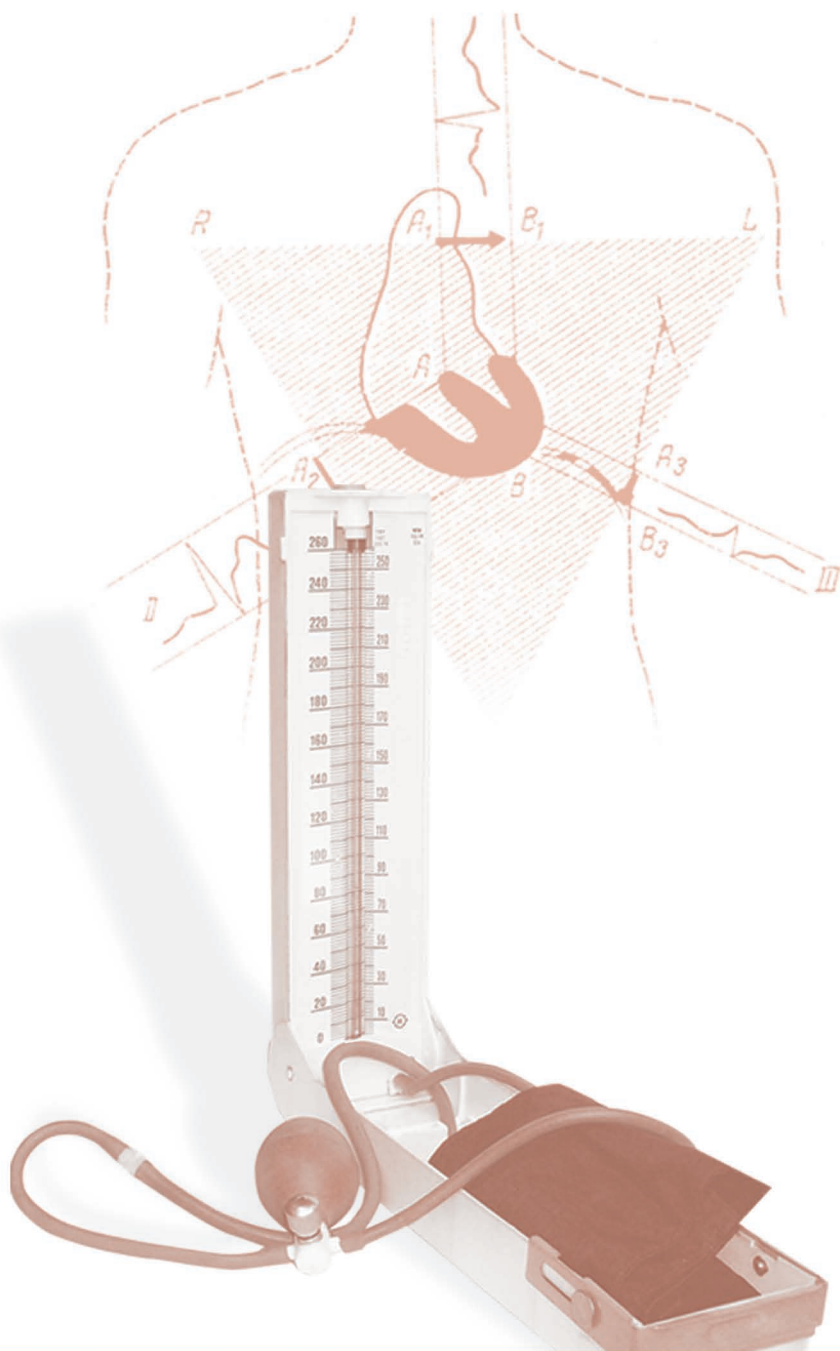


АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ

та серцево-судинні захворювання

Том 17, № 3, 2024



Леркамен® АПФ

лерканідипін + еналаприл

Для лікування есенціальної гіпертензії^{1*}



Anderson E. et al. Clin Exp Hypertens. 2015;37(5):404-410. (лерканідипін-еналаприл)

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

Figu F. et al. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb;27(1):43-9. (лерканідипін-еналаприл)

UK Lat 01 2023 V. Adver. Оновлено 05.05.2023



Комбінація двох антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії може забезпечити більший захист від розвитку основних серцево-судинних подій та ураження органів-мішеней²⁻⁴

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

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

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

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

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

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



За ліцензією Recordati

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.17.3.2024.365>

Шановні читачі!



Перед вами новий номер журналу «Артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання». Журнал продовжує свою трансформацію: найближчий крок — стати офіційним журналом ДАК, щоб друкувати останні вітчизняні наукові дослідження та надати молодим науковцям можливість і простір для поширення результатів їх роботи. Потім — більше: міжнародне визнання. Наскільки ця трансформація буде успішною, вирішувати вам після її закінчення.

З огляду на те, що основною нашою аудиторією є медичні працівники, дослідники та політики, які цікавляться здоров'ям серцево-судинної системи та лікуванням гіпертензії, наша мета — подолання складнощів у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії із акцентом на інновації та оригінальні ідеї. Редакція має своїм завданням надати вичерпний огляд останніх досліджень, настанов, впровадження нових технологій у клінічну практику та інновацій в лікуванні артеріальної гіпертензії, а журнал послужить платформою для експертів, щоб обговорити нові тенденції, виклики та можливості.

У кінці серпня — на початку вересня в Лондоні відбувся черговий щорічний Європейський конгрес кардіологів. На ньому нарешті були представлені нові рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо лікування підвищеного артеріального тиску та артеріальної гіпертензії. Ваш покірний слуга був у числі експертів, які брали участь у рецензуванні

та редагуванні цього документа. Власне, вже назва рекомендацій має певну незвичність, а самі рекомендації для більшості фахівців стали певною мірою сенсацією за інноваційним підходом як до визначення самих термінів «підвищений артеріальний тиск» та «гіпертензія», так і до оцінки ризику, порогу для початку лікування, цільового рівня артеріального тиску, фармакологічних та апаратних методів лікування. Я хочу анонсувати, що ми вже практично завершили переклад цих рекомендацій, і обіцяю, що ми надрукуємо їх повний текст у наступному номері нашого журналу.

Зміст поточного номера ви зможете знайти на наступній сторінці, і я не буду відволікати на це вашу увагу. Яке завжди, ми обираємо відповідної якості наукові статті, огляди, переклади важливих настанов або позиційних статей провідних міжнародних установ, дайджест найбільш цікавих наукових публікацій за тематикою журналу.

Як завжди, ми чекаємо на ваші конструктивні коментарі, статті, огляди, клінічні випадки та інші дописи.

Редакційна колегія бажає вам професійного росту, успіхів, здоров'я, тихих та спокійних ночей і, звісно, Перемоги!

Низький уклін ЗСУ за можливість робити нашу роботу!

**З найкращими побажаннями,
Юрій СІРЕНКО** ■



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

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

АРТЕРІАЛЬНА[®] ГІПЕРТЕНЗІЯ та серцево-судинні захворювання

Hypertension and Cardiovascular Diseases

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

Том 17, № 3, 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



АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

та серцево-судинні захворювання

**Hypertension
and Cardiovascular Diseases**

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 3, 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. 5,58
Тираж 20 000 прим. Зам. 2024-аг-91.

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, Україна)
Більченко О.В. (Харків, Україна)
Богмат Л.Ф. (Харків, Україна)
Візир В.А. (Запоріжжя, Україна)
Долженко М.М. (Київ, Україна)
Єна Л.М. (Київ, Україна)
Жарінов О.Й. (Київ, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Коваль С.М. (Харків, Україна)
Ковальова О.М. (Харків, Україна)
Маньковський Б.М. (Київ, Україна)
Міщенко Л.А. (Київ, Україна)
Радченко Г.Д. (Київ, Україна)
Середюк Н.М. (Івано-Франківськ,
Україна)
Смирнова І.П. (Київ, Україна)
Топчій І.І. (Харків, Україна)
Целуйко В.Й. (Харків, Україна)
Nilsson P. (Нільсон П.)
(Мальме, Швеція)
Toub Sh. (Туб Ш.)
(Онтаріо, Канада)
Viigimaa 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

КОНТРОЛЬ
НАД РІВНЕМ АТ
ПРОТЯГОМ

24 ГОДИН*

Комбісарт
Комбісарт Н



ЗНАЧНО ЗНИЖУЄ
РИЗИК РОЗВИТКУ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ
ПРОБЛЕМ



КИЇВСЬКИЙ
ВІТАМІННИЙ
ЗАВОД

* <https://www.webcardio.org/ciljovyj-rivenj-arterijalnogho-tysku-jak-jogho-dosjaghty.aspx>

Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарські засоби. Для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник - АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Адреса: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Ліцензія № АВ 598093 від 04.07.2014, Реєстраційні посвідчення МОЗ України:

КОМБІСАРТ - РП МОЗ України № UA/15340/01/01 та UA/15341/01/01 з 11.05.2021,
КОМБІСАРТ Н - РП МОЗ України № UA/15124/01/01 та UA/15125/01/01 з 11.05.2021.

ЗМІСТ

CONTENTS

СТОРІНКА РЕДАКТОРА

EDITOR'S PAGE

| | | | |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|---|
| Звернення головного редактора | 1 | Appeal of editor-in-chief | 1 |
|-------------------------------------|---|---------------------------------|---|

НА ДОПОМОГУ КЛІНІЦИСТУ

TO HELP CLINICIANS

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Купко Н.</i> Біорегуляційні підходи до комплексного ведення кардіологічного пацієнта із коморбідністю..... | 9 | <i>N. Kupko</i> Bioregulatory approaches to a comprehensive management of a cardiac patient with comorbidity | 9 |
| <i>Чистик Т.</i> Фіксовані комбінації препаратів — основа сучасної антигіпертензивної терапії | 13 | <i>T. Chistyuk</i> Fixed-dose combinations are the basis of modern antihypertensive therapy | 13 |
| <i>Рааув Д.</i> Статини: що неправильно сприймають лікарі та пацієнти | 15 | <i>D. Raauw</i> Statins: so misunderstood | 15 |

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CLINICAL RESEARCHES

| | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф.</i> Досвід застосування фіксованих комбінацій в одній таблетці як основа тривалої прихильності в лікуванні артеріальної гіпертензії | 17 | <i>Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Primak</i> Experience with the use of fixed combinations in one tablet as a basis for long-term adherence in the treatment of arterial hypertension..... | 17 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

ОГЛЯД

REVIEW

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Сіренко Ю.М., Торбас О.О.</i> Спіронолактон у сучасній кардіології: від багаторічного досвіду до новітніх доказів ефективності (огляд літератури) | 27 | <i>Yu.M. Sirenko, O.O. Torbas</i> Spironolactone in modern cardiology: from many years of experience to the latest evidence of effectiveness (literature review) | 27 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



КОР СУІС КОМПЗИТУМ Н/ АНГІО-ІН'ЄЛЬ

Лікарські засоби

Дія^{1,2}

- Гіпотензивна²
- Вазопротекторна¹
- Кардіотонічна²
- Кардіотрофічна²
- Ангіопротекторна²
- Кардіопротекторна¹

Показання

- У складі комплексної терапії:
 - ішемічної хвороби серця^{1,2}
 - артеріальної гіпертензії¹
 - постінфекційного міокардиту¹
- Нейроциркуляторна дистонія¹
- При серцевій недостатності, серцевій аритмії, гіпертонічній хворобі, кардіоміопатії, кардіодистрофії, ендокардиті, стенокардії²
- При хронічній ревматичній хворобі серця, гіпертрофії міокарда, емфіземі легенів, легеневому серці, порушенні легеневого кровообігу, облітеруючому ендартеріїті, гастрокардіальному синдромі²

1 – Ангіо-Ін'єль, 2 – Кор суїс композитум Н



Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

АНГІО-ІН'ЄЛЬ. Р.П. МОЗ України № UA/6658/01/01 від 01.08.2017 р. Склад. Діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Acidum formicicum D30 – 1,1 мг, Acidum formicicum D200 – 1,1 мг, Asclepias tuberosa D10 – 1,1 мг, Asclepias tuberosa D30 – 1,1 мг, Asclepias tuberosa D200 – 1,1 мг, Castoreum D10 – 1,1 мг, Castoreum D30 – 1,1 мг, Castoreum D200 – 1,1 мг, Crataegus D10 – 1,1 мг, Crataegus D30 – 1,1 мг, Crataegus D200 – 1,1 мг, Nitroglycerinum D10 – 2,2 мг, Nitroglycerinum D30 – 2,2 мг, Nitroglycerinum D200 – 2,2 мг, Plumbum jodatum D10 – 1,1 мг, Plumbum jodatum D30 – 1,1 мг, Plumbum jodatum D200 – 1,1 мг, Selenicereus grandiflorus D10 – 1,1 мг, Selenicereus grandiflorus D30 – 1,1 мг, Selenicereus grandiflorus D200 – 1,1 мг, Spigelia anthelmia D10 – 2,2 мг, Spigelia anthelmia D30 – 2,2 мг, Spigelia anthelmia D200 – 2,2 мг, Acidum formicicum D10 – 1,1 мг. Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: реакції гіперчутливості.

КОР СУІС КОМПЗИТУМ Н. Р.П. МОЗ України № UA/4277/01/01 від 23/03/2021 р. Склад. Діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum alpha-ketoglutaricum D8 – 22 мг, Acidum arsenicosum D8 – 22 мг, Acidum fumaricum D8 – 22 мг, Acidum L(+)-lacticum D6 – 22 мг, Acidum malicum D8 – 22 мг, Amica montana D4 – 22 мг, Carbo vegetabilis D18 – 22 мг, Cor suis D8 – 22 мг, Crataegus D6 – 22 мг, Hepar suis D8 – 22 мг, Kalium carbonicum D4 – 22 мг, Kalmia latifolia D4 – 22 мг, Natrium diethyloxalaceticum D8 – 22 мг, Nitroglycerinum D4 – 22 мг, Ouabainum D8 – 22 мг, Ranunculus bulbosus D6 – 22 мг, Selenicereus grandiflorus D3 – 22 мг, Spigelia anthelmia D10 – 22 мг, Strychnos ignatii D6 – 22 мг. Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: у поодиноких випадках можуть виникати тимчасові алергічні реакції.

Виробник «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина).

Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОПЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 12.03.2024 р.

НОВЕ У КАРДІОЛОГІЇ

ADVANCES IN CARDIOLOGY

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Очікується, що зменшення числа осіб, які використовують препарати первинної профілактики, призведе до збільшення кількості серцево-судинних захворювань: кількість кандидатів на призначення статинів зменшиться, якщо до поточної практики розрахунку ризиків застосувати PREVENT | 34 | A decrease in the number of people using primary prevention drugs is expected to lead to an increase in cardiovascular diseases: the number of candidates for statins will reduce if PREVENT is applied to current risk assessment practices | 34 |
| Фізичні вправи рятують життя при діабеті: більше рухайтесь, менше сидіть | 36 | Exercise saves lives in diabetes: move more, sit less | 36 |
| Інгібітори SGLT2 забезпечують кращий захист нирок у літніх пацієнтів з діабетом | 37 | SGLT2 inhibitors provide better renal protection in elderly patients with diabetes | 37 |
| Портативні монітори сну підтверджують вплив зміни його режимів на появу й перебіг хронічних захворювань | 38 | Portable sleep monitors confirm the impact of changes in sleep patterns on the onset and course of chronic diseases | 38 |
| Підвищений вміст цих металів у сечі провіщає хвороби серця і смерть... | 40 | Increased content of these metals in the urine predicts heart disease and death | 40 |
| Чи шкідливі агоністи рецепторів GLP-1 для сітківки? | 41 | Are GLP-1 receptor agonists harmful to the retina? | 41 |

Біорегуляційні підходи до комплексного ведення кардіологічного пацієнта із коморбідністю

За матеріалами онлайн-вебінару
Української академії біологічної медицини
(21–23 червня 2023 р.)

Наприкінці червня 2023 року Українська академія біологічної медицини провела в онлайн-форматі вебінар на тему «Біорегуляційні підходи до комплексного ведення кардіологічного пацієнта із коморбідністю». Зокрема, з доповіддю, присвяченою цій проблемі, у межах цього заходу виступила д.мед.н., професорка кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України Лілія Степанівна Бабінець. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд цієї доповіді.

Свій виступ Лілія Степанівна розпочала з визначення поняття коморбідності — наявність одного або декількох захворювань, крім первинного, які можуть бути спричинені основним захворюванням або безпосередньо пов'язані з ним. Це не просто поєднання декількох хвороб, а наявність нових механізмів розвитку патологій, додаткової клінічної картини, ускладнень і перебігу, не властивих основній хворобі, а також суттєвого впливу на якість і тривалість життя.

Проблема коморбідності зумовлює проблему поліпрагмазії, яка, у свою чергу, спричиняє розвиток небажаних ефектів лікарських засобів, зокрема і системних. Частота виникнення захворювань має пряму кореляцію з віком: середня їх кількість в одного пацієнта становить $5,2 \pm 1,7$ у групі осіб віком 60–65 років і $5,8 \pm 1,8$ — у групі літніх осіб (81–85 років). Ризик виникнення побічних ефектів на тлі призначеного лікування у пацієнтів похилого віку в 5–7 разів вищий, ніж у популяції молодого віку, а в разі призначення ≥ 3 препаратів він зростає в ≥ 10 разів.

Власне, негативна реакція пацієнтів похилого віку на поліпрагмазію зумовлена віковими змінами функцій внутрішніх органів, що негативно позначається на фармакокінетиці лікарських засобів.

Одним зі шляхів, які допомагають зменшити проблему поліпрагмазії, є призначення пацієнтам похилого віку комбінованих або «багатопротипільних» препаратів, які мають позитивний вплив на прояви декількох соматичних захворювань і спричиняють незначну кількість побічних ефектів (Комиссаренко, 2019).

Ведення пацієнтів кардіоваскулярного профілю з коморбідністю

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності населення у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку у світі від ССЗ помирають 18,6 млн осіб, що становить 33 % глобальної смертності, причому > 75 % смертей припадає саме на країни з низьким і середнім доходом (WHO, 2017).

За даними МОЗ, в Україні в 63 % випадків смертність спричинена саме ССЗ, зокрема: у 10,5 млн пацієнтів через артеріальну гіпертензію (АГ); у 8 млн — ішемічну хворобу серця (ІХС); у 1 млн — хронічну серцеву недостатність; у 50 тис. — інфаркт міокарда; у 110 тис. — через інсульти щорічно — і все це на тлі пандемії цукрового діабету (близько 2 млн хворих) (МОЗ України, 2017).

Клінічний випадок пацієнта з коморбідністю

Доповідачка представила опис клінічного випадку пацієнта М., 75 років, який після перенесеної коронавірусної інфекції скаржився на загальну слабкість, втомлюваність, задишку під час незначного фізичного навантаження, головний біль і запаморочення, інколи неприємні відчуття у ділянці серця і за грудиною під час хвилювання і незначного фізичного навантаження. У пацієнта артеріальний тиск (АТ) був низьким (110–90/70–60 мм рт.ст. упродовж місяця — до захворювання на COVID-19 відзначалися коливання АТ від 145/90 до 165/100 мм рт.ст.). Крім того, його також турбувала скутість уздовж хребта, порушення сну і зниження пам'яті.

Анамнез: різке погіршення стану здоров'я чоловік відчув після перенесеної місяць тому підтвердженої лабораторно коронавірусної інфекції (лікувався амбулаторно, сатурація кисню не знижувалася < 90 %, інтоксикаційний синдром був незначний, однак розвинувся пневмоніт із задишкою, сильним кашлем, явищами дихальної недостатності). Хворіє понад 20 років на ІХС, 15 років — на фібриляцію передсердь (ФП).

Перебуває на обліку з приводу АГ до 25 років, регулярно проходить курси амбулаторного та стаці-

онарного лікування, приймає гіпотензивну та антиішемічну терапію. Загальний стан різко погіршився після COVID-19: різке зниження АТ, посилення задишки (усувається завдяки застосуванню молсидоміну сублінгвально). Неодноразово пацієнт лікувався у кардіологічному і терапевтичному відділеннях.

Об'єктивний статус на момент огляду

Загальний стан середньої тяжкості. Пацієнт нормостенічної тілобудови, індекс маси тіла 31 кг/м². Перкуторно: ліва межа серцевої тупості розширена ліворуч на 2 см від середньключичної лінії; частота серцевих скорочень (ЧСС) 78 уд/хв, аритмія, ФП; АТ — 105/60 мм рт.ст. Тони серця ослаблені, акцент ІІ тону над аортою. Набряків немає.

Результати обстежень

Дані електрокардіографії (ЕКГ): ФП, ЧСС — 80 уд/хв, помірні зміни міокарда з діастолічною дисфункцією та дещо зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ 45 %).

Біохімічний аналіз крові: вміст глюкози 5,46 ммоль/л; білірубину загального — 15,39 мкмоль/л; загального білка — 77,6 г/л; сечовини — 4,5 ммоль/л, креатиніну — 78,8 мкмоль/л; активність аланінамінотрансферази — 45,8 МО/л, аспартатамінотрансферази — 21,9 МО/л; амілази — 6,0 МО/л; вміст загального холестерину — 6,9 ммоль/л, тригліцеридів — 2,97 ммоль/л, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) — 1,16 ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) — 4,59 ммоль/л; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) — 1,35 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності — 3,43.

Коагулограма: протромбіновий час — 18 с; протромбіновий індекс — 94 %; загальний вміст фібриногену — 3,9 г/л; тромботест — V ступінь.

Загальний аналіз крові: еритроцити — 4,34 млн/мм³, гемоглобін — 139 г/л, гематокрит — 36,75 %, лейкоцити — 4,89 тис/мм³, еозинофіли — 2 %, паличкоядерні — 8 %, сегментоядерні — 61 %, моноцити — 2 %, лімфоцити — 27 %, тромбоцити — 210 тис/мм³, швидкість осідання еритроцитів — 4 мм/год.

Загальний аналіз сечі: прозора, слабокисла, білка не виявлено; епітелій плоский — поодинокі клітини в полі зору, лейкоцити — 3–4 в полі зору, еритроцити — 0–1 в полі зору, бактерії — незначна кількість.

Дані ехокардіографії: діаметр висхідної аорти — 4,07 см, ліве передсердя (ЛП) — 4,07–4,12 см; кінцевий діастолічний розмір ЛШ — 5,33 мл; кінцевий систолічний розмір ЛШ — 3,61 мл; ФВ ЛШ — 49 %. Розширення кореня аорти. Склеротичні зміни аорти. Дилатація ЛП. Гіпертрофія ЛШ (діастолічна дисфункція за релаксаційним типом, хороша скоротлива функція).

Дані ультразвукового дослідження: печінка дещо збільшена, ехогенність підвищена; підшлункова залоза збільшена (головка 35 мм), дифузно ущільнена.

Дані цифрової флюорографії: корені легень фіброзні, ущільнені, тяжисті, з кальцинатами. Емфі-

зема, базальний пневмосклероз. Серце розширене в поперечнику.

Клінічний діагноз: стан після перенесеної коронавірусної інфекції (*longterm syndrome*). ІХС. Стенокардія напруження III функціонального класу, стабільна форма; кардіосклероз із порушенням ритму за типом ФП, нормо/тахіформа. Склеротичні зміни аорти, розширення кореня аорти, блокада правої ніжки пучка Гіса. АГ III ступеня, високий кардіо-васкулярний ризик, гіпертрофія ЛП та ЛШ із діастолічною дисфункцією за релаксаційним типом. СН ІА стадії. Дисциркуляторна енцефалопатія II–III ступеня із цефалгічним і астеничним синдромами. Паркінсонізм. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Стеатоз печінки. Хронічний панкреатит, фаза ремісії.

Призначено комплексне лікування

Режим амбулаторний (денний стаціонар). Харчування нормотрофне, дієти № 5 і 5п за Певзнером.

Кардіологічні препарати: бисопролол 5 мг 1 раз на добу, вранці, постійно; периндоприл/індапамід (8 мг/2,5 мг) 1 табл. на добу; ацетилсаліцилова кислота 100 мг 1 раз на добу; розувастатин 10 мг 1 раз на добу; верошпірон 25 мг 1 раз на добу, постійно; дигоксин 100 мг 1 раз на добу; молсидомін — по 4 мг у разі болю в ділянці серця.

Контроль АТ та ЕКГ, щомісячно контроль ліпідограми, вмісту глюкози та коагулограми.

Біорегуляційна терапія

Призначення кардіологічних препаратів пов'язане з поліпрагмазією і надмірним зниженням АТ, іноді до 80/50 мм рт.ст. Тому додатково було призначено комплекс БРТ (препарати виробництва «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмБХ»):

— органотропний препарат Кор суїс композитум Н (по 2,2 мл парентерально, двічі на тиждень) на тлі прийому препарату Кралонін (по 10 крапель тричі на добу перорально);

— Церебрум композитум Н (по 2,2 мл двічі на добу), чергуючи з Кор суїс композитум Н;

— метаболічну енерготропну терапію (Убіхінон композитум, чергуючи з Коензим композитум, двічі на тиждень);

— Траумель С (щодня по 1 ампулі).

Включення біорегуляційної терапії в стандартно-протокольні схеми лікування забезпечує такі переваги, як:

1. Корекція порушень саморегуляції (усунення дисрегуляції), зокрема основних типових патологічних процесів:

— метаболізму (дистрофічні, гіперпластичні захворювання);

— мікроциркуляції (ішемія, венозний стаз, крововиливи, лімфостаз);

— енергодефіциту (усі гострі та хронічні запальні/незапальні захворювання);

— інтоксикації (гострі інфекційні та хронічні захворювання, наслідки поліпрагмазії, впливу екзогенних токсинів тощо);

— запалення (міокардити, ендокардити, неврити тощо);

— порушень імунної відповіді (автоімунні, хронічні захворювання з млявим перебігом).

2. Відновлення структури та функцій органів і систем.

При лікуванні кардіоваскулярних пацієнтів з коморбідністю комплексні біорегуляційні препарати можуть ефективно доповнювати та поліпшувати стандартні протокольні терапевтичні схеми.

Кралонін (краплі сублінгвальні, 30 мл), до складу якого входять три рослинні та мінеральні компоненти (плоди, листя й квітки глуду; всі частини рослини спігелії; калію карбонат). Обраний завдяки його комплексній дії: зменшенню болю в ділянці серця; посиленню кровопостачання міокарда завдяки розширенню коронарних судин; зменшенню потреб міокарда в кисні, зниженню явищ ішемії; нормалізації ритму серця при тахікардіях, зокрема пароксизмальній; зниженню підвищеної нервової та психоемоційної збудливості.

Дію Кралоніну, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і діуретиків порівнювали в багатоцентровому дослідженні за участю 212 пацієнтів віком 50–75 років із діагнозом «СН II стадії за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), супутня АГ».

Як зазначають дослідники, ефективність лікування Кралоніном порівнянна з терапією за стандартною схемою; результати тесту на пройдену відстань поліпшилися в групі застосування Кралоніну на 0,8 бала, тоді як у групі стандартної терапії — на 0,6 бала, а тесту на підйом сходами — на 1,3 бала проти 1,0 бала відповідно (Weißer und Hegenheimer, 2012).

Кор суїс композитум Н (розчин для ін'єкцій — ампули по 2,2 мл) є комбінованим препаратом комплексної дії, який поліпшує трофічні процеси в серці й міокардіоцитах, а також функцію ендотелію судин; знижує аритмогенну готовність серця за гіпоксії; сприяє відновленню електричної стабільності міокарда. Показаннями до його застосування є: ІХС, атеросклероз коронарних судин, постінфарктний кардіосклероз, СН, кардіоміопатія/кардіодистрофія, аритмія.

Церебрум композитум Н (розчин для ін'єкцій в ампулах по 2,2 мл) — препарат для комплексної нормалізації функцій центральної нервової системи (ЦНС), призначений пацієнтові М., оскільки він страждав на енцефалопатію, паркінсонізм і порушення сну. Препарат має широкий спектр дії (ноотропна, метаболічна та енерготропна біорегуляційна; психотропна, ангіопротективна) і застосовується для комплексного відновлення роботи ЦНС — як за

функціональних порушень, так і за органічних захворювань різного генезу.

Траумель С — комплексний біорегуляційний універсальний препарат, який діє на всі фази та ознаки запалення за будь-якого його типу, має протибольову активність, нормалізує проникність судинної стінки, чинить імунокоригувальний ефект і виражений регенерувальний вплив, має знеболювальні властивості. Препарат випускається в різних формах: у гострій фазі застосовують ін'єкції (по 1 ампулі 2,2 мл тричі на добу) або таблетки (по 1 табл. сублінгвально кожні 15 хв протягом перших двох годин), надалі слід перейти на стандартну схему приймання (по 1 табл. тричі на добу до одужання). Компоненти препарату чинять синергічний поетапний ефект на запальний процес.

За даними рандомізованого клінічного дослідження ефективності препарату Траумель С у комплексній терапії хворих на ішемічну хворобу серця, уже за місяць застосування він сприяв нормалізації середнього вмісту С-реактивного білка (СРБ), предиктора гострих серцево-судинних подій; збільшенню середнього вмісту ЛПВЩ на 20,5 % (і, відповідно, вірогідному (на 31 %) зниженню середньої величини коефіцієнта атерогенності та нормалізації цього показника); поліпшенню параметрів систолічної функції ЛШ.

Через 2 місяці вірогідно зменшився вміст СРБ, аж до його нормалізації; оптимізувалися показники ліпідного спектра; зменшилася вдвічі агрегація еритроцитів; покращився капілярний кровотік. Наприкінці 1-го місяця додаткового застосування препарату Траумель С (на відміну від показників при застосуванні лише традиційної терапії) спостерігалось: збільшення переносимості фізичного навантаження на 9,8 %; зменшення вдвічі кількості ангінозних нападів і на 17,1 % — добової потреби в сублінгвальних препаратах. Ці ефекти зберігалися й після закінчення курсу лікування (Сидорова та ін., 2005).

Коензим композитум (комплексний препарат у формі розчину для ін'єкцій, ампули по 2,2 мл) призначений для відновлення енергетичного потенціалу клітин, регуляції активності заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем на рівні циклу лимонної кислоти і неспецифічних катализаторів, активації тканинного дихання і окиснювально-відновних процесів в організмі. Він чинить метаболічну, дезінтоксикаційну і антиоксидантну дію; регулює вітамінний та мінеральний обмін; усуває гіпоксію клітин і ацидоз тканин.

Убіхінон композитум (комплексний препарат у формі розчину для ін'єкцій, ампули по 2,2 мл) також призначений для відновлення енергетичного потенціалу клітин та роботи заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем — на рівні дихального ланцюга мітохондрій; він сприяє усуненню гіпоксії та олужненню рН матриксу, підвищує функціональну активність дезінтоксикаційних

ферментних систем та імунних клітин, підтримує антиокиснювальну систему.

Вплив препаратів Коензим композитум і Убіхінон композитум на активність сукцинатдегідрогенази лімфоцитів людини, а саме їхній потужний енерготропний ефект, було доведено в дослідженні на клітинних культурах (Girin et al., 2015).

Застосування схеми комплексної біорегуляційної терапії зазначеними препаратами уможливило вже за десять днів значно поліпшити стан пацієнта М., зокрема нормалізувати АТ.

Висновки

Підсумовуючи, пані Бабінець зазначила, що застосування біорегуляційного підходу дає змогу:

— підвищити ефективність терапії ССЗ за клінічними протоколами;

— забезпечити адекватну патогенетичну терапію завдяки біорегуляційним ефектам;

— підвищити безпеку терапії та поліпшити переносимість стандартних препаратів, поступово зменшуючи потребу в них, дозування й тривалість використання, послабити їхні побічні ефекти;

— зменшити запальний процес і загальмувати прогресування дегенеративно-дистрофічного процесу в тканинах;

— проводити лікування тривалий час, аж до безперервного приймання деяких препаратів у підтримувальних дозах і формах;

— знизити ризик розвитку ускладнень.

Підготувала Наталія Купко

Уперше опубліковано:

Здоров'я України, 2003, № 3 ■

Фіксовані комбінації препаратів — основа сучасної антигіпертензивної терапії

Артеріальна гіпертензія (АГ) значно поширена в розвинених країнах, у тому числі в Україні. Основним завданням лікування пацієнтів з АГ є зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень за рахунок досягнення цільового рівня артеріального тиску (АТ) та органопroteкції, лікування супутніх захворювань і корекції факторів ризику. У даний час комбінована антигіпертензивна терапія стає одним з основних напрямків у веденні пацієнтів з АГ. Про сучасні підходи до лікування АГ і переваги комбінованої терапії — сьогодні в інтерв'ю з доктором медичних наук, професором кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Юрієм Миколайовичем Сіренком.

— Шановний Юрію Миколайовичу, добрий день! Приводом до нашої бесіди є проблема АГ як у світі в цілому, так і в нашій країні. Хотілося б дізнатися, як ви оцінюєте поширеність захворювання. Цей показник зростає, знижується? Яка категорія людей більш страждає від цієї патології?

— Добрий день! Проблема поширеності АГ залежить від порогу для її визначення. Останні епідеміологічні дослідження з більш-менш пристойним дизайном були проведені в Україні понад 10 років тому. Тоді пороговим рівнем вважали 140/90 мм рт.ст. У тих дослідженнях поширеність АГ становила 33–35 % у міській і 40 % і більше — у сільській популяції. Поширеність АГ зростає із віком: до 30 років — це 3–5 %, а після 65 років — може досягати 60 %. У 2017 році американці у своїх рекомендаціях знизили поріг АГ до 130/80 мм рт.ст., і, відповідно, за їх даними, поширеність АГ серед дорослого населення пропорційно зросла до 40 % і більше. У наших нинішніх умовах хронічного стресу, дефіциту медикаментів і медичних послуг, звісно, слід очікувати на зростання поширеності АГ, особливо в осіб середнього віку.

— При нелікованій АГ або в тих випадках, коли лікування не призводить до контролю АТ, на які наслідки й прогноз захворювання можна очікувати?

— На жаль, АГ — малосимптомне захворювання, що призводить до розвитку уражень органів-мішеней: серця, судин, мозку, нирок, очного дна тощо.

Типовим для практики кардіолога є розвиток гіпертрофії лівого шлуночка, спочатку діастолічної, а потім систолічної його дисфункції, аритмій (у тому числі фібриляції передсердь), а також приєднання ішемічної хвороби серця.

— До яких цифр треба знижувати АТ, щоб уникнути цих наслідків? Що пропонують нам американські та європейські гайдлайни щодо цільового рівня АТ?

— Після подання результатів двох великих незалежних досліджень SPRINT і START, у яких було доведено, що більш жорсткий контроль АТ (зниження до 120/80 мм рт.ст.) порівняно із звичайним (менше за 140/90 мм рт.ст.) забезпечує вірогідне зниження серцево-судинних ускладнень і смертності, питання цільового рівня АТ для більшості хворих на АГ виглядає вирішеним. В американських, європейських і глобальних настановах з АГ рекомендовано зниження АТ менше за 130/80 мм рт.ст. для переважної більшості пацієнтів, за винятком «крихких» хворих похилого віку зі старечою астеноїєю.

— Яка класифікація артеріальної гіпертензії є актуальною для українських лікарів сьогодні? Які критерії оцінки АГ лежать в її основі та як це допомагає у виборі лікування?

— Європейські спільні рекомендації 2018 року, глобальні 2020 року і рекомендації Європейського товариства гіпертензії 2023 року, на відміну від американських рекомендацій 2017 року, залишили класифікацію рівнів АТ без змін: нормальний АТ, високий нормальний АТ та АГ 1–3-го ступеня.

— Рекомендації ESH/ESC 2018 і 2023 запропонували не тільки сучасну класифікацію АГ, але й покрокову терапевтичну стратегію щодо її лікування. Які препарати слід призначати в першу чергу?

— Відповідно до цих рекомендацій переважна більшість хворих на АГ повинна отримувати в одній таблетці фіксовану комбінацію блокатора РАС (інгібітор АПФ або БРА) та антагоніста кальцію або діуретика на розсуд лікаря. У випадку недостиження цільового АТ — подвійну комбінацію в одній таблетці замінюють на потрібну: блокатор РААС плюс антагоніст кальцію та діуретик.

— Отже, вже першим кроком лікування АГ є фіксована подвійна комбінація антигіпертензивних препаратів — ІАПФ або БРА + БКК або діуретик. Чому перевага на боці фіксованих комбінацій і яку з них все ж таки слід вибрати?

— Перевага фіксованих комбінацій, особливо коли є весь спектр дозувань кожного компонента, полягає саме в спрощенні режиму лікування, що збільшує довгострокову прихильність пацієнтів до терапії. Відповідно покращується контроль АТ, а при тривалому лікуванні — результат: зменшується ризик серцево-судинних ускладнень АГ та смерті. Наявна на поточний момент доказова база свідчить, що ми маємо більше досліджень таких комбінацій на основі інгібіторів АПФ порівняно з БРА.

— **Тобто комбінація ІАПФ + БКК — найбільш ефективна й безпечна для лікування АГ. Однак на сьогодні існує велика кількість як ІАПФ, так і БКК, у тому числі у фіксованих комбінаціях. Якій слід віддати перевагу?**

— Найбільш універсальними молекулами серед інгібіторів АПФ із найбільшою доказовою базою є раміприл і периндоприл. Серед антагоністів кальцію — амлодипін.

— **Призначення бета-адреноблокаторів з першого кроку у хворих на ішемічну хворобу серця — це вимога чинних настанов. З якими засобами їх слід комбінувати? З огляду на розвиток фармацевтичної галузі в Україні чи вже представлена серед вітчизняних виробників фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу?**

— Починаючи зі спільних європейських рекомендацій 2018 року для призначення бета-адреноблокаторів прописані більш чіткі показання, у першу чергу — ішемічна хвороба серця, особливо після інфаркту міокарда. Якщо бета-адреноблокатори при ішемічній хворобі серця застосовуються як антигіпертензивні, антиангінальні, антиаритмічні й прогноз-модифікуючі засоби, то інгібітори АПФ — як антигіпертензивні, такі, що запобігають ремоделюванню серця і судин, а також для поліпшення прогнозу. Також ця комбінація добре себе показала при лікуванні серцевої недостатності.

— **БІС-АЛІТЕР — це фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу національного виробника. Як вона діє, чи потенціюються ефекти цих діючих речовин? Якими дозами представлений цей препарат?**

— 5/4, 5/8, 10/8 мг. Поява комбінації периндоприлу і бісопрололу була продиктована не лише наявністю значної доказової бази щодо обох препаратів, але й великим інтересом практикуючих лікарів до цих препаратів, які часто використовувалися одночасно у вигляді окремих таблеток. Така комбінація є найбільш оптимальною для профілактики основних серцево-судинних ускладнень, оскільки впливає одразу на дві провідні ланки патогенезу, що лежать в основі більшості кардіологічних патологій: на активність симпатичної нервової системи та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

— **БІС-АЛІТЕР — це перша комбінація бісопрололу і периндоприлу вітчизняного виробництва. Скажіть, будь ласка, чи означає це, що існують якісь імпорتنі препарати з такими ж діючими речовинами?**

— Так, на нашому ринку є препарат імпортного виробництва, який містить ті самі діючі речовини й застосовується за тими ж показаннями.

— **Два лікарські препарати біоеквівалентні, якщо вони забезпечують однакову біодоступність лікарської речовини. Чи проводилися такі дослідження між БІС-АЛІТЕРОМ та імпортною комбінацією?**

— Звісно, без доведеної біоеквівалентності відповідно до сучасних вимог неможлива реєстрація генеричних препаратів аналогічного складу. Такі дослідження проведені, і вони показали тотожні графіки концентрації діючих речовин у крові з однаковими термінами досягнення піку і виведення. Отже, біоеквівалентність БІС-АЛІТЕРУ повністю доведена.

— **2 вересня 2024 року запрацювала програма «Національний кешбек», за допомогою якої можна підтримати національного виробника та отримати компенсацію у розмірі 10 % від вартості препарату.**

— Це досить вагомий аргумент при виборі лікування для пересічного пацієнта, а для мене також важливим є те, що ми маємо ефективний сучасний препарат вітчизняного виробництва.

— **В епоху доказової медицини найголовнішим питанням є підтвердження ефективності й безпеки препаратів результатами клінічних досліджень. Що продемонструвала комбінація бісопрололу і периндоприлу серед пацієнтів з АГ і супутніми захворюваннями?**

— Частково я вже відповідав на це питання раніше, але хочу додати, що ефективність комбінації бісопрололу з периндоприлом у зниженні АТ було підтверджено й у дослідженні пацієнтів із м'якою та помірною АГ, у якому через місяць спостереження комбінація бісопрололу з периндоприлом привела до достовірно більшого зниження АТ — на 25/16 мм рт.ст. за даними добового моніторингу, ніж кожен із її компонентів, призначений окремо. Крім того, препарат не тільки має виражену нейрогуморальну активність, але також здатен ефективно боротися із системним запаленням.

— **З огляду на безпеку й ефективність лікування фіксованою комбінацією бісопрололу і периндоприлу якій когорті пацієнтів ви рекомендуєте призначати БІС-АЛІТЕР?**

— Хворим на ішемічну хворобу серця з підвищеним або навіть нормальним артеріальним тиском, особливо пацієнтам, які вже перенесли інфаркт міокарда або ревазуляризацію, із цукровим діабетом і без нього. Бачу необхідність виділити категорію пацієнтів з фібриляцією передсердь і симптомами серцевої недостатності.

— **Дякуємо за цікаве та корисне для медичних працівників інтерв'ю!**

Підготувала Тетяна Чистик ■

Paauw D.

University of Washington, Seattle

Статини: що неправильно сприймають лікарі та пацієнти

Нещодавно моя пацієнтка була госпіталізована з болем у грудях. Їй встановили діагноз «гострий коронарний синдром», і вона почала приймати статини на додаток до бета-блокатора, аспірину та клопидогрелю. Після виписки у неї були симптоми запаморочення та рецидивуючого болю в грудях, і її першою думкою було припинити прийом статину, оскільки вона вважала, що її симптоми були побічними ефектами статинів. Я хочу розглянути декілька тверджень, асоційованих із терапією на основі існуючих настанов, у яких, на мою думку, є деякі непорозуміння щодо статинів.

Статини нешкідливі для печінки

Коли ловастатин вперше став доступним для рецептів у 1980-х роках, було рекомендовано частий моніторинг трансаміназ. Пацієнти та медичні працівники звикли до частих тестів печінки для моніторингу токсичності статинів, і донині деякі медичні працівники все ще проводять тести функції печінки з цією метою.

Але чи є причина для цього? М.А. Pfeffer та його колеги повідомили про результати понад 112 000 осіб, залучених до дослідження захисту від коронарних ускладнень на заході Шотландії, і виявили, що відсоток пацієнтів з будь-яким порушенням функції печінки був подібним (АЛТ більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми) для пацієнтів, які приймали правастатин (1,4 %), і для пацієнтів, які приймали плацебо (1,4 %) [1]. Група експертів із захворювань печінки погодилася, що пов'язане зі статинами підвищення рівня трансаміназ не є однозначною ознакою пошкодження або дисфункції печінки [2]. Крім того, вони відзначили, що хронічні захворювання печінки та компенсований цироз не є протипоказаннями до застосування статинів.

У невеликому дослідженні використання низьких доз аторвастатину у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом поліпшило показники трансаміназ у 75 % пацієнтів, а показники активності стеатозу печінки та неалкогольної жирової хвороби печінки були значно поліпшені за результатами біопсії у більшості пацієнтів [3]. У 2012 році Управління за продуктами й ліками США (FDA) скасувало рекомендації щодо регулярного моніторингу функції печінки для пацієнтів, які приймають статини [4].

Статини не викликають м'язового болю у більшості пацієнтів

Більшість м'язових болів, що виникають у пацієнтів, які приймають статини, не спричинені їх прийомом, хоча пацієнти стурбовані тим, що біль у м'язах є поширеним явищем. У метааналізі 19 великих досліджень статинів 27,1 % учасників, які отримували статин, повідомили про принаймні один епізод м'язового болю або слабкості протягом середнього періоду 4,3 року порівняно з 26,6 % учасників, які отримували плацебо [5]. Біль у м'язах з будь-якої причини є поширеним явищем, і пацієнти, які приймають статини, можуть припинити терапію через ці неспецифічні симптоми.

D.E. Cohen і його колеги провели опитування колишніх і поточних користувачів статинів щодо м'язових симптомів [6]. Про побічні ефекти, пов'язані з м'язами, повідомили 60 % колишніх користувачів статинів і 25 % тих, хто їх зараз використовує.

Herrett і його колеги провели широку серію випробувань n-of-1 за участю 200 пацієнтів, які припинили або розглядали можливість припинити прийом статинів через м'язові симптоми [7]. Учасники отримували або 2-місячні курси аторвастатину по 20 мг, або 2-місячні курси плацебо, шість разів. Вони оцінювали свої м'язові симптоми за візуальною аналоговою шкалою в кінці кожного курсу. Не було різниці щодо м'язових симптомів між періодами прийому статинів і плацебо.

F.A. Wood і його колеги пішли ще далі, коли запланували випробування n-of-1, яке включало статини, плацебо та відсутність лікування [8]. Кожен учасник отримав чотири пляшки аторвастатину по 20 мг, чотири пляшки плацебо та чотири порожні пляшки. Щомісяця вони використовували лікування з пляшок на основі випадкової послідовності та повідомляли про щоденні оцінки симптомів. Середня оцінка інтенсивності симптомів становила 8,0 протягом місяців без таблеток, 15,4 протягом місяців плацебо (P < 0,001 порівняно з місяцями без таблеток) і 16,3 протягом місяців статинів (P < 0,001 порівняно з місяцями без таблеток; P = 0,39 порівняно з плацебо).

Статини можуть бути корисними людям похилого віку

Чи варто використовувати статини для первинної профілактики у наших дуже старих пацієнтів? Протягом багатьох років відповідь була «ні» через брак доказів. Пацієнти віком 80 років часто не брали участі у клінічних дослідженнях. Часто використовуваний калькулятор ризику Американської кардіологічної асоціації закінчується на віці 79 років. Беручи до уваги поширеність ішемічної хвороби серця у пацієнтів після досягнення ними 80 років, чи не буде первинна профілактика насправді вторинною? W. Xu та його колеги в нещодавньому дослідженні порівняли результати для пацієнтів, які отримували статини для первинної профілактики, з групою, яка їх не приймала. У пацієнтів віком 75–84 роки спостерігалось зниження ризику серйозних серцево-судинних подій на 1,2 % протягом 5 років, а для пацієнтів віком 85 років і старше зниження ризику становило 4,4 %. Важливо відзначити, що не було істотно підвищених ризиків міопатій і дисфункції печінки в обох вікових групах.

Список літератури

1. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2341-6. doi: 10.1161/01.cir.0000017634.00171.24.
2. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.014.
3. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, Ishitobi T, Nonaka M, Chayama K. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism*. 2008 Dec;57(12):1711-8. doi: 10.1016/j.metabol.2008.07.030.

4. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Aug;10(4):264-71. doi: 10.1016/j.amjopharm.2012.05.002.

5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):832-845. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.

6. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012 May-Jun;6(3):208-15. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003.

7. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n135>.

8. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2182-2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173.

9. Xu W, Lee AL, Lam CLK, et al. Benefits and Risks Associated With Statin Therapy for Primary Prevention in Old and Very Old Adults: Real-World Evidence From a Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med*. 2024;177:701-710. [Epub 28 May 2024]. doi: 10.7326/M24-0004.

Dr. Raauw є професором медицини у відділенні загальної внутрішньої медицини Вашингтонського університету в Сіетлі, а також працює директором відділу студентів-медиків третього курсу Вашингтонського університету.

Оригінал статті: <https://www.mdedge.com/internalmedicine/article/270206/cardiology/statins-somisunderstood> ■

Сіренко Ю.М.¹, Рековець О.Л.², Торбас О.О.², Кушнір С.М.², Примак Г.Ф.²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, Україна

Досвід застосування фіксованих комбінацій в одній таблетці як основа тривалої прихильності в лікуванні артеріальної гіпертензії

Резюме. Застосування подвійних та потрійних фіксованих комбінацій із самого початку лікування, імовірно, може зменшити прихильність пацієнтів при тривалому багаторічному спостереженні, але таких досліджень в Україні не проводилося. Метою нашої роботи став аналіз 5-річної прихильності хворих, включених у дослідження ТРИМАРАН, та ефективність і безпечність тривалої антигіпертензивної терапії фіксованими комбінаціями вітчизняного виробника.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; антигіпертензивна терапія; фіксовані комбінації

Вступ

Поліпшення лікування артеріальної гіпертензії (АГ) залишається важливою проблемою сучасної медицини. Після впровадження європейських рекомендацій 2018 року застосування фіксованої комбінації як старту лікування АГ для більшості пацієнтів стало важливим стандартом (2018-ESC/ESH). Такий підхід визнано основним і в інших більш сучасних настановах (2020-Global, 2023-ESH). Протягом останніх років на ринку України наявні подвійні та потрійні фіксовані комбінації від вітчизняних виробників. У травні 2009 р. FDA схвалило першу потрійну комбінацію амлодипіну, валсартану і гідрохлортиазиду в одній таблетці.

У наших попередніх публікаціях ми навели дані дослідження ТРИМАРАН як приклад ефективного застосування фіксованих комбінацій вітчизняного виробництва [1, 2]. У цьому дослідженні на основі аналізу даних 50 пацієнтів із 2–3-м ступенем підвищення АТ, яких лікували в академічних центрах, було показано ефективне та безпечне досягнення цільового артеріального тиску за допомогою фіксованої комбінації валсартану із амлодипіном та валсартану, амлодипіну та гідрохлортиазиду. Його тривалість (6 місяців) була достатньою для визначення антигіпертензивного ефекту та впливу на зміни органів-мішеней, але була недостатньою для оцінки ефекту на

розвиток більш жорстких кінцевих точок — серцево-судинних ускладнень, госпіталізації, смерті та інших подій. Звісно, що прихильність до лікування протягом такого короткого періоду спостереження була високою. Тим не менш із літератури та практики відомо, що при довготривалому спостереженні (більше ніж рік) пацієнти часто відмовляються від лікування або замінюють його на інші препарати. Так, за даними наших попередніх досліджень, більше ніж 70 % хворих на АГ змінюють лікування протягом першого року [34]. Застосування подвійних та потрійних фіксованих комбінацій із самого початку лікування, імовірно, може зменшити частку таких пацієнтів при тривалому багаторічному спостереженні [13], але таких досліджень в Україні не проводилося.

Метою нашої роботи став аналіз 5-річної прихильності хворих, включених у дослідження ТРИМАРАН, та ефективність і безпечність тривалої антигіпертензивної терапії фіксованими комбінаціями вітчизняного виробника.

Матеріали та методи

У дослідження ТРИМАРАН було включено 50 пацієнтів із АГ 2–3-го ступеня за класифікацією ВООЗ, які проходили стаціонарне або амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Критеріями включення у дослідження ТРИМАРАН були: вік 25–75 років, АГ II стадії, рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) АТ $\geq 160/100$ мм рт.ст., підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні. Клінічне дослідження ТРИМАРАН проводили згідно із Законом України «Про клінічні засоби» та за етичними принципами, що викладені в Гельсінській декларації, а також згідно з «Інструкцією з проведення клінічних досліджень та експертизи матеріалів при клінічних дослідженнях», що затверджена наказом МОЗ України від 01.11.2000 року.

Відповідно до протоколу всім пацієнтам в рамках дослідження ТРИМАРАН були проведені наступні дослідження: збір анамнезу, вимірювання маси тіла та росту, об'єктивне обстеження, вимірювання офісного САТ і ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічне дослідження крові, загальноклінічні дослідження крові та сечі, електрокардіографія, ехокардіографічне обстеження, добове моніторування АТ (ДМАТ) з вимірюванням центрального АТ, визначення жорсткості судинної стінки за індексом САVI, реєстрація побічних явищ. Усім пацієнтам проводилося визначення росту та маси тіла, розраховувався індекс маси тіла ($IMT = \text{маса (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$). Діагноз надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову масу тіла встановлювали при значенні IMT від 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожиріння I ступеня — IMT від 30 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожиріння II ступеня — IMT від 35 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожиріння III ступеня — $IMT \geq 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$. Вимірювання АТ проводили на апараті Omron M10, Японія. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидючи проводили на одній і тій же руці два рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величини АТ не різнилися більш як на 5 мм рт.ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 («Медітек», Угорщина). Моніторування проводилось у наступному режимі: у денний час — кожні 15 хвилин, уночі (з 22.00 до 6.00) — кожні 30 хвилин. Хворим було рекомендовано звичайний спосіб життя з виконанням побутових фізичних і психоемоційних навантажень.

Жорсткість судинної стінки вимірювалась за допомогою приладу САVI (VaSera 1500, Fukuda Denshi, Японія), манжети накладалися на обидві руки та ноги в положенні лежачи й одночасно відбувалося вимірювання жорсткості судинної стінки [49].

Усім пацієнтам була призначена подвійна або потрійна фіксована комбінація валсартан/амлодипін або валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид. Ми простежили за пацієнтами через 5 років після при-

значеного лікування. Провели офісне вимірювання АТ, ДМАТ, вимірювання маси тіла, визначення жорсткості судинної стінки за індексом САVI.

Пацієнти були поділені на 2 групи методом конвєртів по 25 у кожній. Першій групі ($n = 25$) було призначено препарат Комбісарт Н, фіксована потрійна комбінація, таблетки виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат призначався по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду) один раз на добу, вранці протягом 1 місяця. Препарат пацієнт мав приймати в один і той же час. Таблетки приймалися цілими, з невеликою кількістю рідини під час або одразу після прийому їжі.

Пацієнти другої групи ($n = 25$) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію — препарат Комбісарт виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат призначався по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу, вранці протягом 1 місяця. Препарат пацієнт мав приймати в один і той же час. Таблетки приймалися цілими, з невеликою кількістю рідини під час або одразу після прийому їжі.

Ми простежили за пацієнтами через 5 років та встановили, скільки пацієнтів залишилися на терапії, скільки змінили терапію, які виникли побічні явища та у скількох пацієнтів, як змінилася жорсткість артерій за індексом САVI через 5 років на терапії.

Результати

Дослідження ТРИМАРАН показало, що при прийомі подвійної (на основі валсартану та амлодипіну) або потрійної (на основі валсартану, амлодипіну та гідрохлортіазиду) фіксованої комбінованої терапії відбувалося значне достовірне зниження артеріального тиску при добовому моніторуванні у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією через 3 місяці терапії. На подвійній фіксованій комбінації (валсартан/амлодипін — препарат Комбісарт) зниження 24САТ/24ДАТ через 3 місяці становило 18,0/16,1 мм рт.ст. ($p < 0,05$); на потрійній фіксованій комбінації (валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид — препарат Комбісарт Н) — 23,8/20,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Досягнення цільового рівня АТ при ДМАТ становило на подвійній фіксованій комбінації Комбісарт (валсартан/амлодипін) 77,3 %, у групі Комбісарту Н (валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид) — 95,2 %. Тобто через 3 місяці постійного прийому фіксованих комбінацій вдалося досягти цільового рівня АТ майже у всіх пацієнтів.

Через 5 років після закінчення основного дослідження нам вдалося зв'язатися із 40 пацієнтами (із 50), які початково були включені у дослідження ТРИМАРАН. Менша кількість пацієнтів на цьому етапі спостереження була обумовлена відомими факторами: пандемія COVID-19 (2020–2021 роки) та військовий стан (з 2022 року), коли певна частина хворих була вимушена або переїхати, або емігру-

вати, і зв'язок із ними було втрачено. Тільки 42 % (16 пацієнтів) залишилися на фіксованій комбінації Комбісарт/Комбісарт Н. 58 % (24 пацієнти) змінили терапію. Дані наведені на рис. 1. Із групи пацієнтів, що змінили терапію, 60 % перейшли на інші блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), а 40 % — на інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Характеристики пацієнтів на етапі 5-річного спостереження наведені в табл. 1. Як видно із табл. 1, пацієнти, що перейшли на іншу терапію, були старші за віком, хоч і недостовірно (ймовірно, це пов'язано з невеликою кількістю пацієнтів) та мали достовірно вищий рівень офісного АТ порівняно з групою пацієнтів, що залишилися на фіксованій комбінації Комбісарт чи Комбісарт Н.

У результаті дослідження ми встановили, що досягнення цільового офісного АТ через 5 років становило 78 % у групі Комбісарту/Комбісарту Н та лише 25 % — у групі іншої терапії. За даними добового моніторування, у групі Комбісарту/Комбісарту Н досягнення цільового АТ становило 70 %, а в групі іншої терапії — лише 55,5 %. Дані наведені на рис. 2.

Оцінюючи зміни АТ при добовому монітуванні, ми встановили, що пацієнти, які змінили терапію, мали достовірно вищі цифри АТ при ДМАТ: 24САТ/24ДАТ — 135,4/79,8 мм рт.ст. — порівняно з пацієнтами, що залишилися на фіксованій комбіна-

ції Комбісарт/Комбісарт Н — 123,7/78,4 мм рт.ст., що становило 11,7/1,4 мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САТ). Дані наведені на рис. 3. Така сама динаміка була і за денний та за нічний періоди (139,0/83,7 проти 127,2/83,3 мм рт.ст., що становило 11,8/0,4 мм рт.ст., та 127,8/72,1 проти 114,6/71,4 мм рт.ст., що становило 13,2/0,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$ для САТ).

У лікуванні пацієнтів із АГ важливим компонентом є вплив на ураження органів-мішеней. Так, ми оцінили жорсткість артерій за індексом САVI, який

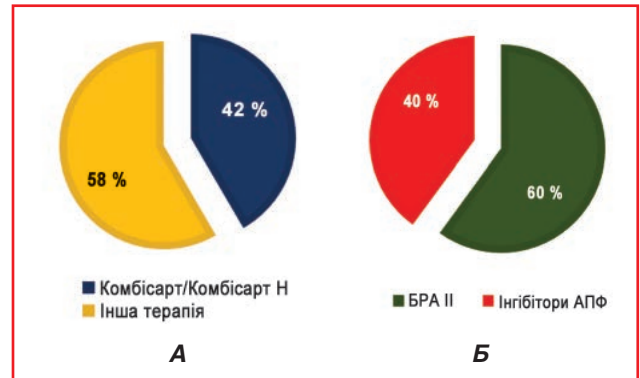


Рисунок 1: А) частота прихильності до терапії Комбісартом/Комбісартом Н через 5 років спостереження та переходу на інші препарати; Б) частота призначення БРА II або іАПФ у підгрупі пацієнтів, які змінили терапію протягом 5 років

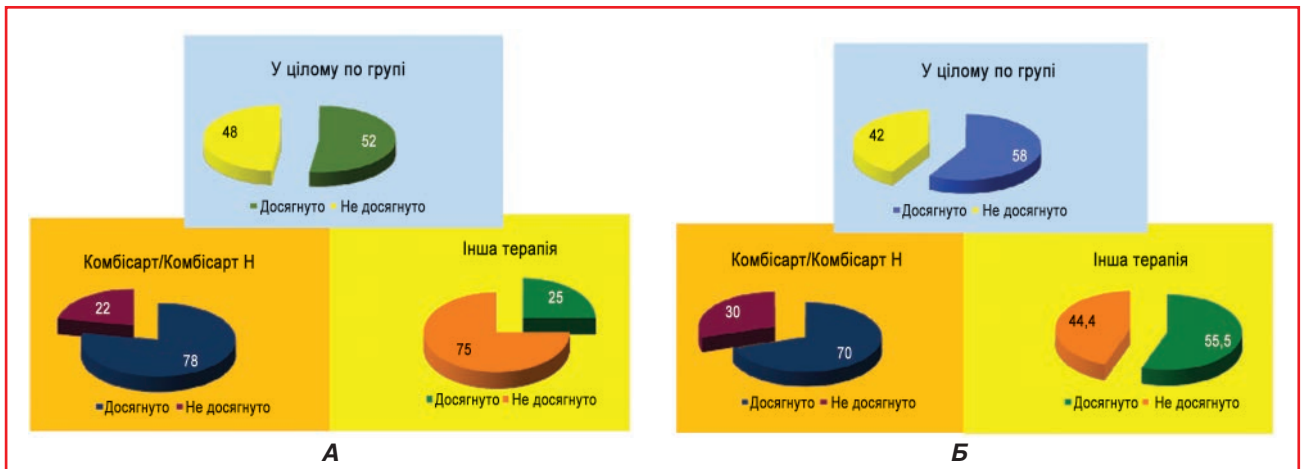


Рисунок 2. Досягнення цільових рівнів АТ: А) через 5 років; Б) через 5 років при добовому монітуванні

Таблиця 1. Характеристика хворих у підгрупах на етапі 5-річного спостереження ($M \pm m$)

| Показники | Комбісарт/Комбісарт Н | Інша терапія | P |
|------------------------|-----------------------|--------------|--------|
| Вік, роки | 52,78 ± 2,50 | 60,88 ± 2,80 | НД |
| Чоловіки/жінки, % | 60/40 | 70/30 | НД |
| ІМТ, кг/м ² | 31,05 ± 0,90 | 31,05 ± 0,90 | НД |
| Офісний САТ, мм рт.ст. | 128,0 ± 2,9 | 142,7 ± 2,3 | < 0,05 |
| Офісний ДАТ, мм рт.ст. | 81,4 ± 2,1 | 88,3 ± 1,9 | < 0,05 |
| Офісна ЧСС, мм рт.ст. | 70,6 ± 1,9 | 68,5 ± 1,9 | НД |

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла, САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск, ЧСС — частота серцевих скорочень, НД — недостовірно.

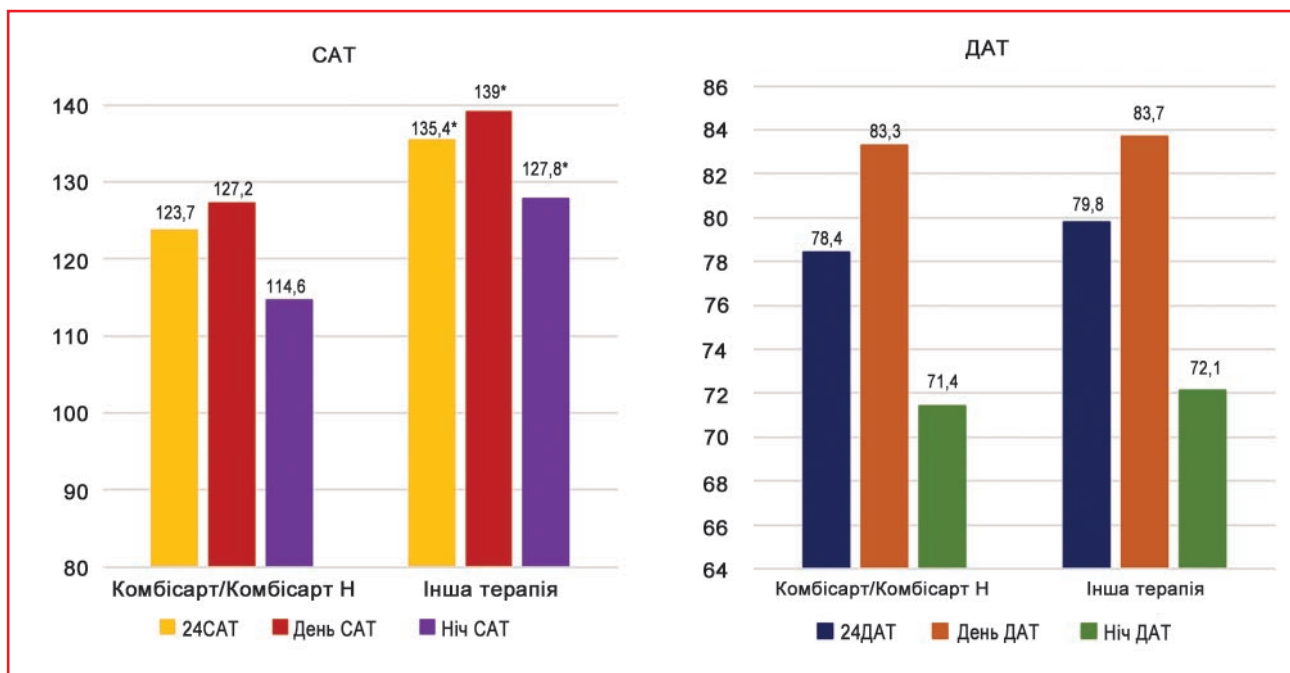


Рисунок 3. Дані САТ і ДАТ при добовому моніторингу артеріального тиску у підгрупах

Примітки: 24САТ та 24ДАТ — середній добовий систолічний та діастолічний артеріальний тиск, День САТ та День ДАТ — середній денний систолічний та діастолічний артеріальний тиск, Ніч САТ та Ніч ДАТ — середній нічний систолічний та діастолічний артеріальний тиск відповідно.

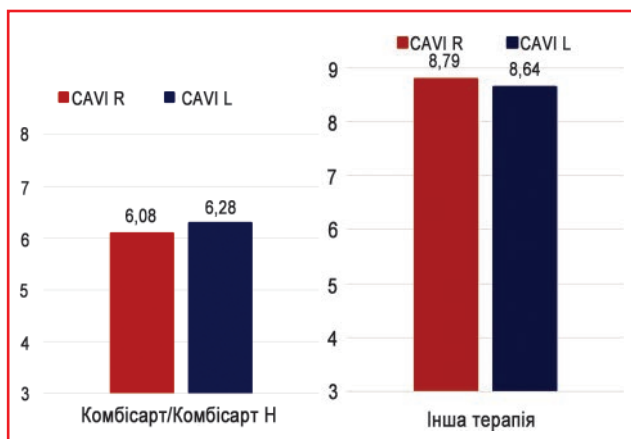


Рисунок 4. Дані оцінки жорсткості магістральних артерій за індексом CAVI у підгрупах



Рисунок 5. Частота розвитку кінцевих точок протягом 5 років: А) у підгрупі хворих, які залишилися на прийомі Комбісарту/Комбісарту Н; Б) у підгрупі хворих, які змінили терапію

Таблиця 2. Частота розвитку кінцевих точок у підгрупах протягом 5-річного спостереження

| Події | Комбісарт/Комбісарт Н (n = 16) | Інша терапія (n = 24) | P |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|
| Усі | 2 | 6 | < 0,05 |
| Фібриляція передсердь | 0 | 1 | НД |
| Новий цукровий діабет | 1 | 2 | НД |
| Онкозахворювання нирки | 1 | 1 | НД |
| Порушення функції щитоподібної залози | 0 | 1 | НД |
| Аденома надниркових залоз | 0 | 1 | НД |
| Смерть | 2 (1 — онкозахворювання стравоходу; 1 — раптова смерть, вік та кардіостимулятор, після COVID-19) | | |

Таблиця 3. Порівняння показників біохімічного аналізу крові у підгрупах

| Показники | Комбісарт/Комбісарт Н | Інша терапія | P |
|-----------------------------------------|-----------------------|--------------|--------|
| Калій, ммоль/л | 4,6 ± 1,2 | 4,14 ± 0,80 | НД |
| Креатинін, мкмоль/л | 84,5 ± 4,3 | 73,75 ± 4,50 | НД |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв | 89,67 ± 4,40 | 88,75 ± 5,50 | НД |
| Сечова кислота, мкмоль/л | 365,3 ± 20,9 | 419,7 ± 22,5 | < 0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,59 ± 0,30 | 5,70 ± 0,20 | НД |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 5,02 ± 0,20 | 5,58 ± 0,30 | НД |
| Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л | 3,12 ± 0,20 | 2,83 ± 0,20 | НД |

Примітка: ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності.

не залежить від АТ, через 5 років терапії та виявили, що САVI достовірно відрізнявся в групах лікування та був нижчим в групі Комбісарт/Комбісарт Н як справа, так і зліва: 8,79 проти 6,08 та 8,64 проти 6,28 відповідно ($p < 0,05$ для усіх значень). Тобто можна сказати, що фіксована комбінація у вигляді препаратів Комбісарт/Комбісарт Н сприяла зменшенню прогресування жорсткості артерій, окрім кращого контролю АТ. Дані наведені на рис. 4.

Ми оцінили розвиток комбінованої кінцевої точки у вигляді виникнення ІМ, ЦД, ГПМК, ФП, смерті тощо. Так, ми виявили, що у групі іншої терапії всього було 6 випадків кінцевих точок (2 нові випадки цукрового діабету 2-го типу, по 1 випадку фібриляції передсердь, онкології нирки, виявлення аденоми наднирників, порушення функції щитоподібної залози), а в групі фіксованої комбінації Комбісарт/Комбісарт Н лише 2 (випадок онкології нирки та розвиток цукрового діабету 2-го типу). Дані наведені в табл. 2 та на рис. 5. Тобто виявлена достовірна різниця в групах терапії з переважанням в 3 рази випадків розвитку комбінованої кінцевої точки в групі іншої терапії порівняно з фіксованою комбінацією Комбісарт/Комбісарт Н.

За оцінкою біохімічних показників ми не відмітили достовірної різниці в основних показниках між групами, окрім достовірно вищого рівня сечової кислоти в групі іншої терапії, що свідчить про те, що на фоні фіксованої комбінації Комбісарт/Комбісарт Н не спостерігалось підвищення рівня сечової кислоти, незважаючи на прийом гідрохлортиазиду, що входить до складу Комбісарту Н.

Обговорення

Дослідження ТРИМАРАН показало, що при прийомі подвійної (на основі валсартану та амлодипіну) або потрійної (на основі валсартану, амлодипіну та гідрохлортиазиду) фіксованої комбінованої терапії відбувалося значне достовірне зниження артеріального тиску при добовому моніторингу у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією через 3 місяці терапії. На подвійній фіксованій комбінації (валсартан/амлодипін —

препарат Комбісарт) зниження 24САТ/24ДАТ через 3 місяці становило 18,0/16,1 мм рт.ст. ($p < 0,05$); на потрійній фіксованій комбінації (валсартан/амлодипін/гідрохлортиазид — препарат Комбісарт Н) — 23,8/20,7 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Досягнення цільового рівня АТ при ДМАТ становило на подвійній фіксованій комбінації Комбісарт (валсартан/амлодипін) 77,3 %, у групі Комбісарту Н (валсартан/амлодипін/гідрохлортиазид) — 95,2 %. Тобто через 3 місяці постійного прийому фіксованих комбінацій вдалося досягти цільового рівня АТ майже у всіх пацієнтів.

Дані нашого дослідження збігаються з роботами авторів, які також довели переваги використання фіксованих комбінацій валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлортиазид щодо розвитку кінцевих точок та прогнозу. Так, метою дослідження *Kyoto Heart Study* було визначити вплив валсартану, який додавався до традиційної терапії пацієнтів з АГ високого ризику, на частоту розвитку ускладнень і смерті [34]. Первинна кінцева точка була комбінованою — фатальні або нефатальні кардіоваскулярні події. У дослідження був включений 3031 японський пацієнт (43 % — жінки, середній вік 66 років) з неконтрольованою артеріальною гіпертензією. Вони були рандомізовані приймати або валсартан, або лікування без БРА. Валсартан додавався до вже раніше призначеної терапії. Середній період спостереження становив 3,27 року. В обох групах вихідний АТ був 157/88 мм рт.ст., а в кінці спостереження — 133/76 мм рт.ст. У групі валсартану частота виникнення первинної кінцевої точки порівняно зі стандартною терапією була достовірно меншою (83 проти 155, співвідношення ризику 0,55, 95% ДІ 0,42–0,72, $P = 0,00001$). Крім того, спостерігалось достовірне зменшення частоти розвитку інсульту (співвідношення ризику 0,55, $P = 0,015$) і стенокардії (співвідношення ризику 0,51, $P = 0,011$), нових випадків цукрового діабету ($P = 0,028$). Таким чином, додавання валсартану сприяло поліпшенню контролю АТ і запобігало виникненню кардіоваскулярних подій порівняно з традиційною терапією, що не може бути пояснено лише відмінностями в контролі артеріального тиску.

Проведений метааналіз 2023 року M. Xie et al. мав на меті оцінити ефективність комбінованих антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із неконтрольованою АГ. Оцінювали лише рандомізовані контрольовані дослідження з ефективності комбінованих антигіпертензивних препаратів в одній таблетці у людей з неконтрольованою гіпертензією. Огляд включав 32 дослідження (16 273 пацієнти) з неконтрольованою АГ. Результати метааналізу показали, що було включено 11 комбінованих антигіпертензивних препаратів, а саме: амлодипін/валсартан, телмісартан/амлодипін, лозартан/гідрохлортіазид, кандесартан/гідрохлортіазид, амлодипін/беназеприл, телмісартан/гідрохлортіазид, валсартан/гідрохлортіазид, ірбесартан/амлодипін, амлодипін/лозартан, ірбесартан/гідрохлортіазид та периндоприл/амлодипін. Автори дійшли висновку, що комбінація БРА/БМК мала переваги порівняно з іншими фіксованими комбінаціями щодо впливу на САТ, ДАТ, швидкість контролю артеріального тиску [39].

D. Calhoun et al. протягом 8 тижнів лікували 2271 пацієнта з помірною гіпертензією потрійною (амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид з титруванням дози до 10/320/25 мг) або подвійною комбінацією (амлодипін/валсартан, амлодипін/гідрохлортіазид, валсартан/гідрохлортіазид), досягнення цільових рівнів АТ відбулося в 71 % пацієнтів із потрійною терапією і у 45–54 % — із подвійною терапією [6, 7]. Це збігається з даними нашого дослідження: досягнення цільових рівнів АТ через 5 років на фоні фіксованої комбінації Комбісарт/Комбісарт Н становило 70 %.

Важливе значення серед метаболічних ефектів антигіпертензивних препаратів має обмін сечової кислоти, оскільки гіперурикемія асоціюється з АГ і є фактором ризику серцево-судинних захворювань. Так, підвищення рівня сечової кислоти в крові на 1 мг/дл можна порівняти за значимістю з підвищенням артеріального тиску на 10 мм рт.ст. Відомо, що лозартан має виражену урикозуричну дію. Вивчення ефектів валсартану на обмін сечової кислоти показало відсутність впливу на ниркову екскрецію сечової кислоти і рівень урикемії як у здорових добровольців, так і у пацієнтів із АГ [15–17]. Нові дані з вивчення механізмів впливу сартанів на обмін сечової кислоти були отримані в дослідженні з її транспортерами: валсартан і олмесартан показали здатність пригнічувати активність аніонного транспортера ОАТ3, який бере участь у каналцевої секреції сечової кислоти, а лозартан, телмісартан і кандесартан — здатність пригнічувати захоплення сечової кислоти через MRP4, причому лозартан це робить у найменших концентраціях. Що і було продемонстровано в нашому дослідженні, коли в групі Комбісарт/Комбісарт Н через 5 років терапії рівень сечової кислоти був достовірно нижчим порівняно з іншою терапією.

Погана прихильність до антигіпертензивної терапії є основною причиною поганого контролю АТ

у пацієнтів з АГ. Спрощення схеми може поліпшити прихильність і контроль АТ. Системний метааналіз 2021 року 16 досліджень, у яких оцінювали прихильність, проведений Parati et al., показав, що у пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію, значно поліпшилася прихильність і була значно меншою ймовірність припинення терапії, ніж у пацієнтів, які отримували вільну комбінацію.

Обмеженням нашого дослідження є невелика кількість пацієнтів. Але метааналіз Cochrane 2024, проведений I. Toews et al., продемонстрував відсутність різниці між оцінками ефекту у великих рандомізованих клінічних дослідженнях та обсерваційних дослідженнях.

Довготривале спостереження за пацієнтами з тяжкою та помірною АГ в нашому дослідженні показало, що дотримання режиму лікування та прийом фіксованих комбінацій у вигляді Комбісарту та Комбісарту Н сприяє поліпшенню прихильності до лікування, кращому контролю АТ зі зменшенням розвитку комбінованих кінцевих точок та зменшенням прогресування ураження органів-мішеней у вигляді зниження жорсткості судинної стінки за індексом САVІ порівняно з групою зміненої терапії.

Висновки

1. Тривала 5-річна терапія фіксованими комбінаціями Комбісарт/Комбісарт Н була більш ефективною порівняно з іншою терапією у хворих із 2–3-м ступенем підвищення артеріального тиску.

2. Кількість комбінованих кінцевих точок при продовженні терапії Комбісарт/Комбісарт Н протягом 5 років була меншою порівняно з іншою терапією.

3. Жорсткість магістральних артерій за величиною індексу САVІ була достовірно меншою при тривалій терапії фіксованими комбінаціями Комбісарт/Комбісарт Н порівняно з іншою терапією.

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

Список літератури

1. Рековець О.Л., Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М., Примак Г.Ф. Зміни артеріального тиску при добовому моніторингу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (переваги потрійної фіксованої комбінації над подвійною). *Артеріальна гіпертензія*. 2019. № 1(63). С. 15–25. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.1.63.2019.162950>.
2. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М. Зміни офісного артеріального тиску та прихильність до лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (ефективність генеричного препарату Комбісарт Н та Комбісарт (фіксована комбінація валсартану й амлодипіну)). *Артеріальна гіпертензія*. 2018. № 6(62). С. 25–35. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.6.62.2018.153928>.

3. 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.
4. Asmar R, Gosse P, Quere S, et al. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit*. 2011;16:80-86.
5. Baser O, Andrews LM, Wang L, Xie L. Comparison of realworld adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker freecombination therapy. *J Med Econ*. 2011;14:576-83.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Ferdinand KC, Nasser SA. A Review of the Efficacy and Tolerability of Combination Amlodipine/Valsartan in Non-White Patients with Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(5):301-313. doi: 10.1007/s40256-013-0033-4.
12. 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.
13. Fujiwara T, Hoshida S, Yano Y, Kanegae H, Kario K. Comparison of morning vs bedtime administration of the combination of valsartan/amlodipine on nocturnal brachial and central blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19:1319-1326.
14. Cushman WC, George L Bakris, William B White, et al. A randomized titrate-to-target study comparing fixed-dose combinations of azilsartan medoxomil and chlorthalidone with olmesartan and hydrochlorothiazide in stage-2 systolic hypertension. *J Hypertens*. 2018 Apr;36(4):947-956.
15. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2010;27:1287-1303.
16. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165-1173.
17. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2003;42:283-290.
18. Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32:416-422.
19. Ijlal Uddin, Shakil Aslam. Safety and tolerability of fixed antihypertensive combinations in blood pressure control: focus on olmesartan medoxomil and amlodipine combination. *Integr Blood Press Control*. 2010;3:155-162. doi: 10.2147/IBPC.S6662.
20. Jorge Sison, Rosa María Ríos Vega, Hu Dayi, et al. 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.
21. 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.
22. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, 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.
23. 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.
24. 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.
25. Mallat SG, Itani HS, Tanios BY. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integr Blood Press Control*. 2013;6:69-78.
26. 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.
27. 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.
28. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens*. 1998;16:733-738.
29. Oparil S, Giles T, Ofili EO, et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker mono-

therapy. *J Hypertens.* 2011 Jan;29(1):161-170. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834000a7.

30. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, Cushman WC, Wang J. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension (Dallas, Tex. 1979).* 2021; 77(2):692-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>.

31. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens.* 2009;27:963-75.

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. Radchenko GD, Sirenko YM, Kushnir SM, Torbas OO, Dobrokhod AS. Comparative effectiveness of a fixed-dose combination of losartan + HCTZ versus bisoprolol + HCTZ in patients with moderate-to-severe hypertension: results of the 6-month ELIZA trial. *Vascular Health and Risk Management.* 2013:535-549.

35. Safar ME, Protogerou A, Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade. *Hypertension.* 2009;54:704-706.

36. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67:693-700.

37. 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.

38. Sawada T, Yamada H, Dahl FB, 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.

39. 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.

40. Sison J, Vega RMR, Dayi H, Bader G, Brunel P. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized controlled versus observational studies. *Current medical research and opinion.* 2018;34(3):501-515. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1412682>.

41. Toews I, Anglemeyer A, Nyirenda JL, et al. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials: a meta-epidemiological study. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2024;1(1):MR000034. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub3>.

42. Xie M, Tang T, Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis. *Clinical Cardiology.* 2023;46(8):886-898. <https://doi.org/10.1002/clc.24082>.

43. 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.

44. 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.

Отримано/Received 01.05.2024

Рецензовано/Revised 11.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.05.2024

Information about authors

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

Olena Torbas, PhD in Medicine, 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: olenatorbas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8672-7494>

Svitlana Kushnir, PhD in Medicine, 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: stragh.cardio@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1645-1685>

G.F. Primak, PhD in Medicine, 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: stragh.cardio@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8672-7494>

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.

Yu.M. Sirenko¹, O.L. Rekovets², O.O. Torbas², S.M. Kushnir², G.F. Primak²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Experience with the use of fixed combinations in one tablet as a basis for long-term adherence in the treatment of arterial hypertension

Abstract. The use of double and triple fixed combinations from the very beginning of treatment can probably reduce patient adherence during long-term follow-up, but such studies have not been conducted in Ukraine. The purpose of our work was to analyze the 5-year adherence of patients included in the

TRIMARAN study, and the effectiveness and safety of long-term antihypertensive therapy with fixed combinations of a domestic manufacturer.

Keywords: arterial hypertension; long-term antihypertensive therapy; fixed combinations

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

СПІЛАКТОН

Калійзберігаючий діуретик

spironolactone

АНТАГОНІСТ АЛДОСТЕРОНУ

Покращує прогноз
у пацієнтів
з ХСН при додаванні
до стандартної терапії¹

25
МГ

50
МГ

100
МГ

20 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

СПІЛАКТОН
Спіронолактон 100 мг (mg)

20 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

СПІЛАКТОН
Спіронолактон 50 мг (mg)

20 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

СПІЛАКТОН
Спіронолактон 25 мг (mg)

Доведена
ефективність
СПІРОНОЛАКТОНУ
в комплексному
лікуванні
**резистентної
артеріальної
гіпертензії²**

СПІЛАКТОН. **Склад:** діюча речовина: спіронолактон; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг, 50 мг або 100 мг спіронолактону; допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; кренію діоксид; коллоїдний безводний повідон К30; кальцій гідрофосфат; дигідрат магнію стеарат. **Показання.** Застійна серцева недостатність. Цироз печінки, що супроводжується набряками та асцитом. Злоякісний асцит. Нефротичний синдром. Первинний гіперальдостеронізм – дієгонолітичне та лікувальне. Лікування дітей слід проводити тільки під наглядом педіатра. Дані щодо застосування дітям обмежені. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або допоміжних речовин лікарського засобу. Гостра ниркова недостатність, виражене порушення азотовидільної функції нирок, анурія. Хвороба Аддісона. Гіперкаліємія. Гіпонатріємія. Помірне або тяжке порушення функцій нирок у дітей. Одночасне застосування з епелереноном або іншими калійзберігаючими діуретиками та добавками калію – через ризик розвитку гіперкаліємії. Період годування груддю. **Побічні реакції.** Гіперкаліємія, електролітний дисбаланс, сплутаність свідомості, запаморочення, нудота, порушення функцій печінки, свербіж, висипання, кропив'янка, слазми литкових м'язів, гостра ниркова недостатність, порушення менструальної функції, більочість молочних залоз (у чоловіків), більочість молочних залоз (у жінок). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛІАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна. ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України № 428 від 03.03.2023 р. РП № UA/16425/01/01; РП № UA/16425/01/02; РП № UA/16425/01/03. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі сахарної хвороби. Питання та інформація щодо фармакологія за тел: +38 098 909 56 22 / fatmasonadzor@worldmedicine.ua

¹ Bertram Pitt et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure // N Engl J Med 1999; 341:709-717. DOI: 10.1056/NEJM1999023411001. ² Bryan Williams et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial // Lancet 2015; 386: 2059-68. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00257-3



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

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

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

Спіронолактон у сучасній кардіології: від багаторічного досвіду до новітніх доказів ефективності (огляд літератури)

Резюме. Спіронолактон — це лікарський засіб, який відіграє важливу роль у лікуванні різноманітних захворювань, особливо в галузі кардіології та ендокринології. Уперше синтезований у 1957 році, спіронолактон здобув широке визнання завдяки своїй унікальній властивості блокувати дію альдостерону — гормону, який відіграє важливу роль у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань і збільшенні ризику тяжких кардіоваскулярних ускладнень. Спіронолактон входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. У кардіології це один з універсальних засобів, адже його призначають при резистентній або вторинній артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, у комплексі гормональної терапії та при низці інших клінічних станів і ситуацій. Резистентна артеріальна гіпертензія є складною та серйозною медичною проблемою, що становить значний виклик для лікарів і пацієнтів, оскільки потребує спеціалізованого й індивідуалізованого підходу до лікування. Клінічними дослідженнями було встановлено, що спіронолактон був найефективнішим додатковим препаратом для лікування резистентної артеріальної гіпертензії, і ця перевага спіронолактону підтвердила провідну роль затримки натрію в розвитку резистентності до лікування. У дослідженнях було продемонстровано, що додавання спіронолактону до початкової комбінованої терапії викликало більш потужний антигіпертензивний ефект порівняно з додаванням доксазозину або бісопрололу. Частка пацієнтів, у яких спіронолактон був оптимальним препаратом для зниження рівня артеріального тиску, виявилася найбільшою і за даними аналізу прогнозування впливу кожного препарату на рівень артеріального тиску шляхом вимірювання реніну плазми й визначення ймовірності того, що різні препарати будуть найкращими в різних точках розподілу реніну в плазмі крові. Спіронолактон протягом тривалого часу використовується у сучасній кардіології для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю та фібриляцією передсердь, однак у цій статті ми зосередили увагу на ще одному дуже важливому показанні для призначення спіронолактону, а саме на артеріальній гіпертензії, особливо її резистентних формах.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; фібриляція передсердь; лікування; спіронолактон

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) і високий рівень артеріального тиску (АТ) є однією з найпоширеніших і найбільш серйозних медичних проблем у всьому світі. Цей стан є важливим фактором ризику щодо розвитку серцево-судинних захворювань, інсультів, ураження нирок та інших ускладнень, що погіршують прогноз пацієнта. АГ впливає на мільйони лю-

дей незалежно від віку, статі чи соціального статусу, призводячи до інвалідизації або навіть смерті, тож розуміння її причин, наслідків і методів лікування є критично важливим для глобального здоров'я.

Загалом поняття АГ включає в себе цілу низку складних патофізіологічних процесів і механізмів, що в результаті призводять до підвищення рівня АТ у судинах великого кола кровообігу. Це може бути

результатом різних факторів, які оновлені минулого року настанови з ведення АГ Європейського товариства гіпертензії пропонують групувати таким чином: порушення балансу між факторами, що підвищують і знижують рівень АТ (нейрогуморальної регуляції, метаболічні, ендокринні тощо), генетична схильність, фактори зовнішнього середовища і спосіб життя. Найчастіше АГ перебігає за відсутності виражених симптомів протягом тривалого часу, однак при цьому порушує нормальне функціонування органів і систем, що прийнято позначати терміном «органи-мішені». Сучасна стратифікація серцево-судинного ризику пацієнтів з АГ базується саме на ступені підвищення рівня АТ та ознаках ураження органів-мішеней, особливо їх необоротного ураження. Відповідно до цього можна зробити висновок, що контролювати рівень АТ і намагатися привести його до цільових рівнів для нас є дуже важливим з точки зору управління факторами ризику пацієнта і запобігання розвитку тяжких ускладнень АГ.

Медицина спільнота постійно працює над удосконаленням методів лікування і стратегій контролю АГ. Розвиток новітніх підходів до лікування, вивчення факторів ризику і пошук оптимальних методів профілактики є ключовими напрямками в боротьбі з цим медичним станом. Відповідне розуміння і вплив на рівень АТ визначають успіх стратегій збереження здоров'я серця і судин. Відповідно до оновлених європейських настанов 2023 року для більшості пацієнтів у популяції АГ (тобто без урахування пацієнтів із клінічно значущими додатковими факторами ризику і станами) на сьогодні як цільовий визначено діапазон АТ 120–140/70–80 мм рт.ст. згідно з даними його офісного вимірювання, що є доволі жорсткою умовою для ефективного контролю рівня АТ. Більше того, з огляду на всі провокуючі АГ фактори, наведені вище, стає очевидно, що сучасна терапія АГ потребує комплексного підходу з урахуванням усіх можливих механізмів, що можуть знижувати ефективність антигіпертензивних препаратів. У більшості пацієнтів ми зможемо досягти ефективного контролю АТ за допомогою стандартних підходів до вибору антигіпертензивної терапії. Однак усе одно залишиться певна когорта осіб, у яких традиційні методи не будуть мати успіху, а рівень серцево-судинного ризику буде надзвичайно високим. Саме про таку ситуацію поговоримо далі.

Резистентна та рефрактерна до лікування АГ

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) є складною та серйозною медичною проблемою, що є значним викликом для лікарів і пацієнтів, оскільки потребує спеціалізованого й індивідуалізованого підходу до лікування. Традиційно вважається, що РАГ — це стан, при якому пацієнт має підвищений рівень АТ, який залишається невід-

контрольним після прийому трьох або більше різних антигіпертензивних препаратів у максимально допустимих дозах, одним з яких є діуретик [1]. На сьогодні наукова спільнота світу приділяє окрему увагу цій проблемі, вивчаючи причини її виникнення і шляхи подолання. Однією з ключових проблем у лікуванні РАГ є складність виявлення її причин. Часто цей стан може бути спричинений комбінацією факторів, таких як неправильне вживання ліків, неконтрольований прийом деяких медичних препаратів чи додаткових засобів, генетичні й епігенетичні фактори, а також наявність інших медичних станів, таких як захворювання нирок або гормональні порушення.

Лікування резистентної артеріальної гіпертензії вимагає індивідуального підходу й уваги до деталей. Це може включати зміну схем прийому препаратів, включення специфічних класів ліків, які мають більшу ефективність у конкретних випадках, а також пошук і лікування супутніх захворювань, що можуть спричиняти артеріальну гіпертензію. Оновлені рекомендації 2023 року пропонують нам чотири класи препаратів антигіпертензивної терапії першого ряду: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики, для яких вказано, що до препаратів першого ряду належать виключно тіазидні й діазидоподібні діуретики [1]. Пропонується для старту антигіпертензивної терапії починати з призначення цих засобів у вигляді монотерапії або комбінацій, при цьому збільшуючи дози або кількість компонентів у комбінації на подальших етапах задля досягнення ефективного контролю АТ. Додаткові препарати другого ряду, які також використовуються в антигіпертензивній терапії, включають: стероїдні блокатори рецепторів мінералокортикоїдів, петльові діуретики, альфа-1-блокатори, препарати центральної дії та вазодилататори (включно з нітратами). За спеціальних умов дозволено використання нестероїдних блокаторів рецепторів мінералокортикоїдів, інгібіторів натрійзалежного котраспортера глюкози 2 та інгібіторів ангіотензинових рецепторів і не-прилізину.

Оцінка додаткових факторів при РАГ має важливе значення, оскільки, наприклад, якщо пацієнт відмовляється зменшити кількість споживаної їжі кухонної солі, контролювати рівень АТ ефективно такому пацієнту буде досить важко. Відповідно до сучасних уявлень розрізняють поняття істинної РАГ і псевдорезистентної АГ. Псевдорезистентною можна назвати АГ, коли пацієнту призначено потрібну антигіпертензивну терапію, однак рівень АТ залишається неконтрольованим через низку додаткових причин — пацієнт насправді не приймає ліки або пропускає прийом препаратів, серед призначених препаратів наявні

найменш потужні представники своєї групи (наприклад, петльові діуретики, що досить часто застосовуються в кардіології, не є ефективними антигіпертензивними засобами) або існують додаткові фактори, супутні захворювання та стани, інша призначена терапія, що здатна підвищувати рівень АТ тощо. Істинною РАГ вважається тоді, коли в нас є достатньо доказів стосовно того, що вищенаведені причини резистентності в пацієнта відсутні. Тільки після уточнення того, що РАГ є істинною, ми можемо переходити до протоколів, що стосуються такого виду АГ.

У свою чергу, істинну РАГ також запропоновано розподіляти на резистентну і рефрактерну АГ. Резистентною ми можемо називати АГ у тому випадку, коли за допомогою переходу на багатокомпонентні комбінації, титрації препаратів до максимальних доз і додавання антигіпертензивних засобів другої лінії все ж вдалося досягти ефективного контролю АТ. У цьому випадку термін «резистентна» використовується для позначення пацієнтів з АГ групи дуже високого ризику. Рефрактерною називають АГ у тому випадку, коли жодний перерахований метод не дав можливості ефективно знизити рівень АТ. Такі пацієнти, як правило, є кандидатами для інтервенційних, а інколи й хірургічних методів лікування.

Розуміння і вдосконалення стратегій лікування РАГ залишається предметом активних досліджень у медичній спільноті. Розвиток нових методик, спрямованих на ефективнішу корекцію АТ у випадках резистентності до звичайних ліків, є ключовим напрямом у боротьбі з цією проблемою та збереженні здоров'я пацієнтів. Дуже важливо пам'ятати, що будь-який пацієнт з АГ перебуває в групі ризику розвитку РАГ, коли звична для нього терапія, що, можливо, була ефективною навіть протягом багатьох років, втрачає свою дієвість. Причин для цього може бути багато, одна з них — розвиток відносно гіперальдостеронізму, частота виявлення якого в популяції пацієнтів з АГ є доволі високою, ще більш поширений цей стан серед пацієнтів з РАГ. А тому розглянемо один з найбільш поширених механізмів розвитку РАГ.

Роль альдостерону в розвитку РАГ

Альдостерон є частиною ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), роботу якої схематично подано на рис. 1. Активування ренінової частини цієї системи за звичайних умов відбувається при зниженні рівня системного АТ (зазвичай викликано масивною кровотечею), на що одразу реагує юкстагломерулярний апарат нирки, де з прореніну утворюється ренін. Останній під впливом ангіотензиногену печінки перетворюється на ангіотензин I, який у легенях під впливом ангіотензинперетворюючого ферменту перетворюється на ангіотензин II — біологічно активну молекулу, яка спричинює вазоконстрик-

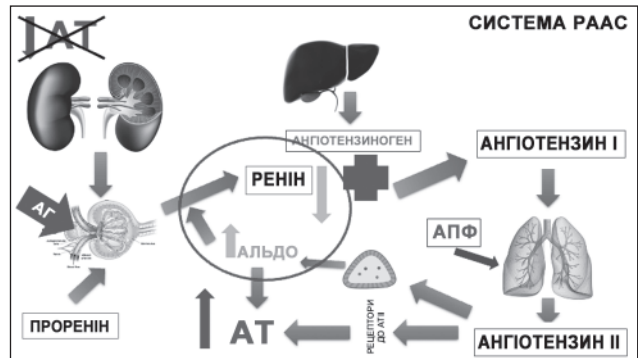


Рисунок 1. Регуляція рівнів АТ, реніну й альдостерону в системі РААС

цію і підвищення рівня АТ [2]. Окрім того, ангіотензин II прямує до надниркових залоз, активуючи утворення ними альдостерону, який, у свою чергу, інгібує утворення реніну, однак це лише один із цілої низки механізмів активації вивільнення альдостерону. Період напіврозпаду альдостерону в плазмі становить менше за 20 хвилин, що ускладнює діагностику гіперальдостеронізму в більшості випадків і призводить до хибнонегативних висновків. З іншого боку, очевидно, що альдостерон з реніном мають обернений зв'язок: чим більше альдостерону, тим менше реніну, ось чому найдостовірніше використовувати з метою визначення гіперальдостеронізму не просто визначення концентрації альдостерону в крові, а саме визначення альдостерон-ренінового співвідношення, адже низький рівень реніну в крові зможе підказати нам, що його рівень було інгібовано високим рівнем альдостерону. А отже, оскільки ренін-ангіотензинова система, очевидно, є основним фактором, що контролює секрецію альдостерону в здорових осіб, можна припустити, що підвищення співвідношення альдостерону/реніну є корисним інструментом скринінгу для прогнозування гіперальдостеронізму в пацієнтів з АГ.

З іншого боку, це може підказати нам один з імовірних механізмів розвитку РАГ: оскільки більшість препаратів першого ряду для лікування АГ інгібують ренін, концентрація якого при гіперальдостеронізмі буде низькою, а діуретики, навпаки, можуть стимулювати синтез альдостерону, стає очевидним, що стандартна комбінована антигіпертензивна терапія не буде ефективною.

І справді, у популяції пацієнтів з АГ первинний гіперальдостеронізм є доволі поширеним станом, адже він є однією з найбільш частих причин вторинної АГ, призводить до виникнення АГ, пов'язаної з низьким рівнем реніну і підвищеним рівнем альдостерону, які не пригнічуються відповідним тестуванням, є ознакою хвороби Конна, як була описана в 1955 р. (у 34-річній жінки з АГ, переміжним паралічем, гіпокаліємією та метаболічним алкалозом) [3]. За даними різних реєстрів, поширеність первинного гіперальдо-

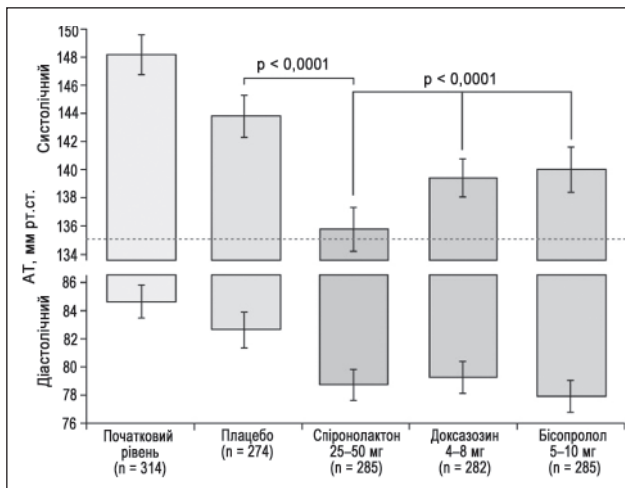


Рисунок 2. Рівні САТ і ДАТ за даними домашнього моніторингу, порівняння ефективності спіронолактону з іншими препаратами

стеронізму в популяції з АГ становить близько 5 і 13 %, причому стрес може навіть збільшити цей показник [4].

Виявити первинний гіперальдостеронізм можна за такими ознаками, як наявність АГ, часто — резистентної до терапії, гіпокаліємії, метаболічного алкалозу, що пов'язано з підвищенням екскреції H^+ із сечею, опосередкованим прямим стимулюючим ефектом альдостерону на дистальну кислотність, м'язової слабкості (у першу чергу за рахунок гіпокаліємії) [5]. До інших біологічних ефектів альдостерону належить гіпертрофія лівого шлуночка, підвищення ризику фібриляції передсердь, прискорення ураження органів-мішеней, участь у розвитку синдрому нічного апное, хронічна хвороба нирок на фоні АГ, підвищення рівня тригліцеридів, центральне ожиріння, метаболічний синдром, які збільшують частоту серцево-судинних подій. Саме завдяки цьому препарати — блокатори альдостерону залишаються актуальними в сучасній кардіології. І на сьогодні найпотужнішим з таких засобів є добре відомий препарат спіронолактон.

Спіронолактон як антигіпертензивний засіб

Спіронолактон — це лікарський засіб, який відіграє важливу роль у лікуванні різноманітних захворювань, особливо в галузі кардіології та ендокринології. Уперше синтезований у 1957 році, спіронолактон здобув широке визнання завдяки своїй унікальній властивості блокувати дію альдостерону — гормону, який відіграє важливу роль у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань та збільшенні ризику тяжких кардіоваскулярних ускладнень.

Спіронолактон — це стероїдний блокатор альдостерону, про який уперше повідомили в 1959 році Джон А. Селла та Роберт С. Твейт з G.D. Searle & Co.

(Скокі, Іллінойс) [6]. Альдостерон є важливим кортикостероїдним гормоном, який зберігає натрій у нирках та інших органах і регулює артеріальний тиск. Але його необхідно пригнічувати для лікування накопичення рідини в пацієнтів із серцевою недостатністю, високим кров'яним тиском та іншими захворюваннями. Стаття Д.А. Селла і Р.С. Твейта була другою в серії про нові блокатори альдостерону. У першій статті вони повідомили про сполуки, які найкраще працювали при парентеральному введенні. Спіронолактон і подібні сполуки продемонстрували кращу блокуючу активність при пероральному введенні.

Початкове застосування спіронолактону було пов'язане з його дією як діуретика, тобто засобу, що збільшує виділення сечі. Однак згодом виявлено його потенціал у зменшенні побічних ефектів підвищеного рівня АГ і поліпшенні стану серцевого м'яза. Він став необхідним компонентом у лікуванні серцевої недостатності, зокрема в пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, вторинною АГ, резистентною АГ і цілою низкою інших станів. Спіронолактон також знаходить своє використання в ендокринології. Його ефективність у зменшенні вироблення альдостерону вирішально важлива в лікуванні хвороб, пов'язаних зі збільшеним вмістом цього гормону в організмі, таких як АГ, гіперальдостеронізм та інші стани, за яких порушена збалансованість рідини й електролітів. Завдяки своїм унікальним властивостям і потенціалу в лікуванні різноманітних захворювань спіронолактон є предметом постійних досліджень і подальшого розвитку, щоб забезпечити пацієнтам ще більш ефективні методи лікування.

Його високу ефективність для лікування пацієнтів із РАГ було доведено в дослідженні Pathway-2, у якому спіронолактон призначали в дозі 25 і 50 мг [7]. За результатами цього дослідження було встановлено, що спіронолактон був найефективнішим додатковим препаратом для лікування РАГ, а ця перевага спіронолактону підтвердила провідну роль затримки натрію в розвитку резистентності до лікування. У дослідженні було продемонстровано, що додавання спіронолактону до вихідної комбінованої терапії призвело до більш потужного антигіпертензивного ефекту, ніж додавання доксазозину або бісопрололу (рис. 2).

Відсоток пацієнтів, у яких спіронолактон був найкращим препаратом для зниження рівня АГ, виявився найбільшим і за даними аналізу прогнозування впливу кожного препарату на рівень АГ шляхом вимірювання реніну плазми та визначення ймовірності того, що різні препарати будуть найкращими в різних точках розподілу реніну в плазмі крові. На рис. 3 показано зв'язок між реніном плазми (виміряним на початку, коли пацієнти приймали звичайну комбіновану терапію) та реакцією зниження рівня АГ на кожен активний препарат з поправкою на ефект плацебо. Спостерігався чіткий обернений зв'язок між зниженням

рівня домашнього систолічного АТ при застосуванні спіронолактону і рівнем реніну плазми, якого не спостерігали при застосуванні бісопрололу чи доксазозину. Крім того, реакція АТ на спіронолактон була кращою, ніж на бісопролол і доксазозин, у більшій частині спектра розподілу реніну плазми (рис. 3). Лише в невеликій кількості пацієнтів з дуже високим рівнем реніну в плазмі середній рівень домашнього систолічного АТ на фоні доксазозину або бісопрололу збігався з відповіддю на спіронолактон. Аналіз найкращого препарату для кожного пацієнта чітко показав, що спіронолактон був найкращим засобом для зниження рівня АТ протягом майже всього спектра розподілу реніну, а імовірність того, що він є кращим, і величина цієї переваги були в кілька разів вищими для спіронолактону, ніж для інших препаратів у нижній частині розподілу.

Усі методи лікування у цьому дослідженні добре переносилися з аналогічною низькою частотою побічних явищ і відміни препаратів через побічні явища. Показово, що припинення прийому через порушення функції нирок, гіперкаліємію та гінекомастію не збільшилося при застосуванні спіронолактону порівняно з іншими методами лікування та плацебо. Рівень натрію в сироватці крові знижувався на фоні спіронолактону, але не інших препаратів, тоді як деяке підвищення рівня калію спостерігалося при застосуванні як бісопрололу, так і спіронолактону (рис. 4). Рівень креатиніну в сироватці крові зріс, а розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) дещо знизилася. Розподіл сироваткового натрію, калію та ШКФ наприкінці циклу лікування для кожного препарату продемонстрував, що всі препарати, які знижують рівень АТ у цій популяції, спричиняють деяке зниження ШКФ. Однак це зниження було дуже помірним, жодне з них не було клінічно серйозним і не призвело до виходу з випробування. Лише в 6 (2 %) із 285 пацієнтів, які приймали спіронолактон, один раз рівень калію в сироватці крові перевищував 6,0 ммоль/л з максимальним рівнем 6,5 ммоль/л, що є абсолютно низьким показником і вказує на безпеку застосування спіронолактону в пацієнтів з РАГ.

Спіронолактон входить до списку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я. На сьогодні в Сполучених Штатах його призначають понад десять мільйонів разів на рік. У кардіології це один з універсальних засобів, адже його призначають при резистентній або вторинній АГ, серцевій недостатності, у комплексі гормональної терапії та при низці інших клінічних станів і ситуацій.

Фармакологічні характеристики

Спіронолактон і два його метаболіти (7 α -тіометил-спіронолактон і канренон) зв'язуються з цитоплазматичними мінералокортикоїдними рецепторами і діють як анта-

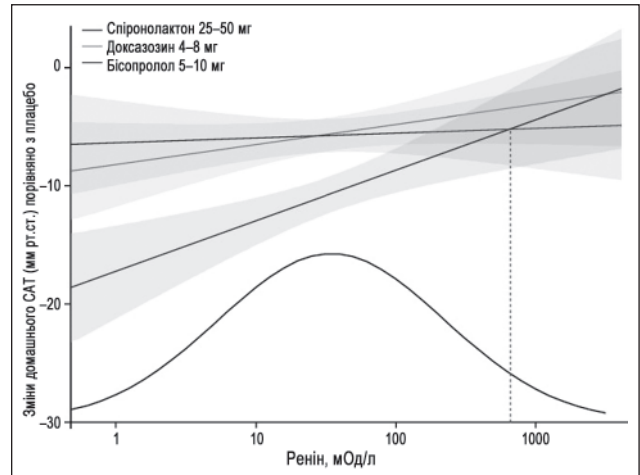


Рисунок 3. Зв'язок артеріального тиску з рівнем реніну

гоністи альдостерону. Це спричиняє калій-зберігаючий діуретичний ефект у дистальних каналцях нирки. Зменшення об'єму плазми, викликане діуретиком, може активувати кілька нейрогуморальних систем, наприклад ренін-альдостерон-ангіотензинову систему, симпатичну нервову систему і секрецію АДГ, що призводить до порушення ниркової перфузії та збільшення резорбції Na^+ і води. Ці зміни сприяють зниженню ефекту діуретика («резистентність до діуретика»), унаслідок чого при його тривалому прийомі діуретичний ефект майже не відчувається [8]. Спіронолактон також зв'язується з рецепторами андрогенів і, меншою мірою, є спорідненим до рецепторів естрогену і прогестерону. Отриманий антиандрогенний ефект використовується для лікування акне і гірсутизму в жінок, особливо коли це пов'язано із синдромом полікістозних яєчників. Це також може призвести до небажаних ефектів, таких як порушення менструального циклу, у чоловіків — гінекомастії, болю в грудних залозах або імпотенції. З обережністю також слід призначати спіронолактон хворим на рак простати. Хоча є повідомлення про регресію раку внаслідок ефекту блокування андрогенів, повідомлялося також про прогресування захворювання. Припускають, що спіронолактон діє як модулятор рецепторів андрогенів і, отже, може проявляти як анти-, так і проандрогенну дію. Альдостерон зв'язується з мінералокортикоїдними рецепторами й активує прозапальні та інші клітинні шляхи. Отже, перешкоджаючи зв'язуванню альдостерону, спіронолактон чинить протизапальну й протипроліферативну дію. Хоча повний терапевтичний потенціал цього препарату ще належить визначити, переваги спіронолактону спостерігаються в різних експериментальних і клінічних умовах, наприклад зниження росту раку, ракової кахексії та інсулінорезистентності.

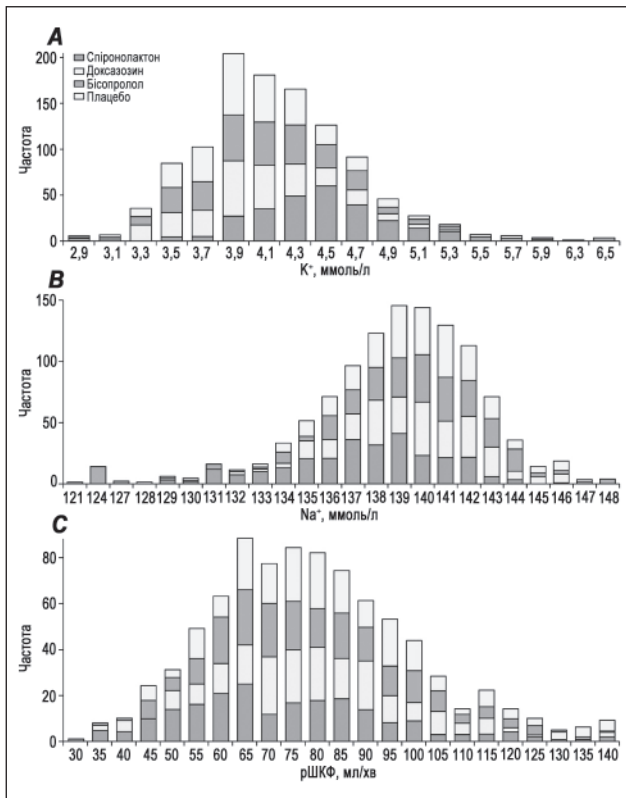


Рисунок 4. Розподіл калію (А), натрію (В) і розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ; С) для кожного препарату

Обговорення та висновки

У сучасній кардіології використовується безліч різних препаратів і біологічно активних молекул з метою лікування АГ або її ускладнень. Більше того, щодня з'являється все більше нових груп і молекул, які входять до арсеналу засобів для лікування серцево-судинної системи. Та поряд із цим ми часто використовуємо давно відомі засоби із надійною доказовою базою, які продемонстрували свою високу ефективність протягом десятиліть. Ми у своїй рутинній практиці дуже любимо такі препарати, оскільки вони мають добру доказову базу, відомі віддалені наслідки й доведені плейотропні ефекти, мають широкий спектр призначень з невеликою кількістю побічних ефектів.

Без сумніву, спіронолактон є однією із таких молекул. Більше того, чим більше нових даних ми отримуємо, тим більше нових позитивних ефектів молекули спіронолактону ми бачимо. Спіронолактон протягом тривалого часу використовується в сучасній кардіології для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю і фібриляцією передсердь, однак у цій статті ми зосредили увагу на ще одному дуже важливому показанні

для призначення спіронолактону, а саме на АГ, особливо її резистентних формах [9]. На ринку України спіронолактон наявний у вигляді високоякісного і високоефективного генеричного препарату Спілактон виробництва World Medicine (Туреччина). Ми успішно використовуємо цей препарат у нашому відділі вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМНУ» як для лікування різних форм серцевої недостатності, так і для лікування вторинної та резистентної АГ. Препарат чудово зарекомендував себе в плані переносимості й допоміг нам у короткий строк досягти чудового клінічного ефекту, що пацієнти бачать і розуміють. Отже, ми можемо рекомендувати препарат Спілактон широкому колу пацієнтів на будь-якому рівні надання медичної допомоги.

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

Список літератури

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194]. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
2. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:317-325.
3. Conn JW. Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med*. 1955;45(4):661-664.
4. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E, Egidi G. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(1):98-103.
5. Nadar S, Lip GY, Beevers DG. Primary hyperaldosteronism. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 5):439-452.
6. Cella PL. *Rass Fisiopatol Clin Ter*. 1963;35:22-33.
7. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068.
8. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(2):288-292.
9. Marrs JC. Spironolactone management of resistant hypertension. *Ann Pharmacother*. 2010;44(11):1762-1769.

Отримано/Received 28.06.2024
Рецензовано/Revised 01.08.2024
Прийнято до друку/Accepted 13.08.2024

Information about authors

Yuriy Sirenko, MD, DSc, PhD, Professor, Cardiology Department, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: sirenkouy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4091-4910>
Olena Torbas, PhD in Medicine, 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: olenatorbas@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8672-7494>

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.

Yu.M. Sirenko¹, O.O. Torbas²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Spironolactone in modern cardiology: from many years of experience to the latest evidence of effectiveness (literature review)

Abstract. Spironolactone is a drug that plays an important role in the treatment of various diseases, especially in the field of cardiology and endocrinology. First synthesized in 1957, spironolactone gained widespread recognition due to its unique ability to block the action of aldosterone, a hormone that plays an important role in the pathogenesis of many cardiovascular diseases and increases the risk of severe cardiovascular complications. Spironolactone is included in the list of essential medicines of the World Health Organization. In cardiology, it is one of the universal remedies, because it is prescribed for resistant or secondary hypertension, heart failure, as part of hormonal therapy and in a number of other clinical conditions and situations. Resistant hypertension is a complex and serious medical problem, which is a significant challenge for doctors and patients, as it requires a specialized and individualized approach to treatment. Clinical studies found that spironolactone was the most effective adjunctive drug for the management of resistant hypertension, and this superiority

of spironolactone confirmed the central role of sodium retention in the development of treatment resistance. Studies have shown that the addition of spironolactone to initial combination therapy resulted in a more potent antihypertensive effect compared to the addition of doxazosin or bisoprolol. The proportion of patients in whom spironolactone was the optimal blood pressure-lowering drug appeared to be the largest, according to the analysis on the prediction of the effect of each drug on the blood pressure level using plasma renin and the probability that different drugs will be best at different points of renin distribution in the blood plasma. Spironolactone has been used in modern cardiology for a long time to treat patients with heart failure and atrial fibrillation, but in this article, we have focused on another very important site for spironolactone administration, namely hypertension, especially in its resistant forms.

Keywords: hypertension; heart failure; atrial fibrillation; treatment; spironolactone

Очікується, що зменшення числа осіб, які використовують препарати первинної профілактики, призведе до збільшення кількості серцево-судинних захворювань: кількість кандидатів на призначення статинів зменшиться, якщо до поточної практики розрахунку ризиків застосувати PREVENT

Згідно з результатами новітніх досліджень, можливо, знадобитися переписати настанови щодо початку лікування статинами і антигіпертензивної терапії, якщо буде широко впроваджено новий і вдосконалений інструмент прогнозування серцево-судинного ризику. Використання розрахунків за запропонованою нещодавно системою оцінки ризику PREVENT, можливо, привело б до перекласифікації ризику в 53 % дорослих осіб у США до категорії більш низького 10-річного ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD) і лише в 0,41 % — до категорії вищого ризику, як на сьогодні визначено Американським коледжем кардіології (ACC) та Американською асоціацією серця (AHA). Ці оцінки ризику, якщо їх застосувати щодо існуючих критеріїв лікування, зменшать кількість поточних призначень статинів із 81,8 до 67,5 мільйона, а число кандидатів на антигіпертензивну терапію — із 75,3 до 72,7 мільйона згідно із національно репрезентативними розрахунками на основі нових прогностичних моделей, запропонованих групою доктора Agjun Manrai та його колег з Гарвардської медичної школи.

Очікуваний результат. За даними нещодавно опублікованого дослідження, протягом 10 років можливо спрогнозувати 107 000 додаткових випадків інфаркту міокарда (ІМ) або інсульту [1]. Запропонована нова модель може знизити цю цифру. «Хоча система PREVENT просуває важливу мету більш точного прогнозування ризику серцево-судинних захворювань, масштаби цих прогнозованих змін вимагають ретельного перегляду поточних порогових значень лікування з використанням аналітичних рішень або економічної ефективності», — підсумувала група Manrai. Поданий минулого року калькулятор ризику АНА ([https:// professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator](https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator)) оцінює ризик інфаркту, інсульту та серцевої недостатності протягом 10 або 30 років для дорослих у молодому віці на рівні 30.

Повідомляється, що система PREVENT дає більш точні оцінки ризику для всього населення і в межах демографічних підгруп. Частково це пояснюється тим, що рівняння виключають з розрахунку расу, а також тим, що вони були розроблені в нових популяційних групах порівняно із старішими об'єднаними когортними рівняннями (PCE) (<https://www.medpagetoday.com/clinical-challenges/acc-ascvd /92723>), які, як відомо, недооцінюють ризик для деяких расових та етнічних груп.

Не варто робити з поточних результатів висновку, що «велика частка дорослих у США, які отримують первинну профілактику, не матиме права на профілактичну терапію при використанні системи PREVENT-ASCVD, <...> головний висновок полягає в тому, що встановлення оптимальних порогових значень ризику PREVENT-ASCVD для скерування терапії має вирішальне значення для роз-

робки майбутніх рекомендацій», — підкреслили доктор Seth Martin із лікарні Джонса Гопкінса в Балтіморі та двоє його колег у супровідній редакційній статті [2].

ACC і AHA не схвалили заміну PCE на PREVENT у своїх рекомендаціях. Незалежно від використаного типу калькулятора ризику 10-річний ризик ASCVD 7,5 % або вище є поточним мінімальним ризиком для первинної профілактичної терапії статинами. Manrai та співавтори вказали на потенційну шкоду надмірного лікування популяцій з низьким ризиком, наприклад підвищення ризику діабету при застосуванні статинів, а також можливість розвитку ортостатичної гіпотензії, ішемії органа або сексуальної дисфункції при фармакологічному лікуванні високого АТ.

Отже, редактори запропонували зберегти порогові значення ризику для 10-річного ASCVD на основі PCE і в поточних рекомендаціях АНА/ACC щодо лікування.

Співредактор журналу JAMA Cardiology доктор Sadiya Khan і попередній президент АНА Donald Lloyd-Jones, доктор медичних наук, науковий співробітник Школи медицини Фейнберга Північно-Західного університету, Чикаго, погодилися у своїй статті [3]: «Поки не будуть доступні нові рекомендації, у які включають ретельну оцінку порогу для лікування на основі найкращих сучасних доказів користі та шкоди від використання статинів, докази підтверджують продовження використання статинів у тих пацієнтів, у яких початок прийому статинів ґрунтувався на старих моделях прогнозування ризику, із істотним застереженням, що пацієнти й клініцисти повинні продовжувати брати участь у спільному прийнятті рішень під час обговорення ризику серцево-судинних захворювань і терапії для первинної профілактики». «Враховуючи переваги статинів, аж до низького рівня ризику та низького рівня шкоди, поріг чистої користі від 3 до 5 % тепер може бути визнаний на основі середньої частоти подій при лікуванні

холестерином за даними метааналізу і дослідження JUPITER», — все ж припустили вчені.

У своєму дослідженні Manrai та його колеги поклалися на Національні дослідження здоров'я та харчування з 2011 по 2020 рік, щоб створити національно репрезентативну вибірку дослідження з 7765 дорослих віком 30–79 років. Моделювання лікування на основі PCE проводилося щодо осіб віком 40–79 років без ІМ або інсульту в анамнезі, тоді як моделювання PREVENT включало людей 30–79 років без попереднього ІМ, інсульту або серцевої недостатності. Загальна вибірка мала середній вік 53 роки, 51,3 % жінок. Як і очікувалося, показники ризику PREVENT зазвичай були нижчими: за словами дослідників, середній 10-річний ризик ASCVD становив 9,0 % для PCE і 4,6 % для PREVENT. Вони визнали, що моделювання лікування, яке вони провели, оцінювало лише рекомендації ACC/AHA класу І і не враховувало рішення щодо лікування на основі спільного прийняття рішень пацієнтами та факторів, що підвищують ризик. Іншим застереженням щодо дослідження було те, що дані, отримані до пандемії, можуть не відображати сучасний стан населення.

«Потрібно також визнати, що ідеального рівняння для оцінки ризику не існує», — зазначила група Martin. «Ознайомлення з рівняннями PREVENT зараз може допомогти підготувати клініцистів до легшого переходу, коли ці рівняння будуть офіційно прийняті в рекомендаціях щодо лікування АНА/ACC», — зазначають редактори.

Значення. З 2013 року Американський коледж кардіології та Американська кардіологічна асоціація рекомендують об'єднані когортні рівняння для оцінки 10-річного ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Нещодавно Наукова консультативна група АНА розробила нові рівняння для обчислення прогнозування ризику серцево-судинних захворювань (PREVENT), які включили показники нирок, виключили расову

приналежність і покращили калібрування в сучасних популяціях. Відомо, що PREVENT дає прогнози ризику ASCVD, які є нижчими, ніж прогнози PCE, але потенційні клінічні наслідки щодо поточного дослідження не були кількісно визначені.

Мета. Оцінити кількість дорослих у США, які зазнають змін у категоризації ризику, прийнятності лікування або клінічних результатах при застосуванні рівнянь PREVENT щодо існуючих рекомендацій ACC та АНА.

Дизайн, оформлення та учасники. Національно репрезентативна перехресна вибірка із 7765 дорослих американців віком від 30 до 79 років, які брали участь у Національному опитуванні щодо здоров'я та харчування із 2011 по березень 2020 року, у якому відсоток відповідей коливався від 47 до 70 %.

Основні результати та заходи. Обчислювали відмінності в прогнозованому 10-річному ризику ASCVD, категоризації ризику ACC та АНА, показаннях для призначення статинів або антигіпертензивної терапії та прогнозованих випадках інфаркту міокарда або інсульту.

Результати. У національній репрезентативній вибірці із 7765 дорослих США віком від 30 до 79 років (середній вік 53 роки; 51,3 % жінки) було підраховано, що використання рівнянь PREVENT перекласифікує приблизно половину дорослих США до більш низьких категорій ризику ACC і АНА (53,0 % [95% ДІ 51,2–54,8 %]) і дуже мало дорослих у США — до категорій вищого ризику (0,41 % [95% ДІ 0,25–0,62 %]). При використанні цих розрахунків кількість дорослих у США, які отримують або яким рекомендовано профілактичне лікування, може зменшитися приблизно на 14,3 мільйона (95% ДІ 12,6–15,9 мільйона) для терапії статинами і на 2,62 мільйона (95% ДІ 2,02–3,21 мільйона) — для антигіпертензивної терапії. Дослідники підраховували, що протягом 10 років це зниження частоти призначень для первинної профілактики може призвести до розвитку 107 000 додаткових випадків

інфаркту міокарда або інсульту. Ці зміни щодо можливого числа ускладнень стосуватимуться удвічі більшої кількості чоловіків, ніж жінок, і більшої частки чорношкірих дорослих, ніж білих.

Висновки і значення для практики. Використання нових, нижчих прогнозів ризику ASCVD, застосування рівнянь PREVENT замість існуючих порогових значень лікування може зменшити призначення статинів та антигіпертензивної терапії майже в 15,8 мільйона дорослих осіб у США.

Посилання:

1. Diao JA, Shi I, Murthy VL, et al. Projected Changes in Statin and Antihypertensive Therapy Eligibility With the AHA PREVENT Cardiovascular Risk Equations. JAMA. Published online July 29, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.12537.
2. Grant JK, Ndumele CE, Martin SS. The Evolving Landscape of Cardiovascular Risk Assessment. JAMA. Published online July 29, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.13247.
3. Khan SS, Lloyd-Jones DM. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease — With PREVENT, What's a Clinician to Do? JAMA. Published online July 29, 2024. doi: 10.1001/jama.2024.13887.

Фізичні вправи рятують життя при діабеті: більше рухайтесь, менше сидіть

Дотримання рекомендованих інструкціями рівнів фізичної активності може зменшити підвищений ризик смерті з усіх причин і від серцево-судинних захворювань, пов'язаних з надмірним часом сидіння, у дорослих, хворих на діабет.

Методологія. Невідомо, чи зможе високий рівень фізичної активності допомогти зменшити шкідливий вплив тривалого сидіння на смертність хворих на діабет.

Дослідники провели популяційне проспективне когортне дослідження, щоб дослідити зв'язок між часом сидіння і смерт-

ністю з усіх причин і від серцево-судинних захворювань у дорослих із діабетом, які були виявлені під час Національного дослідження здоров'я та харчування з 2007 по 2018 рік.

Вони опитали учасників, щоб зібрати інформацію про час, який вони сидять, а також про частоту й тривалість фізичної активності середньої та високої інтенсивності за допомогою опитувальника глобальної фізичної активності. Показники часу сидіння було розділено на чотири групи: < 4 годин, від 4 до < 6 годин, від 6 до < 8 годин і ≥ 8 годин на день. Учасники були класифіковані як неактивні (< 10 хв/тиждень), недостатньо активні (10–149 хв/тиждень) і активні (≥ 150 хв/тиждень) на основі обсягу виконуваної фізичної активності від помірної до інтенсивної.

Висновки. Протягом середнього періоду спостереження 5,8 року було зареєстровано 1278 смертей з усіх причин і 354 смерті від серцевих захворювань серед 6335 дорослих з діабетом (середній вік 59,6 року; 48,3 % жінок).

Порівняно з меншим часом сидіння (< 4 год/день) довший час сидіння (≥ 8 год/день) асоціювався з підвищенням ризику смерті з усіх причин на 73 і 74 % у неактивних ($P < 0,001$) і недостатньо активних дорослих ($P = 0,004$) відповідно. Однак сидяче положення ≥ 8 годин на день не було пов'язане з підвищеним ризиком смертності з усіх причин в активних дорослих.

Сидяче положення ≥ 8 годин на день також асоціювалося з підвищеним ризиком смерті від серцевих захворювань у неактивних або недостатньо активних дорослих (коефіцієнт ризику 3,18; $P < 0,001$), але не в активних дорослих.

Практичні рекомендації. «Для дорослих з діабетом лікарі-практики можуть наголошувати на важливості дотримання рекомендованих інструкціями рівнів фізичної активності як альтернативної стратегії втручання, спрямованих на скорочення часу сидіння», — пишуть автори.

Посилання: Wen Dai, Sandra S. Albrecht. Sitting Time and Its Interaction With Physical Activity in Relation to All-Cause and Heart Disease Mortality in U.S. Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2024; dc240673. <https://doi.org/10.2337/dc24-0673>.

Інгібітори SGLT2 забезпечують кращий захист нирок у літніх пацієнтів з діабетом

Згідно з даними дослідження в реальній практиці, інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) можуть забезпечувати краще збереження функції нирок порівняно з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (DPP-4) у літніх пацієнтів з діабетом.

Використовуючи загальнонаціональну базу даних претензій, доктор Yuta Suzuki та його колеги з Токійського університету в Японії вивчили дані 6354 пацієнтів віком 60 років і старших, які мали цукровий діабет і яким нещодавно призначали інгібітори SGLT2 або інгібітори DPP-4. Популяція дослідження включала 1271 користувача інгібіторів SGLT2, які за медичними та антропометричними даними відповідали 5083 пацієнтам, які приймали інгібітори DPP-4.

У групі інгібіторів SGLT2 спостерігалось значно повільніше зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) порівняно з групою інгібіторів DPP-4 ($-0,97$ проти $-1,83$ мл/хв/1,73 м² на рік), про це дослідники повідомили *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Результати залишалися незмінними в усіх підгрупах на основі базової величини eGFR, статі, віку, індексу маси тіла, рівня HbA1c і використання інгібіторів ренін-ангіотензинової системи. Крім того, порівняно з користувачами інгібіторів DPP-4 група інгібіторів SGLT2 мала суттєво — на 22, 36 і 54 % нижчий ризик зниження eGFR на 20 % або більше, 30 % або

більше і 40 % або більше порівняно з вихідним рівнем відповідно.

«Наш широкомасштабний аналіз набору даних у реальному світі продемонстрував, що пацієнти похилого віку з діабетом, яким нещодавно призначили інгібітори SGLT2, мали більш сприятливі результати для нирок у подальшому, ніж ті, кому нещодавно призначили інгібітори DPP-4, — підсумували автори. — Ці результати вказують на потенційну перевагу інгібіторів SGLT2 для ниркових наслідків, навіть у літніх людей з діабетом». Популяція дослідження мала середній вік 68 років, 60,4 % були чоловіками. Пацієнти мали середній рівень eGFR 69,0 мл/хв/1,73 м² і медіану за вмістом HbA1c 6,9 %.

Висновки. Під час дослідження в реальній клінічній практиці в пацієнтів віком 60 років і старше з діабетом при прийомі інгібіторів SGLT2 спостерігали значно повільніше зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації порівняно з лікуванням інгібіторами DPP-4.

Посилання: Suzuki Y, Kaneko H, Okada A, et al. Kidney outcomes with SGLT2 inhibitor vs. DPP-4 inhibitor use in older adults with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. Published online July 11, 2024. doi: 10.1093/ndt/gfae158.

Портативні монітори сну підтверджують вплив зміни його режимів на появу й перебіг хронічних захворювань

Згідно із результатами нового дослідження, у якому взяли участь понад 6000 осіб, фази швидкого сну (REM), глибокий сон і нерегулярний сон значною мірою пов'язані з підвищенням ризику розвитку низки хронічних захворювань.

«Більшість того, що ми думаємо, що ми знаємо про режим сну в дорослих, отримано або з опитувань щодо самооцінки, які широко використовуються, але мають усі-

лякі проблеми із завищенням і недооцінкою тривалості та якості сну, або з досліджень сну однієї ночі», — сказав в інтерв'ю автор-кореспондент доктор Evan L. Brittain з Університету Вандербільта, Нешвілл, Теннессі.

Дослідження, проведене протягом однієї ночі, дає дані найвищої якості, але обмежене екстраполяцією сну однієї ночі для подання звичних моделей сну, що часто не так, сказав він. У поточному дослідженні, опублікованому нещодавно, «у нас була унікальна можливість зрозуміти сон за допомогою великої групи людей, які використовують портативні пристрої, що вимірюють тривалість, якість і мінливість сну. Дослідницька програма «Усі ми» (All of Us) є першою, що пов'язує дані про портативні пристрої з електронним медичним записом у великому масштабі, і вона дозволила нам вивчити довгострокову реальну поведінку під час сну», — сказав Brittain. Час дослідження важливий, оскільки Американська кардіологічна асоціація тепер визнає сон ключовим компонентом здоров'я серця, а громадськість усвідомлює цінність сну, додав він.

Дослідники переглянули об'єктивно виміряні поздовжні дані сну 6785 дорослих, які користувалися комерційними портативними пристроями (Fitbit), пов'язаними з електронними даними про стан здоров'я в дослідницькій програмі All of Us. Середній вік учасників становив 50,2 року, 71 % були жінками, а 84 % визнали себе білими. Середній період моніторингу сну становив 4,5 року.

Швидкий сон і глибокий сон були обернено пов'язані з імовірністю випадкового серцевого ритму та аномалій серцевого ритму. Кожен відсоток збільшення тривалості швидкого сну асоціювався зі зниженням частоти фібриляції передсердь (коефіцієнт шансів [OR] 0,86), тріпотіння передсердь (OR 0,78) і дисфункції синоатріального вузла/брадикардії (OR 0,72). Вищий відсоток глибокого сну був пов'язаний зі зниженням ризику фібриляції передсердь (OR 0,87), великого депресивного розладу (OR 0,93) і тривожного розладу (OR 0,94).

Збільшення нерегулярного сну було суттєво пов'язане зі збільшенням шансів випадкового ожиріння (OR 1,49), гіперліпідемії (OR 1,39), гіпертензії (OR 1,56), а також великого депресивного розладу (OR 1,75), тривожного розладу (OR 1,55) і біполярного розладу (OR 2,27). Дослідники також виявили J-подібний зв'язок між середньодобовою тривалістю сну і гіпертензією (P для нелінійності = 0,003), а також великим депресивним розладом і генералізованим тривожним розладом (обидва P < 0,001). Дослідження було обмежено декількома факторами, включно з відносно молодого популяцією білих і жінок. Проте результати ілюструють, як стадії, тривалість і регулярність сну пов'язані з розвитком хронічних захворювань, і можуть допомогти сформулювати рекомендації, засновані на доказах, щодо здорових звичок сну, пишуть дослідники.

Висновки підтверджують потребу в постійному сні.

«Найбільшим сюрпризом для мене був вплив мінливості сну на здоров'я, — пояснює Brittain. — Чим більше змінюється тривалість сну, тим вищий ризик численних хронічних захворювань у всьому спектрі систем органів. Тривалість і якість сну також важливі, але це менш дивно».

Клінічні наслідки результатів полягають у тому, що тривалість, якість і мінливість сну важливі. «На мій погляд, найпростіший висновок для клініки — це важливість максимального зменшення мінливості тривалості сну», — сказав Brittain. Для пацієнтів це означає пояснення того, що їм потрібно лягати спати й прокидатися приблизно в той самий час.

«Комерційні переносні пристрої не ідеальні порівняно з дослідницькими пристроями, але наше дослідження показало, що вони, тим не менш, збирають клінічно значущу інформацію, — додав Brittain. — Для пацієнтів, які мають пристрій, я прийняв практику перегляду даних про сон і активність моїх пацієнтів, що дає об'єктивне розуміння поведінки, яке не завжди є точним через звичайні опитування». Що стосується інших обмежень, то «наша когорта була об-

межена особами, які вже володіли Fitbit; не дивно, що ці люди відрізняються від випадкової вибірки спільноти в важливих аспектах, як демографічних, так і поведінкових, і наші висновки потрібно перевірити щодо різноманітного населення», — зазначив дослідник.

Заглядаючи вперед, «ми зацікавлені у використанні комерційних пристроїв як інструменту для втручання у сон, щоб перевірити вплив поліпшення гігієни сну на захворюваність, тяжкість і прогресування хронічних захворювань», — сказав Brittain. Дані пристрої будуть розвиватися, щоб інформувати пацієнтів, додав він.

«Зі збільшенням використання комерційних переносних пристроїв вкрай важливо ідентифікувати й розуміти дані, які вони можуть збирати», — сказала в інтерв'ю доктор Agianne K. Baldomero, пульмонолог і доцент кафедри медицини в Університеті Міннесоти, Міннеаполіс. «Це дослідження спеціально проаналізувало дані про сон з пристроїв Fitbit серед учасників програми досліджень «Усі ми», щоб оцінити режими сну та їх зв'язок із ризиком хронічних захворювань», — додала Балдомеро, яка не брала участі в дослідженні. Вона зазначила, що значний зв'язок між режимом сну і ризиком хронічних захворювань не був дивним. Висновки про зв'язок між меншою тривалістю сну та більшою нерегулярністю сну з ожирінням і апное під час сну підтвердили попередні дослідження під час широкомасштабних опитувань населення. Висновки поточного дослідження також відображають дані літератури про тривалість сну, пов'язану з гіпертонією, великим депресивним розладом і генералізованою тривогою, додала вона.

«Це дослідження підтверджує важливість повноцінного сну, як правило, близько 7 годин на ніч, і припускає, що недостатній або низькоякісний сон може бути пов'язаний з хронічними захворюваннями», — сказала Балдомеро. «Пульмонологи повинні залишатися пильними щодо проблем, пов'язаних зі сном, і розглянути питання про подальше обстеження й направлення до спеціалізованих клінік для

пацієнтів з підозрою на порушення сну», — додала вона. «Що залишається незрозумілим, так це те, чим є аномальний режим сну — причиною чи наслідком хронічних захворювань, — зазначила Балдомеро. — Крім того, важливо переконатися, що ці пристрої точно фіксують режим сну і продовжують перевіряти свої дані на відповідність золотим стандартам показників порушень сну».

Посилання: Zheng NS, Annis J, Master H et al. Sleep patterns and risk of chronic disease as measured by long-term monitoring with commercial wearable devices in the All of Us Research Program. *Nat Med.* 2024. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03155-8>.

Підвищений вміст цих металів у сечі провіщає хвороби серця і смерть

Відповідно до найбільшого на сьогодні епідеміологічного дослідження на цю тему сліди рідких і основних металів у сечі були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті з усіх причин. Згідно з Мультиетнічним дослідженням атеросклерозу (MESA), вміст окремих металів у сечі був пов'язаний з ускладненнями, що спостерігалися протягом понад 17 років спостереження, при порівнянні найвищого з найнижчим квантилями:

— кадмій: співвідношення ризиків (СР) 1,25 для ССЗ (95% ДІ 1,03–1,53) і СР 1,68 для смерті (95% ДІ 1,43–1,96);

— вольфрам: СР 1,20 для ССЗ (95% ДІ 1,01–1,42) і СР 1,16 для смерті (95% ДІ 1,01–1,33);

— уран: СР 1,32 для ССЗ (95% ДІ 1,08–1,62) і СР 1,32 для смерті (95% ДІ 1,12–1,56);

— кобальт: СР 1,24 для ССЗ (95% ДІ 1,03–1,48) і СР 1,37 для смерті (95% ДІ 1,19–1,58);

— мідь: СР 1,42 для ССЗ (95% ДІ 1,18–1,70) і СР 1,50 для смерті (95% ДІ 1,29–1,74);

— цинк: СР 1,21 для ССЗ (95% ДІ 1,01–1,45) і СР 1,38 для смерті (95% ДІ 1,20–1,59).

Підвищення рівня всіх шести металів було пов'язане зі збільшенням на 29 % кількості ССЗ і на 66 % — смертності з усіх причин після врахування демографічних факторів, способу життя і клінічних факторів ризику. Лише кадмій і мідь показали позитивний лінійний зв'язок «доза — реакція» як з випадками серцево-судинних захворювань, так і зі смертю, повідомили автори дослідження під керівництвом доктора медичних наук Irene Martinez-Morata, доктора філософії зі Школи громадської охорони здоров'я Колумбійського університету Мейлмана в Нью-Йорку, в останньому випуску журналу *Circulation*.

«Наші результати підтверджують, що рівень металів у сечі є надійним предиктором ризику серцево-судинних захворювань і смерті з усіх причин, — сказали вони. — Ці асоціації із клінічними подіями узгоджуються з нашим попереднім висновком про те, що ці шість металів були пов'язані з більш високим рівнем кальцифікації коронарних артерій у дослідженні MESA, підтверджуючи те, що атеросклероз є основним механізмом, що пояснює зв'язок металів із клінічними подіями, і що ці субклінічні асоціації є клінічно значущими». «Величина асоціацій між окремими металами та сумішшю була найсильнішою для смерті з усіх причин навіть після врахування факторів ризику серцево-судинних захворювань у моделях, підтверджуючи попередні дослідження, які вказують на те, що метали можуть впливати на здоров'я людини за межами серцево-судинних захворювань», — додала група Martinez-Morata.

Попередні дослідження показали, що миш'як, кадмій і свинець є забруднюючими металами, а зараз Американська кардіологічна асоціація вважає їх вплив незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань. Зокрема, кадмій є відомим канцерогеном, який негативно впливає на нирки, печінку і легені. Куріння є основним джерелом кадмію.

Подібних доказів шкоди мало для інших несуттєво токсичних металів — урану і вольфраму. Обидва вони у США зазвичай

чинять вплив через питну воду, їжу, забруднене повітря і пил у приміщенні. Martinez-Morata та її колеги відзначили, що використання вольфраму в громадській питній воді не регулюється Агентством з охорони навколишнього середовища, тому оцінки його концентрації недоступні по всій території країни.

«Для нерегульованих і менш досліджених металів, таких як вольфрам і кобальт, існує критична потреба зрозуміти відносний внесок питної води, їжі та повітря в біомаркери, що відображають внутрішню дозу. Необхідне розуміння джерел надмірного впливу основних металів, включно з використанням нерегульованих добавок, а також зараженням харчових продуктів», — закликали дослідники. Потрібні додаткові дослідження, перш ніж федеральні регулятори вживатимуть будь-яких заходів щодо цих менш вивчених металів, припустила Martinez-Morata в прес-релізі.

Проте доктор філософії Cashell Jaquish, генетичний епідеміолог з Національного інституту серця, легенів і крові, все ж наводить аргументи на користь зниження впливу шкідливих металів на навколишнє середовище.

«Висновки підкреслюють важливість зменшення впливу на навколишнє середовище цих металів, які непропорційно вплинули на меншини й бідніші громади», — сказав Cashell Jaquish у прес-релізі. — Результати можуть призвести до зусиль, спрямованих на зменшення впливу металів у наших громадах, і, отже, зменшити розбіжності в здоров'ї серцевих захворювань, основної причини смерті в цій країні».

Що стосується кобальту, міді та цинку, автори дослідження пояснили, що ці необхідні метали жорстко регулюються в організмі, і підвищений рівень у сечі може свідчити про ранню кардіометаболічну дисрегуляцію. «Хоча це дослідження ще триває, високий рівень основних металів у сечі може свідчити про надмірний вплив або втрату організмом резервів цих поживних речовин, що може статися, коли метаболізм починає працювати неправильно,

як це відбувається на ранніх стадіях серцево-судинних захворювань», — сказала Martinez-Morata в заяві.

У дослідженні MESA спостерігають населення різних рас з 2000 року, нинішній аналіз спирається на дані, зібрані до 2019 року. Включено 6599 людей, у яких на початковому етапі оцінювали рівень металів у сечі (середній вік 62,1 року, 53 % жінок). Середній термін спостереження становив 17,7 року. Група Martinez-Morata виміряла вміст 15 мікроелементів: кадмій, вольфрам, уран, кобальт, мідь, цинк, миш'як, барій, цезій, свинець, стронцій, талій, марганець, молібден і селен.

Випадки ССЗ визначалися як інфаркт міокарда, реанімована зупинка серця, стенокардія, інсульт, смерть від атеросклеротичних захворювань та інші смерті від ССЗ. За словами дослідників, виявлені зв'язки між вмістом металів у сечі й подіями зберігалися після коригування соціально-демографічних, поведінкових і клінічних факторів ризику серцево-судинних захворювань. Проте вони визнали, що поклалися на одноразове вимірювання вмісту металів у сечі протягом спостереження, що не дозволяло їм аналізувати зміну або тривалий вплив цих металів.

Посилання: McGraw KE, Schilling K, Glabonjat RA, Galvez-Fernandez M, Domingo-Relloso A, Martinez-Morata I et al. Urinary Metal Levels and Coronary Artery Calcification: Longitudinal Evidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). medRxiv [Preprint]. 2023 Nov 1:2023.10.31.23297878. doi: 10.1101/2023.10.31.23297878.

Чи шкідливі агоністи рецепторів GLP-1 для сітківки?

Аналіз великої бази даних понад 370 000 пацієнтів виявив, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) не підвищують ризик діабетичної ретинопатії. За словами експертів, нові результати, пода-

ні на щорічній конференції Американського товариства спеціалістів із сітківки (ASRS) у 2024 році, ставлять під сумнів результати ключового клінічного випробування, яке вплинуло на використання агоністів рецепторів GLP-1 у пацієнтів з ризиком захворювання очей.

«Агоністи рецепторів GLP-1 не створюють підвищеного ризику порівняно з інгібіторами DPP-4 (дипептидилпептидази-4) і сульфонілсечовиною, — сказав доктор медичних наук Andrew Barkmeier, спеціаліст із сітківки клініки Мейо в Рочестері, штат Міннесота. — І відносні міжкласові ризики були подібними як при короткому, так і при більш тривалому використанні».

Andrew Barkmeier очолив ретроспективне дослідження 371 698 дорослих пацієнтів віком 21 рік і старших, які користувалися комерційними страховими планами в США, Medicare Advantage і Medicare. Усі суб'єкти дослідження мали цукровий діабет 2-го типу і помірний ризик серцево-судинних захворювань, але в анамнезі не мали діабетичного захворювання сітківки, і вони розпочали лікування інгібітором GLP-1, інгібітором DPP-4, інгібітором натрій-глюкозного ко-транспортера 2-го типу (SGLT2) або препаратами сульфонілсечовини. Первинною кінцевою точкою був час до першого лікування ретинопатії, що загрожує зору, яка визначається як діабетичний макулярний набряк або проліферативна діабетична ретинопатія.

Результати дослідження. «Застосування інгібіторів SGLT2 було пов'язане із меншим ризиком ретинопатії, що загрожує зору, порівняно з іншими класами цукрознижуючих препаратів з відносним зниженням ризику від 21 до 39 %», — повідомив Andrew Barkmeier. Імовірність при лікуванні інгібітором SGLT2 становила 0,3 % через 2 роки і 0,7 % через 5 років. Для інших класів препаратів ці цифри становили 0,4 і 1 % для GLP-1; 0,4 і 0,9 % для інгібітору DPP-4 і 0,5 і 1,2 % для препаратів сульфонілсечовини відповідно.

Andrew Barkmeier сказав, що дослідження SUSTAIN-6 2016 року, що оцінювало серцево-судинні результати при застосу-

ванні семаглутиду, викликало занепокоєння щодо ризиків діабетичної ретинопатії при застосуванні препаратів GLP-1. Дослідники SUSTAIN-6 повідомили, що частота ускладнень ретинопатії була на 76 % вищою в пацієнтів, які приймали семаглутид. Маркування Wegovy та Ozempic, комерційних форм семаглутиду, містить попередження про потенційні ускладнення діабетичної ретинопатії.

«Як і щодо будь-яких інших ліків, на етикетці яких є будь-який тип переліку очних ускладнень або проблем, а також у зв'язку із повідомленнями ЗМІ про погіршення діабетичної ретинопатії пацієнти та лікарі, які призначають рецепти, запитують нас: «Чи можна цьому пацієнту приймати ці ліки?» — сказав Andrew Barkmeier. — Відповідь, яку ми бачимо тут, полягає в тому, що немає підвищеного ризику при початку лікування препаратами GLP-1 або препаратами SGLT2 порівняно з терапією, яку було призначено на попередньому етапі».

Одне з пояснень відмінностей між результатами дослідження Andrew Barkmeier і SUSTAIN-6 полягає в тому, що останнє включало пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. «Більшість людей у реальному світі знаходяться в іншій ситуації, — сказав він. — Це дослідження виявило пацієнтів у більш рутинних практичних ситуаціях». Інше пояснення полягає в тому, що раннє погіршення діабетичної ретинопатії в клінічних випробуваннях могло бути наслідком швидкого поліпшення рівня глюкози в крові. Цей зв'язок було підтверджено у двох більш ранніх дослідженнях: аналізі 1998 року, проведеному Дослідницькою групою контролю діабету та ускладнень, і дослідженні Осло в 1985 році.

Andrew Barkmeier підкреслив, що більш повні відповіді можуть бути отримані, коли надійдуть дані дослідження FOCUS. Це дослідження, яке оцінює, як семаглутид впливає на діабетичні захворювання очей порівняно з плацебо, має бути завершено у 2027 році.

Повідомлення для клініки. Отримані результати пояснюють поради, які спеціаліс-

ти із сітківки можуть давати своїм пацієнтам щодо препаратів для контролю рівня глюкози, сказав доктор David Boyer, спеціаліст із сітківки Retina-Vitreous Associates Medical Group у Південній Каліфорнії. «Я вважаю, що ця розмова може дати нам більше впевненості в тому, щоб слідкувати за нашими пацієнтами із цукровим діабетом», — сказав Boyer, зазначивши, що дослідження додатково підтверджує, що ліки від діабету мають подібний вплив на прогресування діабетичної ретинопатії, «хоча SGLT2 видається трохи безпечнішим, ніж інші ліки». Однак Boyer зазначив, що дослідники не оцінювали пацієнтів на підставі того, наскільки покращився рівень

глюкози. «Пацієнти, які мали значне зниження гемоглобіну A1c, не спостерігалися окремо», — сказав він. Агоністи GLP-1 були пов'язані з неартеріальною передньою ішемічною нейропатією зорового нерва, але нове дослідження не розглядало цей зв'язок.

Посилання: Barkmeier A. Risk for Sight-Threatening Diabetic Retinopathy With GLP-1 Receptor Agonists, SGLT2 Inhibitors, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas in Type 2 Diabetes. Paper presented at the American Society of Retina Specialists (ASRS) 42nd Annual Meeting. Stockholm, Sweden. July 17–20, 2024.

Підготував проф. Ю.М. Сіренко ■

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

Для нотаток

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

БІС-АЛІТЕР

Перша українська фіксована комбінація периндоприлу та бісопрололу



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу БІС-АЛІТЕР (BIS-ALITER)

Даний матеріал призначений для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є рекламою лікарського засобу та заборонений для розповсюдження серед споживачів.

Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції для застосування лікарського засобу.

Біс-Алітер. Р.П. № UA/19522/01/01, UA/19522/01/02, UA/19522/01/03

Інформація про лікарський засіб. Склад: діючі речовини: бісопролол, периндоприл. Лікарська форма: капсули тверді.

Фармакотерапевтична група: засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), комбінації. Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл та бісопролол. Код АТХ С09В Х02.

Показання: Біс-Алітер показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, яким необхідна терапія бісопрололом і периндоприлом у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

Противпоказання: гіперчутливість до діючих речовин, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, або до будь-яких інших інгібіторів АПФ, гостра серцева недостатність або серцева недостатність у стадії декомпенсації, що потребує внутрішньовенної інотропної терапії, кардіогенний шок, атріовентрикулярна блокада II або III ступеня (без штучного водія ритму): синдром слабкості синусового вузла та інші.

Спосіб застосування та дози. Звичайна доза становить 1 капсулу 1 раз на добу, вранці перед їдою.

Побічні реакції: найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування бісопрололу та периндоприлу, є головний біль, запаморочення, погіршення серцевої недостатності, гіпотензія, відчуття холоду в кінцівках, нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор, астенія та втома.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ НВФ «МІКРОХІМ». Місцезнаходження: Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, 5.