ± 0,68	82,83 ± 0,82**

Примітки: * — $p < 0,05$, достовірність змін порівняно з початком; ** — $p < 0,01$, достовірність змін порівняно з початком.

у 3 із них виник головний біль та почервоніння обличчя, у 2 — набряки нижніх кінцівок та свербіж шкіри. У групі комбінації 10 мг леркандипіну та 120 мг дилтіазему відміна спостерігалась у 2 пацієнтів (1,63 %): в обох пацієнтів виник головний біль. У групі комбінації 20 мг леркандипіну та 120 мг дилтіазему відміна спостерігалась у 3 пацієнтів (2,44 %): у них виник головний біль, серцебиття та почервоніння обличчя. Наше дослідження вперше продемонструвало можливості комбінації дигідропіридинових і недигідропіридинових антагоністів кальцію в лікуванні артеріальної гіпертензії.

Зазвичай поширені побічні ефекти дилтіазему включають запаморочення, головний біль і набряки. Найпоширеніші шкірні реакції включають екзантематозні та кропив'яні висипання, мультиформну еритему, синдром Стівенса — Джонсона та гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Фоторозподілена гіперпигментація є рідкісним побічним ефектом дилтіазему, у літературі описано менше ніж 20 випадків, і найчастіше вона пов'язана з формами дилтіазему з пролонгованим вивільненням. Вона може з'явитися через кілька місяців або років після початку прийому препарату і найчастіше відзначається на обличчі, шиї, передпліччях і грудях. Картина гіперпигментації може бути суцільною або сітчастою. Пов'язана з дилтіаземом фоторозподілена гіперпигментація частіше зустрічається у пацієнтів зі шкірою V і VI фототипу за Фіцпатріком, ніж у пацієнтів зі світлішими типами шкіри, і частіше у жінок, ніж у чоловіків. Середній вік на момент звернення становить 65 років. Пацієнти з гіперпигментацією після лікування можуть повідомляти про свербіж, печіння, почервоніння або інше висипання в анамнезі до появи гіперпигментації. Патогенез фоторозподіленої гіперпигментації, пов'язаної з дилтіаземом, невідомий, але припускають, що він включає поглинання сонячного випромінювання дилтіаземом, що призводить до утворення вільних радикалів, зв'язування реактивних проміжних продуктів з клітинними білками та ДНК та вивільнення еритрогенних і пігментних медіаторів. Припинення прийому дилтіазему має важливе значення для лікування пов'язаної з ним фоторозподіленої гіперпигментації. Про гіперпигментацію внаслідок дії інших блокувальних кальцієвих каналів, як-от ніфедипін і верапаміл, не повідомлялося. У нашому дослідженні такого унікального побічного ефекту виявлено не було.

Обговорення

Отримані нами результати свідчать про ефективність терапії, що проводилася. Їх можна порівняти з даними інших дослідників. Так, згідно з 4-тижневим багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим дослідженням, раміприлу у дозі 2,5 мг один раз на день знижував офісний АТ на 26,9/14,8 мм рт.ст., а середньодобові САТ і ДАТ — на 10/7 мм рт.ст. [4]. Дещо більші цифри зниження артеріального тиску в нашому спостереженні можна поясни-

ти вищою використовуваною дозою раміприлу. Невисока частота розвитку побічних реакцій (5,5 %) у нашому дослідженні була порівнянна з іншими даними літератури — 3,1–6,2 % випадків, а в деяких дослідженнях вона була порівнянна з плацебо [14]. Висока ефективність та безпека невисоких доз раміприлу (2,5–5 мг) під час лікування АГ були підтверджені у масштабному (n = 8261) дослідженні CARE, у якому лікарі загальної практики призначали препарат протягом 8 тижнів. 86 % пацієнтів у загальній групі досягли ДАТ менше ніж 90 мм рт.ст., а у 70,4 % пацієнтів із ізольованою систолічною АГ САТ знизився менше ніж 140 мм рт.ст. У дослідженні RACE при використанні раміприлу в дозі 2,5 мг/день відзначили таку само антигіпертензивну ефективність, що і при використанні атенололу 50 мг 1 раз на день [4]. Основні дослідження з вивчення антигіпертензивної ефективності та безпеки використання раміприлу у пацієнтів з м'якою та помірною АГ довели доцільність його призначення як препарату вибору у таких пацієнтів (Burgis — визначали 24-годинний профіль АТ при призначенні раміприлу, Koenig — порівнювали ефективність використання раміприлу та лізиноприлу, Nami — порівнювали ефективність використання різних доз раміприлу та лізиноприлу, еналаприлу та квінаприлу, CARE — вивчали ефективність використання раміприлу в клінічній практиці, RACE, HUCAR, PART-2 — досліджували вплив раміприлу на гіпертрофію лівого шлуночка) [4, 7, 8, 11].

Таким чином, застосування раміприлу в дозі 10 мг як монотерапію або в комбінації з гідрохлортиазидом 25 мг/день у пацієнтів з м'якою та помірною АГ протягом 2 місяців забезпечило виражену антигіпертензивну ефективність лікування, що проводиться, при добрій переносимості та зручному одноразовому прийомі. Ефективний контроль артеріального тиску та високий рівень досягнення цільових цифр артеріального тиску при використанні раміприлу у поєднанні з доброю переносимістю лікування та одноразовим прийомом підтверджують доцільність призначення раміприлу як препарату першого вибору в лікуванні пацієнтів з м'якою та помірною АГ [4, 16].

Слід наголосити, що за даними як офісного, так і добового вимірювання АТ ефект терапії метопрололом ретард підвищувався протягом усього періоду дослідження. З одного боку, це пояснюється тим, що доза препарату збільшувалася в міру титрування. З іншого боку, завдяки унікальній структурі таблетки відбувається повільне вивільнення препарату, що за тривалої терапії підвищує ефективність протягом перших 4–12 тижнів лікування. Додавання гідрохлортиазиду до метопрололу ретард значно поліпшувало контроль артеріального тиску та дозволило збільшити кількість пацієнтів, у яких були досягнуті цільові рівні артеріального тиску.

Відомо, що контроль артеріального тиску в ранкові години може дати додаткові переваги в

лікуванні хворих на АГ: знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [22]. Важливо підкреслити, що чим більша тривалість дії антигіпертензивного препарату, тим краще контролюватиметься рівень артеріального тиску в ранковій годині. Одним із механізмів, відповідальних за ранкове підвищення АТ, є підвищення активності симпатичної нервової системи, тому використання бета-адреноблокаторів тривалої дії є патогенетично обґрунтованим [9, 18, 20].

Не всі антигіпертензивні препарати, заплановані виробниками для одноразового прийому на добу, забезпечують оптимальний контроль артеріального тиску в ранковій годині. Отримані нами дані переконливо доводять, що використання досліджуваного препарату метопрололу ретард 1 раз на добу дозволило знизити рівень артеріального тиску в період з 6 до 12 годин (через добу після прийому препарату) на такий самий рівень, як і в середньому протягом доби або ж в активний і пасивний період [19, 23, 24]. Крім того, зниження максимального піку САТ у ранковій годині в середньому на 29 мм рт.ст. дозволило зменшити цей показник у середньому у групі до 144,8 мм рт.ст., що всього на 5 мм рт.ст. вище від граничного рівня АТ. Важливим, на наш погляд, є зменшення підвищення САТ у ранковій годині більше ніж на 10 мм рт.ст., що також свідчить про достовірний вплив препарату, який вивчається, на можливі патогенетичні механізми цього процесу — активацію симпатoadреналової системи [21].

Таким чином, використання метопрололу ретард у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією 1 раз на добу при 8-тижневому прийомі за достатньої антигіпертензивної ефективності мало хорошу переносимість і безпеку та за даними ДМАТ дозволило ефективно знизити рівень артеріального тиску протягом доби як у денний, так і в ранковий час. На фоні використання зазначеного режиму терапії спостерігалось достовірне зниження максимального рівня САТ та ступеня його підвищення в ранковій годині.

У рандомізованому проспективному відкритому дослідженні VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension; n = 3260, середній термін спостереження 3,07 року) було показано, що у літніх пацієнтів (вік 70–84 роки, середній вік 76,1 року) з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією валсартан у добовій дозі 40–80 мг як монотерапія або в поєднанні з іншими гіпотензивними засобами (антагоністи кальцію, діуретики) дозволяє забезпечити ефективний контроль АТ і є досить безпечним [13, 14]. За даними W.C. Cushman і співавт., у літніх пацієнтів з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією комбінація валсартану з гідрохлортiazидом забезпечує кращий контроль артеріального тиску, ніж кожен з компонентів окремо [12].

Аналогічні результати були отримані в рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ValVET. Встановлено, що у літніх пацієнтів із систолічною

артеріальною гіпертензією комбінація валсартану з гідрохлортiazидом (160/12,5 мг) більш ефективно знижує артеріальний тиск через 4 тижні терапії, ніж застосування кожного з компонентів у вигляді монотерапії [25].

Ефективність фіксованої подвійної комбінації валсартан/амлодипін була широко вивчена в багатьох рандомізованих дослідженнях. Так, було проведено 13 великих досліджень (більше за 60 тис. пацієнтів у 26 країнах світу) [2, 3]. Ефективність потрібної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид в одній таблетці була доведена в 5 великих рандомізованих дослідженнях, що включали 1500 пацієнтів, зокрема пацієнтів похилого віку, з ожирінням, з ЦД та різної етнічної приналежності. Було також проведено 2 великих дослідження (EXCITE та SIMPLIFY) фіксованої комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортiazид в одній таблетці у 14 країнах світу на 8000 пацієнтів [8–10, 20–22, 28].

У нашому дослідженні досягнення цільового рівня АТ на фоні фіксованої потрібної комбінації становило більше ніж 95 % як при офісному вимірюванні, так і при ДМАТ. Таким чином, наше дослідження показало високу ефективність фіксованих комбінацій у лікуванні пацієнтів з АГ.

Висновки

1. Потрібна фіксована комбінація валсартан/амлодипін/ГХТЗ була більш ефективною в зниженні АТ при офісному вимірюванні та при добовому моніторингу через 3 місяці лікування, що сприяло досягненню цільових рівнів АТ при офісному вимірюванні у 95,7 %, при ДМАТ — у 95,2 % пацієнтів.

2. Найкраща переносимість та ефективність були у хворих, що приймали монотерапію лерканідипіном 20 мг та низькодозову комбінацію лерканідипіну 10 мг і дилтіазему 120 мг, тому таку терапію можна рекомендувати для застосування.

3. Використання метопрололу пролонгованої дії у дозі 100–300 мг 1 раз на день у хворих з артеріальною гіпертензією забезпечувало достовірне рівномірне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску протягом усієї доби, включно з ранковими годинами. За даними добового моніторингу артеріального тиску, на фоні лікування раміприлом у комбінації з гідрохлортiazидом відбувалося достовірне зниження індексів часу та площі для систолічного та діастолічного артеріального тиску як за добу, так і за денний і нічний періоди.

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

Обмеження дослідження. Дослідження одноцентрове.

Перспективи. Подальші дослідження стратегій лікування пацієнтів із АГ різними фіксованими комбінаціями та проведення багатоцентрових досліджень.

Список літератури

1. Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф. Використання фіксованих подвійних і потрійних комбінацій у досяженні цільового рівня артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Буковинський медичний вісник. 2020. № 2 (94). С. 102-112. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.50.
2. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Доброход А.С. Оцінка впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиновими та недигідропіридиновими антагоністами кальцію на показники офісного артеріального тиску та артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією. Артеріальна гіпертензія. 2016. Т. 1 (45). С. 45-66.
3. Сіренко Ю.Н., Рековець О.Л. Влияние метопролола ретарда на утренний подъем артериального давления у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией по данным суточного мониторирования артериального давления. Український кардіологічний журнал. 2006. № 3. С. 73-77.
4. Сіренко Ю.Н., Рековець О.Л., Андриєвська С.А., Бабак О.Я., Говорова О.В., Рудьк Ю.С. Антигіпертензивная эффективность рамиприла у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования RASH — RAmipril Study in patient with arterial Hypertension). Український кардіологічний журнал. 2007. № 1. С. 41-47.
5. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:185-194.
6. Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of real world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free combination therapy. *J Med Econ*. 2011;14:576-83.
7. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219-1229.
8. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S; EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55:1314-1322.
9. Calhoun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: secondary analyses evaluating efficacy and safety. *Adv Ther*. 2009;26:1012-23.
10. Calhoun DA, Lacourciere Y, Crikelair N, Jia Y, Glazer RD. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:901-10.
11. Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH et al. Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension): analyses performed up to 1992. *Clin. Exp. Hypertens*. 1993;15:925-39.
12. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281-1285.
13. Destro M, Luckow A, Samson M, Kandra A, Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2:294-302.
14. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2006;12:1551-1562.
15. Flack JM, Calhoun DA, Satlin L, Barbier M, Hilkert R, Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertens*. 2009;23:479-89.
16. Genth-Zotz S, Zotz R, Sigmund M et al. MIC Trial: Metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Europ. J. Heart Failure*. 2000;2:175-181.
17. Johannesson M, Dahlof B, Lindholm LH et al. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people — an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *J. Intern. Med*. 1993;234:317-323.
18. Jorge Sison, Rosa Maria Rios Vega, Hu Dayi, Giovanni Bader & Patrick Brunel. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies. *Current Medical Research and Opinion*. DOI: 10.1080/03007995.2017.1412682.
19. Kafrawy NE, Rashwan M, Lion K, Khedr K, Nashaat N. Effectiveness and tolerability of fixed dose combination of amlodipine/valsartan in treatment of hypertension in the real-life setting among Egyptian patients. *Egyptian Heart J*. 2014;66:30-5.
20. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Ishii H, Uchiyama K, Yamagiwa K, et al. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring — the NOCTURNE Study. *Circ J*. 2017;81:948-957.
21. Khan W, Moin N, Iktidar S, Sakrani J, Abid R, Afzal J, et al. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide singlepill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2014;8:45-55.
22. Kjekshus JK. According to MIAMI and ISIS-1 trials, can a general recommendation be given for beta blockers in acute myocardial infarction? *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1988;2:113-119.
23. LaPalio L, Schork A, Glasser S et al. Safety and efficacy of metoprolol in treatment of hypertension in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1992;40:354-358.
24. Lash JP, Wang X, Greene T, Gadegbeku CA, Hall Y, Jones K, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial Study Group. Quality of life in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension: effects of blood pressure management. *Am. J. Kidney Dis*. 2006;47:956-964.
25. Lins R, Aerts A, Coen N, Hermans C, MacDonald K, Brie H, et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study). *Ann Pharmacother*. 2011;45:727-39.

26. Luomanmaki K, Inkovaara J, Hartikainen M et al. Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH). *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992;20:296-303.
27. Mallat SG, Itani HS, Tanius BY. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:69-78.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.
29. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J; DIABHYCAR Study Investigators. Effect of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004;28:495.
30. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009;54:716-723.
31. Oparil S, Giles T, Ofili EO., Pitt B, Seifu Y, Hilkert R, Samuel R, Sowers JR. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.* 2011 Jan;29(1):161-170. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834000a7.
32. Philipp T, Smith TR, Glazer R, Wernsing M, Yen J, Jin J, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007;29:563-80.
33. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension.* 2009;53:20-27.
34. Samir H Assaad-Khalil, Nashwa Nashaat. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs — Real World Outcomes.* 2016;3:307-315. DOI: 10.1007/s40801-016-0082-5.
35. Sawada T, Yamada H, Dahlf B and Matsubara H, for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur. Heart J.* 2009;30:2461-2469.
36. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Zuchner C, Venneklaas U, et al.; MARPLE Study Group. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J. Hypertens.* 2006;24:541-548.
37. Sison J, Assaad-Khalil SH, Najem R, Kitchlew AR, Cho B, Ueng KC, et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1937-45.
38. Waeber B, Ruilope LM Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:165-174.
39. Weycker D, Keskinaslan A, Levy DG, et al. Effectiveness of add-on therapy with amlodipine in hypertensive patients receiving valsartan. *Blood Press Suppl.* 2008;2:5-12.
40. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. New Jersey: Humana Press, 2001. 308 p.

Отримано/Received 01.03.2024

Рецензовано/Revised 12.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2024

Information about authors

Oksana Rekovets, PhD, Senior Research Fellow, Department of Secondary and Pulmonary Hypertension, 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: rekovets@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3925-2948>

Yuriy Sirenko, MD, DSc, PhD, Professor, Cardiology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sirenkoyu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>

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.

Research limitations. Single-center study.

Perspectives. Further research on treatment strategies for patients with hypertension with different fixed combinations and conducting multicenter studies.

O.L. Rekovets¹, Yu.M. Sirenko²

¹State 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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Study of the effect of different drug treatment strategies in patients with hypertension

Abstract. Background. The use of fixed combinations of antihypertensive drugs can improve blood pressure (BP) control, reduce complications, and increase life expectancy. The aim of our study was to analyze the effectiveness of fixed, free, and unconventional combinations of antihypertensive drugs in the treatment of patients with hypertension. **Materials and methods.** We have examined 396 patients with hypertension of varying severity. The inclusion

criteria were the age of patients above 18 years and the level of office BP greater than 140/90 mmHg. Patients were divided into three observation groups: traditional free combinations, traditional fixed combinations, and unconventional free combinations. Ninety-one patients with hypertension who received an unfixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide (HCTZ) were randomized to study its effect on BP reduction, tolerability,

and side effects; 132 hypertensive patients who took an unfixed combination of metoprolol retard and hydrochlorothiazide — its effect on blood pressure, tolerability and development of adverse reactions; 50 patients — to study the effect of traditional fixed double and triple combinations of antihypertensive drugs on BP reduction; 123 patients — in the group of studying the effect of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists on the degree of blood pressure reduction and the development of adverse reactions. **Results.** The use of long-acting metoprolol in a dose of 100–300 mg/day in patients with mild and moderate hypertension ensured a significant decrease in office systolic blood pressure (SBP) — by 32 mmHg, diastolic blood pressure (DBP) — by 18 mmHg, heart rate — by 18 bpm, the average daily SBP — by 21 mmHg, DBP — by 13 mmHg, heart rate — by 7 bpm and contributed to the achievement of target BP in 93.6 % of cases according to office measurement, and in 84.9 % patients according to ambulatory blood pressure monitoring. The use of ramipril (10 mg) in combination with hydrochlorothiazide (25 mg) in patients with mild and moderate hypertension provided a reliable reduction of office SBP — by 36.6 mmHg, DBP — by 17.2 mmHg,

SBP24 — by 18.9 mmHg, DBP24 — by 7.0 mmHg. The prescribed treatment was most effective in patients taking monotherapy with lercanidipine 20 mg or a low-dose combination of lercanidipine 10 mg and diltiazem 120 mg. According to the office and daily BP monitoring, a combined treatment based on lercanidipine and diltiazem was as effective as monotherapy with lercanidipine and diltiazem. When using a triple fixed combination of valsartan/HCTZ/amlodipine, a decrease in SBP24/DBP24 was 23.8/20.7 mmHg, and a decrease in BP during the day and night periods was 27.4/22.6 and 20.5/18.2 mmHg, respectively ($p < 0.05$ for all values). The target BP level during daily monitoring was achieved in 77.3 % of cases in the group of a double fixed therapy of valsartan/amlodipine, and in 95.2 % in the group of a triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. **Conclusions.** A triple fixed combination of valsartan/HCTZ/amlodipine was the most effective in lowering BP, which contributed to the achievement of target blood pressure levels at office measurement in 95.7 %, at ambulatory blood pressure monitoring — in 95.2 % of patients. **Keywords:** hypertension; fixed and free combinations; treatment effectiveness

Marco Rebecchi¹, Ermenegildo De Ruvo¹, Marianna Sgueglia, Carlo Lavalle², Stefano Canestrelli¹, Alessandro Politano¹, Ilaria Jacomelli¹, Paolo Golia¹, Cinzia Crescenzi¹, Lucia De Luca¹, Marco Panuccio¹, Alessandro Fagagnini¹, Leonardo Calò

¹Department of Cardiology, Policlinico Casilino, Via Casilina, 1049, Rome 00100, Italy

²Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrology, Anaesthesiology and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Viale del Policlinico, 155, Rome 00161, Italy

Фібриляція передсердь і симпатовагусний дисбаланс: від вибору антиаритмічного лікування до пацієнтів із синкопе й абляцією гангліонарних сплетень

Резюме. Протягом декількох років вважається, що вегетативна нервова система відіграє центральну роль у патофізіологічному механізмі розвитку фібриляції передсердь (ФП) настільки, що її розглядають як один з наріжних каменів трикутника Кумеля. Клінічне й терапевтичне лікування ФП, вторинної щодо симпатовагусного дисбалансу, являє собою один з найважливіших прикладів того, як слід застосовувати прецизійну медицину. Розширення знань про цей вид аритмії дозволило підібрати специфічні антиаритмічні препарати й урізноманітнити їх застосування залежно від форми ФП — вагусної або адренергічної. Поступово з'явилися абляційні стратегії, такі як методи кардіонейроабляції та непрямой серцевої нейромодуляції (такі як ниркова денервація та периферична вагусна стимуляція). Можливо, уже в найближчому майбутньому відбудуться відкриття, пов'язані з новими фармакологічними терапевтичними стратегіями та розробками в галузі генної терапії. Зрештою, виявлення ФП у пацієнтів із синкопальними епізодами відкриває нову сторінку, присвячену цікавим, але й складним діагностичним і терапевтичним стратегіям, починаючи від нейроопосередкованих форм ФП і закінчуючи судомними нападами, які також можуть підвищувати ризик раптової смерті.

Ключові слова: фібриляція передсердь; вегетативна нервова система; абляція гангліонарних сплетень; синкопе

Вступ

Минуло кілька років відтоді, як P. Coumel et al. [1, 2] подали концепцію трикутника Кумеля, засновану на спостереженні, що для розвитку тахіаритмії потрібні три основні компоненти: провокуючі фактори, аритмогенний субстрат і модулюючі фактори; серед останніх найважливішим є вегетативна нервова система (ВНС). Дійсно, кілька досліджень, що ґрунтуються на використанні 24-годинного холтеровського моніторингу ЕКГ та електрофізіологічних досліджень, довели беззаперечну роль ВНС у складному патофізіологічному механізмі розвитку фібриляції передсердь (ФП) [2].

Цікаво, що ми вже давно звикли класифікувати й диференціювати вагусну й адренергічну ФП на підставі більшої чи меншої залученості того самого симпатичного або вагусного тону в момент клінічного прояву. Однак така жорстка класифікація суперечить клінічній реальності, яка нерідко характеризується наявністю вагусної та адренергічної

форм ФП, що можуть співіснувати в тих самих пацієнтів [2, 3].

Ця передумова підкреслює: 1) те, що в реальній клінічній практиці зустрічаються ситуації, які не завжди так легко класифікувати, і 2) необхідність дедалі більш індивідуалізованого фармакологічного й електрофізіологічного лікування, спрямованого на корекцію різних патофізіологічних, біомолекулярних і генетичних механізмів, що є першопричиною дисбалансу тону ВНС.

Клінічні сценарії фібриляції передсердь, вторинної щодо дисбалансу вегетативної нервової системи

Стандартний клінічний сценарій

У багатьох пацієнтів з анамнезом пароксизмальної форми ФП, вторинної щодо ураження ВНС, ми зазвичай визначаємо два різних клінічних сценарії: адренергічну ФП і вагусну ФП [2].

Адренергічна форма ФП найчастіше виникає протягом дня, з денними епізодами, і провокується психофізичним стресом і фізичною активністю. Інколи такі самі ознаки можна спостерігати в пацієнтів з гіпертиреозом і феохромоцитомою. Вагусна ФП найчастіше вражає чоловіків і молодих (вік 30–50 років) пацієнтів без структурних захворювань серця. Вона частіше трапляється в пацієнтів з брадикардією, з нападами під час нічного відпочинку або відпочинку після вживання їжі; вважається, що провокуючими факторами є великі порції їжі, особливо ввечері, а також зловживання алкоголем. Крім того, у пацієнтів з адренергічною ФП значно частіше виявляють структурні ураження серця, ніж при вагусно-опосередкованих формах ФП. Однак ця клінічна диференціація, хоч і занадто жорстка і схематична, знаходить раціональне пояснення в анатомічних, патофізіологічних (рис. 1), а також біомолекулярних механізмах, що лежать в основі ролі ВНС у виникненні й збереженні ФП [4]. Фактично фокальний механізм ФП зумовлений:

1) симпатичним внеском у виникнення ФП через автоматизм (завдяки зменшенню вхідного калієвого струму і збільшенню струму, що активується гіперполяризацією під час діастолічної деполяризації) ранніх передсердних генеруючих деполяризацій (які впливають на 2-гу фазу потенціалу дії передсердь) і пізніх передсердних індукуючих деполяризацій унаслідок переважання кальцієм та аномального вивільнення кальцію саркоплазматичним ретикуломом;

2) адренергічним і вагусним внесками (червоні лінії та стрілки) за допомогою активації G-білків, регульованих калієвими каналами вхідного випрямлення (GIRK); і нарешті,

3) парасимпатичним внеском у механізми re-entry.

Крім того, кілька досліджень виявили причину, через яку адренергічна ФП зазвичай припиняється спонтанно, тоді як вагусна ФП має тенденцію зберігатися. В одному з них T. Ashihara et al. [5], використовуючи модель іонного каналу, спостерігали, чи спіральна хвиля re-entry, індукована вагусною та адренергічною стимуляцією, має тенденцію до підтримання або переривання. Дійсно, після симпатичної стимуляції хвилі мали тенденцію до організації та негайного припинення, тоді як після парасимпатичної стимуляції за наявності просторової дисперсії рефрактерності спіральні хвилі re-entry мали тенденцію до збереження. Як згадувалося раніше, часто відбувається так, що ФП формується вторинно щодо вагусної форми й обидва симпатичні дисбаланси можуть співіснувати в тих самих пацієнтів. Фактично de Vos et al. [3], аналізуючи пацієнтів, включених до Euro Heart Survey, зазначили, що пацієнти з пароксизмальною ФП, пов'язаною з вегетативними провокуючими факторами, були розподілені та-

ким чином: вагусна форма — 6 %, адренергічна форма — 15 % і змішана форма (вагусно-адренергічна) — 12 %.

Не слід недооцінювати те, що в більшості клінічних проявів ФП, пов'язаних з симпатовагусним дисбалансом, можна розпізнати кілька динамічних провокуючих факторів [4]. Фактично дуже часто корекція та лікування таких динамічних факторів значно знижують частоту рецидивів ФП. Серед них особливо важливими в клінічному сценарії вважаються ожиріння й синдром обструктивного апное сну (СОАС). Відомо, що вісцеральний жир (черевний, епікардіальний тощо) є справжньою запальною тканиною, здатною виробляти прозапальні молекули (цитокіни, фактори росту), які можуть сприяти виникненню і збереженню ФП [6]. Крім того, у пацієнтів із СОАС нічні гіпоксичні події можуть сприяти виникненню ФП переважно внаслідок вагусного біомолекулярного механізму, а також у результаті активації лівого зірчастого ганглія, що може перешкоджати скороченню ефективного рефрактерного періоду. У той же час у пацієнтів із СОАС і ожирінням спостерігаються підвищене гіпоксичне ушкодження, запалення, оксидативний стрес і схильність до міопатії лівого передсердя [4]. Дійсно, у спортсменів з переважаючою вагусною активністю в стані спокою і під час фізичної активності низької інтенсивності спостерігаються епізоди вагусної ФП. З іншого боку, інший сценарій, що характеризується адренергічно-опосередкованою ФП, виникає в спортсменів, які піддаються високій симпатичній активності під час гострих напружених фізичних навантажень на витривалість [7]. Тому не слід забувати про вагусно-опосередковану механічну роль при ковтанні (гастроєзофагеальний рефлюкс) і швидкому вживанні холодної їжі та напоїв. Крім того, кілька досліджень продемонстрували зв'язок між вживанням їжі та ФП через механізм, пов'язаний із симпатовагусним дисбалансом. Дійсно, схоже, що дієта з переважним споживанням низьковуглеводної їжі може бути пов'язана з підвищеним ризиком рецидиву ФП через підвищений оксидативний стрес, який також може сприяти порушенню балансу центральної нервової системи [4]. Також відомо, що помірний або високий ступінь споживання алкоголю теж пов'язаний з розвитком ФП. Найважливіший механізм, що є причиною виникнення ФП, пов'язаний зі змінним спектром клінічних ситуацій, зокрема з переважанням вагусної або гіперадренергічної активності, а також зі змішаними формами, що інколи трапляється в пацієнтів зі структурними захворюваннями серця.

Синкопе, вегетативна нервова система і фібриляція передсердь: що ми знаємо й що нам слід знати

Синкопе — це минуша втрата свідомості внаслідок церебральної гіперперфузії, що характеризується швидким початком, короткочасністю й спонтан-

ним повним відновленням [8]. Згідно з патофізіологічною класифікацією синкопе виділяють три основні групи: рефлекторне синкопе, серцево-судинне синкопе і синкопе, спричинене ортостатичною гіпотензією.

Синкопе і ФП — це клінічні сценарії, які нерідко можуть співіснувати в тих самих пацієнтів. Патофізіологічний механізм дуже мінливий, а інколи навіть невизначений, залежно від початкової клінічної картини і характеристик пацієнта. Фактично в реальній клінічній практиці трапляється, що в пацієнтів (часто похилого віку) з постійною ФП можуть виникати синкопе внаслідок фізичної травми. У цьому конкретному випадку можлива дисфункція атріовентрикулярного (AV) вузла, що вимагає імплантації кардіостимулятора. Іноді синкопальний епізод у пацієнтів з ФП пов'язаний з відновленням синусового ритму, якому передують значна електрична пауза, що вказує на дисфункцію синоатріального

(CA) вузла; у такій ситуації потрібні терапевтичні заходи, починаючи від оптимізації медикаментозного лікування і закінчуючи радикальною електро-стимуляцією серця [9].

При цьому, якщо одразу після синкопального епізоду діагностується ФП з такими характеристиками: 1) синкопе, якому передують різні продромальні явища, такі як відчуття припливів крові, потовиділення, нудота, біль або дискомфорт у животі, запаморочення і блідість, і 2) синкопе виникає в певних ситуаціях, наприклад після нічного сечовипускання або після вживання великої порції їжі, то, безумовно, ми маємо справу з вагусною формою ФП, пов'язаною з нейроопосередкованим синкопе [8].

Однак у цьому складному сценарії ФП/синкопе присутні структурні захворювання серця (стенотоз аорти, ішемічна хвороба серця, гіпертрофічна кардіоміопатія, пухлини серця, захворювання перикарда/тампонада серця, вроджені аномалії коро-

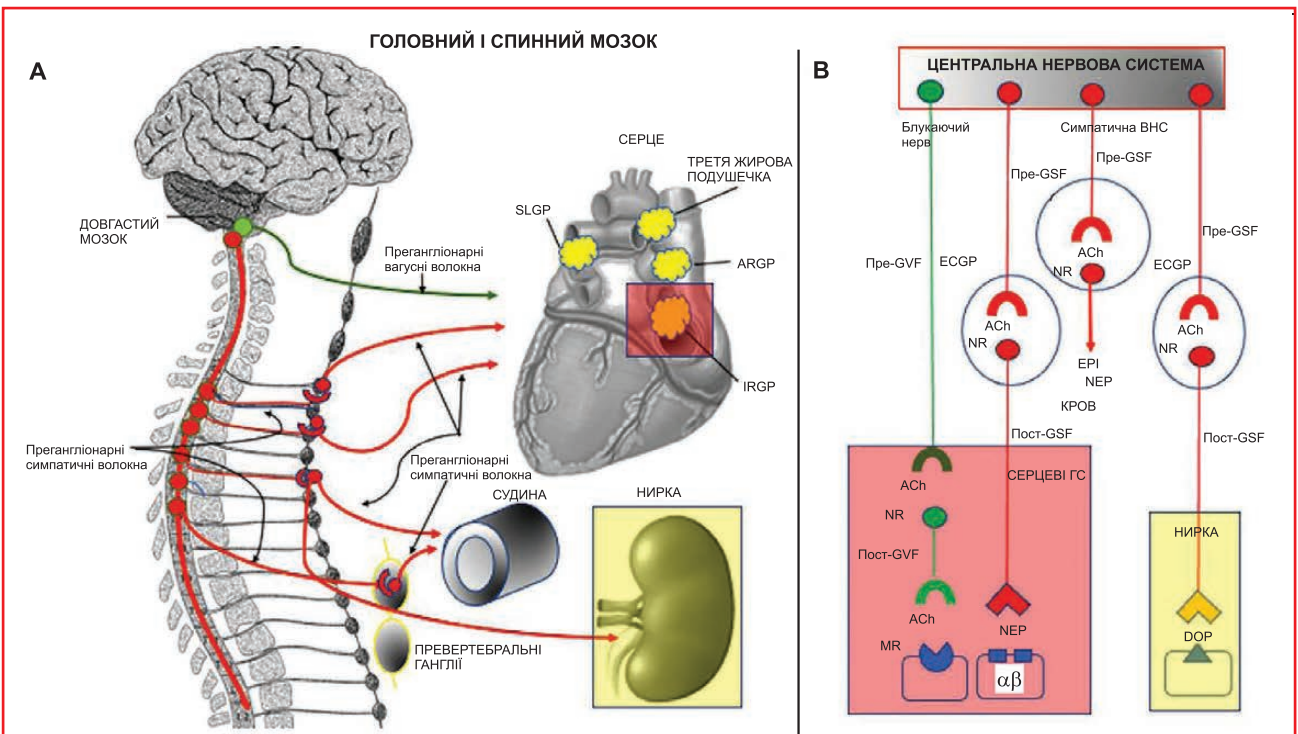


Рисунок 1. Вегетативна нервова система: анатомія та основні механізми серцево-судинної регуляції. Блукаючі або парасимпатичні нерви, що виходять з ядер блукаючого нерва в довгастому мозку (преангліонарні вагусні або парасимпатичні волокна, А і В), утворюють синапси з постгангліонарними вагусними волокнами (В) у невеликих гангліях, розташованих поблизу тканини-мішені (наприклад, серцеві гангліонарні сплетення). Вивільнення ацетилхоліну (ACh) і подальше зв'язування з нікотиновими рецепторами (NR) призводить до активації постгангліонарних вагусних волокон (В), які вивільняють ACh, здатний взаємодіяти з тканинними мускариновими рецепторами (MR). Сигнальний шлях симпатичних волокон відрізняється від сигнального шляху вагусних волокон. Фактично симпатичні нерви після формування в довгастому мозку утворюють синапси з преангліонарними клітинами, розташованими в спинному мозку (А і В). Преангліонарні симпатичні волокна вступають у синаптичні взаємодії з клітинним тілом постгангліонарних симпатичних волокон, розташованих у паравертебральних гангліях (А і В), використовуючи ACh як нейромедіатор, що зв'язується з NR. У цей момент симпатичні постгангліонарні волокна безпосередньо досягають тканин-мішеней, вивільняючи кілька нейротрансмітерів, зокрема норепінефрин (NEP) на серцевому і судинному рівнях і дофамін (Dop) на нирковому рівні. Крім того, симпатичні преангліонарні волокна досягають надниркових залоз і безпосередньо вивільняють норепінефрин (NEP) та епінефрин (EPI) у циркулюючу кров. SLGP — верхні лівопередсердні гангліонарні сплетення. IRGP — нижні правопередсердні гангліонарні сплетення. ARGP — передні правопередсердні гангліонарні сплетення. ACh — ацетилхолін. NR — нікотиновий рецептор. MR — мускариновий рецептор. Пре- і пост-GVF — пре- і постгангліонарні вагусні волокна. Пре- і пост-GSF — пре- і постгангліонарні симпатичні волокна. EPI — епінефрин. NEP — норепінефрин. ЕЦГП — позасерцеві гангліонарні сплетення

нарних артерій, дисфункція протезного клапана) та інші клінічні стани (такі як тромбоемболія легеневої артерії, гостре розшарування аорти та легенева гіпертензія), які можуть сприяти виникненню синкопальних станів унаслідок гемодинамічних змін, характерних для первинної патології та незалежних від наявності ФП [8].

Насамкінець варто зазначити, що раніше була описана роль дисбалансу ВНС при епілептичних нападах, включно із синусовою тахікардією, яка виникає у 80–100 % пацієнтів, і синусовою брадикардією, яка виникає приблизно в 5 % пацієнтів. Крім того, кілька досліджень продемонстрували рідкісну, але можливу наявність ФП і тріпотіння передсердь. Дійсно, загалом вважається, що механізмом, відповідальним за виникнення ФП, є підвищення вагусного тону під час нападу, що веде до синусової брадикардії. Крім того, деякі аритмії, що спостерігаються в пацієнтів з іctalними епілептичними нападами, мають різний прогноз залежно від того, з'являються вони під час іctalної чи постіctalної фази. Van der Lende et al. [10], оцінюючи наявність аритмічного навантаження під час і після нападу, помітили, що іctalна асистолія, іctalна бради-

кардія та іctalна атривентрикулярна АВ-блокада виникали переважно під час фокальних епілептичних нападів і самоусувалися. Навпаки, постіctalні аритмії, зокрема асистолія, АВ-блокада і рідше — ФП і фібриляція шлуночків, зазвичай виникали після нападу і часто були пов'язані з раптовою смертю при епілепсії (SUDEP). Наостанок на рис. 2 схематично показано механізм, на якому ґрунтується зв'язок між аритміями та іctalними/постіctalними нападами.

Наріжні камені медикаментозної терапії: сьогодення та майбутнє

Нині серед антиаритмічних препаратів (АП) флекаїнід (клас IC) найширше використовують при ФП у структурно здорових серцях і в пацієнтів з вагусною формою ФП [11]. Кілька років тому на експериментальних тваринних моделях ефективність флекаїніду при вагусних формах ФП пояснили його найважливішими фармакологічними механізмами: уповільненням передсердної провідності та збільшенням ефективного передсердного рефрактерного періоду з тахікардіозалежним механізмом [12].

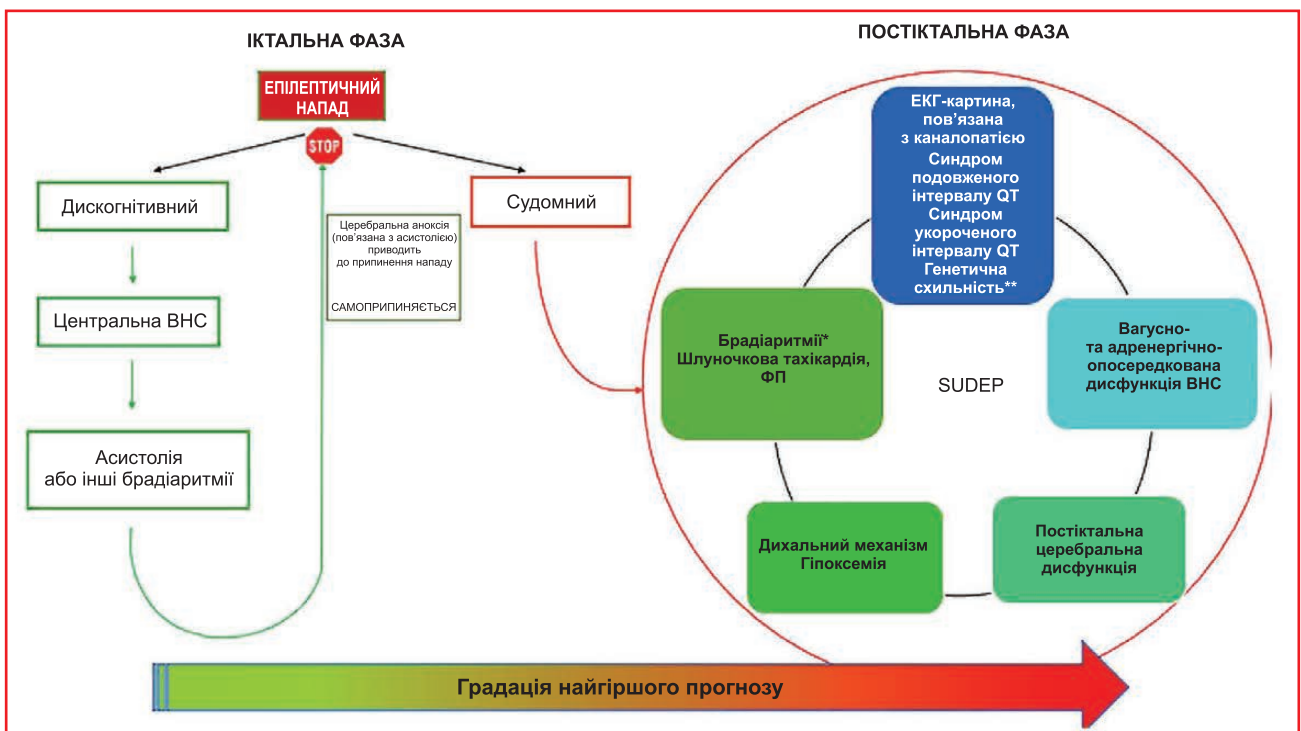


Рисунок 2. Патолофізіологічний механізм раптової смерті при епілепсії. Епілептичні напади можуть перебігати як у фокальній дискогнітивній, так і в судомній формі. Фокальні іctalні дискогнітивні епілептичні напади (скроневі напади) сприяють активації центральної ВНС, що призводить до асистолії (або рідше до інших брадіаритмій). Сприятливий прогноз цих форм епілепсії пов'язаний з тим, що асистолія є самообмежувальною, і тим, що залежна від асистолії тимчасова церебральна анексія призводить до припинення того самого нападу. І навпаки, при постіctalних формах брадіаритмічні події та апное подовжуються з часом, спричиняючи судомні сценарії, подальше апное та пролонгацію асистолії, аж до високого ризику раптової смерті при епілепсії (SUDEP). SUDEP також спричиняють інші супутні ситуації, такі як запуск тривалих форм фібриляції передсердь і фібриляції шлуночків, стійкий симпатовагусний дисбаланс і, нарешті, деякі генетичні схильності до альтерацій іонних каналів, що вражають як головний мозок, так і серце. ВНС — вегетативна нервова система. * Асистолія, синусова брадикардія та атривентрикулярна блокада. ФП — фібриляція передсердь. ФШ — фібриляція шлуночків. ** Потенціал-залежні натрієві канали (SCN5A), потенціал-залежні калієві канали (KCNH2), гіперполяризаційно-активовані катіонні канали та ріанодинові рецептори. SUDEP — раптова смерть при епілепсії

Серед АП класу ІС оптимальні (100% ефективність) результати було отримано після застосування пілсикаїніду в собак, що демонструвало значне збільшення часу внутрішньопередсердної провідності та зниження індексу довжини хвилі [12]. Пропафенон, інший АП класу ІС, не розглядається для використання в пацієнтів з вагусною ФП, оскільки він має власну бета-блокуючу активність, яка може потенціювати ефекти вагусного тону. У будь-якому разі такі характеристики всіх бета-блокаторів (АП класу ІС) і препаратів з власною бета-блокуючою активністю можуть відігравати дуже важливу роль у терапевтичних стратегіях для пацієнтів з адренергічною ФП. Зрештою, сприятливі результати було одержано при застосуванні дизопіраміду (АП класу ІА) через його значні властивості блокування натрієвих каналів і ваголітичні (пригнічує функцію блукаючого нерва) ефекти [12].

Що на нас чекає в майбутньому? Звичайно, ми не можемо недооцінювати наукові експерименти щодо нових АП [4]. У конкретному випадку впливу на вегетативну функцію мішенню цієї інноваційної медикаментозної терапії є малопровідні кальцій-залежні калієві канали (СК-канал), молекулярні мішені, що беруть участь у внутрішньоклітинній кінетиці кальцію, такі як Ca^{2+} /кальмодулін-залежна протеїнкіназа й ацетилхолін-керовані калієві струми (Ik, ACh).

Абляція серцевих гангліонарних сплетень і непряма серцева нейромодуляція

Відмінні анатомічні знання (рис. 3А) є обов'язковою умовою для кращого розуміння патофізіологічних механізмів і причин вибору на додаток до класичної ізоляції легеневиких вен (ЛВ), абляційної стратегії, спрямованої на виконання абляції гангліонарних сплетень (ГС) на рівні анатомічних ділянок, де розташовані найважливіші ГС. Armour et al. [13] показали, що внутрішні передсердно-серцеві ганглії людини та пов'язані з ними нерви, розташовані в епікардіальній жировій тканині, утворюють п'ять ГС: 1) верхнє правопередсердне ГС (розташоване на задній верхній поверхні правого передсердя (ПП) поруч із місцем з'єднання верхньої порожнистої вени (ВПВ) і ПП), 2) верхнє лівопередсердне ГС (ганглії, що розташовані на задній поверхні лівого передсердя (ЛП) між легеневиими венами (ЛВ)), 3) заднє правопередсердне ГС (на задній поверхні ЛП, що прилягає до міжпередсердної борозни), 4) задньосереднє лівопередсердне ГС (на задньосередній поверхні ЛП) і 5) задньобоківє лівопередсердне ГС (на задньобоківєй поверхні основи лівого передсердя з передсердного боку від АВ-борозни). Окремі нейрони і невеликі ганглії також були розкиданими по тканинах передсердь і шлуночків (рис. 3А). Згодом Aksu and Pauza et al. [14] описали п'ять передсердних епікардіальних ган-

гліонарних підсплетень (ГпС), що перебувають під нейронним контролем одного внутрішнього епікардіального ГС: 1) вентральне (переднє) правопередсердне ГпС, яке займає вентральну верхню частину правого передсердя, вентральний бік кореня верхньої порожнистої вени (ВПВ) і вентральну нижню частину правого передсердя; 2) вентральне (переднє) лівопередсердне ГпС, яке займає вентральну верхню частину лівого передсердя; 3) лівє дорсальне (заднє) ГпС, яке займає ділянку дорсальної лівої вінцевої борозни і середню частину лівого передсердя; 4) середнє дорсальне (заднє) ГпС, яке займає дорсальну верхню частину лівого передсердя та навколо серцевого м'язу; і 5) дорсальне (заднє) правопередсердне ГпС, яке займає дорсальну верхню частину правого передсердя, дорсальний бік кореня ВПВ і ділянку над міжпередсердною перегородкою. Цікаво також відзначити, що постгангліонарні нерви з вентрального правопередсердного ГпС можуть іннервувати синоатріальний вузол, тоді як нерви, що відходять від лівої, серединної та правої дорсальних частин правого передсердя та (міжпередсердної) частини вентрального правопередсердного ГпС, можуть поширюватися до АВ-вузла. У зв'язку з цим Hou et al. [15] оцінили вплив вагусної стимуляції на функцію СА- та АВ-вузлів до і після послідовної абляції верхнього лівого гангліонарного сплетення (SLGP, поблизу з'єднання лівої верхньої ЛВ та лівої ЛВ), переднього правого гангліонарного сплетення (ARGP, поблизу СА-вузла) і нижнього правого гангліонарного сплетення (IRGP, у місці з'єднання нижньої порожнистої вени і передсердь). Це дослідження підтвердило, що основні епікардіальні ГС можна розглядати як «об'єднані центри», що об'єднують автономну іннервацію між зовнішньою та внутрішньою ВНС серця. Насправді IRGP, імовірно, є інтеграційним центром для зовнішньої ВНС для іннервації АВ-вузла. Фактично в цьому дослідженні абляція IRGP, особливо якщо їй передувала послідовність абляції нижнього лівого гангліонарного сплетення (ILGP) — ARGP, показала значний вплив на функцію АВ-вузла, сповільнюючи реакцію, спричинену вагосимпатичною стимуляцією. Крім того, ARGP, імовірно, є центром інтеграції як для правого, так і для лівого вагосимпатичних стовбурів, модулюючи функцію СА-вузла (рис. 3А, 3В).

Найбільш ранні приклади вегетативної денерваційної абляції лівого передсердя були отримані при процедурах епікардіальної абляції на моделях тварин. У людини один з перших прикладів абляції ГС (хоч і не призначений безпосередньо для цього) було одержано в дослідженні Rappone et al. [16], які спостерігали покращений результат ізоляції ЛВ, коли це пов'язано зі значною вагусною реакцією, що викликається під час застосувань радіочастоти (РЧ). Протягом років було запропоновано кілька

стратегій, що ґрунтуються на різних підходах: селективному чи анатомічному. За минулі роки підхід селективної абляції ГС (заснований на застосуванні РЧ у передсердній ділянці, де під час високочастотної стимуляції була викликана вагусна реакція) виявився менш ефективним, ніж анатомічний підхід, заснований натомість на доставці РЧ до анатомічних передсердних ділянок, місць розташування найважливіших серцевих ГС [17].

На додаток до лівопередсердного або двопередсердного абляційного підходу деякі міркування переконали нашу групу обмежити абляцію ГС у ПП як перший підхід, крім того, досягши доброго постпроцедурного успіху з погляду зменшення рецидивів вагусної ФП [18]. Дійсно, анатомічні дослідження, як згадувалося раніше, показують численне поширення гангліїв у ПП. «Третя жирова подушечка», розташована лише на рівні з'єднання між ПП і ВПВ і між ВПВ і аортою, вважається точкою входу вагусного імпульсу ГС перед іннервацією як ПП, так і ЛП. Ще одним доказом ефективності абляції правого передсердя є те, що правопередсердні ГС можуть дистанційно модулювати функцію лівопередсердних ГС через анатомічні взаємозв'язки [4]. Крім того, Caló et al. [18] зазначили, що ефективність анатомічного підходу може бути пов'язана зі ступенем ураження

при абляції, оскільки точні анатомічні межі кластерів ГС достовірно не відомі.

Крім того, однією з найважливіших анатомічних і патофізіологічних цілей абляції правопередсердних ГС є ділянка IRGP. Це ГС, яке вважається об'єднаним центром зовнішньої ВНС і воротами для функції АВ-вузла, імовірно, має вирішальне значення для досягнення значної вегетативної денервації. Крім того, особливо ефективними виявилися ідентифікація (за допомогою певних систем електроанатомічного картування) та абляція окремих високоамплітудних електрограм (НАФЕ, рис. 3С), вираження присутності волокон ВНС у контексті компактного міокарда. Не слід забувати, що Racion et al. [19] протягом кількох років уперше подали концепцію кардіонейроабляції для лікування нейрокардіогенного синкопе, функціональної АВ-блокади та дисфункції СА-вузла. Справжньою метою цієї процедури була абляція ендокарда, спрямована на усунення постгангліонарних парасимпатичних нейронів тіла (рис. 1) над стінкою передсердя і всередині неї, нездатних до регенерації.

Зрештою, варто згадати про методи непрямой серцевої нейромодуляції. Ниркова симпатична денервація, зазвичай запропонована пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, може

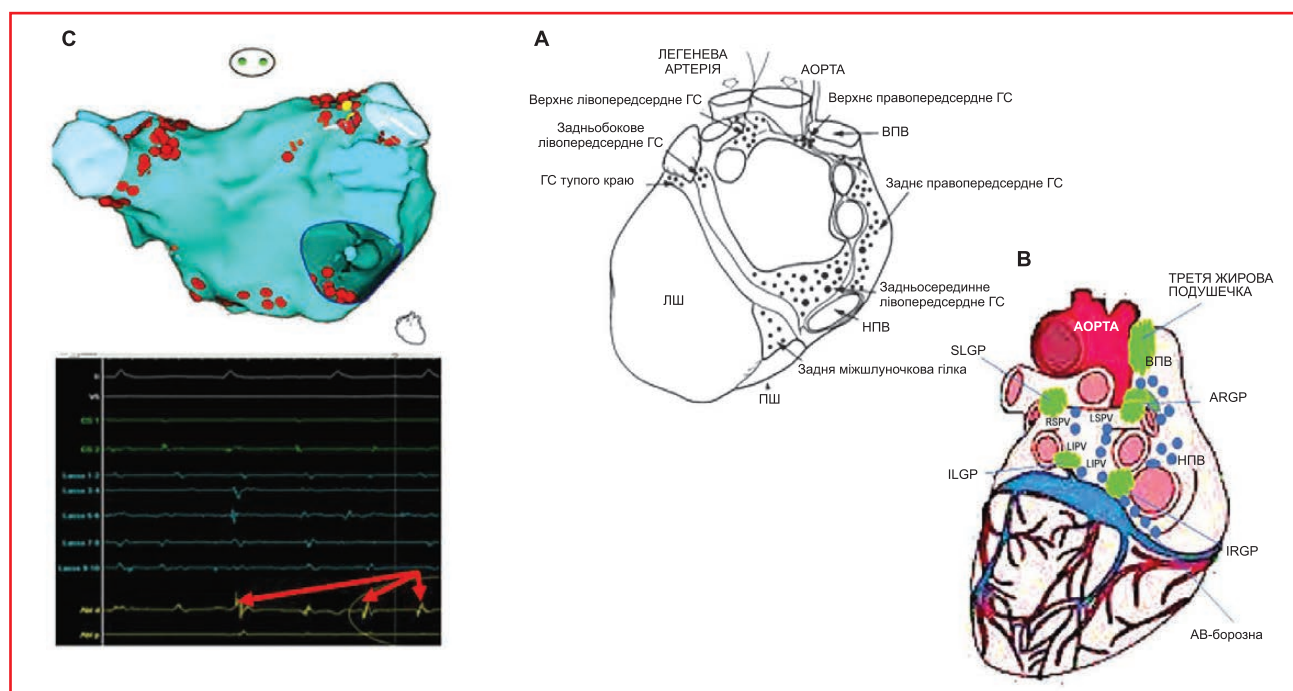


Рисунок 3. (А) Класичне анатомічне зображення найважливіших гангліонарних сплеть (ГС) у правому та лівому передсердях (зображення взято з роботи Arnot et al. *Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. Anat Rec. 1997;247:289-98*). (В) Місця абляції в анатомічних ділянках правого і лівого передсердь, що вважаються стратегічними розташуваннями найважливіших ГС. IRGP — нижнє праве ГС. ARGP — переднє праве ГС. ILGP — нижнє ліве ГС. SLGP — верхнє ліве ГС. НПВ — нижня порожниста вена. ВПВ — верхня порожниста вена. LSPV — ліва верхня легенева вена. RSPV — права верхня легенева вена. LIPV — ліва нижня легенева вена. RIPV — права нижня легенева вена. (С) Анатомічна 3D-карта лівого передсердя в пацієнта, який переніс ізоляцію легеневих вен і кардіонейроабляцію. У тих ділянках, де при впливі радіочастоти викликався вагусний рефлекс, спостерігалися високоамплітудні частотні електрограми (НАФЕ). Ці ендокардіальні сигнали можуть бути вираженням присутності волокон ВНС при компактному міокарді

відігравати важливу роль у лікуванні ФП, пов'язаної із симпатичним дисбалансом, особливо коли ця процедура пов'язана з ізоляцією легеневих вен [4]. Інші два приклади непрямой серцевої нейромодуляції представлені абляцією зірчастого ганглія та стимуляцією блукаючого нерва (наприклад, стимуляція вушної раковини), які показали сприятливі результати в плані пригнічення ФП на тваринних моделях.

Висновки

Дисбаланс ВНС — це одна з найчастіших причин ФП. Пов'язаний із цим складний патофізіологічний механізм пояснює велику різноманітність клінічних сценаріїв, які інколи можуть виходити за межі класичного і спрощеного визначення вагусної та адренергічної форм ФП. Протягом багатьох років з'явилися фармакологічні методи лікування (наприклад, терапія флекаїнідом і бета-блокаторами), спрямовані на різні вагусно- або адренергічно-опосередковані форми ФП, але не завжди з повним успіхом. Кардіонейроабляція з неоднорідно ефективними стратегіями (тільки ліве передсердя, два передсердя або праве передсердя) та інші методи непрямой серцевої нейромодуляції також було включено в цей сценарій.

Нарешті, зростання персоналізації медицини підкреслило необхідність одночасної корекції раніше згаданих динамічних факторів (дієта, СОАС, ожиріння, гастроєзофагеальний рефлюкс, зловживання алкоголем тощо) і водночас зосередження уваги на нових методах лікування, як фармакологічних, так і заснованих на генній терапії [4–20, 21].

Фінансування. Не заявлено.

Конфлікт інтересів. Не заявлено.

Доступність даних. Жодних нових даних на підтримку цього дослідження отримано чи проаналізовано не було.

Список літератури

1. Farré J, Hein J, Philippe Coumel: a founding father of modern arrhythmology. *Europace*. 2004;6:464-465.
2. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15:9-16.
3. De Vos CB, Nieuwlaet R, Crijns HJGM, Camm AJ, LeHeuzey JY, Kirchhof CJ et al. Autonomic trigger patterns and anti-arrhythmic treatment of paroxysmal atrial fibrillation: data from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2008;29:632-639.
4. Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, De Ruvo E, Sciarra L, Politano A et al. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: a translational approach to guide therapeutic goals. *J Arrhythm*. 2021;37:320-330.
5. Ashihara T, Yao T, Namba T, Kawase A, Ikeda T, Nakazawa K et al. Differences in sympathetic and vagal effects on paroxysmal atrial fibrillation: a simulation study. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:359s-363s.
6. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460-2466.
7. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lippi G, Cervellin G, Leischik R, Löllgen H et al. Atrial fibrillation in highly trained endurance athletes — description of a syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;226:11-20.
8. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-1948.
9. Hussain S, Jerry C. Syncope and atrial fibrillation: which is the chicken and which is the egg? *J Atr Fibrillation*. 2015;8:1175.
10. Van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:69-74.
11. Lavalle C, Magnocavallo M, Straito M, Santini L, Forleo GB, Grimaldi M et al. Flecainide how and when: a practical guide in supraventricular arrhythmias. *J Clin Med*. 2021;10:1456.
12. Rattanawong P, Kewcharoen J, Srivathsan KS, Shen WK. Drug therapy for vagally-mediated atrial fibrillation and sympathetic-vagal balance in the genesis of atrial fibrillation: a review of the current literature. *J Atr Fibrillation*. 2020;13:2410.
13. Armour JA, Murph DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247:289-298.
14. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and physiology of intrinsic cardiac autonomic nervous system: Da Vinci Anatomy Card #2. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2021;3:625-629.
15. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:61-68.
16. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-334.
17. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov Alex et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009;6:1257-1264.
18. Calò L, Rebecchi M, Sciarra L, De Luca L, Fagagnini A, Zuccaro LM et al. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:22-31.
19. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RN et al. "Cardioneuroablation" — new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7:1-13.
20. Fatkin D, Santiago CF, Huttner IG, Lubitz SA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation: state of the art in 2017. *Heart Lung Circ*. 2017;26:894-901.
21. Aistrup GL, Cokic I, Ng J, Gordon D, Koduri H, Browne S et al. Targeted non-viral gene-based inhibition of *gai/o*-mediated vagal signaling in the posterior left atrium decreases vagal induced atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1722-1729.

Оригінал статті надрукований у
European Heart Journal Supplements.
2023;25 (Suppl. C):C1-C6 ■

Marco Rebecchi¹, Ermenegildo De Ruvo¹, Marianna Sgueglia, Carlo Lavalle², Stefano Canestrelli¹, Alessandro Politano¹, Ilaria Jacomelli¹, Paolo Golia¹, Cinzia Crescenzi¹, Lucia De Luca¹, Marco Panuccio¹, Alessandro Fagagnini¹, Leonardo Calò

¹Department of Cardiology, Policlinico Casilino, Via Casilina, 1049, Rome 00100, Italy

²Department of Cardiovascular, Respiratory, Nephrology, Anaesthesiology and Geriatric Sciences, Sapienza University of Rome, Viale del Policlinico, 155, Rome 00161, Italy

Atrial fibrillation and sympatho-vagal imbalance: from the choice of the antiarrhythmic treatment to patients with syncope and ganglionated plexi ablation

Abstract. For several years, the autonomic nervous system has played a central role in the pathophysiological mechanism of atrial fibrillation (AF), so much so that it has been considered one of the cornerstones of Coumel's triangle. The clinical and therapeutic management of AF secondary to sympatho-vagal imbalance represents one of the most important examples of how precision medicine should be applied. Increasing knowledge of this kind of arrhythmias has made it possible to select specific antiarrhythmic drugs and to diversify their use according to vagal or adrenergic AF forms. Ablative strategies, such as cardioneuroablation and non-direct cardiac neuromodulation

methods (such as renal denervation and peripheral vagal stimulation), have gradually emerged. In the possibly near future, there will be a development of new acquisitions regarding new pharmacological therapeutic strategies and gene therapy. Finally, finding an AF in patients experiencing syncopal episodes opens a whole chapter regarding interesting, but also complex, diagnostic and therapeutic strategies, ranging from neurally mediated forms to convulsive seizure that could also increase the risk of sudden death.

Keywords: atrial fibrillation; autonomic nervous system; ganglionated plexi ablation; syncope

Висвітлення конференції Американського коледжу кардіології 2024 року

Епізодичне вживання алкоголю, високе споживання алкоголю серед осіб старше від 65 років пов'язане з ризиком серцево-судинних захворювань

Високий рівень споживання алкоголю, особливо запоїв, пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань серед дорослих віком 65 років і старше, відповідно до даних нового дослідження. Дослідження було представлено на щорічній науковій сесії Американського коледжу кардіології, яка проходила з 6 по 8 квітня в Атланті.

Джамал С. Рана, доктор медичних наук, доктор філософії з Kaiser Permanente та Окландського медичного центру в Каліфорнії, та його колеги провели обсерваційне дослідження 697 985 дорослих в інтегрованій системі охорони здоров'я із систематичним скринінгом на вживання алкоголю. Пацієнти повідомили, що вживали алкоголь у 2014–2015 роках, і дослідники вивчали зв'язок між епізодичним вживанням алкоголю і рівнями щотижневого споживання. Ті, хто повідомив, що не вживав алкоголь, були виключені з дослідження.

Протягом чотирирічного періоду спостереження у 3108 пацієнтів було діагностовано ішемічну хворобу серця. Дослідники виявили, що серед пацієнтів віком від 18 до 65 років високе загальне споживання алкоголю корелювало із вищими шансами розвитку серцево-судинних захворювань порівняно з низьким або помірним споживанням алкоголю. Будь-який пацієнт, який епізодично вживав алкоголь, мав достовірну кореляцію із ризиком серцево-судинних захворювань (20,8%). Серед чоловіків старше від 65 років ці асоціації не були такими помітними, тоді як жінки старше від 65 років із помірним або високим споживанням алкоголю мали більше ніж удвічі вищу ймовірність серцево-судинних захворювань, ніж ті, хто споживав мало алкоголю.

«Довгий час існувала думка, що алкоголь корисний для серця, але ми бачимо все більше доказів, які спростовують цю думку. Наші висновки доповнюють ці докази та свідчать про те, що жінки та чоловіки повинні знати, що вживання навіть помірної кількості алкоголю може збільшити ризик розвитку ішемічної хвороби серця, — стверджує доктор Рана. — У Kaiser Permanente Northern California вживання алкоголю вважається «життєво важливою ознакою», і ми запитуємо всіх наших пацієнтів, як часто вони п'ють і

скільки вони п'ють, і ми записуємо відповідь на кожному медичному прийомі, так само, як ми записуємо їх артеріальний тиск. Ми заохочуємо інших поставальників медичних послуг регулярно розпитувати своїх пацієнтів про вживання ними алкоголю».

Д-р Рана додав: «Наші висновки свідчать про те, що необхідно провести ще більше досліджень того, як алкоголь може впливати на ризик ішемічної хвороби серця. У Kaiser Permanente ми також проводимо дослідження, спрямовані на визначення найкращих способів для лікарів розмовляти з пацієнтами про споживання алкоголю».

Райони із тротуарами, деревами та чистим небом знижують ризик серцево-судинних захворювань

Відповідно до дослідження, представленого на щорічній науковій сесії Американського коледжу кардіологів, яка проходила з 6 по 8 квітня в Атланті, вертикальні зелені насадження та тротуари, видимі на зображеннях Google на рівні вулиці, пов'язані із більш низьким ризиком серцево-судинних захворювань.

Чжуо Чен, доктор філософії з Університету Case Western Reserve у Клівленді, та його колеги використовували зображення Google Street View і методи глибокого навчання, щоб проаналізувати особливості антропогенного середовища навколо будинків та їх зв'язок із ризиком серйозних серцево-судинних подій (MACE) — інфарктом, інсультом або смертю від серцево-судинних захворювань. Аналіз включав дані 49 887 осіб, за якими спостерігали в середньому 26,86 місяця.

Дослідники виявили, що під час спостереження трапилося 2083 випадки MACE. Показано, що вищий індекс дерева та індекс тротуару був достовірно пов'язаний із меншим ризиком MACE. Спостерігався синергетичний захисний ефект при комбінованій наявності дерев і ясного неба (коефіцієнт ризику [HR] 0,95). Крім того, наявність тротуару була пов'язана із більш низьким ризиком MACE (HR 0,91), який автори пояснюють тим, що тротуари виступали як заміник фітнес-центрів для ходьби та активної мобільності. Існували незалежні ефекти для зелених насаджень і тротуарів, які свідчили про додаткові переваги.

«Ми вважаємо, що наша методологія, яка використовує глибоке навчання зображень Google Street View для оцінки факторів навколишнього середовища на рівні вулиць, пропонує новий інструмент для міських планувальників і дослідників охорони

здоров'я, — сказав д-р Чен. — Наш підхід відкриває нові шляхи для досліджень громадської охорони здоров'я, пропонуючи основу для вивчення взаємодії між особливостями навколишнього середовища та іншими детермінантами здоров'я. Це, у свою чергу, може призвести до розробки цільових втручань і стратегій зміцнення здоров'я з використанням антропогенного середовища як інструменту для поліпшення громадського здоров'я».

Доктор Чен наголосив, що наступним кроком у цьому дослідженні є розширення аналізу за межі північно-східного регіону у штаті Огайо в рамках партнерства із дослідниками в Х'юстоні для вивчення впливу антропогенних середовищ у більш різноманітних географічних умовах.

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 безпечні та ефективні у дорослих із вродженими вадами серця

Відповідно до дослідження, опублікованого 16 квітня у номері «Журналу Американського коледжу кардіології», інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i) загалом безпечні та потенційно корисні для дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця (ВВС). Дані представлені на науковій сесії Американського коледжу кардіологів, яка проходила з 6 по 8 квітня в Атланті.

Доктор медичних наук Ральф М.Л. Нейенхейс із медичного центру Лейденського університету в Нідерландах та його колеги оцінили безпеку, переносимість і пов'язані із короткостроковою серцевою недостатністю (СН) ефекти SGLT2i у реальній популяції пацієнтів із ВВС. Аналіз включав 174 пацієнтів із ВВС, які отримували SGLT2i з квітня 2016 року по липень 2023 року в одному із 4 європейських центрів.

Дослідники повідомили, що 5,7 % пацієнтів мали легкий, 43,1% — помірний, а 51,1% — тяжкий АХГС. Найчастішим показанням для початку лікування SGLT2i була серцева недостатність (93,1 %), потім діабет 2-го типу (6,3 %) і хронічна хвороба нирок (0,6 %). У середньому протягом 7,7 місяця спостереження 10,3 % учасників дослідження повідомили про побічні ефекти, а 6,9 % остаточно припинили прийом SGLT2i. Порівняно із 6 місяцями до початку лікування спостерігалось значне зниження частоти госпіталізації через серцеву недостатність через 6 місяців після початку лікування SGLT2i (відносний ризик 0,30; $P = 0,001$).

«СН, пов'язана із ВВС, є більшою проблемою, ніж ми зараз думаємо, і недостатнє визнання цих, здавалося б, стабільних пацієнтів, у яких функція серця повільно знижується, дуже поширене в клінічній практиці, — відзначила Анастасія Д. Єгорова, доктор медичних наук, доктор філософії з медичного центру Лейденського університету, підсумовуючи дані дослідження. — На сьогодні ми лише заявляли про те, що не працює для таких пацієнтів, але нарешті маємо в руках щось, що могло

б позитивно вплинути на прогноз, значно вплинуло б на нашу клінічну практику та благополуччя таких пацієнтів».

Стимулятори для лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності прогресивно підвищують ризик кардіоміопатії у молодих людей

Згідно із дослідженням, представленим на щорічній науковій сесії Американського коледжу кардіології, яка проходила з 6 по 8 квітня в Атланті, використання стимулюючих препаратів для лікування синдрому дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ) прогресивно підвищує ризик кардіоміопатії у молодих людей.

Полін Джерард, студентка другого курсу медичного факультету Університету Колорадо в Аврорі, та її колеги провели ретроспективне когортне дослідження з даними TriNetX. Дослідники оцінили дані 12 759 пар пацієнтів (віком від 20 до 40 років), що склалися із пацієнтів, які отримували стимулюючі ліки від СДУГ, та пацієнтів, яким не призначали стимулятори. Хворі мали однаковий стаж захворювання (від 1 до 10 років), а також подібні вік, стать та інші характеристики здоров'я.

П. Джерард та її колеги намагалися виявити захворювання, які відповідають кодам МКХ-10 (I42.0, I42.7, I42.8-9), що вказують на кардіоміопатію, потенційно пов'язану зі стимуляторами. У групі стимуляторів протягом одного року поширеність кардіоміопатії становила 0,36 % проти 0,31 % у групі без стимуляторів ($P = 0,003$). Ця поширеність прогресивно зростала через 10 років до 0,72 % у групі стимуляторів проти 0,53 % у групі без стимуляторів ($P = 0,048$). Ймовірність розвитку кардіоміопатії через 1 рік була в 1,17 раза вищою в групі стимуляторів (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,06–1,30) та в 1,57 раза вищою через 8 років (95% ДІ 1,25–1,97). Шанси знизилися до 1,37 раза через 10 років (95% ДІ 1,002–1,88).

«Клініцистам важливо знати, що тривале використання стимуляторів може призвести до підвищеного ризику дилатаційної кардіоміопатії. Однак немає достатньо даних, щоб підтвердити, що використання стимуляторів може спричинити серцеву недостатність за умови правильного використання та відсутності інших факторів ризику, — стверджує П. Джерард. — Наразі ці висновки не повинні суттєво змінити те, як клініцисти призначають стимулятори. Однак наші висновки показують, що у когорті молодих дорослих пацієнтів, які приймають стимулятори протягом кількох років, клініцисти можуть розглянути можливість скринінгу для пацієнтів із високим ризиком».

Генетична чутливість до стресу підвищує ризик розвитку гострого коронарного синдрому під час стресових подій

Згідно із дослідженням, представленим на щорічній науковій сесії Американського коледжу кардіологів, яка проходила з 6 по 8 квітня в Атланті, генетична

чутливість до стресу та частота тривоги й депресії підвищували ризик розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) у періоди соціально-політичного стресу.

Д-р Шеді Абохашем із Массачусетської загальної лікарні в Бостоні та його колеги провели ретроспективний аналіз, який включав дані 18 428 учасників Массачусетського загального Brigham біобанку із кількісним полігенним ризиком нейротизму (nPRS) як показника чутливості до стресу. Стресові періоди становили 3,2 % від загального періоду спостереження. Стресовими подіями були визначені 5 днів після президентських виборів, 10 днів після Різдва (25 грудня) і 5 днів після великих спортивних подій за участю бостонських команд. Усі інші періоди часу визначалися як контрольні.

Протягом періоду дослідження (з 2000 по 2020 р.) був зареєстрований 71 випадок ГКС під час стресових подій проти 1819 спостережуваних випадків протягом контрольного періоду. Дослідники виявили, що nPRS був пов'язаний із вищим показником ризику ГКС під час стресових подій (коефіцієнт ризику [HR] 1,34; $P = 0,026$). Ті, у кого показники nPRS були вищими за середні, мали на 34 % більше шансів на розвиток ГКС, і ризик потроювався для тих, у кого також розвинулися тривога та депресія (HR 3,24; $P = 0,001$). Частота тривоги та депресії була асоційована зі зв'язком між показниками nPRS та ризиком ГКС (23,7 %; $V = 0,0093$).

«Це дослідження підкреслює важливість інтеграції аспектів генетичного та психічного здоров'я в загальну стратегію оцінки та управління ризиком серцево-судинних захворювань. Якщо ми будемо робити це, ми зможемо точніше спрямовувати зусилля з профілактики та лікування на тих, хто найбільше цього потребує, підвищуючи точність і ефективність серцево-судинної допомоги, — підсумував доктор Абохашем. — Майбутні дослідження мають бути спрямовані на проведення проспективних та інших досліджень, щоб підтвердити наші висновки та краще зрозуміти, як генетична чутливість до стресу разом із проблемами психічного здоров'я сприяє ризику гострих коронарних синдромів. Нам також потрібні дослідження, які випробовують різні методи втручання для зниження ризику серцевих захворювань у людей із високою чутливістю до стресу, включно зі змінами способу життя, психологічною терапією та медикаментозним лікуванням. Крім того, важлива оцінка доцільності та економічної ефективності включення скринінгу генетичного та психічного здоров'я у звичайну практику охорони здоров'я. Продовження цих напрямків досліджень значно поліпшить наші стратегії запобігання захворюванням серця під час стресових ситуацій, забезпечуючи значні переваги для громадського здоров'я».

Вплив нервових шляхів, пов'язаних зі стресом, на серцево-судинну користь від фізичної активності

Обґрунтування. Механізми, що лежать в основі переваг фізичної активності (ФА) для психологічних і серцево-судинних захворювань (ССЗ), до кінця не вивчені.

Цілі. Це дослідження перевірило, чи ФА: 1) послаблює пов'язану із стресом нервову активність, яка, як відомо, потенціє серцево-судинні захворювання, та її роль у тривожності/депресії; 2) зменшує серцево-судинні захворювання частково через цей нейрогенний ефект; 3) має більший вплив на ризик серцево-судинних захворювань серед осіб із депресією.

Методи. Були досліджені учасники із бази даних Mass General Brigham Biobank, які пройшли опитування щодо їх ФА. Підгрупі було зроблено позитронно-емісійну томографію/комп'ютерну томографію із 18F-фтордезоксиглюкозою. Пов'язану зі стресом нейронну активність вимірювали як відношення активності мигдалеподібного тіла до кортикальної активності в спокої (AmygAC). Наявність серцево-судинних захворювань була встановлена за даними електронних медичних записів.

Результати. Загалом було включено 50 359 дорослих (середній вік 60 років [Q1–Q3: 45–70 років]; 40,1 % чоловіків). Більша ФА була пов'язана як із нижчим AmygAC (стандартизований β : $-0,245$; 95% ДІ від $-0,444$ до $-0,046$; $P = 0,016$), так і з серцево-судинними подіями (HR 0,802; 95% ДІ 0,719–0,896; $P < 0,001$) у багатоваріантній моделі. Зниження AmygAC частково опосередковувало переваги ФА щодо ризику ССЗ (OR 0,96; 95% ДІ 0,92–0,99; $P < 0,05$). Більше того, перевага ФА щодо подій, пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, була більшою серед тих, у кого (порівняно з відсутністю) була наявна депресія (HR 0,860; 95% ДІ 0,810–0,915, порівняно з HR 0,929; 95% ДІ 0,910–0,949; P взаємодії = 0,011). Крім того, ФА, рекомендована у поточних настановах, ще більше знижувала частоту випадків серцево-судинних захворювань, але лише серед тих, хто вже мав депресію (P взаємодії = 0,023).

Висновки. ФА, за даними цього дослідження, частково знижує ризик серцево-судинних захворювань, впливаючи на активність мозку, пов'язану зі стресом; це може свідчити про те, що ФА знижує ризик серцево-судинних захворювань більшою мірою серед осіб з депресією.

Посилання: Zureigat H, Osborne MT, Abohashem S, et al. Effect of Stress-Related Neural Pathways on the Cardiovascular Benefit of Physical Activity. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Apr 23;83(16):1543-1553.

Рівень ліпопротеїну (a) у крові та зниження серцево-судинного ризику за допомогою етилу ікосапенту

Обґрунтування. Підвищені концентрації ліпопротеїну (a) (Lp(a)) пов'язані із підвищеним ризиком серцево-судинних подій навіть за наявності доброго контролю рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності, але, за даними літератури, існує небагато методів лікування для зниження цього залишкового ризику.

Цілі. Метою цього попереднього аналізу бази даних дослідження REDUCE-IT (дослідження зменшення серцево-судинних подій за допомогою призначення етилу ікосапенту (EI)) було вивчити серцево-судинні переваги EI у різному діапазоні рівнів Lp(a).

Методи. Загалом 8179 учасників, які отримували терапію статинами, із встановленими серцево-судинними захворюваннями або віком ≥ 50 років із діабетом та ≥ 1 додатковим фактором ризику, рівнем тригліцеридів натще від 1,69 до 5,63 ммоль/л та холестерину ліпопротеїнів низької щільності від 1,06 до 2,59 ммоль/л, були рандомізовані на отримування 2 г двічі на день EI або плацебо. Було проаналізовано безперервні зв'язки між різною базовою концентрацією Lp(a) та ризиком перших і загальних (перших і наступних) серйозних серцево-судинних подій (MACE), а також вплив EI на перший епізод MACE серед пацієнтів із концентрацією Lp(a) ≥ 50 або < 50 мг/дл.

Результати. Серед 7026 учасників (86 % рандомізованих) із початковою оцінкою Lp(a) середня концентрація становила 11,6 мг/дл (Q1–Q3: 5,0–37,4 мг/дл). Рівень Lp(a) мав суттєвий зв'язок із розвитком першої події і загальною частотою розвитку MACE ($P < 0,0001$), тоді як зменшення частоти виникнення подій при терапії EI не змінювалося в усьому діапазоні Lp(a) (P взаємодії $> 0,10$). Застосування EI достовірно знижувало частоту розвитку першого випадку MACE у підгрупах із концентраціями Lp(a) ≥ 50 та < 50 мг/дл.

Висновки. Початкова концентрація Lp(a) була прогностичною для розвитку MACE серед учасників із підвищеним рівнем тригліцеридів, які отримували терапію статинами. Важливо те, що терапія EI послідовно знижувала ризик MACE в усьому діапазоні рівнів Lp(a), включно із тими, у кого було клінічно значуще підвищення його вмісту.

Посилання: Szarek M, Bhatt DL, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Lipoprotein(a) Blood Levels and Cardiovascular Risk Reduction With Icosapent Ethyl. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Apr 23;83(16):1529-1539.

Серцева недостатність, а не інсульт є найбільш поширеним ускладненням фібриляції передсердь

Лікарі часто інформують пацієнтів із фібриляцією передсердь, яка спричиняє нерегулярний і часто аномально швидкий пульс, про підвищений ризик інсульту. Але, як показало нове дослідження, загроза серцевої недостатності повинна викликати ще більше занепокоєння.

Дослідження, проведене в Ольборзькому університеті в Данії у співпраці із медичним центром Тафтса та Бостонським медичним центром, було опубліковано в *British Medical Journal*. «Наше загальнонаціональне дослідження показує, що ризик фібриляції передсердь протягом життя за

останні два десятиліття зріс із кожного четвертого до кожного третього, — пишуть автори. — Після фібриляції передсердь серцева недостатність була найбільш поширеним ускладненням із ризиком протягом життя у двох із п'яти, що вдвічі перевищує ризик інсульту протягом життя після фібриляції передсердь». Незважаючи на це, потрібні додаткові дослідження, щоб знайти нові ефективні профілактичні стратегії для подальшого зниження ризиків інсульту та серцевої недостатності, відзначили автори. Вони закликали до узгодження як рандомізованих клінічних випробувань, так і рекомендацій, щоб «краще відображати реальні потреби населення із фібриляцією передсердь».

За словами дослідників, які отримали грант від Датської серцево-судинної академії на проведення дослідження, фібриляція передсердь вплине на 16 мільйонів людей у Сполучених Штатах до 2050 року та 18 мільйонів людей у Європі до 2060 року. «Миготлива аритмія є дуже поширеним розладом серцевого ритму, — повідомив провідний автор дослідження, доктор Ніклас Вінтер, докторант відділу клінічної медицини Ольборзького університету. — Ми хотіли краще зрозуміти довгострокові ризики та побачити, як ці ризики змінювалися із часом». Дослідник додав, що «у багатьох випадках ведення здорового способу життя та прийом призначених ліків може запобігти фібриляції передсердь та її ускладненням».

В дослідженні було проаналізовано дані національної бази. Щоб усунути прогалину в знаннях, дослідники проаналізували національні дані щодо 3,5 мільйона дорослих у Данії, які не страждали на фібриляцію передсердь, віком 45 років і старше, щоб дізнатися, чи розвинулося у них це захворювання протягом 23-річного періоду з 2000 по 2022 рік. Згодом дослідники спостерігали за всіма особами із новим діагнозом фібриляції передсердь (362 721 особа, 46 % жінок і 54 % чоловіків), але без ускладнень, доки їм не встановили діагноз «серцева недостатність», «інсульт» або «інфаркт». Вони враховували потенційно впливові фактори, як-от історія високого артеріального тиску, діабету, високого рівня холестерину, серцевої недостатності, хронічних захворювань легень і нирок, сімейний дохід та рівень освіти.

Результати показали, що ризик фібриляції передсердь протягом життя зріс до 31 % у 2011–2012 роках порівняно з 24 % у 2000–2010 роках. Зростання було більшим серед чоловіків та осіб із серцевою недостатністю, серцевим нападом, інсультом, діабетом та хронічною хворобою нирок. Серед пацієнтів із фібриляцією передсердь найбільш поширеним ускладненням була серцева недостатність (довічний ризик 41 %). Це було вдвічі більше, ніж ризик будь-якого інсульту протягом життя (21 %), і в чотири рази більше, ніж ризик серцевого нападу протягом життя (12 %).

У чоловіків було продемонстровано вищий ризик розвитку ускладнень після фібриляції передсердь порівняно із жінками щодо ризику розвитку серцевої недостатності (44 проти 35 %) та інфаркту міокарда (12 проти 10 %), тоді як ризик інсульту протягом життя після фібриляції передсердь був дещо нижчим у чоловіків, ніж у жінок (21 проти 23 %). Протягом 23-річного періоду дослідження практично не спостерігалось поліпшення ризику серцевої недостатності протягом життя за наявності фібриляції передсердь (43 % у 2000–2010 рр. проти 42 % у 2011–2022 рр.) і лише незначне (від 4 до 5 %) зниження ризику будь-якого типу інсульту, ішемічного інсульту та інфаркту міокарда протягом життя після фібриляції передсердь, який був подібний у чоловіків і жінок. Серед тих, хто страждав на фібриляцію передсердь, у 2 із 5, швидше за все, розвинеться серцева недостатність, а у 1 з 5 відбудеться інсульт протягом життя, що залишилося, причому протягом 20-річного періоду дослідження було виявлено незначне зниження ризику або його відсутність.

У результаті дослідники упевнені, що особам із фібриляцією передсердь необхідні стратегії запобігання як серцевій недостатності, так і інсульту.

Однак це було обсерваційне дослідження, тому дослідники не могли дійти чітких висновків щодо причинно-наслідкових зв'язків, і вони визнали потенційну відсутність включення пацієнтів із недиагностованою фібриляцією передсердь. Їм також не вистачало інформації про етнічну приналежність або фактори способу життя, і отримані результати можуть не стосуватися інших країн або умов.

«Результати дослідження узгоджуються із раніше опублікованими даними зі США, які показують зростаючу поширеність фібриляції передсердь», — сказав д-р Тімоті Ларсен, кардіолог і серцевий електрофізіолог із системи охорони здоров'я університету Раша в Чикаго. Він не брав участі в дослідженні. «Хоча прискорене серцебиття є класичним симптомом фібриляції передсердь, пацієнти також повинні звертати увагу на ледь помітні або загальні симптоми, як-от втома та задишка, які зазвичай виникають під час фізичного навантаження. Контроль фібриляції передсердь може поліпшити ці симптоми», — додав Ларсен. «Багатьом пацієнтам вдалося запобігти інсульту та смерті, які є найбільш руйнівними наслідками фібриляції передсердь, шляхом прийому дуже безпечних і ефективних ліків, як-от засоби для зменшення згортання крові, — сказав д-р Грегорі Маркус, кардіолог і професор відділу дослідження фібриляції передсердь в Університеті Каліфорнії в Сан-Франциско. — Важливо підкреслити, що в сучасну епоху саме серцева недостатність, а не інсульт є найбільш поширеним ускладненням фібриляції передсердь». Переконали докази демонструють, що «викорінення фібриляції передсердь за допомогою процедур катетерної абляції може істотно поліпшити серцеву недостатність і навіть значно продовжити тривалість життя».

«Незважаючи на новий акцент на серцевій недостатності як ускладненні фібриляції передсердь, ризик інсульту не можна недооцінювати», — сказав д-р Пол Джонсон, медичний директор Комплексного центру лікування інсульту в Медичному центрі Intermountain в Мюрреї, штат Юта. Як нейрогоспіталіст і судинний невролог, Джонсон відзначив, що він рекомендує пацієнтам запам'ятовувати аббревіатуру BEFAST, як це пропонується багатьма системами охорони здоров'я, щоб бути уважними щодо ознак інсульту. Перші п'ять літер позначають раптові зміни рівноваги, очей, обличчя, рук і мовлення, тоді як T означає час, тому що негайний виклик 911 має вирішальне значення для запобігання пошкодженню мозку. Американська асоціація інсульту і Центри з контролю та профілактики захворювань скорочують аббревіатуру до FAST, оскільки швидкі дії є ключовими для виживання після інсульту. «Це дослідження привертає увагу до значої поширеності фібриляції передсердь у загальній популяції та фактично свідчить про те, що поширеність цього захворювання зростає, — сказав Джонсон. — Оскільки фібриляція передсердь пов'язана із кількома серйозними медичними ускладненнями, зокрема інсульт і серцевою недостатністю, цей стан становить серйозну проблему для охорони здоров'я».

Посилання: Vinter N, Cordsen P, Johnsen SP, et al. Temporal trends in lifetime risks of atrial fibrillation and its complications between 2000 and 2022: Danish, nationwide, population based cohort study. *BMJ*. 2024 Apr 17;385:e077209. doi: 10.1136/bmj-2023-077209.

Олезарсен знижує високий рівень аполіпопротеїну С-III й тригліцеридів

Цілі. Гіпертригліцеридемія пов'язана із підвищеним ризиком серцево-судинних подій. У цьому клінічному дослідженні оцінювали олезарсен, N-ацетил-галактозамін-кон'югований антисмисловий олігонуклеотид, націлений на печінкову мРНК АРОС3 для інгібування вироблення аполіпопротеїну С-III (apoC-III), у зниженні рівня тригліцеридів у пацієнтів із високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Методи та результати. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження із визначенням дози було проведено за участю 114 пацієнтів із рівнем тригліцеридів у сироватці крові натще 200–500 мг/дл (2,26–5,65 ммоль/л). Пацієнти отримували олезарсен (10 або 50 мг кожні 4 тижні, 15 мг кожні 2 тижні або 10 мг щотижня) або фізіологічний розчин плацебо підшкірно протягом 6–12 місяців. Первинною кінцевою точкою була відсоткова зміна вмісту тригліцеридів натщесерце від базового рівня до 6-го місяця впливу. Початкова медіана (міжквартильний діапазон) рівнів тригліцеридів натще становила 262 (222–329) мг/дл [2,96 (2,51–3,71) ммоль/л]. Лікування олезарсеном призвело до зниження середнього рівня тригліцеридів на 23 % при 10 мг кожні 4 тижні, на 56 % при 15 мг кожні 2 тиж-

ні, на 60 % при 10 мг щотижня та на 60 % при 50 мг кожні 4 тижні порівняно зі збільшенням на 6 % для об'єднаної групи плацебо (значення P коливалося від 0,0042 до $< 0,0001$ порівняно з плацебо). Також спостерігалось значне зниження ароС-III, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності та аполіпопротеїну В. У жодній із груп олезарсену не спостерігалось змін кількості тромбоцитів, функції печінки чи нирок. Найчастішою побічною реакцією була легка еритема в місці ін'єкції.

Висновок. Олезарсен суттєво знижував рівень ароС-III, тригліцеридів та атерогенних ліпопротеїнів у пацієнтів із помірною гіпертригліцеридемією та високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Посилання: Tardif JC, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2022 Apr 6;43(14):1401-1412.

Бета-блокатори після інфаркту міокарда за збереженої фракції викиду

Обґрунтування. Більшість досліджень, які продемонстрували переваги лікування бета-блокаторами після інфаркту міокарда, включали пацієнтів із великими інфарктами міокарда та проводилися в епоху до сучасної діагностики інфаркту міокарда на основі біомаркерів та лікування за допомогою чезрешкірного коронарного втручання, антитромботичних засобів, високоінтенсивної статинотерапії та антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Методи. У відкритому дослідженні із паралельними групами, проведеному в 45 центрах у Швеції, Естонії та Новій Зеландії, пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, яким було виконано коронароангіографію та які мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка ($\geq 50\%$), рандомізували таким чином: 50 % отримувати тривале лікування бета-блокатором (метопролол або бісопролол), а ще 50 % не прийма-

ли бета-блокатор. Первинною кінцевою точкою була комбінована смерть від будь-якої причини або розвиток нових випадків інфаркту міокарда.

Результати. З вересня 2017 року по травень 2023 року було зареєстровано загалом 5020 пацієнтів (95,4 % з яких були зі Швеції). Середній термін спостереження становив 3,5 року (інтерквартильний діапазон від 2,2 до 4,7). Первинна кінцева подія спостерігалася у 199 із 2508 пацієнтів (7,9 %) у групі бета-блокаторів та у 208 із 2512 пацієнтів (8,3 %) у групі без бета-блокаторів (співвідношення ризиків 0,96; 95% довірчий інтервал 0,79–1,16; $P = 0,64$). Лікування бета-блокаторами не призвело до зниження сукупної частоти вторинних кінцевих точок (смерть від будь-якої причини — 3,9 % у групі бета-блокаторів і 4,1 % у групі без бета-блокаторів; смерть від серцево-судинних причин — 1,5 і 1,3 % відповідно; інфаркт міокарда — 4,5 і 4,7 %; госпіталізація з приводу фібриляції передсердь — 1,1 і 1,4 %; госпіталізація із приводу серцевої недостатності — 0,8 і 0,9 %). Що стосується безпекових кінцевих точок (госпіталізація з приводу брадикардії, атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня, гіпотензії, синкопе або імплантація кардіостимулятора), то частота їх розвитку була у 3,4 % пацієнтів у групі бета-блокаторів і у 3,2 % пацієнтів у групі без бета-блокаторів; госпіталізація із приводу астми або хронічного обструктивного захворювання легень спостерігалася у 0,6 і 0,6 % відповідно; госпіталізація із приводу інсульту — у 1,4 і 1,8 %.

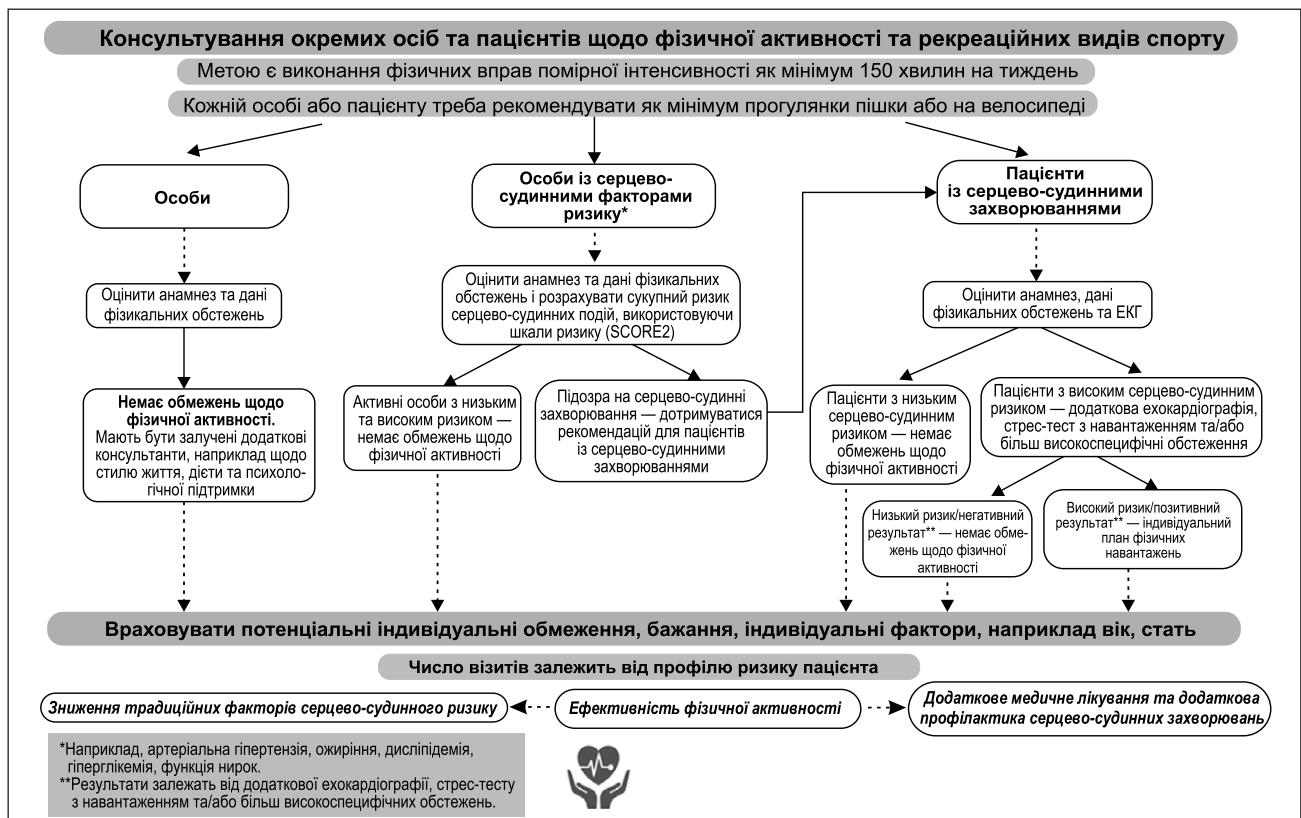
Висновки. Серед хворих на гострий інфаркт міокарда, яким було виконано ранню коронароангіографію та які мали збережену фракцію викиду лівого шлуночка ($\geq 50\%$), тривале лікування бета-блокаторами не призводило до зниження ризику комбінованої первинної кінцевої точки порівняно із непризначенням бета-блокаторів: смерті від будь-якої причини або розвитку нових випадків інфаркту міокарда.

Посилання: Yndigejn T, Lindahl B, Mars K, et al. REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024 Apr 18;390(15):1372-1381.

Adine R. de Keijzer, Robert M. Kauling, Harald Jorstad, Jolien W. Roos-Hesselink
Медичний центр університету Еразма, м. Роттердам, Нідерланди; УМС Амстердамський університет,
м. Амстердам, Нідерланди

Фізична активність для профілактики серцево-судинних захворювань

Резюме. Фізична активність (ФА) і підтримання адекватної кардіореспіраторної форми пов'язані із перевагами для здоров'я всіх людей, зокрема тих, хто має серцево-судинні фактори ризику, та хворих на серцево-судинні захворювання. У 2016 році 27,5% дорослого населення світу та 81% підлітків не дотримувалися поточних рекомендацій щодо щотижневих вправ. Відсутність фізичної активності спричинила скорочення на 13,4 мільйона років життя із поправкою на інвалідність у всьому світі. Медичні працівники повинні намагатися застосовувати ФА як загальне лікування, оскільки будь-який тип ФА позитивно впливає на здоров'я серцево-судинної системи людини, сприяючи зниженню відносного ризику смертності від серцево-судинних захворювань на 27%. Основні висновки: 1. Фізична активність є важливою для всіх і має суттєвий вплив на здоров'я серцево-судинної системи, сприяючи зниженню відносного ризику смертності від серцево-судинних захворювань на 27%. 2. Більшість осіб із серцево-судинними захворюваннями можуть безпечно займатися певною формою фізичної активності, але пацієнти із групи високого ризику потребують ретельної оцінки та керівництва. 3. ФА є ефективним засобом лікування пацієнтів із факторами ризику серцево-судинних захворювань, поряд із будь-якими необхідними ліками, і навіть може призвести до зменшення потреби в ліках. 4. Послідовне консультування має вирішальне значення для визначення вподобань кожного пацієнта з урахуванням його особистих перешкод.
Ключові слова: серцево-судинні захворювання; консультування; фізична активність; профілактика; рекомендації



Примітки: ССЗ — серцево-судинні захворювання; ЕКГ — електрокардіографія; ФА — фізична активність.

Список скорочень. ІХС — ішемічна хвороба серця; КРС — кардіореспіраторний стан; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ФА — фізична активність; ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я.

Вступ

У суспільстві, що страждає від ожиріння, пандемії гіподинамії, стимулювання фізичних вправ і фізичної активності (ФА) є як ніколи актуальним [1]. Регулярне застосування ФА позитивно впливає на фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертність від усіх причин [2, 3]. Метою цього огляду є висвітлення ролі ФА у серцево-судинному та загальному стані здоров'я, а також профілактиці серцево-судинних захворювань, включно з поточними рекомендаціями щодо ФА, ФА у загальній популяції та ФА для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та/або факторами ризику ССЗ.

Рекомендації щодо фізичної активності

Глобальна оцінка відсутності фізичної активності в 2016 році показала, що 27,5 % дорослих і 81 % підлітків не відповідають рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) 2010 року [4]. За даними Євростату, серед дорослих європейців цей показник становив 67 %. Дослідження показало, що лише 5,8 % дорослих європейців ведуть здоровий спосіб життя [5].

Рекомендації ВООЗ щодо ФА включають рекомендації для всіх дорослих регулярно нею займа-

тися, щоб отримати користь для здоров'я (рис. 1), пов'язану із ФА. ФА визначається як будь-який рух тіла скелетними м'язами, що потребує витрат енергії [4]. Дорослі повинні займатися щонайменше 150–300 хвилин аеробною ФА середньої інтенсивності на тиждень або принаймні 75–150 хвилин на тиждень аеробною ФА високої інтенсивності [4]. Для отримання додаткової користі рекомендуються двічі на тиждень помірної інтенсивності вправи для зміцнення м'язів із залученням усіх основних м'язових груп. Для дорослих старше за 65 років рекомендується додаткова участь у різноманітних багатокомпонентних видах ФА 3 або більше рази на тиждень, зосереджуючись на функціональному балансі та силових тренуваннях середньої або високої інтенсивності для підвищення функціональної здатності та запобігання падінням. Найбільші переваги для серцево-судинної системи в результаті ФА виникають завдяки поліпшенню кардіореспіраторного стану (КРС), що відображено як максимальне споживання кисню (VO_{2max}), яке, як відомо, є більш сильним предиктором прогнозу, ніж рівні ФА окремо [6].

Компоненти різних спортивних дисциплін

Вправи та ФА можна виконувати незліченною кількістю способів [7]. Більшість комплексів включають поєднання динамічних і статичних вправ із різним впливом на кровообіг. Динамічні вправи включають скорочення м'язів зі зміною довжини під час руху суглобів і особливо пов'язані зі



Рисунок 1. Рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я 2020 щодо фізичної активності дорослих





збільшенням частоти серцевих скорочень. Статичні вправи передбачають утримання положення із незмінною довжиною м'язів та без руху суглобів і особливо пов'язані із підвищенням артеріального тиску. Режим тренувань можна розділити на метаболічні категорії: аеробні та анаеробні. Аеробні вправи використовують метаболізм накопиченої енергії через аеробний гліколіз, коли тілу потрібно доставити кисень до м'язів, що, у свою чергу, дозволяє м'язам виконувати діяльність [7]. Навпаки, анаеробні вправи використовують метаболізм накопиченої енергії, яка переробляється в основному за допомогою анаеробного гліколізу, вони вимагають коротких сплесків ФА і не залежать лише від доставки кисню [7]. Вправи можна виконувати із різним рівнем інтенсивності. Інтенсивність вправ можна розділити на низьку, середню та високу, і вона залежить від максимальної аеробної здатності людини (VO₂max). Спортивні дисципліни включають навички, силу та поєднання як сили, так і навичок або витривалості. Точна класифікація видів спорту залишається проблемою через м'язову роботу, режим та обсяг й інтенсивність вправ (рис. 2) [7]. Спортом можна займатися як на змагальному, так і на розважальному рівні. Спортсмени, які змагаються, залучаються до регулярних (інтенсивних) тренувань в організованих індивідуальних або командних видах

спорту, із акцентом на змаганнях і продуктивності. Спортсмени-рекреатори займаються спортом для задоволення та відпочинку, із меншим акцентом на інтенсивні тренування та перемоги [7].

Фізична активність населення в цілому

Відомо, що в загальній популяції постійна ФА та здоровий спосіб життя є засобом захисту, як для профілактики, так і для контролю багатьох захворювань у людей будь-якого віку та обох статей. Заняття будь-яким видом ФА надають значні переваги для здоров'я порівняно із сидячим способом життя [8–10]. Відсутність ФА вважалася причиною втраченої 13,4 мільйона років життя із поправкою на інвалідність у всьому світі, дані щодо відповідності були оцінені для ішемічної хвороби серця, інсульту, діабету 2-го типу, раку молочної залози та раку товстої кишки [11].

Регулярна ФА сприяє не тільки позитивному впливу на здоров'я серцево-судинної системи, але й знижує відносні ризики смертності від раку молочної залози, колоректального раку та раку передміхурової залози [8], підтримує психічне здоров'я, відтерміновує настання деменції [9], запобігає депресії та надає користь для загального самопочуття й контролю маси тіла. Крім того, ФА позитивно впливає на опорно-руховий апарат, зокрема збіль-

	Низький	Середній	Високий
 Навички	Боулінг Керлінг Багі Гольф Настільний теніс Стрільба	Кінний спорт Яхтінг	
 Сила	Катання на лижах (у форматі відпочинку) Метання диска (у форматі відпочинку) Штовхання ядра	Катання на лижах Метання диска Дзюдо/карате Біг на короткі відстані Штовхання ядра	Бокс Важка атлетика Реслінг
 Змішані	Баскетбол (адаптований*) Гандбол (адаптований*) Футбол (адаптований*)	Теніс Волейбол	Баскетбол (змагання) Фехтування Гандбол (змагання) Хокей на льоду Хокей Футбол (змагання) Теніс Регбі Водне поло
 Витривалість	Баскетбол (адаптований*) Гандбол (адаптований*) Футбол (адаптований*)	Біг на середні/довгі дистанції Швидка ходьба Танці	Біатлон Веслування в каное Ізда на велосипеді на довгі дистанції Плавання на середні/довгі дистанції Катання на роликах на довгі дистанції Пентатлон Веслування Тріатлон Катання на лижах

*Адаптований до індивідуального рівня толерантності.

Рисунок 2. Компоненти та рівні інтенсивності в різних спортивних дисциплінах

шення щільності кісток і зменшення кількості переломів. ФА також може поліпшити соціальні взаємодії та рівень сну й енергії (рис. 3). На рис. 4 наведено спостережувані відмінності між чоловіками та жінками в користі для здоров'я, яку приписують ФА. Необхідні додаткові дослідження, щоб зрозуміти механізми, що лежать в основі таких відмінностей між чоловіками та жінками [12].

Нарешті, фізично активне населення асоціюється із певними економічними перевагами. Університет Бірмінгема у Сполученому Королівстві показав, що ФА позитивно впливає не тільки на тривалість життя, але й на ефективність роботи. Гіпотетично, якби всі люди у світі витрачали додаткові 15 хвилин на день на прогулянку, це б щорічно вносило приблизно 100 мільярдів доларів у світову економіку [13]. Ці переваги пов'язані зі зниженням витрат на охорону здоров'я, зниженням частоти захворювань і, отже, меншою кількістю прогулів на роботі, а також підвищенням робочої продуктивності.

Профілактика в осіб із серцево-судинними факторами ризику та/або пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Збільшення частоти супутніх захворювань і факторів ризику в поєднанні зі зменшенням кількості (тижневої) ФА може потенційно призвести до різних типів серцево-судинних захворювань, як-от ішемічний та геморагічний інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність та раптова серцева смерть. ФА та збільшення щоденної кількості кроків до 6500 кроків/день асоціюються зі зниженням відносного ризику смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями, на 49 % [2], а також зі зниженням частоти самих серцево-судинних захворювань [3]. На рис. 5 зображено механізми впливу ФА на деякі традиційні серцево-судинні фактори ризику.

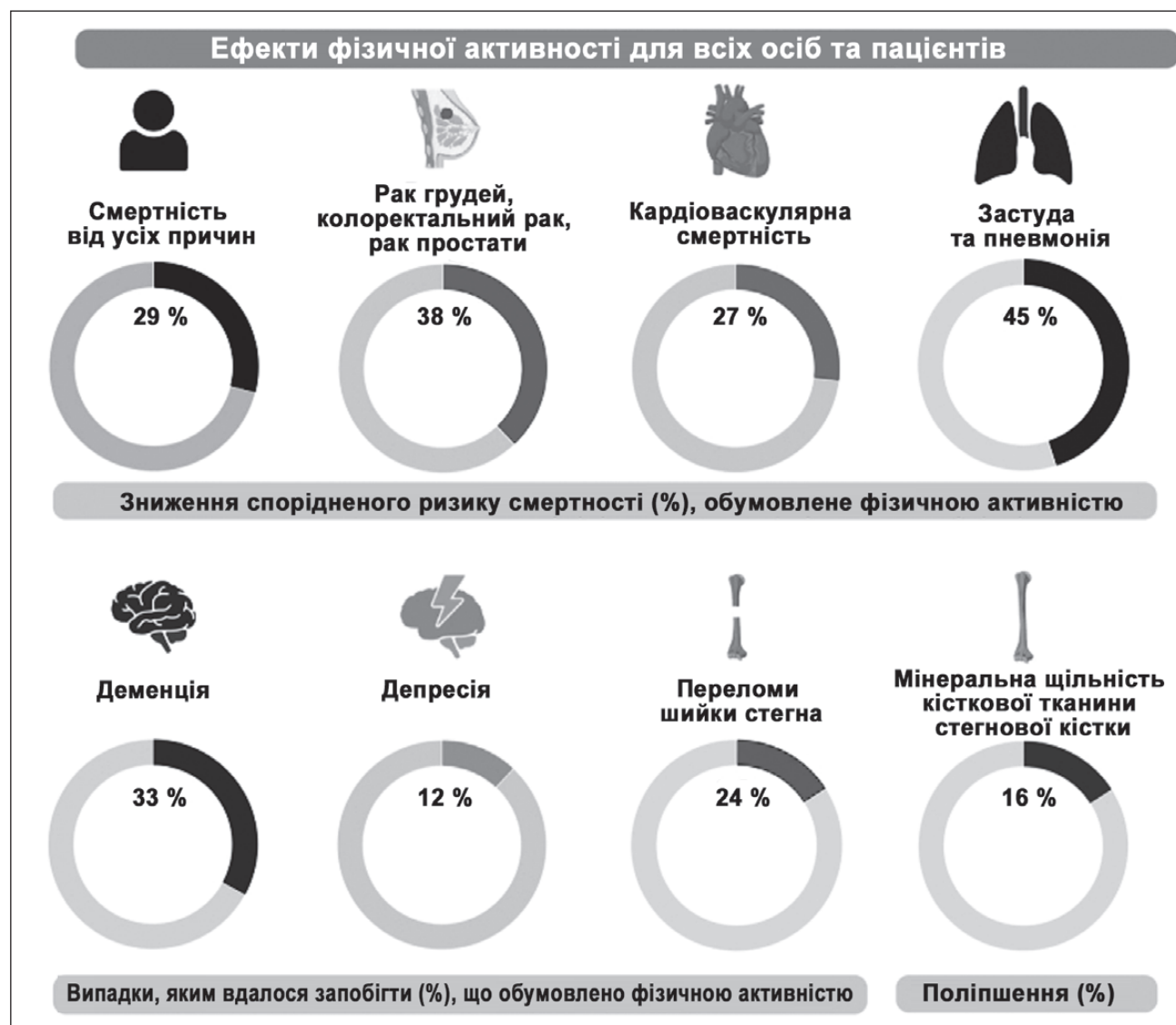


Рисунок 3. Огляд впливу фізичної активності на різні захворювання та кінцеві результати

Гіпертензія

ФА може знизити систолічний і діастолічний артеріальний тиск у середньому на 7 і 5 мм рт.ст. відповідно [14]. ФА зменшує пов'язану із віком жорсткість великих еластичних артерій і зменшує запалення, що разом сприяє зниженню артеріального тиску. Ефекти ФА щодо зниження артеріального тиску можна порівняти із ефектами загальнозживаних антигіпертензивних препаратів. Збільшення інтенсивності та тривалості ФА може зменшити потребу в медикаментах у таких хворих [15].

Дисліпідемія

ФА забезпечує переваги щодо профілів ліпідів крові. ФА збільшує метаболізм жиру замість глікогену із активацією багатьох ферментів, необ-

хідних для метаболізму ліпідів у скелетних м'язах [16]. Таким чином, ФА призводить до підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на 5–10 % і зниження загального рівня тригліцеридів на 50 %, холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 5 %, а отже, і загального холестерину.

Ожиріння

ФА зменшує ожиріння та масу тіла шляхом збільшення щоденних витрат енергії, зменшення жирової маси, підтримки основного метаболізму та сухої маси тіла. ФА поліпшує психосоціальне благополуччя, полегшуючи дотримання режиму ФА. Аеробні тренування у дорослих із надмірною масою тіла або ожирінням демонструють значне зменшення вісцерального та печінкового жиру.

Інсулінорезистентність і гіперглікемія

Особи, які займаються ФА, можуть ефективно знизити рівень глюкози в крові. Існує кілька механізмів, що сприяють цьому, зокрема переміщення GLUT4 до поверхневих мембран і збільшення капіляризації скелетних м'язів, що викликається фізичними вправами та призводить до поглинання та транспортування глюкози скелетними м'язами [17]. Інсулінорезистентні особи, а також пацієнти із переддіабетом можуть поліпшити свій глікемічний контроль та чутливість до інсуліну шляхом застосування ФА.



Рисунок 4. Огляд відмінностей у користі фізичної активності для здоров'я чоловіків і жінок



Рисунок 5. Вплив фізичної активності на деякі традиційні серцево-судинні фактори ризику

Примітки: рШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності.

Ішемічна хвороба серця

Майже всі хворі на хронічну ішемічну хворобу серця із низьким ризиком розвитку несприятливих подій, пов'язаних із фізичними вправами, мають можливість займатися тим чи іншим видом спорту, змагальним або рекреаційним. Деякі із фенотипів високого ризику несприятливих подій, спричинених фізичним навантаженням, для пацієнтів із хронічною ІХС включають: критичний коронарний стеноз > 70 % у великій епікардіальній артерії, фракцію викиду лівого шлуночка < 50 % та ішемію міокарда при тестуванні із фізичним навантаженням [18]. Хворим на ІХС, які мають високий ризик несприятливих серцевих подій, спричинених фізичним навантаженням, як-от гострий коронарний синдром або (над)шлуночкова тахікардія, змагальні види спорту протипоказані.

Серцева недостатність

Програми фізичних вправ для пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) можуть поліпшити толерантність до фізичних навантажень і якість життя, а також мають помірний вплив на смертність від усіх причин, смертність від СН, госпіталізацію із усіх причин та госпіталізацію через погіршення СН [19]. Тренування без будь-яких обмежень рекомендовані пацієнтам зі стабільною серцевою недостатністю, які отримують оптимальну медикаментозну терапію, пацієнтам із низьким рівнем NT-pro-BNP і низькими функціональними класами за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Для пацієнтів із серцевою недостатністю високого ризику необхідні індивідуальні консультації щодо занять спортом.

Клапанна хвороба серця

Поєднання великого ударного об'єму, інтенсивних скорочень і підвищеного хронотропного стану (частота серцевих скорочень), викликаного фізичними навантаженнями, потенційно може призвести до збільшення дисфункції клапана та до більшого післянавантаження через підвищення артеріального тиску. Проте безсимптомним особам із легкими та помірними захворюваннями клапанів серця рекомендується займатися всіма типами ФА.

Важливо оцінити як ризик серцевих подій, спричинених фізичним навантаженням, на основі симптомів, так і тяжкість дисфункції клапана перед початком фізичного навантаження, оскільки ФА може потенційно призвести до збільшення розмірів лівого шлуночка і, отже, до більш ранньої необхідності хірургічного втручання. Після ретельної оцінки та консультації безсимптомні пацієнти із тяжкою регургітацією аортального клапана або помірним/тяжким стенозом аорти можуть бути розглянуті для участі у спортивних змаганнях.

Захворювання аорти

ФА рекомендується всім пацієнтам із патологією аорти, навіть якщо аорта розширена. Однак через підвищення артеріального тиску та навантаження на стінки, спричинені інтенсивними фізичними

вправами та спортом, деякі дії потенційно можуть призвести до подальшого розширення аорти, що зумовить підвищений ризик гострого розшарування аорти. Для осіб із низьким ризиком усі види спорту дозволені та безпечні. Однак зі збільшенням ризику гострих аортальних подій, пов'язаних із аневризмою (більший діаметр, спадкова патологія, швидкий ріст або гіпертензія), більшість занять спортом (особливо інтенсивних) стають протипоказаними [20].

Захворювання міокарда

ФА при активному міокардиті та перикардиті протипоказана. Особи із кардіоміопатією або міокардитом чи перикардитом в анамнезі, які бажають регулярно займатися спортом, повинні пройти ретельне обстеження. Ця оцінка повинна включати не тільки ехокардіограму та МРТ, але й тест із фізичним навантаженням для оцінки потенційного ризику аритмій, спричинених фізичним навантаженням. Для осіб із позитивним генотипом, але негативним фенотипом або фенотипом легкої кардіоміопатії, які не мають симптомів або факторів ризику, можна розглянути участь у спортивних змаганнях залежно від потенційної генно-специфічної взаємодії зі спортом (наприклад, РКР2).

Аритмогенні стани

Ведення занять спортом у пацієнтів із аритмогенними станами базується на трьох принципах [7]: 1) профілактика небезпечних для життя аритмій під час фізичних вправ, 2) лікування симптомів, щоб дозволити займатися спортом, 3) оцінка прогресування аритмогенного стану внаслідок занять спортом. У кожного пацієнта необхідно вирішити ці три питання. ФА є ефективною у профілактиці фібриляції передсердь (ФП). Для осіб без структурних захворювань серця та осіб із добре переносимою ФП можна розглянути можливість занять спортом.

Вроджені вади серця

Через значні варіації гемодинамічних умов і прогнозу у пацієнтів із вродженими вадами серця (ВВС) слід розробити індивідуальний план фізичних вправ, включно з регулярними повторними оцінками. Проте та чи інша форма ФА рекомендована всім пацієнтам із ВВС [21]. Заняття аеробними вправами помірної інтенсивності протягом мінімум 30 хвилин 4–5 разів на тиждень вважаються безпечними та ефективними майже для всіх пацієнтів із ВВС [22].

Стратифікація ризиків і безпека

Загальне населення

Заохочення осіб у загальній популяції виконувати ФА та вести здоровий спосіб життя є важливим для запобігання серцево-судинним факторам ризику та пов'язаним захворюванням і смертності. Оцінка індивідуальної історії хвороби та фізикальне обстеження лікарем загальної практики можуть допомогти визначити вид спорту, яким пацієнт може

або не може займатися. Наприклад, якщо у вас є особа із тяжким ревматоїдним артритом колінних суглобів, то може бути доцільніше вибрати плавання, ходьбу або їзду на велосипеді. Для ефективного консультування людей важливо проводити різницю між тими, хто вже активний, і тими, хто веде сидячий спосіб життя. Особі, яка веде сидячий спосіб життя, може знадобитися додаткова допомога та повільніша схема нарощування ФА порівняно із особою, яка вже активна. Тренери зі способу життя, дієтологи та психологи можуть надати додаткові рекомендації пацієнтам, які намагаються вести здоровий спосіб життя.

Особа із серцево-судинними факторами ризику

Дотримуючись поточних рекомендацій [7], розрахунок накопиченого ризику за допомогою балів серцево-судинного ризику (наприклад, SCORE2), оцінка історії хвороби пацієнта та виконання фізичного обстеження на серцево-судинні події в осіб із серцево-судинними факторами ризику визначають безпеку ФА та дозволена інтенсивність фізичних вправ. Особи із визначеним низьким ризиком не потребують жодних обмежень щодо фізичних вправ.

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями

Оскільки всі фізичні вправи позитивно впливають на здоров'я серцево-судинної системи, деякі види фізичних вправ слід рекомендувати всім пацієнтам. Оцінка ризику повинна включати принаймні ретельний фізикальний огляд, а також електрокардіографію із урахуванням повної клінічної історії пацієнта. Залежно від результатів скринінгу пацієнтам із ССЗ із низьким ризиком (ІХС із низьким ризиком, стабільна СН, безсимптомне/м'яке ураження клапанів серця, ураження аорти із низьким ризиком, ФП, що добре переноситься, прості ВВС) не потрібно обмежувати фізичне навантаження [7]. Додаткова оцінка ризику необхідна для пацієнтів із високим ризиком перед ФА і повинна включати щонайменше ехокардіографію, тест із фізичним навантаженням і, якщо необхідно, розширену візуалізацію. Скринінг перед заняттями рекреаційними та змагальними видами спорту здебільшого зосереджений на виявленні розладів, потенційно пов'язаних із раптовою серцевою смертю. Для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями високого ризику необхідний індивідуальний план вправ. Відповідно до рекомендацій ESC 2020 року щодо спортивної

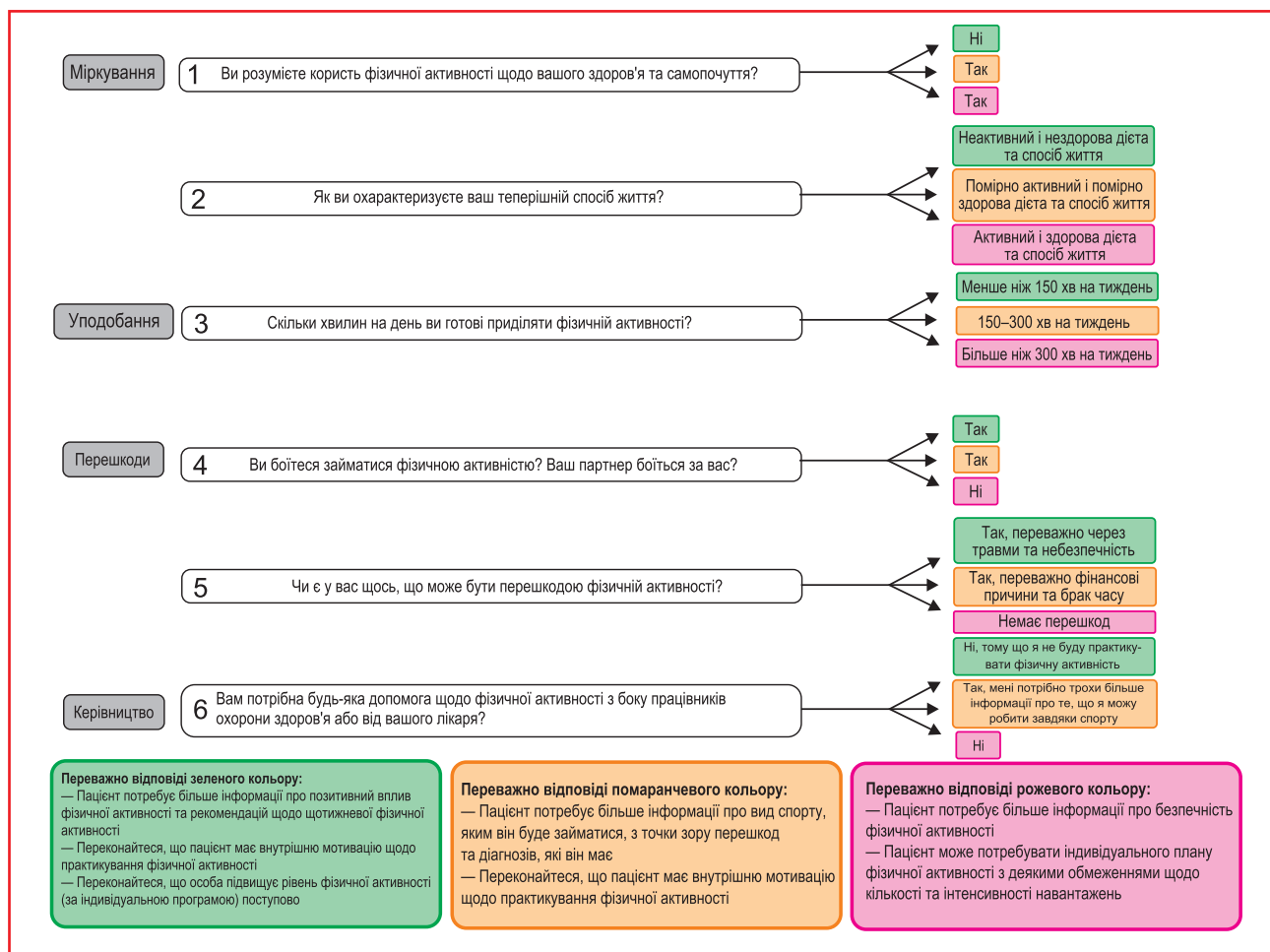


Рисунок 6. Інструмент для консультування осіб щодо фізичної активності — з чого почати?

кардіології та фізичних вправ у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, пацієнти зі високим ризиком повинні отримувати консультації частіше, ніж пацієнти із низьким ризиком [7].

Фізичні вправи можуть доповнити потребу в ліках і сприяти зменшенню поліпрагмазії. На додаток до спрощення управління та зменшення витрат на охорону здоров'я це може бути мотивацією для підвищення рівнів ФА за допомогою відносно простих її видів, як-от ходьба або їзда на велосипеді. Люди можуть легко досягати рекомендованих рівнів активності протягом тижня.

Як я можу заохотити свого пацієнта до фізичної активності?

Незважаючи на те, що сприятливі ефекти були добре доведені, пацієнти можуть стикнутися із різними перешкодами, намагаючись залучитися до ФА. Ці перешкоди можуть бути різними залежно від стану здоров'я, способу життя, особистих обставин і мотивації. Загальні перешкоди, які слід враховувати при спробі збільшити залученість пацієнтів до ФА, включають фінансові обмеження, брак часу, проблеми із транспортом, недостатню соціальну підтримку, занепокоєння щодо потенційної шкоди, обмежений доступ до фізичних засобів, фізичні обмеження та культурні або соціальні норми. Тому при підготовці плану лікування пацієнта дуже важливо враховувати хворобу та стан пацієнта, а також індивідуальні особливості, повсякденне життя пацієнта, бажання та потенційні індивідуальні перешкоди.

Раніше було визначено шість сфер для консультування щодо способу життя [23]: фізичні вправи, дієта, вживання психоактивних речовин, сон, соціальні взаємодії та релаксація. Під час консультування окремих осіб/пацієнтів щодо їх способу життя важливо запитати людину, які сфери вона вважає найважливішими. Почніть із невеликих поліпшень у тій сфері, яку пацієнт вважає за корисну, оскільки часто ця сфера асоційована із найвищим рівнем внутрішньої мотивації. Таким чином, пацієнт потенційно зможе підтримувати здорові звички протягом більш тривалого часу та матиме більшу мотивацію до вдосконалення в інших сферах.

Під час консультування пацієнтів або окремих осіб щодо ФА важливо враховувати, що кожен пацієнт може мати унікальну та індивідуальну точку зору щодо цього. Наприклад, деякі пацієнти, можливо, брали участь у змаганнях або професійних видах спорту до того, як їм було встановлено діагноз ССЗ. У таких випадках важливо надати інформацію про потенційні ризики, пов'язані із надмірними та високоінтенсивними видами спорту. Деяким пацієнтам необхідно скорегувати свою працездатність і перейти на навантаження меншої інтенсивності. Тоді як в інших випадках пацієнтам може знадобитися більше заохочення для початку або розширення ФА.

На рис. 6 показано інструмент для консультування із запитаннями в чотирьох сферах (обґрунтування, переваги, перешкоди та рекомендації), які можуть допомогти лікарям розпочати розмову про ФА. Він може допомогти оцінити готовність та точку зору пацієнта щодо ФА. Цей інструмент можна використовувати для визначення необхідного рівня підтримки або консультування.

Для моніторингу безпеки занять спортом для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями можна розглянути використання персональних переносних пристроїв, наприклад спортивних годинників [22].

Реабілітація та пререабілітація

Після перенесеного гострого коронарного синдрому міжнародні настанови рекомендують кардіологічну реабілітацію (КР). КР зосереджується на фізичному та психічному відновленні та профілактиці повторних серцевих подій шляхом усунення факторів серцево-судинного ризику та прийняття здорового способу життя, включно з досягненням оптимального рівня ФА. КР поліпшує ФА, хоча поліпшення може бути незначним, а довгострокове обслуговування все ще є неоптимальним [24].

Якщо ССЗ прогресує, незважаючи на оптимальні стратегії лікування, можуть бути показані серцеві втручання (хірургічні або ендоваскулярні процедури). Поточний КРС можна поліпшити перед операцією, що, у свою чергу, поліпшує післяопераційні результати [25].

Попередня реабілітація (ФА, запропонована перед операцією для посилення КРС) потенційно поліпшує післяопераційні ускладнення та результати. Проте доступні лише обмежені докази щодо попередньої реабілітації перед кардіохірургічними втручаннями. Крім того, немає конкретних даних щодо цього варіанта у хворих високого ризику, яким проводять АКШ або протезування клапана. Для обговорення попередньої реабілітації із застосуванням фізичних вправ для кардіологічних пацієнтів має бути залучена міждисциплінарна команда для забезпечення безпеки, і дослідження в цій галузі є однозначно виправданими.

Висновки

Станом на 2024 рік тенденція до сидячого способу життя в поєднанні зі збільшенням рівня куріння та ожиріння підкреслює необхідність глобальної ініціативи для поліпшення здоров'я серцево-судинної системи. Ця ініціатива має бути зосереджена на мотивації та скеруванні населення в цілому, а також пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями до участі в ФА. ФА наполегливо рекомендується в контексті профілактики ССЗ. Після точної стратифікації ризику майже всі пацієнти із серцево-судинними захворюваннями можуть займатися тими або іншими видами ФА. Медичні працівники повинні

обговорювати можливі перешкоди, із якими стикаються пацієнти, і запроваджувати індивідуальний план вправ як важливу стратегію лікування. Мета — досягнення оптимального стану серцево-судинної системи для кожного.

Список літератури

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219–29.
2. Banach M, Lewek J, Surma S, Penson PE, Sahebkar A, Martin SS, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023.
3. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the Association Between Physical Activity and Cardiovascular Disease and Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002495.
4. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54:1451–62.
5. Marques A, Peralta M, Martins J, Loureiro V, Almanzar PC, de Matos MG. Few European Adults are Living a Healthy Lifestyle. *Am J Health Promot*. 2019;33:391–8.
6. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301:2024–2035.
7. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2021;42:17–962020;42:17–96.
8. Physical Activity Guidelines Advisory Committee. In: Department of Health and Human Services, United States of America, 2018.
9. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, Garcia-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*. 2020;9:394–404.
10. Martinez-Gomez D, Cabanas-Sanchez V, Yu T, Rodriguez-Artalejo F, Ding D, Lee IM, et al. Long-term leisure-time physical activity and risk of all-cause and cardiovascular mortality: dose-response associations in a prospective cohort study of 210 327 Taiwanese adults. *Br J Sports Med*. 2022;56:919–26.
11. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, Finkelstein EA, Katzmarzyk PT, van Mechelen W, et al.; Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee. The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*. 2016;388:1311–24.
12. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009;30:213–24.
13. Coughlan D, Saint-Maurice PF, Carlson SA, Fulton J, Matthews CE. Leisure time physical activity throughout adulthood is associated with lower medicare costs: evidence from the linked NIH-AARP diet and health study cohort. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021;7:e001038.
14. Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6150.
15. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, et al. How does exercise treatment compare with anti-hypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med*. 2019;53:859–69.
16. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine — evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25 Suppl 3:1–72.
17. Rose AJ, Richter EA. Skeletal muscle glucose uptake during exercise: how is it regulated? *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:260–70.
18. Borjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, et al. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019;40:13–18.
19. Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003331.
20. Thijssen CGE, Bons LR, Gökalp AL, Van Kimmenade RRJ, Mokhles MM, Pelliccia A. Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:251–66.
21. Opić P, Utens EM, Cuypers JA, Witsenburg M, van den Bosch A, van Domburg R, et al. Sports participation in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2015;187:175–82.
22. Brida M, De Rosa S, Legendre A, Ladouceur M, Dos Subira L, Scognamiglio G, et al. Acquired cardiovascular disease in adults with congenital heart disease: A call to action for timely preventive measures—a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Adult Congenital Heart Disease in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2023;44:4533–48.
23. Eimers D. Practical discussion tools to change patient lifestyle. [In Dutch] Hart&Vaar. 20 October 2023. (Last accessed 05 January 2024).
24. den Uijl I, Ter Hoeve N, Sunamura M, Lenzen MJ, Braakhuis HEM, Stam HJ, et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in Cardiac Rehabilitation: Does Body Mass Index Matter? *Phys Ther*. 2021;101:pzab142.
25. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;267:50–6.

Переклад: Ю. Сіренко

Оригінал статті надруковано 2024 року в онлайн-журналі Council for Cardiology Practice:

[https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-\(CCP\)/Cardiopactice/physical-activity-for-cardiovascular-prevention](https://www.escardio.org/Councils/Council-for-Cardiology-Practice-(CCP)/Cardiopactice/physical-activity-for-cardiovascular-prevention) ■

*Adine R. de Keijzer, Robert M. Kauling, Harald Jorstad, Jolien W. Roos-Hesselink
Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands*

Physical activity for cardiovascular prevention

Abstract. Engaging in physical activity and maintaining adequate cardiorespiratory fitness is associated with health advantages for all individuals, including those with cardiovascular risk factors and for patients with cardiovascular disease. In 2016, 27.5 % of the global adult population and 81 % of adolescents failed to meet the current guidelines for weekly exercise. Physical inactivity was responsible for 13.4 million disability-adjusted life years worldwide. Healthcare professionals should try to implement physical activity as a general treatment, as any type of physical activity yields positive effects on an individual's cardiovascular health, contributing to a 27% reduction in relative risk of cardiovascular mortality. Take-home messages: 1. Engaging in physical activity

is essential for everybody and has a substantial impact on cardiovascular health, contributing to a 27% reduction in relative risk of cardiovascular mortality. 2. Most individuals with cardiovascular disease can safely engage in some form of physical activity, but careful assessment and guidance are needed in high-risk patients. 3. Physical activity is an effective treatment for patients with risk factors for cardiovascular disease — alongside any necessary medication and may even lead to diminished need for medication. 4. Consistent counselling is crucial to determine each patient's preferences while considering their personal obstacles.

Keywords: cardiovascular disease; counselling; physical activity; prevention; recommendations

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика

Менеджмент артеріальної гіпертензії в пацієнок жіночої статі під час особливих станів: вагітність і клімактерій (за рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії 2023 року) Методичні рекомендації Київ, 2024

Установа-розробник:
НУОЗ ім. П.Л. Шупика

Автори:
М.М. Долженко — д.м.н., професор, зав. кафе-
дрою кардіології
Ю.М. Сіренко — д.м.н., професор
І.В. Давидова — к.м.н., доцент
Н.А. Кожухарьова — к.м.н., доцент
Л.І. Конопляник — к.м.н., асистент

Л.Є. Лобач — к.м.н., асистент
Ю.О. Лучинська — к.м.н., асистент
Т.В. Сімагіна — к.м.н., асистент
В.А. Несукай — асистент
К. Фарадж — аспірант
Л.І. Яковенко — ст. лаборант

Рецензенти:
Л.А. Міщенко — д.м.н., професор
Л.Г. Воронков — д.м.н., професор

Зміст

- Передмова
- Гіпертонічні розлади під час вагітності (гемодинаміка, гемостаз і метаболічні зміни)
 - Визначення та класифікація артеріальної гіпертензії під час вагітності
 - Вимірювання артеріального тиску під час вагітності
 - Лабораторні дослідження під час вагітності
 - Класифікація гіпертензивних розладів при вагітності
 - Тактика ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією
 - Коли починати лікування вагітної з артеріальною гіпертензією?
 - Втручання в спосіб життя
 - Особливості фармакотерапії під час вагітності
 - Принципи лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності
 - Ступені ризику і вирішення питання про можливість виношування вагітності
 - Антигіпертензивні препарати, які застосовують при вагітності
 - Клінічне лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності
 - Існуюча раніше есенціальна гіпертензія легкого ступеня тяжкості
 - Легка гестаційна гіпертензія
 - Прееклампсія: прогнозування та профілактика
 - Тяжка артеріальна гіпертензія
 - Попередня вторинна артеріальна гіпертензія
 - Гіпертонічні кризи
 - Артеріальний тиск у післяпологовому періоді
 - Післяпологова гіпертензія та годування груддю
 - Ризик рецидиву гіпертонічних розладів під час наступної вагітності
 - Довгострокові серцево-судинні наслідки гіпертензивних розладів під час вагітності
 - Артеріальна гіпертензія в жінок у клімактеричному періоді
- Список літератури

Перелік умовних скорочень

АГ — артеріальна гіпертензія
 АК — антагоністи кальцію
 АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент
 АТ — артеріальний тиск
 ББ — бета-адреноблокатори
 БРА — блокатори рецепторів ангіотензину II
 ГК — гіпертензивний криз
 ДАТ — діастолічний АТ
 ДМАТ — добове моніторування АТ
 іАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
 ІХС — ішемічна хвороба серця

ЛЗ — лікарський засіб
 ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності
 МС — метаболічний синдром
 РААС — ренін-ангіотензин-альдостеронова система
 САС — симпатoadреналова система
 САТ — систолічний артеріальний тиск
 СВ — серцевий викид
 ССЗ — серцево-судинні захворювання
 ТЛТ — тромболітична терапія
 ФВ — фракція викиду
 ЦД — цукровий діабет
 ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації

Передмова

Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних становить одну з найважливіших міжнародних проблем охорони здоров'я, тому що нерідко є безпосередньою причиною, яка призводить до інвалідизації жінок та материнської смертності, а також до дитячої перинатальної захворюваності й смертності.

Щорічно в усьому світі понад 50 тис. жінок гинуть у період вагітності через ускладнення, пов'язані з артеріальною гіпертензією. Частота виявлення АГ у вагітних у розвинених країнах протягом останніх 10–15 років зросла майже на третину. У США і країнах Європейського Союзу ця патологія ускладнює перебіг кожної десятої вагітності. За даними статистики, 30 % випадків АГ розвивається до настання вагітності, 70 % — під час гестації.

1. Гіпертонічні розлади під час вагітності

На фоні високого артеріального тиску (АТ) у жінок під час вагітності часто спостерігаються гострі порушення мозкового кровообігу, крововиливи в сітківку та її відшарування, гостра і хронічна ниркова недостатність, набряк легень, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові.

Віддалений прогноз жінок, які мали АГ у період вагітності, характеризується підвищеною частотою розвитку ожиріння, цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, підвищеним ризиком погіршення когнітивних функцій з віком, серед яких найбільш виражені проблеми спостерігалися із загальним сприйняттям, увагою, виконавчими функціями і спілкуванням.

Артеріальна гіпертензія в матері, впливаючи на матково-плацентарний кровотік, може викликати в плода високий ризик затримки внутрішньоутробного розвитку (25 % випадків прееклампсії), недоношеність (27 % випадків прееклампсії), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, у тяжких випадках — асфіксію та загибель плода (4 % випадків прееклампсії).

При таких вагітностях є схильність до передчасних пологів (з низькою масою тіла при народженні), що вимагає тривалого догляду за новонародженими на високоспеціалізованому рівні, та частоті постнатальної смерті.

Крім того, аналіз показав, що гіпертензивні розлади при вагітності й артеріальна гіпертензія в матері є незалежними факторами ризику гіпертензії в дітей протягом подальшого життя. Імовірність розвитку артеріальної гіпертензії в дитини виявилася підвищеною на 50 %, якщо в матері під час вагітності виявляли гіпертензивний розлад, і на 73 % — за наявності хронічної артеріальної гіпертензії. Якщо у вагітної жінки були обидва ці фактори, ризик появи артеріальної гіпертензії в дитини збільшувався в 2,4 раза.

Крім того, діти цих жінок у майбутньому схильні до розвитку метаболічних і гормональних порушень, серцево-судинної патології.

Складність ситуації полягає у визначенні співвідношення користі/ризиків з одного боку — для матері, з іншого — для дитини. Відповідно до цього вагітних з АГ відносять до компетенції двох лікарських спеціальностей: кардіологів (терапія) та акушерів. Для кардіологів це частіше ведення вагітної пацієнтки з гіпертензією; для акушерів — вагітної з артеріальною гіпертензією в другому періоді гестації.

Гемодинаміка, гемостаз і метаболічні зміни під час вагітності

Вагітність спричиняє зміни в серцево-судинній системі відповідно до збільшення метаболічних потреб матері та плода. Вони включають збільшення об'єму циркулюючої крові та серцевого викиду (СВ), зниження системного судинного опору та артеріального тиску.

Об'єм плазми досягає максимуму на 24-му тижні вагітності, він вищий за базовий на 40 %. При нормальній гестації відбувається збільшення СВ на 30–50 %. На початку вагітності збільшення СВ пов'язане насамперед з підвищенням ударного об'єму, однак

на пізніх термінах вагітності основним фактором є частота серцевих скорочень. Частота серцевих скорочень починає зростати у 20 тижнів і збільшується до 32 тижнів. ЧСС залишається високою 2–5 днів після пологів.

При вагітності з нормальним перебігом на початку першого триместру спостерігається зниження АТ внаслідок значного зменшення системного судинного опору, стимульованого дією локальних медіаторів, зокрема простагліцину й оксиду азоту. Насамперед знижується діастолічний АТ (ДАТ), як правило, на 10 мм рт.ст. на 13–20-му тижні вагітності, досягаючи мінімуму на 22–24-му тижні, з поступовим зростанням до періоду пологів до рівня АТ, що спостерігався до вагітності. Після пологів АТ знижується з подальшим підвищенням у перші п'ять післяпологових днів. Причому навіть у жінок з нормальним АТ під час вагітності можливий розвиток транзиторної гіпертензії в ранньому післяпологовому періоді, що, мабуть, є наслідком вазомоторної нестабільності.

У другому триместрі вагітності системний АТ, як правило, знижується на початку вагітності, а діастолічний АТ зазвичай на 10 мм рт.ст. нижчий за базовий рівень. Це зниження АТ, так само зумовлене активним розширенням судин, досягається через дію місцевих медіаторів, таких як простагліцин та оксид азоту. У третьому триместрі ДАТ поступово збільшується і може нормалізуватися.

Серце може збільшитися в розмірі до 30 %, частково через дилатацію. Скоротлива функція збільшується в першому, але може знижуватися в останньому триместрі.

Під час пологів і в післяпологовому періоді скорочення матки, поза (ліва бокова або на спині), біль, тривога, напруження, кровотеча й інволюція матки призводять до значних гемодинамічних змін. Анестезія, знеболювання, кровотеча й інфекція можуть спричинити додатковий серцево-судинний стрес. САТ і ДАТ підвищується на 15–25 і 10–15 % відповідно під час скорочень матки. Таке збільшення пов'язане зі зростанням тиску в амніотичній рідині, у внутрішньогрудних венах, цереброспинальній та епідуральній рідині. СВ збільшується на 15 % на початку пологів, на 25 % — на 1-й стадії та на 50 % — під час потуг. Він досягає 80 % і більше в ранньому післяпологовому періоді через автотрансфузії, пов'язані з інволюцією матки й розсмоктуванням набряків нижніх кінцівок.

Вагітність спричиняє серію змін гемостазу з підвищенням концентрації факторів згортання крові, фібриногену й адгезивності тромбоцитів, а також зменшення фібринолізу, що призводить до гіперкоагуляції та підвищення ризику розвитку тромбоемболічних подій. Крім того, обструкція венозного повернення через розширення матки і збільшення внутрішньочеревного тиску веде до застою і подальшого зростання ризику тромбоемболії.

Під час вагітності може змінюватися материнський гомеостаз глюкози, також змінюється рівень холестерину — збільшується внаслідок адаптації матері до метаболічних потреб плода.

2. Визначення та класифікація артеріальної гіпертензії під час вагітності

Визначення артеріальної гіпертензії під час вагітності ґрунтується на значеннях офісного АТ, тобто САТ ≥ 140 мм рт.ст. і/або ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. при вимірюванні в лікарні або кабінеті лікаря. Бажано, щоб цей рівень АТ був підтверджений при двох окремих візитах або принаймні вимірюваннями з різницею в 15 хв при тяжкій АГ (рівень САТ $\geq 160/110$ мм рт.ст.).

2.1. Вимірювання артеріального тиску під час вагітності

Перше вимірювання АТ рекомендовано проводити на обох руках з подальшим вимірюванням на руці з вищим рівнем АТ, переважно в положенні сидячи або в період самих пологів — лежачи в лівому бічному положенні, використовуючи манжету відповідного розміру; рука, на якій проводять вимірювання, повинна знаходитися на рівні серця. Для визначення рівня діастолічного АТ у вагітних рекомендовано використовувати метод Короткова. Ртутний тонометр залишається золотим стандартом для вимірювання АТ у період вагітності. Однак, оскільки ртутні тонометри були заборонені в європейських закладах охорони здоров'я, для вимірювання АТ рекомендовано використовувати інші автоматичні/напівавтоматичні пристрої (зазвичай осцилометричні), які є валідованими за стандартними протоколами. Важливо підкреслити, що не всі автоматичні пристрої валідовані для використання в період вагітності. Тож найкращим пристроєм для вимірювання АТ у жінок у період вагітності серед тих, що присутні на ринку, відповідно до європейських рекомендацій може бути аускультативний гібридний пристрій з рідкокристалічним дисплеєм і вертикальною колонкою, що імітує ртутний сфігмоманометр. Однак такі пристрої поки що не знайшли широкого застосування. У вагітних не рекомендовано проводити вимірювання АТ на зап'ясті. При ургентних станах рекомендовано проводити вимірювання АТ на обох руках, а також на нижніх кінцівках у випадках, коли є підозра на розшарування аорти.

Амбулаторний моніторинг АТ (АМАТ) ефективніший за звичайне вимірювання АТ для прогнозування результату вагітності. За його допомогою можна виключити гіпертензію «білого халата», досить поширене явище при вагітності, і можливо виявити нічну гіпертензію, що часто спостерігається при прееклампсії. Так само принципово важливо для АМАТ використовувати прилади, сертифіковані для вагітних.

Домашнє моніторування АТ (ДМАТ) добре підходить для тривалого моніторингу, особливо в пацієнтів, які перебувають на антигіпертензивному лікуванні. Разом з дистанційною передачею даних щодо АТ це може стати майбутнім рішенням, що дозволяє знизити число повторних відвідувань лікаря й надходжень у стаціонар. На сьогодні поточні клінічні випробування оцінюють його роль під час вагітності й у післяпологовому періоді.

2.2. Лабораторні дослідження під час вагітності

Основні лабораторні дослідження рекомендуються для спостереження за вагітними жінками з артеріальною гіпертензією, вони включають аналіз сечі, аналіз крові, гематокрит, ферменти печінки, креатинін сироватки й сечову кислоту в сироватці (підвищення при клінічно вираженій прееклампсії). Гіперурикемія при вагітності з артеріальною гіпертензією виявляє жінок з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для матері та плода. Усі вагітні жінки повинні бути обстежені на протеїнурію на ранніх термінах вагітності для виявлення захворювань нирок, що раніше існували, а в другій половині вагітності — для скринінгу прееклампсії. Однак наявність протеїнурії більше **не є обов'язковим критерієм** для діагностики прееклампсії. Іноді протеїнурія може передбачати подальше підвищення АТ при природному перебігу прееклампсії. Тест зі смужкою як мінімум 1+ повинен прискорити оцінку АКВ (відношення альбуміну до креатиніну в сечі) в одноразовому зразку сечі, а значення менше за 30 мг/ммоль може надійно виключити протеїнурію. Інші дослідження, які слід розглянути, включають: (1) УЗД нирок, якщо рівень креатиніну в сироватці або будь-який з аналізів сечі не відповідає нормі; та (2) доплерографію маткових і пупкових артерій (виконується після 20 тижнів вагітності) для виявлення жінок з більш високим ризиком гестаційної гіпертензії, прееклампсії та затримки внутрішньоутробного розвитку.

І ще дуже важливе положення: ультразвукова доплерографія нирок повинна бути виконана всім жінкам з артеріальною гіпертензією, які планують вагітність.

2.3. Класифікація гіпертензивних розладів при вагітності

Артеріальна гіпертензія у вагітних — поняття, яке поєднує різні клініко-патогенетичні форми гіпертензивних станів. У деяких жінок до вагітності в анамнезі може бути хронічне захворювання нирок, яке є етіологічним фактором підвищення артеріального тиску; в інших — есенціальна гіпертензія; у третіх, нормотензивних до вагітності жінок, підвищення артеріального тиску індукується самою вагітністю.

Класифікація гіпертензивних розладів при вагітності

A. Існуюча раніше (хронічна) гіпертензія (ускладнює 1–5 % вагітностей)
B. Гестаційна гіпертензія (ускладнює до 6–7 % вагітностей): — транзиторна гестаційна гіпертензія; — прееклампсія
C. Існуюча раніше гіпертензія + накладена прееклампсія
D. Некласифікована антенатально гіпертензія

A. Існуюча раніше (хронічна) гіпертензія (ускладнює 1–5 % вагітностей)

Гіпертензія, що передує вагітності або розвинулася до 20 тижнів вагітності, зазвичай зберігається понад 42 дні після пологів і може бути пов'язана з протеїнурією:

1. Первинна гіпертензія.
2. Вторинна гіпертензія.
3. Гіпертензія «білого халата».
4. «Маскована» гіпертензія.

B. Гестаційна гіпертензія (ускладнює до 6–7 % вагітностей)

Гіпертензія розвивається після **20 тижнів вагітності** та зазвичай минає протягом 42 днів після пологів.

Транзиторна гестаційна гіпертензія

Зазвичай виявляється в клініці, але потім минає під час повторних вимірювань АТ, що проводяться протягом кількох годин. Це пов'язано із 40% ризиком розвитку істинної гестаційної гіпертензії або прееклампсії в решту часу вагітності, що вимагає ретельного спостереження.

Прееклампсія (ускладнює 5–7 % вагітностей, але може збільшуватися до 25 % у жінок з уже наявною артеріальною гіпертензією) — це гіпертензія вагітних, що супроводжується одним або кількома з наступних станів, які вперше виникли на 20-му тижні вагітності або пізніше:

— протеїнурія (виділення альбуміну із сечею в 24-годинному зразку сечі > 0,3 г/добу або АКВ у зразку випадкової порції сечі > 30 мг/ммоль (0,3 мг/дл));

— інша дисфункція материнських органів:

- гостре ушкодження нирок (гостре підвищення вмісту креатиніну сироватки ≥ 90 мкмоль/л; 1 мг/дл);

- ураження печінки (підвищення АЛТ або АСТ > 40 МО/л; $0,67 >$ мккат/л з боєм у правому підребер'ї або в епігастрії або без нього);

- неврологічні ускладнення (наприклад, еклампсія, зміна психічного статусу, сліпота, інсульт, клонус, сильні головні болі, стійкі зорові скотоми);

- гематологічні ускладнення (кількість тромбоцитів < 150 000/мкл, ДВЗ-синдром, гемоліз);

- матково-плацентарна дисфункція (затримка росту плода, порушення кровотоку в артерії пуповини за даними доплерівського дослідження або мертвонародження).

Преєклампсія виникає частіше при першій вагітності, багатоплідності, міхуровому занесенні або діабеті. Це пов'язано з плацентарною недостатністю, що часто призводить до обмеження росту плода. Крім того, преєклампсія є однією з найпоширеніших причин недоношеності, на яку припадає 25 % усіх дітей з дуже низькою вагою при народженні (< 1500 г).

Симптоми та ознаки тяжкої преєклампсії включають:

— болі в правому верхньому квадранті/епігастральній ділянці через набряк печінки ± печінкові кровотечі;

— головний біль ± порушення зору (набряк мозку);

— сліпоту;

— гіперрефлексію ± клонуси;

— судоми (набряк мозку);

— HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets — гемоліз, підвищення активності печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів).

С. Існуюча раніше гіпертензія + накладена преєклампсія

Існуюча раніше артеріальна гіпертензія, пов'язана з будь-якою з перерахованих вище дисфункцій материнських органів, що відповідають преєклампсії, або подальше підвищення артеріального тиску з протеїнурією, що виникла вперше.

Д. Некласифікована антенатально гіпертензія

Якщо підвищення АТ уперше реєструється після 20 тижнів вагітності та діагностується гіпертензія, необхідна повторна оцінка на 42-й день після пологів або пізніше. Якщо артеріальна гіпертензія минає, її слід переєкласифікувати як гестаційну гіпертензію, а якщо гіпертензія зберігається, її слід визначити як гіпертензію, що існувала раніше.

Гіпертензивні розлади під час вагітності додатково класифікуються залежно від часу початку гіпертензії під час вагітності. Артеріальну гіпертензію, відому до вагітності або таку, що має місце в перші 20 тижнів вагітності, слід відрізнити від існуючої раніше (хронічної) гіпертензії (есенціальної або вторинної), АГ «білого халата» (підвищений офісний і нормальний позаофісний АТ) і від «маскованої» артеріальної гіпертензії (нормальний офісний і підвищений позаофісний АТ). Артеріальна гіпертензія, яка розвивається *de novo* під час або після 20-го тижня вагітності, класифікується як гестаційна гіпертензія, транзиторна гестаційна гіпертензія або преєклампсія *de novo*, або вона може накладатися на раніше існуючу гіпертензію.

Щоб уникнути неправильної класифікації гіпертензивних розладів під час вагітності, повинні бути доступні вимірювання АТ до вагітності або на по-

чатку першого триместру. Вимірювання АТ на початку другого триместру в жінок без відомого АТ в анамнезі слід інтерпретувати з обережністю через фізіологічне падіння АТ у другому триместрі. Проте жінок з гіпертонічною хворобою після 20 тижнів і невідомим рівнем АТ до 20 тижнів слід вести як жінок з гестаційною гіпертензією. У цих жінок з не-класифікованою артеріальною гіпертензією до пологів повторна оцінка АТ через 6 тижнів після пологів допоможе відрізнити передіснуючу артеріальну гіпертензію від гіпертензії гестаційної.

Крім уточнення форми АГ важлива роль належить оцінці її ступеня. Наведена класифікація ступеня підвищення рівня АТ у вагітних може використовуватися для характеристики ступеня АГ при будь-якій її формі.

Виділяють *помірну* (нетяжку) і *тяжку* АГ:

— помірна АГ встановлюється при підвищенні САТ 140–159 мм рт.ст. і/або ДАТ 90–109 мм рт.ст.;

— тяжка АГ відповідає рівням САТ ≥ 160 мм рт.ст. і/або ДАТ ≥ 110 мм рт.ст.

Виділення двох ступенів АГ, помірної і тяжкої, під час вагітності має принципове значення для оцінки прогнозу, вибору тактики ведення, лікування і допомоги при пологах. Крім того, відомо, що тяжка АГ під час вагітності асоціюється з високим ризиком розвитку інсульту та гіпертензивної енцефалопатії навіть при нижчих рівнях АТ порівняно із загальною популяцією.

3. Тактика ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Лікування залежить від рівня АТ, гестаційного віку і наявності супутніх чинників ризику в матері та плода і містить: постійне спостереження, обмеження навантаження, а в деяких випадках — постільний режим у положенні на лівому боці.

3.1. Коли починати лікування вагітної з АГ?

Обов'язково призначення АГТ при АТ вище від 150/95 мм рт.ст.

АТ вище від 140/90 мм рт.ст. + один із станів:

— гестаційна АГ (з протеїнурією і без неї);

— АГ, що існувала раніше + нашарувалася гестаційна;

— АГ, що існувала раніше, із симптомами або безсимптомним ураженням органів-мішеней у будь-який період вагітності.

3.2. Втручання в спосіб життя

За відсутності протипоказань вагітним жінкам слід рекомендувати аеробні вправи (три-чотири рази на тиждень по 30–60 хвилин до пологів) для підтримки ідеальної маси тіла і зменшення несприятливих наслідків вагітності, включно з гіпертензивними розладами. Крім того, додавання кальцію в дозі не менше за 1 г/день може знизити ризик преєклампсії в жінок з низьким споживанням кальцію (тобто < 600 мг/день). Зрештою, хоча обмеження

солі не рекомендується для зменшення гіпертензивних розладів під час вагітності (оскільки це може викликати зниження внутрішньосудинного об'єму), розумно, щоб жінки з раніше існуючою гіпертензією продовжували дотримуватися дієти з обмеженим споживанням солі. Препарати риб'ячого жиру, а також вітаміни, біодобавки не відіграють жодної ролі в профілактиці гіпертензії у вагітних.

Під час вагітності не рекомендується знижувати вагу в тучних жінок, оскільки це може призвести до зниження маси тіла в новонароджених і уповільнення подальшого росту в дітей, матері яких були на дієті при ожирінні. Однак, оскільки материнське ожиріння може призвести до негативних наслідків для жінок і плода, були створені рекомендації щодо здорового збільшення маси тіла під час вагітності.

Рекомендації щодо здорового збільшення ваги під час вагітності:

- при нормальному вихідному ІМТ < 25 кг/м² можливо 11,2–15,9 кг;
- при надмірній вазі з ІМТ 25–29,9 кг/м² — 6,8–11,2 кг;
- при ожирінні з ІМТ > 30 кг/м² — < 6,8 кг.

3.3. Особливості фармакотерапії під час вагітності

Гестаційні зміни фармакокінетики

Абсорбція. Під час вагітності відбувається уповільнення моторики ШКТ, підвищується рН шлункового і кишкового секретів, тому в цей період жінці краще призначати пероральні форми ліків. Посилення кровопостачання і підвищення функції легень створює кращі умови для аерозольних форм. Посилення кровопостачання шкіри — для трансдермальних форм.

Розподіл медикаментів

Підвищення об'єму плазми (+35–50 %) призводить до того, що така сама доза препарату дає меншу концентрацію в крові у вагітної жінки, ніж поза вагітністю в тієї ж жінки.

Збільшення кількості води (+8 л) викликає збільшення об'єму розподілу водорозчинних ліків.

Гіпоглобулінемія та зниження зв'язувальної здатності білків плазми збільшують кількість вільних молекул медикаментів.

Збільшення жирової маси збільшує об'єм розподілу ліпофільних медикаментів.

Трансплацентарний перехід — частина ліків від матері переходить до плода і навколоплідних вод, а це збіднює організм жінки щодо цього препарату.

Зміни фармакодинаміки (чутливість рецепторів, глибокі гормональні та метаболічні зсуви, фазні гемодинамічні зміни, зміни зовнішнього дихання)

— Вплив ліків на мускулатуру матки впродовж гестаційного процесу та пологового акту.

— Негативна дія ліків на плід:

- тератогенна;
- ембріотоксична/ембріолетальна;
- фетотоксична.

Метаболізм. Активація систем мікросомально-го окиснення печінки призводить до того, що біотрансформація ліків у вагітних жінок відбувається швидше, ніж у невагітних. Крім того, ми повинні пам'ятати про роль включення плаценти до метаболізму ліків.

Екскреція. У вагітної жінки спостерігається підвищення клубочкової фільтрації, посилення продукції та виділення жовчі, знижується перистальтика кишечника.

3.4. Принципи лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності

За даними ВООЗ, рецептурні або безрецептурні фармакологічні засоби, соціальні потенційно токсичні засоби (тютюн і алкоголь) або незаконні препарати (наркотики, галюциногени тощо) вживають під час вагітності понад 90 % жінок.

У США 62 % жінок отримують протягом вагітності принаймні 1 лікарський препарат, 25 % застосовують опіоїди та 13 % — психотропні засоби. Близько 15 % жінок приймають лікарські засоби в перші 6 місяців вагітності, 75 % з них — від 3 до 10 препаратів. Лікарські засоби призначають вагітним у 38 % випадків звернень до лікаря.

Аналіз 34 334 рецептів, виписаних вагітним у Данії, показав, що 26,6 % призначених лікарських засобів належали до категорії потенційно небезпечних, а 28,7 % — до категорії некласифікованих, ризик яких при вагітності не визначено.

У лікуванні вагітних найскладнішим є співвідношення ступеня користі для матері та ризику для плода, тому що в 1/3 новонароджених є побічні реакції на препарат, а в 3–5 % новонароджених є вад розвитку внаслідок тератогенної дії на плід.

Терапія, сприятлива для матері, може бути пов'язана з можливим негативним впливом на дитину, а в деяких випадках лікарські заходи, які допомагають вижити матері, можуть призвести до смерті плода. З іншого боку, терапія, спрямована на захист дитини, може призвести до небажаних наслідків для матері.

Ліки можуть давати різні патологічні ефекти:

- викликати вроджений дефект;
- порушити функції будь-якого органа новонародженого;
- бути причиною проблем, що виникають у подальшому житті дитини;
- чинити патологічний вплив на плаценту;
- порушувати пологову діяльність або сприяти передчасним матковим скороченням;
- порушувати адаптацію новонародженого до навколишнього середовища відразу після народження.

Під час призначення ліків вагітним слід керуватися такими основними принципами:

- рішення про початок проведення терапії необхідно приймати, якщо передбачувана користь для здоров'я матері перевищує ризик для плода;

Найбільш небезпечні для плода періоди впливу лікарських засобів

Від моменту зачаття до 10-го дня	Токсична дія лікарських препаратів, як правило, призводить до загибелі плода
З 11-го по 28-й день (період органогенезу)	Проявляється власне тератогенна дія лікарських препаратів
Від початку 4-го тижня до початку 9-го тижня	Лікарські препарати вже не чинять власне тератогенної дії, але є високий ризик затримки розвитку плода
З 9-го тижня до закінчення вагітності	У результаті токсичної дії ЛЗ на плід можливе порушення функцій органів і систем організму в постнатальний період і реалізація різних поведінкових аномалій
Період, що безпосередньо передує пологам, і період пологів	Неадекватне використання лікарських препаратів у цей час може погіршити перебіг неонатального періоду

— по змозі слід утриматися від застосування будь-яких ліків у I триместрі вагітності;

— оскільки на сьогодні медична наука має у своєму розпорядженні обмежену інформацію про співвідношення користі та ризику під час вибору ліків, слід надавати перевагу тим препаратам, які вже мають тривалий термін застосування і зарекомендували себе як безпечні для вагітних;

— рекомендується уникати застосування нових ліків, для яких ще немає багаторічної історії, що підтверджує їхню безпеку;

— у лікуванні слід використовувати мінімальні ефективні дози ліків;

— краще приймати монокомпонентні препарати, ніж комбіновані;

— при ухваленні рішення про призначення ліків слід враховувати термін вагітності.

3.5. Ступені ризику і вирішення питання про можливість виношування вагітності

Консультації та спостереження за жінками дітородного віку з підозрою на кардіоваскулярні захворювання повинно розпочатися до настання

вагітності; вони повинні перебувати під наглядом вузьких спеціалістів; пацієнти високого ризику повинні лікуватися в спеціалізованих центрах, а діагностичні процедури й заходи повинні бути виконані фахівцями з великим досвідом у певних галузях і досвідом лікування вагітних.

Фізіологічні зміни, що відбуваються під час вагітності, можуть впливати на всмоктування, виділення і біодоступність усіх медикаментів. Збільшення внутрішньосудинного об'єму крові частково пояснює вищі дози препаратів, необхідні для досягнення терапевтичної концентрації їх у плазмі, і дозування під час лікування необхідно адаптувати. Більше того, збільшена ниркова перфузія і підвищений метаболізм у печінці збільшують кліренс медикаментів. Відомо, що зміни фармакокінетики препаратів можуть відрізнятися в різні терміни вагітності, що змушує вести ретельне спостереження за станом пацієнта і проводити корекцію дози.

Категорії лікарських засобів, що застосовуються під час вагітності (класифікація FDA, 1980, з доповненнями й корективами):

A. Ретельно протестовано на людях, **не виявлено шкоди.**

Ступінь ризику	Тяжкість хвороби	Допустимість виношування вагітності
I Підвищений	ГХ 1-го ступеня (м'яка АГ)	Виношування вагітності допустиме. Необхідне ретельне спостереження
II Високий	ГХ 2-го ступеня (помірна АГ)	Виношування вагітності допустиме умовно. Необхідне постійне висококваліфіковане спостереження та лікування в спеціалізованій медичній установі
III Дуже високий	ГХ 3-го ступеня (тяжка АГ) Злоякісна АГ ГХ III стадії	Виношування вагітності протипоказане! Необхідна контрацепція поза вагітністю. Показано переривання вагітності в I триместрі

Призначення антигіпертензивної терапії вагітним із ГХ з урахуванням тяжкості захворювання і терміну вагітності

Тяжкість хвороби з урахуванням рівня АТ	Термін вагітності		
	I триместр	II триместр	III триместр
1-й ступінь АГ	–	–	–
2-й ступінь АГ	–	Показано	Показано
3-й ступінь АГ	Показано	Показано	Показано

В. Дослідження на тваринах показало **невелику шкоду**, але дослідження на людях (з відповідним дизайном) не показали шкоди, або дослідження на тваринах не показали шкоди, але немає добре спланованих досліджень на людях.

С. Дослідження на тваринах показали **невелику шкоду** і не було добре спланованих досліджень на

людях, або не було досліджень на людях або тваринах.

Д. Дослідження на людях показали **певний ризик**.

Х. **Немає достовірних даних**, що вказують, що препарат є причиною порушення розвитку плода або в людини, або у тварин.

3.6. Антигіпертензивні препарати, які застосовують при вагітності

Центральні альфа-агоністи	Метилдопа (В) є препаратом вибору для довгострокового лікування гіпертензії (до 2 г/добу). Клонідин (С) — можливо, особливо при кризах
Бета-блокатори (С, крім піндололу — В)	Метопролол безпечний та ефективний на пізніх термінах вагітності. Можна окспренолол, піндолол
Альфа-/бета-блокатори (С)	Лабеталол (максимум 1200 мг/добу) порівнюється за ефективністю з метилдопою, при значному підвищенні може призначатися в/в
Діуретики (гідрохлортиазид — В)	Уникати при лікуванні гіпертензії, оскільки вони можуть зменшити кровотік у плаценті. Не рекомендуються при прееклампсії
Антагоністи кальцію (С)	Препарати другого вибору. При гіпертензивних кризах або гіпертензії, викликаній прееклампсією. Ніфедипін (максимум 180 або 120 мг/добу), або в/в ніфедипін, або ісрадипін при ургентній ситуації. Одночасне призначення із сульфатом магнію може індукувати гіпотензію
Прямі вазодилататори	Гідралазин (В) більше не є препаратом вибору через перинатальні побічні ефекти. Він збільшує частоту ускладнень вагітності (гіпотензія, кесарів розтин, відшарування плаценти, порушення гемодинаміки плода та ін.)
Магнію сульфат (в/в)	Препарат вибору для лікування гострих нападів і профілактики еклампсії. Синергізм з іншими препаратами потенційно може спричинити гіпотензію в матері та гіпоксію плода

4. Клінічне лікування артеріальної гіпертензії під час вагітності

4.1. Існуюча раніше есенціальна гіпертензія легкого ступеня тяжкості

Оскільки дієта й модифікація способу життя дають лише мінімальний результат, немедикаментозна терапія має обмежене значення. Проте слід максимально включити здорові зміни способу життя в терапію таких хворих із залученням членів родини, друзів, фармацевтів, волонтерів тощо. У разі наявності АГ від легкого до помірного ступеня (в акушерській практиці — 140–159/90–109 мм рт.ст.) регулярні заняття спортом можна продовжувати обережно, а жінкам з ожирінням слід уникати збільшення маси тіла > 6,8 кг.

Протягом першого триместру необхідно відмінити всі блокатори РААС, тобто іАПФ, БРА або прямі інгібітори реніну. Клініцисти повинні вирішувати на індивідуальній основі, чи медикаментозна лікування під час органогенезу плода (до 16-го тижня) буде мати ризик впливу ліків на плід, тому що будь-які ліки можуть бути потенційно небезпечними протягом першого триместру, включно з альфа-метилдопою. Рішення про застосування або припинення антигіпертензивного лікування в пер-

шому та на початку другого триместру повинно бути індивідуалізоване на основі: (1) рівня АТ до вагітності без лікування, (2) показників АТ на початку першого триместру, (3) наявності ураження органів, опосередкованого гіпертензією, і (4) показників АТ після потенційного короткострокового дослідження відміни антигіпертензивної терапії в окремих випадках. На початку першого триместру вагітності жінкам з офісним рівнем АТ < 130/80 мм рт.ст. антигіпертензивну терапію можна відмінити або зменшити її дозу під ретельним наглядом за рівнем АТ до 16-го тижня. Антигіпертензивне лікування слід відновити в разі підвищення АТ > 140/90 мм рт.ст. на будь-якому терміні вагітності. У разі попередньої артеріальної гіпертензії навіть відсутність м'якого антигіпертензивного лікування на початку другого триместру може запобігти різкому падінню АТ, що потенційно може супроводжуватися викиднем через фізіологічне зниження АТ у цей період вагітності.

У великих дослідженнях CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) і CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) порівнювали, що було більш корисним і не завдавало шкоди — жорсткий контроль ДАТ порівняно з менш жорстким або ме-

дикаментозне лікування порівняно з плацебо в жінок з попередньою гіпертензією.

Комбінований результат, пов'язаний з вагітністю, знизився на 35 % у дослідженні CHIPS і на 18 % у дослідженні SHAR; обидва дослідження вказують на зниження тяжкої преєклампсії. З огляду на значення АТ на початку лікування, що спостерігалися в цих дослідженнях (133/85 і 129/79 мм рт.ст. відповідно), припускається, що порогом для початку або посилення антигіпертензивної терапії може бути $\geq 140/90$ мм рт.ст. і що в цілому не слід проводити інтенсивне зниження АТ через ризик гіперперфузії плода.

Лабеталол (неселективний блокатор бета-адренорецепторів, який також діє як блокатор альфа-адренорецепторів у вищих дозах) і альфа-метилдопа (агоніст альфа-2-адренорецепторів центральної дії) є препаратами першого вибору для контролю АТ у жінок з попередньою гіпертензією. Альтернативним препаратом є ніфедипін пролонгованої дії, дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів. Однак дані щодо застосування лабеталолу є суперечливими, і він не є препаратом вибору в деяких країнах, де він був вилучений із продажу 30 років тому через гепатотоксичність, яка також може виникати при застосуванні під час вагітності.

Резюме. Лікування раніше існуючої (хронічної) гіпертензії:

- при неускладненій АГ треба намагатися, щоб АТ був $< 150/100$ мм рт.ст.;
- не слід знижувати ДАТ < 80 мм рт.ст.;
- за наявності ураження органів-мішеней АТ може бути $< 140/90$ мм рт.ст.;
- у разі резистентності необхідно виключити вторинну АГ;
- вибір лікування залежить від попередньої терапії та оцінки тератогенного ефекту.

4.2. Легка гестаційна гіпертензія

Хоча дослідження CHIPS включало обмежену кількість жінок з гестаційною гіпертензією, вторинний аналіз не виявив різниці між жінками з гестаційною та попередньою гіпертензією як для

первинних, так і для вторинних результатів. Початок лікування при показниках $\geq 140/90$ мм рт.ст. видається обґрунтованим, тоді як зниження ДАТ до < 80 мм рт.ст. не рекомендується. У жінок з гестаційною гіпертензією можна застосовувати ті самі препарати, що рекомендовані для лікування вже існуючої гіпертензії (див. вище).

4.3. Преєклампсія: прогнозування і профілактика

Жінкам з високим або помірним ризиком преєклампсії слід рекомендувати приймати 100–150 мг аспірину щодня (перед сном), переважно до 16 тижнів, в ідеалі — з 11–14 тижнів до 36 тижнів вагітності.

Високий ризик преєклампсії включає будь-який стан з наступного:

1. Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності.
2. Хронічна гіпертензія.
3. Хронічна хвороба нирок.
4. Цукровий діабет 1-го чи 2-го типу.
5. Автоімунні захворювання, такі як системний червоний вовчак або антифосфоліпідний синдром.
6. Допоміжна репродуктивна терапія при поточній вагітності.

Помірний ризик преєклампсії включає два або більше таких фактори ризику:

1. Нуліпарність (нездатність до народження живих дітей).
2. Вік 40 років і більше.
3. Інтервал між вагітностями понад 10 років.
4. ІМТ 35 кг/м^2 і більше під час першого відвідування.
5. Сімейний анамнез преєклампсії.
6. Багатоплідна вагітність.

Крім клінічних та ультразвукових параметрів, на ранніх термінах вагітності було протестовано кілька лабораторних маркерів для прогнозування преєклампсії:

1. Ангіогенні фактори (ендоглін, PIGF, розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) і співвідношення sFlt-1/PIGF).

Підсумок: лікування гестаційної АГ

Ступінь АГ	140–149/90–99	150–159/100–109	$\geq 160/110$
Госпіталізація	Ні	Ні	Так (до АТ менше за 150/109)
Лікування	Ні	Так (до АТ < 150 і 80–100)	Так (до АТ < 150 і 80–100) Лабеталол, метилдопа, АК, ББ
Вимірювання АТ	1 р/тиж	Як мінімум 2 р/тиж	Як мінімум 4 р/тиж
Тест на білок	На кожному візиті	На кожному візиті	Щодня
Аналіз крові	Тільки звичайні	Функція нирок, електроліти, загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін (якщо є протеїнурія)	Щотижня: функція нирок, електроліти, загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін (якщо є протеїнурія)

Примітки: АГ — артеріальна гіпертензія; АК — антагоністи кальцію; АТ — артеріальний тиск; ББ — бета-блокатори.

2. Пов'язаний з вагітністю білок А плазми (РАРР-А) у поєднанні з клінічними (наприклад, високий артеріальний тиск, фактори ризику матері) та ультразвуковими характеристиками (наприклад, дані доплерометрії маткових артерій).

Однак бажано провести додаткові дослідження для уточнення ролі зазначених вище маркерів окремо або в поєднанні з клінічними характеристиками для прогнозування преєклампсії. На поточний момент проспективні дані обмежені, співвідношення sFlt-1/PIGF не менше за 38 може розглядатися як виключний розвиток преєклампсії при клінічній підозрі.

Усі жінки з преєклампсією повинні бути госпіталізовані та ретельно спостерігатися після встановлення діагнозу. Діагноз преєклампсії на 37-му тижні вагітності або пізніше підкреслює необхідність контролю артеріальної гіпертензії та швидкого розродження. Клінічно стабільні жінки з преєклампсією до 37 тижнів вагітності можуть лікуватися амбулаторно. Однак, незважаючи на оптимальне антигіпертензивне лікування, розродження показане навіть до 37 тижнів, якщо гіпертензія залишається тяжкою. Індукція пологів до 37 тижнів також рекомендується при (1) появі нових материнських (неврологічних, гематологічних або серцево-судинних) проявів або (2) незадовільному стані плода.

Лікування артеріальної гіпертензії в жінок з преєклампсією з м'якою або тяжкою артеріальною гіпертензією не відрізняється від лікування жінок без преєклампсії (див. попередні розділи), хоча доказова база є обмеженою. Преєклампсія з тяжкими проявами (тяжка гіпертензія з протеїнурією або без неї, будь-який ступінь гіпертензії з неврологічними, гематологічними або серцево-судинними ускладненнями, порушеннями функції печінки або нирок) повинна лікуватися інфузією сульфату магнію для запобігання еклампсії. Інфузія сульфату магнію протягом 24 годин після пологів видається доцільною з метою профілактики ускладнень, а сульфат магнію залишається засобом вибору при екламптичних нападах. Контроль артеріального тиску може бути

досягнутий за допомогою лабеталолу (якщо немає протипоказань) окремо або комбінації лабеталолу, ніфедипіну пролонгованої дії та/або альфа-метилдопи.

4.4. Тяжка гіпертензія

Притяжкій артеріальній гіпертензії обов'язковою є госпіталізація для поступового зниження АТ до < 160/105 мм рт.ст. і виключення преєклампсії. Також обов'язковим є безперервний електрокардіографічний моніторинг. Вибір антигіпертензивних препаратів і шляху введення залежить від (1) початкового діагнозу, (2) очікуваного часу розродження і (3) наявності або відсутності преєклампсії, а також від уподобань і досвіду лікуючих лікарів. Нещодавній комплексний мережевий метааналіз показав, що ніфедипін можна рекомендувати як стратегію контролю АТ у вагітних з тяжкою гіпертензією, а лабеталол і гідралазин продемонстрували дещо обмежену ефективність. Однак у випадках преєклампсії з тяжкими проявами, персистоючої або рецидивуючої тяжкої артеріальної гіпертензії, незважаючи на пероральне застосування препаратів, слід застосовувати лабеталол або урапідил (внутрішньовенне введення) до, під час і часто після пологів. У випадку преєклампсії без тяжких проявів або тяжкої артеріальної гіпертензії без преєклампсії для зниження АТ до цільового рівня слід застосовувати ефективну й поступово наростаючу антигіпертензивну багатоконпонентну терапію, тоді як до пологів слід уникати застосування гідралазину, оскільки він асоціюється з більш несприятливими перинатальними ефектами, ніж інші лікарські засоби. Гідралазин слід застосовувати у випадках відсутності лабеталолу або урапідилу, нездатності знизити АТ, наявності АВ-блокади II або III ступеня, тяжкої СН, астми, брадикардії або тяжкої післяпологової артеріальної гіпертензії. Нітропрурид натрію слід застосовувати як останній засіб через підвищений ризик отруєння плода ціанідами при тривалому застосуванні. Якщо преєклампсія асоціюється з набряком легень, препаратом вибору є нітрогліцерин, який вводять у вигляді в/в інфузії зі швидкістю 5 мг/хв і поступовим збільшенням кожні 3–5 хв до максимальної дози

Підсумок: лікування преєклампсії

Ступінь АГ	140–149/90–99	150–159/100–109	≥ 160/110
Госпіталізація	Так	Так	Так
Лікування	Ні	Так (до АТ < 150 і 80–100)	Так (до АТ < 150 і 80–100)
Вимірювання АТ	Як мінімум 4 р/добу	Як мінімум 4 р/добу	> 4 р/добу, залежить від обставин
Тест на білок	Не повторювати кількісне	Не повторювати кількісне	Не повторювати кількісне
Аналіз крові	2 р/тиж: функція нирок, електrolіти, загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін (якщо є протеїнурія)	3 р/тиж: функція нирок, електrolіти, загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін (якщо є протеїнурія)	3 р/тиж: функція нирок, електrolіти, загальний аналіз крові, трансамінази, білірубін (якщо є протеїнурія)

100 мг/хв. Вагітній жінці з тяжкою артеріальною гіпертензією, яка проживає в сільській місцевості далеко від пологового будинку, можна призначити 10 мг ніфедипіну короткої дії перорально, а другу дозу — через 1 год, якщо тяжка артеріальна гіпертензія зберігається. Сублінгвальний ніфедипін короткої дії протипоказаний.

Після другого триместру при неконтрольованій артеріальній гіпертензії з гіпокаліємією або без неї можна розглянути можливість застосування еплеренону на додаток до звичайного антигіпертензивного лікування. Слід пам'ятати, що падіння рівня прогестерону після пологів може підвищити АТ і посилити гіпокаліємію.

4.5. Попередня вторинна артеріальна гіпертензія

Жінки з відомою попередньою гіпертензією повинні отримати консультування перед плануванням вагітності, включно з виключенням вторинних причин гіпертензії. Усім жінкам з артеріальною гіпертензією, які планують вагітність, слід проводити доплерографію нирок. У жінок, у яких до вагітності діагностовано фіброзно-м'язову дисплазію (ФМД), слід провести додаткове обстеження інших судинних русел, щоб виключити будь-яке додаткове ураження артерій. Досягнення оптимального контролю АТ і, за наявності показань, реваскуляризація ниркових артерій рекомендуються до зачаття, оскільки недиагностована і нелікована ФМД може підвищити ризик ускладнень, пов'язаних з вагітністю. Жінкам з первинним альдостеронізмом не рекомендується вагітність через конкурентний антагонізм прогестерону й альдостерону в надлишку на рівні мінералокортикоїдних рецепторів. Однак ретельне лабораторне обстеження слід проводити в жінок з відомим преконцепційним гіперальдостеронізмом або клінічною підозрою на це захворювання на ранніх термінах вагітності. Після другого триместру еплеренон на додаток до звичайного антигіпертензивного лікування можна розглядати при неконтрольованій артеріальній гіпертензії з гіпокаліємією або без неї. Після пологів зниження рівня прогестерону може підвищити АТ і посилити гіпокаліємію.

Феохромоцитома під час вагітності є одним з найбільш небезпечних для життя матері та плода станів. Хоча це захворювання зустрічається надзвичайно рідко, з частотою 0,002 % від усіх вагітностей, воно відоме своїми руйнівними наслідками. Як і в невагітних пацієнток, ознаки й симптоми досить варіабельні й малоспецифічні, причому гіпертензія є однією з найбільш домінуючих ознак. За відсутності встановлення діагнозу материнська і фетальна смертність становить близько 50 %. Раннє виявлення й належне лікування під час вагітності знижують материнську й ембріональну смертність до < 5 і < 15 % відповідно. Для біохімічної діагностики найкраще ви-

користувати визначення метанефринів у плазмі або сечі, оскільки цей результат має найвищу чутливість і найнижчу хибнонегативну діагностичну цінність. Для достовірної локалізації найкраще підходить КТ, а ще краще — МРТ із чутливістю понад 90 %. Якщо феохромоцитому діагностують під час вагітності, лапароскопічну адреналектомію слід виконувати після 10–14 днів медикаментозного лікування, як і в невагітних пацієнток (на фоні блокади альфа-адренорецепторів у поєднанні з бета-адреноблокадою через кілька днів). Якщо феохромоцитому діагностують у третьому триместрі, пацієнтку слід вести до тих пір, поки плід не стане життєздатним, використовуючи таку ж схему медикаментозної підготовки, як і для хірургічного втручання. Перевагу надають кесаревому розтину з видаленням пухлини під час тієї ж операції або на більш пізній стадії, оскільки вагінальні пологи можуть бути пов'язані з вищою смертністю.

Гіпертензивні розлади під час вагітності спостерігаються майже в половині вагітних жінок із хронічною хворобою нирок (ХХН). Тому важливіше знати ступінь ХХН, рівень ШКФ або ступінь протеїнурії до вагітності, а не основну причину. У жінок без значної протеїнурії, з нормальним рівнем АТ на ранніх термінах вагітності та легкими порушеннями функції нирок вагітність зазвичай перебігає без ускладнень. На противагу цьому жінки з помірною або більш вираженою ХХН мають підвищений ризик ускладнень у плода, а також ускладнень у матері та погіршення вже порушеної функції нирок. Жінку із ШКФ менше за 40 мл/хв на 1,73 м² і протеїнурією понад 1 г/добу слід вважати такою, що має дуже високий ризик для вагітності та наслідків для нирок, включно з необхідністю замісної ниркової терапії.

Пологи. Пологи є універсальним методом лікування пацієнток із пре- та еклампсією, оскільки після них відбувається інволюція симптомів. При гестаційній гіпертензії з протеїнурією, що супроводжується несприятливими ознаками, такими як порушення зору, порушення коагуляції або дистрес плода, рекомендована стимуляція пологів.

4.6. Гіпертензивні кризи

Гіпертензивні кризи є найчастішими серцево-судинними подіями під час вагітності, вони трапляються в 6–8 % усіх вагітностей.

Тяжка АГ під час вагітності без ознак органної дисфункції розцінюється як неускладнений гіпертензивний криз (urgency — невідкладний стан). АТ необхідно знижувати до рівня менше за 160/110 мм рт.ст. із початковим зниженням на 25 % у перші години лікування і більш поступовим зниженням протягом наступних годин. Більш інтенсивне зниження АТ може піддати плід ризику внаслідок зниження перфузії.

Навпаки, тяжка АГ, пов'язана з органною дисфункцією у вигляді набряку легень або гострого ушкодження нирок, вважається ускладненим гіпертензивним кризом (emergency — екстрений стан), і АТ у такому разі слід знижувати набагато швидше.

Особливу увагу слід приділяти запобіганню різкому падінню АТ, що може спричинити ускладнення в матері або плода внаслідок падіння нижче за критичні пороги перфузії. Підвищений АТ слід знижувати до рівня САТ 130–140 мм рт.ст./ДАТ 80–90 мм рт.ст. зі швидкістю 10–20 мм рт.ст. кожні 10–20 хв.

При преєклампсії, ускладненій набряком легень, рекомендують використовувати нітрогліцерин у вигляді внутрішньовенної інфузії. АТ слід знижувати зі швидкістю приблизно 30 мм рт.ст. протягом 3–5 хв, після чого слід знижувати швидкість до досягнення цільового АТ < 140/90 мм рт.ст. Тривалість його застосування не повинна становити > 4 год через негативний вплив на плід і ризик розвитку набряку мозку в матері.

Пацієнткам з преєклампсією з ознаками органної дисфункції (наприклад, тяжкою АГ і протеїнурією або АГ і неврологічними ускладненнями) або еклампсією рекомендується негайно призначити сульфат магнію для профілактики судом. Цю рекомендацію було визначено за даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження *Magpie Trial*, у якому > 10 тис. жінок отримували сульфат магнію або плацебо за наявності АТ > 140/90 мм рт.ст. і протеїнурії не менше за 30 мг/дл. У результаті застосування сульфату магнію було показано зниження ризику преєклампсії на 58 % і зменшення материнської смертності порівняно з плацебо. Ці дані підтверджено в іншому дослідженні, яке продемонструвало, що в жінок з тяжкою преєклампсією частота еклампсії була нижчою на тлі призначення сульфату магнію порівняно з хворими, які отримували блокатор кальцієвих каналів німодипін.

4.7. Артеріальний тиск у післяпологовому періоді

Післяпологова гіпертензія є поширеним явищем протягом першого тижня. Також у жінок з нормотензивною вагітністю підвищення артеріального тиску протягом першої доби після пологів зазвичай пов'язане: із (1) застосуванням вазоактивних препаратів для сприяння скороченню матки (окситоцин, метергін), (2) переливанням крові, (3) фізіологічним матковим «феноменом автотрансфузії» або (4) надмірним вживанням рідини. У жінок із преєклампсією спостерігається зниження діурезу протягом 12–36 годин після пологів через затримку перерозподілу рідини, пов'язану з більшим падінням колоїдно-осмотичного тиску порівняно з нормальною вагітністю. У невеликому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні

за участю жінок з артеріальною гіпертензією під час вагітності прийом фуросеміду по 20 мг на добу протягом перших 5 днів після пологів запобіг розвитку післяпологової гіпертензії в 1 жінки з 13. Однак широке застосування фуросеміду в післяпологовому періоді потребує підтвердження в більш масштабних дослідженнях.

Після пологів рівень АТ зазвичай нормалізується протягом перших 6 тижнів у жінок з гестаційною гіпертензією або преєклампсією. Натомість у жінок з попередньою гіпертензією або преєклампсією підвищені показники артеріального тиску зберігаються після 6 тижнів післяпологового періоду. Ще одним незвичним фенотипом післяпологової гіпертензії є так звана пізня післяпологова гіпертензія, яка з'являється через 6 місяців після пологів і зникає через кілька місяців. Патогенез цього стану невідомий, але одна з версій полягає в тому, що повернення менструації після пологів підвищує АТ через вивільнення надлишку прогестерону та активацію мінералокортикоїдних рецепторів. Це схоже на синдром Геллера, який проявляється загостренням артеріальної гіпертензії в третьому триместрі вагітності.

Усі антигіпертензивні засоби, що застосовуються під час вагітності, можуть бути використані під час пологів для досягнення контролю АТ. Однак застосування іАПФ у післяпологовому періоді має бути зарезервоване для жінок з кардіоренальними супутніми захворюваннями і, отже, не рекомендується здоровим жінкам з гіпертензивними розладами під час пологів. Метилдопу слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку післяпологової депресії.

4.8. Післяпологова гіпертензія та годування груддю

Антигіпертензивні препарати, які приймає мати-годувальниця, виділяються в грудне молоко, переважно в дуже низьких концентраціях. Належне інформування про препарати, що призначаються жінкам, які годують груддю, є важливим.

Ніфедипін і верапаміл вважаються сумісними з грудним вигодовуванням. Хоча діуретики не проти показані, вони можуть бути пов'язані зі зменшенням вироблення молока. Аналогічно альфа-метилдопа сумісна з грудним вигодовуванням, хоча вона не є препаратом першого вибору під час пологів, оскільки збільшує ризик післяпологової депресії. ІАПФ сумісні з грудним вигодовуванням і можуть застосовуватися в жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності і супутніми ССЗ або ХХН. На сьогодні іАПФ не рекомендуються жінкам, які годують груддю, через обмеженість доказів безпеки.

4.9. Ризик рецидиву гіпертензивних розладів під час наступної вагітності

Післяпологова гіпертензія є поширеним явищем. АТ зазвичай підвищується після пологів протягом перших 5 днів. Підвищений артеріальний

тиск у жінок під час вагітності може нормалізуватися після пологів, але потім знову підвищується на першому післяпологовому тижні. Жінки, у яких під час першої вагітності виникла артеріальна гіпертензія, мають підвищений ризик розвитку гіпертензії та гіпертензивних розладів під час наступної вагітності. Чим раніше виникла гіпертензія під час першої вагітності, тим вищий ризик її рецидиву під час наступної вагітності.

4.10. Довгострокові серцево-судинні наслідки гіпертензивних розладів під час вагітності

Кілька реєстрів продемонстрували, що вагітні жінки з артеріальною гіпертензією та гіпертензивними розладами мають підвищений ризик майбутніх СС подій. Порівняно з жінками з нормотензивною вагітністю у вагітних з гіпертензією ризик багаторазово зростає, і це зростання також включає ризик розвитку в майбутньому стійкої артеріальної гіпертензії. Метааналіз когортних досліджень показав, що прееклампсія з більш тяжкими ознаками асоціюється з більшим ступенем майбутнього захворювання порівняно з прееклампсією з менш тяжкими ознаками. Дослідження генетичної асоціації на рівні всього геному з використанням менделівської рандомізації надало генетичні докази, що підтверджують зв'язок між гіпертензивними розладами під час вагітності та підвищеним ризиком ССЗ та інсульту, який лише частково опосередкований кардіометаболічними факторами. Це дослідження підтримує виділення гіпертензивних розладів під час вагітності як фактора ризику ССЗ. Жінкам, які перенесли під час вагітності гіпертензивні розлади, показані модифікації способу життя для зниження ризику ускладнень при наступних вагітностях, а також для зниження ризику ССЗ у цілому. Рекомендується щорічне відвідування лікаря первинної ланки, більш часте вимірювання АТ та оцінка ризику ССЗ.

Для поліпшення результату вагітності у хворих з гіпертонічною хворобою необхідне:

- раннє виявлення захворювання;
- визначення тяжкості хвороби;
- правильне й своєчасне вирішення питання про можливість виношування вагітності;
- ретельне, починаючи з ранніх термінів вагітності, спостереження за пацієнткою;
- адекватне проведення лікувально-профілактичних заходів під час вагітності.

5. Артеріальна гіпертензія в жінок у клімактеричному періоді

Останніми роками предметом особливої уваги клініцистів стала артеріальна гіпертензія, що розвивається в жінок у клімактеричному періоді. У цей період у понад 50 % жінок відзначається підвищення АТ. Частота АГ у жінок стрімко зростає з віком: у жінок 55–64 років вона становить 46,5–53 %, а в групі старших за 65 років — 68 %. Високий артері-

альний тиск є чинником ризику багатьох патологічних станів і захворювань серцево-судинної системи, таких як атеросклероз, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, цереброваскулярні захворювання і ниркова недостатність. Чим вище АТ, тим більше ризик мозкового інсульту та ІХС. Особи з високим АТ мають у 3–4 рази вищий ризик виникнення ІХС і в 7 разів вищий ризик ІМ порівняно з особами з нормальним АТ.

Доведено, що своєчасна корекція навіть трохи підвищеного АТ дозволяє знизити захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу. Профілактика й лікування АГ зменшує смертність від інсульту на 60 % і від ішемічної хвороби серця — на 50 %.

Настання менопаузи в досить великої кількості жінок супроводжується виникненням різноманітних вазомоторних, нервово-психічних і ендокринно-обмінних порушень, що погіршують якість життя. Практично кожна жінка проводить третину свого життя в стані менопаузи і дефіциту статевих гормонів. Слід врахувати, що природна менопауза настає зазвичай у віці 45–55 років (у середньому в 48,2 року), тобто в період найбільшої соціальної активності жінки, яка накопичила певний життєвий і творчий досвід.

Істотне значення в становленні АГ у жінок мають як власне менопауза, так і надлишкове споживання солі, ожиріння, гіперхолестеринемія, відсутність фізичної активності, а також психосоціальні чинники. Поряд із загальними факторами ризику в жінок є унікальний фактор ризику серцево-судинних захворювань — розвиток дефіциту естрогенів у постменопаузі.

Особливою формою симптоматичної АГ у жінок є АГ, пов'язана з прийомом контрацептивів: у цілому в жінок, які приймають контрацептиви, АГ реєструється у 2–3 рази частіше. Встановлено, що прийом оральних контрацептивів навіть з низьким вмістом естрогенів пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку гіпертензії, інсульту та інфаркту міокарда.

У зв'язку зі зростанням уваги до гіпертензії як до окремого фактора ризику захворювань ССС постає питання про лікування жінок, які страждають від АГ у менопаузальному періоді.

З огляду на шкали оцінки серцево-судинного ризику та часте поєднання різних ФР у жінок у період менопаузи навіть незначне підвищення АТ збільшує ризик і потребує негайних заходів щодо його зниження.

При проведенні терапії таким пацієнткам з АГ слід дотримуватися стандартних рекомендацій щодо контролю й лікування цього захворювання. Необхідно досягати цільового рівня САТ < 140 мм рт.ст.; а ось зниження ДАТ < 70 мм рт.ст. і особливо < 60 мм рт.ст. супроводжується поганим прогнозом.

У будь-якому віці лікування АГ слід починати зі зміни способу життя. Деякого зниження АТ можна досягнути в пацієнтів з високим нормальним АТ шляхом впливу на стиль життя (зниження надмірної маси тіла, обмеження споживання кухонної солі й спиртних напоїв, збільшення фізичної активності, відмова від шкідливих звичок), але найчастіше цих заходів буває недостатньо для досягнення оптимального або навіть нормального рівня АТ. Через консерватизм мислення, притаманний людям похилого віку, рекомендації щодо зміни способу життя навряд чи дадуть який-небудь істотний ефект.

Проте слід мати на увазі, що обмеження споживання кухонної солі є досить ефективним способом знизити артеріальний тиск, тому що АГ у літніх осіб відзначається чутливістю до солі. Крім того, обмеження споживання кухонної солі посилює антигіпертензивну дію багатьох антигіпертензивних препаратів, особливо бета-адреноблокаторів, іАПФ і блокаторів АТ1-ангіотензинових рецепторів. Це пов'язано з тим, що дефіцит натрію викликає активацію РАС, а при високій активності РАС бета-адреноблокатори, іАПФ і блокатори АТ1-ангіотензинових рецепторів, як відомо, більш ефективні, ніж при низькій активності РАС, наприклад при підвищеному споживанні кухонної солі з їжею.

У зв'язку з тим, що більшість літніх пацієнок належать до групи високого і дуже високого ризику, це підтверджує необхідність початку медикаментозної терапії.

Мета лікування АГ — не тільки зниження АТ, але й запобігання захворюваності та смертності, що пов'язані з впливом високого АТ на органи-мішені. У великих багатоцентрових подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях відзначено зниження інсультів на 40 %, серцево-судинних ускладнень — на 30 %, ускладнень ІХС — на 15 %. Відзначено також зниження загальної серцево-судинної та коронарної смертності.

Вибираючи антигіпертензивний препарат для довготривалої терапії, слід враховувати не лише його ефективність, але і наявність іншої супутньої патології, при якій використання тих або інших класів антигіпертензивних препаратів буде мати переваги або, навпаки, їх застосовувати небажано. По змозі рекомендується віддавати перевагу таким антигіпертензивним препаратам, які не викликають істотного погіршення якості життя і які можна приймати 1 раз або в крайньому випадку 2 рази на день. Важливе значення має також доступність антигіпертензивного препарату (в першу чергу за вартістю) для цього хворого.

Критерії вибору терапії в жінок у період менопаузи, що не залежать від статі:

— рівень АТ, наявність додаткових розладів метаболізму (особливо холестеринового обміну, ожиріння; можливо — інсулінорезистентності);

— гемодинамічна характеристика гіпертензії;

— супутні стани — цукровий діабет, ниркова недостатність, гіпертрофія міокарда та ін.

Але в жінок є ще критерії вибору терапії, які залежать від статі:

— наявність постменопаузального остеопорозу (у цій ситуації перевага надається тiazидним діуретикам);

— взаємодія антигіпертензивних засобів із препаратами одночасно призначеної МГТ або з іншими препаратами для лікування постменопаузальних порушень.

Відповідно до європейських рекомендацій основою стратегії медикаментозного лікування є призначення антигіпертензивних препаратів, що складається з трьох етапів. Перший крок — це початкова терапія подвійною комбінацією БРА або іАПФ + БКК або діуретик. Монотерапія можлива у хворих групи низького ризику і при АГ 1-го ст. або в осіб похилого віку (> 80 років) і «крихких» пацієнтів. За відсутності ефективності подвійної комбінації другий крок передбачає застосування потрійної комбінації БРА або іАПФ + БКК + діуретик. Нарешті, на третьому етапі за наявності резистентної АГ потрібно призначити потрійну терапію в одній таблетці з додаванням четвертого препарату — спіронолактону (25–50 мг) або інших засобів (будь-якого іншого діуретика, α - або β -адреноблокатора). При цьому слід розглянути доцільність направлення пацієнта до спеціалізованого центру для продовження обстеження. Застосування бета-блокаторів можливе на будь-якому етапі за наявності показань, як-от ІХС, хронічна СН, стан після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь, а також у вагітних або жінок, які планують вагітність (старі бета-блокатори).

Дуже цінними для раціонального лікування є фіксовані комбіновані препарати, для створення яких застосовують удосконалені лікарські форми. До переваг застосування фіксованих комбінованих антигіпертензивних препаратів можна віднести такі: простота і зручність прийому для пацієнта; полегшення титрування доз; простота прописування препарату; підвищення прихильності пацієнтів; зменшення частоти небажаних явищ за рахунок зниження доз компонентів; зниження ризику використання нераціональних комбінацій; впевненість в оптимальному і безпечному дозовому режимі; зменшення ціни.

До характерних особливостей розвитку клімактеричної АГ належать активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та симпатикотонія, що призводять до вазоконстрикції і затримки рідини, а також супутні порушення вуглеводного й ліпідного обміну. У зв'язку з цим найбільш виправданим вважають використання в даній ситуації препаратів, що забезпечують натрійуретичний і вазодилатуючий ефект. Таким характеристикам повною мірою відповідають блокатори рецепторів ангіотензину або

інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, тривале лікування якими має виражену антигіпертензивну дію, не спричиняючи метаболічних розладів і майже не викликаючи побічних реакцій у жінок у постменопаузі.

Крім того, відомо, що стінки великих артерій стають товщими і жорсткішими при гіпертензії. Разом з гіпертрофією гладком'язових клітин судин збільшується екстрацелюлярний матрикс, що включає переважно еластин і колаген. Тривала блокада РААС під впливом сартанів або інгібіторів АПФ є більш ефективною в регресі подібних змін артерій або запобіганні їм, ніж інші ліки, незалежно від їх антигіпертензивної активності.

Остеопороз — це серйозна проблема людей похилого віку, а також жінок у період постменопаузи. З метою профілактики ускладнень при лікуванні артеріальної гіпертензії в пацієнток з остеопорозом (або ризиком розвитку остеопорозу) слід використовувати препарати, що мають остеопротективний ефект. Тривале (понад 1 рік) застосування тiazидних діуретиків (хлорталідон, гідро-

хлортiazид) знижує виведення кальцію із сечею і поєднується з більш високою (на 11–49,2 %) мінеральною щільністю кістки і зниженням ризику переломів кісток на 20–60 %. Тому через виражені переваги діуретиків у запобіганні серцево-судинним подіям, більш низьку вартість порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів, а також низький ризик розвитку переломів шийки стегна вони є засобами першого вибору в літніх жінок з АГ високого ризику.

Крім того, нещодавнє багатонаціональне масштабне дослідження ефективності й безпеки класів антигіпертензивних препаратів першої лінії, що включало майже 5 млн пацієнтів, показало, що тiazидні діуретики практично «виграли» в іАПФ, БРА, дигідропіридинових БКК у плані запобігання розвитку ІМ, СН та інсульту. Отже, тiazидоподібні діуретики є найбільш дієвим класом препаратів для лікування АГ щодо запобігання виникненню основних серцево-судинних ускладнень. Тому саме вони є компонентом для комбінування з препаратами першого ряду.

Рекомендації та твердження	Клас	Рівень
У жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності початок медикаментозної терапії чи її інтенсифікація рекомендовані, коли САТ \geq 140 мм рт.ст. і/або ДАТ \geq 90 мм рт.ст.	I	C
У жінок з попередньо існуючою гіпертензією (з накладеною прееклампсією або без неї) АТ слід знизити до цільового рівня — нижче за 140/90 мм рт.ст.	I	A
У жінок з гестаційною гіпертензією (з прееклампсією або без неї) АТ слід знизити до цільового рівня — нижче за 140/90 мм рт.ст.	I	C
У жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності слід уникати занадто вираженого зниження артеріального тиску. На стадії лікування не рекомендовано ДАТ \leq 80 мм рт.ст.	III	C
Лабеталол і альфа-метилдопа є препаратами першого вибору для зниження АТ при гіпертонічних розладах під час вагітності, якщо немає протипоказань	I	B
Ніфедипін пролонгованої дії рекомендовано як альтернативний препарат для зниження АТ під час вагітності	I	B
Підвищення титрування монотерапії може передувати будь-якому комбінованому медикаментозному лікуванню	II	C
Комбінація лікування між лабеталолом, ніфедипіном пролонгованої дії і альфа-метилдопою може бути обґрунтованою для досягнення бажаного цільового показника АТ після невдачі титрування монотерапії	II	C
ІАПФ, БРА або прямі інгібітори реніну не рекомендовані під час вагітності	III	C
Ацетилсаліцилову кислоту (100–150 мг перед сном, тижні 11–35) слід призначати вагітним жінкам з високим або помірним ризиком прееклампсії	I	A
Тяжка гіпертензія (\geq 160/110 мм рт.ст.) у вагітної жінки вимагає швидкої госпіталізації	I	C
При прееклампсії з важкими особливостями сульфат магнію слід призначати негайно	I	C
Домашній моніторинг артеріального тиску може бути розумною альтернативою звичайному офісному вимірюванню АТ для виявлення нових випадків гіпертензії в жінок з ризиком прееклампсії без попередньо існуючої гіпертензії	II	B
Домашній моніторинг артеріального тиску може бути розумною альтернативою звичайному офісному вимірюванню АТ для досягнення контролю АТ у жінок з гестаційною гіпертензією або прееклампсією	II	B

Щодо застосування бета-блокаторів, то в дослідженні ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial) було продемонстровано, що в жінок спостерігається менш виражений ефект бета-блокаторів на відміну від чоловіків.

При появі АГ на фоні гормональної контрацепції рекомендовано відміну естрогенів і перехід на інші методи контрацепції. Жінки з добре контрольованою АГ можуть приймати контрацептиви, однак моніторинг АТ повинен бути дуже ретельним. У жінок, які приймають контрацептиви, антигіпертензивними препаратами вибору є діуретики (оскільки в такій ситуації підвищення АТ супроводжується затримкою рідини).

Список літератури

1. Cifková R., Johnson M.R., Kahan T. et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur. Heart J. — Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2020. pvz082 (<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz082>).
2. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357.
3. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2023 Jun 21.
4. 2023 (ISSHP), International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Abstracts of reports. *Pregnancy. Hypertension*. 2023 (September):33:1-52. ■

**Діти з високим артеріальним тиском
мають довгостроковий ризик
серцево-судинних захворювань**

Ключові висновки:

— артеріальна гіпертензія у дітей часто не розпізнається;

— діти із високим артеріальним тиском у дорослому віці частіше страждають від серцево-судинних захворювань.

Згідно із дослідженням, представленим на Мітингу педіатричних академічних товариств, діти із високим артеріальним тиском у дорослому житті більш схильні до ризику інсульту, серцевого нападу або інших серйозних серцевих подій. Від високого артеріального тиску страждає 6 % дітей, і часто він не розпізнається, за словами Кела Робінсона, доктора медичних наук, педіатричного нефролога із госпітала для хворих дітей у Торонто, та його колег.

Д-р Робінсон сказав, що метою дослідження було краще зрозуміти довгострокові ризики, із якими зіткнуться діти із високим артеріальним тиском. «Попередні дослідження показали, що високий артеріальний тиск у дитинстві переходить у доросле життя та пов'язаний зі змінами в серці й кровоносних судинах, що може призвести до серцево-судинних захворювань. Якщо ми виявимо, що високий артеріальний тиск пов'язаний із більшим ризиком серцевих захворювань у майбутньому, це може виправдати поліпшення педіатричного скринінгу артеріального тиску, діагностики та лікування», — відзначив він.

Використовуючи базу даних охорони здоров'я провінції, Робінсон і його колеги ідентифікували 25 605 дітей віком від 3 до 18 років, які проживають у провінції Онтаріо, у яких був діагностований високий артеріальний тиск між 1996 і 2021 роками, і порівняли їх із даними 128 025 дітей, які не мали гіпертензії. Вони спостерігали за пацієнтами із моменту виявлення у них високого артеріального тиску до смерті, переїзду із провінції або до завершення спостереження в березні 2022 року.

«Нашим головним результатом були серйозні несприятливі серцеві події, які були комбінацією серцево-судинної смерті, інсульту, госпіталізації через серцевий напад або стенокардію чи коронарну процедуру, — сказав д-р Робінсон. — Під час медіанного спостереження протягом 13 років ми виявили, що діти із високим артеріальним тиском мали вдвічі вищий ризик серйозних серцевих подій, ніж діти без високого артеріального тиску».

Зокрема, частота серйозних несприятливих серцевих подій становила 5,4 на 1000 людино-років серед дітей із високим артеріальним тиском проти 1,5

на 1000 людино-років у контрольній групі, зі скоригованим рівнем (СР) ЧСС 2,1 (95% ДІ 1,9–2,2). Діти із гіпертензією також мали приблизно удвічі або навіть більше вищий ризик смертності від усіх причин (СР = 1,9; 95% ДІ 1,7–2,0), застійної серцевої недостатності (СР = 2,6; 95% ДІ 2,4–2,9) і серцево-судинних захворювань (СР = 2,6; 95% ДІ 2,3–2,8) порівняно із контрольною групою.

«Це одне з перших досліджень, яке продемонструвало, що діти із високим артеріальним тиском мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань», — сказав д-р Робінсон. Також він зазначив, що покращений скринінг може поліпшити розпізнавання високого артеріального тиску у дітей і створити можливості для кращого лікування, та рекомендував лікувати дітей зі стійким високим артеріальним тиском або направляти їх до відповідного спеціаліста.

«Оскільки середній вік наприкінці нашого дослідження становив 27 років, для оцінки ризику серцево-судинних захворювань у середньому віці необхідні додаткові довгострокові дослідження, — резюмував Кел Робінсон. — Майбутні дослідження також мають оцінити вплив різних стратегій профілактики серцево-судинних захворювань, включно зі змінами в харчуванні, модифікацією способу життя та ліками від артеріального тиску».

Посилання: Robinson CH, et al. Long-term cardiovascular outcomes in children and adolescents with hypertension: A population-based, propensity-matched cohort study. Presented at: Pediatric Academic Societies Meeting; May 2-6, 2024; Toronto.

**Злоякісна гіпертензія: системне
серцево-судинне захворювання**

Основні моменти:

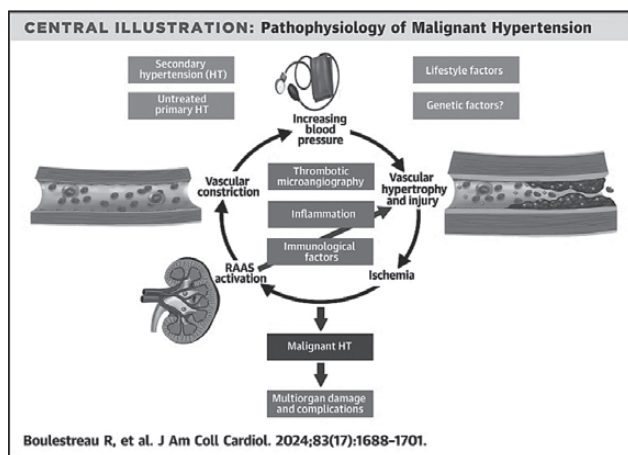
— нещодавно відбулося оновлення даних щодо захворюваності на злоякісну артеріальну гіпертензію (ЗАГ), хоча вона залишається недостатньо діагностованою;

— ЗАГ провокує порочне коло серцево-судинних, церебральних і ниркових ускладнень;

— стратегії зниження артеріального тиску (АТ) повинні бути адаптовані з урахуванням супутніх захворювань;

— доступні дуже обмежені дані про результати, що ґрунтуються на доказах, щоб керувати лікуванням пацієнтів із ЗАГ.

Злоякісна артеріальна гіпертензія — це невідкладний стан при гіпертонічній хворобі із надмірним підвищенням артеріального тиску та прискореним прогресуванням захворювання. ЗАГ



характеризується гострим мікросудинним пошкодженням і порушенням авторегуляції, що вражає сітківку, мозок, серце, нирки та судинне дерево. АТ необхідно знизити протягом кількох годин, щоб зменшити ризик для пацієнта. Як абсолютні рівні АТ, так і швидкість підвищення АТ визначають ризик пошкодження органів-мішеней. Недотримання антигіпертензивного режиму залишається найпоширенішою причиною ЗАГ, хоча антиангіогенна та імуносупресивна терапія також може спровокувати невідкладні гіпертензивні стани. Для ініціації зниження АТ, залежно від клінічної картини, може бути використана парентеральна або пероральна терапія. Результати, засновані на доказах, є неоднозначними або відсутні у випадку ЗАГ. При ефективному сучасному лікуванні прогноз ЗАГ поліпшився; однак у пацієнтів залишається високий ризик несприятливих серцево-судинних та ниркових наслідків. У цьому огляді було узагальнено сучасні точки зору на епідеміологію, патогенез і лікування ЗАГ; висвітлені прогалини в дослідженнях і запропоновано стратегії для поліпшення результатів.

Посилання: Boulestreau R., Śpiewak M., Januszewicz A., Kreutz R., et al. Malignant Hypertension: A Systemic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology. 2024;83(17):1688-1701.

Смертність від деменції, пов'язана зі споживанням оливкової олії

Ключові висновки:

- за даними великого лонгітудинального дослідження було показано, що більше споживання оливкової олії пов'язане з меншим ризиком смерті, асоційованої із деменцією;
- зв'язок залишався значущим після коригування параметрів загальної якості дієти;
- асоціація була достовірною для жінок, але не для чоловіків.

Проспективне дослідження за участю 90 000 медичних працівників показало, що більше споживан-

ня оливкової олії було пов'язане із меншим ризиком смертності, асоційованої з деменцією. Щоденне вживання щонайменше 7 г оливкової олії — приблизно половини столової ложки — було пов'язане зі скоригованим зниженням ризику смерті, пов'язаної із деменцією, на 28 % (сукупний коефіцієнт ризику [HR] 0,72, 95% ДІ 0,64–0,81) порівняно із тими, хто ніколи не споживав або рідко споживав оливкову олію (P для тренду < 0,001) протягом 28 років спостереження, повідомила Енн-Джулі Тессье, доктор філософії із Гарвардського університету та Chan School of Public Health в Бостоні, та співавтори. Дані дослідження були оприлюднені у журналі JAMA.

Автори відзначили, що заміна 5 г (приблизно 1 чайної ложки) маргарину та майонезу еквівалентною кількістю оливкової олії щодня була пов'язана зі зниженням ризику смертності від деменції на 8–14 %. Заміни іншими оліями або вершковим маслом не були істотними.

Початок більшості типів деменції поступовий, а прогресування повільне, що ускладнює вивчення смертності, пов'язаної із деменцією, зазначила д-р Тессье. «Наскільки нам відомо, це перше дослідження, яке вивчало дієту, зокрема вплив оливкової олії, щодо смерті від деменції. Як правило, люди, які використовують оливкову олію для приготування їжі або як заправку, мають загалом кращу якість раціону, але, що цікаво, ми виявили, що зв'язок існує незалежно від цього фактора, — додала вона. — Поточні рекомендації щодо корекції дієти відносно споживання жирів в основному базуються на доказах, пов'язаних зі здоров'ям серцево-судинної системи. Наше дослідження сприяє підтримці поточних дієтичних настанов, які рекомендують обирати олії, як-от оливкова олія, але поширює ці рекомендації на здоров'я мозку». Низка спостережних досліджень виявили взаємозв'язок між здоров'ям мозку та рослинними дієтами, як-от середземноморська або MIND-дієта, що включає оливкову олію, хоча деякі дослідження припускають, що дієта та деменція не пов'язані. «Як частина середземноморської дієти, оливкова олія може надавати протизапальну та нейропротекторну дію завдяки високому вмісту мононенасичених жирних кислот та інших сполук із антиоксидантними властивостями, як, наприклад, вітамін Е та поліфеноли», — зазначили Тессье та її колеги.

Дослідники спостерігали за 60 582 жінками із дослідження здоров'я медсестер і за 31 801 чоловіком із подальшого дослідження медичних працівників з 1990 по 2018 рік. Попередні дослідження цих когорт показали, що більш високе споживання оливкової олії було пов'язане зі зниженням серцево-судинних захворювань і смертності від нейродегенеративних захворювань.

Середній початковий вік становив близько 54 років, учасники на початку дослідження не мали серцево-судинних захворювань і раку. Смерть від деменції була встановлена на основі записів про

смерть. Кожні 4 роки учасники повідомляли в анкетах про частоту споживання оливкової олії при прийомі їжі. Для оцінки загальної якості дієти використовували оцінки за індексом альтернативного здорового харчування та шкалою альтернативної середземноморської дієти. Середнє споживання оливкової олії становило 1,3 г/день на початку дослідження та з часом збільшувалося. Протягом 28 років спостереження відбулася 4751 смерть, пов'язана із деменцією.

Зв'язок між смертю, асоційованою із деменцією, та споживанням оливкової олії був достовірним для жінок (скоригований HR 0,67 (95% ДІ 0,59–0,77)), але не для чоловіків (HR 0,87, 95% ДІ 0,69–1,09). Спільні аналізи показали, що пацієнти із високим споживанням оливкової олії мали низький ризик смертності, асоційованої із деменцією, незалежно від інших показників якості дієти.

У підгрупі із приблизно 27 000 учасників, які були генотиповані, загальні результати були подібними після коригування на наявність алеля APOE4 (скоригований HR при порівнянні високого та низького споживання оливкової олії 0,66, 95% ДІ 0,54–0,81, P для тренду < 0,001).

Споживання оливкової олії може знизити смертність від деменції шляхом поліпшення здоров'я судин, припустили Тессье та її колеги, хоча в цьому дослідженні серцево-судинні захворювання, гіперхолестеринемія, гіпертензія та діабет не були значущими посередниками зв'язку між оливковою олією та рівнем смерті, пов'язаної із деменцією.

Дослідники визнали, що дослідження мало кілька обмежень, зокрема можливість зворотного причинно-наслідкового зв'язку. Хоча результати залишалися незмінними після врахування соціально-економічного статусу та важливих коваріат, можливо, спостерігалися залишкові змішування. Популяція дослідження була переважно білою, і результати можуть не стосуватися інших рас. Крім того, під час дослідження деякі маргарини та майонези містили значну кількість частково гідрогенованих олій, про що FDA попереджало в 2013 році та згодом їх заборонило.

Посилання: Tessier A, Cortese M, Yuan C, et al. Consumption of Olive Oil and Diet Quality and Risk of Dementia-Related Death. JAMA Netw Open. 2024;7(5):e2410021. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10021.

Прагматичне дослідження частоти госпіталізацій при хронічній хворобі нирок

Обґрунтування. Незважаючи на наявність ефективних методів лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок, цукровим діабетом 2-го типу та гіпертензією (тріада ниркової дисфункції), результати широкомасштабних досліджень, які б вивчали застосування терапії, орієнтованої на зниження

ризик смерті та ускладнень у цієї групи населення, практично немає.

Методи. У це відкрите кластерне рандомізоване дослідження було включено 11 182 пацієнти з тріадою ниркової дисфункції, які проходили лікування в 141 клініці первинної медичної допомоги. Втручання проводилися із використанням персоналізованого алгоритму (на основі електронної історії хвороби пацієнта, EIX) і фасилітаторів, які допомагали постачальникам у проведенні втручань на основі рекомендацій, або пацієнти отримували звичайну допомогу. Основним кінцевим результатом була госпіталізація із будь-якої причини через 1 рік. Вторинні результати включали відвідування відділення невідкладної допомоги, повторну госпіталізацію, серцево-судинні події, діаліз і смерть.

Результати. Було вивчено дані 71 практики (5690 пацієнтів) для групи втручання та 70 практик (5492 пацієнти) для групи звичайного лікування. Частота госпіталізації через 1 рік становила 20,7 % (95% довірчий інтервал [ДІ] 19,7–21,8) у групі втручання та 21,1 % (95% ДІ 20,1–22,2) у групі звичайного лікування (різниця між групами 0,4 %; P = 0,58). Ризики відвідування відділення невідкладної допомоги, повторної госпіталізації, серцево-судинних подій, діалізу або смерті із усіх причин були подібними в обох групах. Ризик побічних ефектів також був подібним у досліджуваних групах, за винятком гострого ураження нирок, яке спостерігалось у більшій кількості пацієнтів у групі втручання (12,7 проти 11,3 %).

Висновки. У цьому прагматичному дослідженні за участю пацієнтів із тріадою хронічних захворювань нирок, діабету 2-го типу та гіпертензії використання алгоритму на основі EIX та практичних фасилітаторів, впроваджених у клініках первинної медичної допомоги, не призвело до скорочення частоти госпіталізацій через 1 рік.

Посилання: Vazquez Miguel A, Oliver G, Amarasingham R, et al. for the ICD-Pieces Study. Pragmatic Trial of Hospitalization Rate in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2024;390:1196-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa2311708.

Ертугліфлозин для функціональної мітральної регургітації, пов'язаної із серцевою недостатністю

Обґрунтування. Рівень захворюваності та смертності пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) та функціональною мітральною регургітацією (МР) залишається значним, незважаючи на рекомендовану медикаментозну терапію СН. Ми оцінили ефективність ертугліфлозину для зменшення функціональної МР, пов'язаної із СН, з легким або помірним зниженням фракції викиду.

Методи. Дослідження EFFORT (Ертугліфлозин для функціональної мітральної регургітації) було багатоцентровим подвійним сліпим рандомізова-

ним дослідженням для вивчення гіпотези про те, що інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 ертугліфозин є ефективним для поліпшення МР у пацієнтів із СН із функціональним класом II або III за шкалою Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Фракція викиду становила від 35 до 50 %, а ефективна площа отвору регургітації за хронічної функціональної МР — $> 0,1 \text{ см}^2$ за даними початкової ехокардіографії. 128 пацієнтів були рандомізовані на тих, які отримували ертугліфозин або плацебо на додаток до стандартної медикаментозної терапії серцевої недостатності. Первинною кінцевою точкою була зміна ефективної площі отвору регургітації за функціональної МР при 12-місячному спостереженні. Вторинні кінцеві точки включали зміни об'єму регургітації, індексів об'єму лівого шлуночка (ЛШ), індекса об'єму лівого передсердя, глобального поздовжнього розтягування ЛШ та вмісту NT-proBNP (N-кінцевий про-B-тип натрійуретичного пептиду).

Результати. Групи лікування були загалом добре збалансованими щодо початкових характеристик: середній вік 66 ± 11 років; 61 % чоловіків; 13 % — цукровий діабет; 51 % — фібриляція передсердь; 43 % — застосування інгібітора рецепторів ангіотензину-неприлізину; фракція викиду 42 ± 8 %; ефективна площа регургітаційного отвору $0,20 \pm 0,12 \text{ см}^2$. Зменшення ефективної площі регургітаційного отвору було значнішим у групі ерту-

гліфозину, ніж у групі плацебо ($-0,05 \pm 0,06$ проти $0,03 \pm 0,12 \text{ см}^2$; $P < 0,001$). Порівняно із плацебо ертугліфозин суттєво зменшив об'єм регургітації на 11,2 мл (95% ДІ від $-16,1$ до $-6,3$; $P = 0,009$), індекс об'єму лівого передсердя на $6,0 \text{ мл/м}^2$ (95% ДІ від $-12,16$ до $0,15$; $P = 0,005$), а також глобальну поздовжню деформацію ЛШ на 1,44 % (95% ДІ від $-2,42$ до $-0,46$ %; $P = 0,004$). Не було суттєвих відмінностей між групами щодо змін показників об'єму ЛШ, фракції викиду або рівнів NT-proBNP. Серйозні побічні явища виникли в одного пацієнта (1,6 %) у групі ертугліфозину та 6 (9,2 %) — у групі плацебо ($P = 0,12$).

Висновки. Серед пацієнтів із функціональною МР, пов'язаною із СН, ертугліфозин значно поліпшив глобальну поздовжню деформацію ЛШ та моделювання лівого передсердя, а також зменшив функціональну МР. Таким чином, застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу можливо розглянути для пацієнтів із функціональною МР.

Посилання: Duk-Hyun Kang, Sung-Ji Park, Sung-Hee Shin, et al. Ertugliflozin for Functional Mitral Regurgitation Associated With Heart Failure: EFFORT Trial. *Circulation*. 2024;149:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069144.

Підготував проф.
Ю.М. Сіренко ■

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSIMED.UA
(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я