

ДАЙДЖЕСТ

ПРОФЕСІЙНОЇ
МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ



на тему:

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КАРДІОЛОГІВ З ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії
Четверте видання, виправлене і доповнене

Четверте видання до друку підготувала робоча група з артеріальної гіпертензії
Української асоціації кардіологів:

Проф. Свіщенко Є. П. (модератор, Київ), Проф. Багрий А. Е. (Донецьк), Проф. Єна Л. М. (Київ), Член-кор АМНУ Коваленко В. М. (Київ), Проф. Коваль С. М. (Харків), Д.м.н Мелліна І. М. (Київ), Проф. Полівода С. М. (Запоріжжя), Проф. Сіренко Ю. М. (Київ), Проф. Смірнова І. П. (Київ),

За участю: Проф. Андрієвська С. О. (Одеса), Проф. Березняков І. Г. (Харків), К.м.н. Васильєва Л. І. (Дніпропетровськ), Проф. Візир В. А. (Запоріжжя), Д.м.н. Горбась І. М. (Київ), К.м.н. Давидова І. В. (Київ), Проф. Дядик О. І. (Донецьк), Проф. Оринчак М. А. (Івано-Франківськ)

ВСТУП

Указом Президента України від 4 лютого 1999 року № 117/99 затверджено Національну Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні.

Мета Програми — зниження захворюваності населення на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, судинні ураження мозку, смертності від ускладнень гіпертензії, підвищення тривалості і якості життя хворих на серцево-судинні захворювання.

В 2007 році в Україні офіційно зареєстровано понад 11 мільйонів хворих на АГ. Зростання поширеності АГ на 88 %, у порівнянні з 1999 роком, свідчить про позитивну тенденцію, яка є наслідком ефективної роботи з виявлення цієї патології. Істотне збільшення поширеності АГ супроводжується стабілізацією показника захворюваності на мозковий інсульт в країні. Подібна динаміка є свідченням позитивних зрушень, досягнутих за рахунок покращення роботи з хворими на АГ.

Широке впровадження нових технологій ведення хворих стало одним із основних завдань Програми. В 1999 році вийшла перша редакція Рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, в 2001 — 2-е видання, в 2004 — 3 видання, виправлене і доповнене. За час, що пройшов після останнього видання, накопився значний об'єм нових наукових даних, вийшли нові Рекомендації Європейських товариств гіпертензії та кардіології (2007).

ЗМІСТ

1. РЕКОМЕНДАЦІЇ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ КАРДІОЛОГІВ З ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....1

2. УКРАИНСКИЙ ПРОРЫВ В ЕВРОПЕЙСКУЮ И ВСЕМИРНУЮ СТРАТЕГИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИ- ЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕР- ТЕНЗИИ.....27

Метою 4-го видання «Рекомендацій з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії» є ознайомлення практичних лікарів з результатами останніх досліджень в галузі артеріальної гіпертензії та впровадження в Україні єдиної стратегії лікування цього захворювання, що відповідає сучасним науковим поглядам і тим основним напрямкам терапії АГ, які є загально визначеними в Європі та у світі.

Рекомендації розроблені як посібник до Програми. Члени робочої групи з артеріальної гіпертензії Української Асоціації кардіологів сподіваються, що їх нова редакція буде корисною як для практичних лікарів, так і наукових співробітників. Автори впевнені, що широке впровадження даних рекомендацій у практику дозволить поліпшити результати лікування АГ в Україні.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- АГ** – артеріальна гіпертензія
АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ – артеріальний тиск
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ІХС – ішемічна хвороба серця
МС – метаболічний синдром
САТ – систолічний артеріальний тиск
СН – серцева недостатність
ТІА – транзиторна ішемічна атака
ФК – функціональний клас
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. За даними офіційної статистики в Україні у 2007 році зареєстровано понад 11 млн. людей з АГ, що складає 29,9 % дорослого населення. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, які показують, що частина хворих з підвищеним артеріальним тиском в Україні залишається невиявленою. Так, дослідження, проведені ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» АМНУ, виявили, що підвищений (>140/90 мм рт. ст.) артеріальний тиск мають майже 36 % дорослого населення. Така ж кількість гіпертензивних хворих реєструється в інших європейських країнах та США.

Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед міського населення України складає 29,3 %; серед чоловіків – 32,5 %, серед жінок – 25,3 %. В сільській популяції частота АГ складає 36,3 %; серед чоловіків – 37,9 %, серед жінок – 35,1 %.

Серед осіб з підвищеним АТ знають про наявність захворювання 67,8 % сільських і 80,8 % міських мешканців, лікуються – відповідно 38,3 та 48,4 %, ефективність лікування складає 8,1 та 18,7 %. Отже, ситуація щодо контролю АГ незадовільна, як у сільській популяції, так і в міській, проте у сільській місцевості вона вкрай несприятлива.

Виникнення і перебіг АГ тісно пов'язані з наявністю факторів ризику.

• **Вік.** Існує позитивна залежність між АТ і віком. В цілому рівень діастолічного АТ підвищується до 55 років, потім змінюється мало. Систолічний АТ постійно зростає з віком.

• **Стать.** Середні рівні АТ і поширеність АГ у жінок молодого і середнього віку дещо менші, ніж у чоловіків. Пізніше ця залежність змінюється аж до реверсії.

• **Спадковість** – один з найвпливовіших факторів майбутнього розвитку АГ. Виявлено тісну кореляцію між АТ найближчих родичів (батьки, брати, сестри).

• **Маса тіла.** Кореляція між масою тіла і рівнем АТ пряма, значна і стійка. Надлишкова маса асоціюється з 2-6 кратним підвищенням ризику виникнення АГ.

• **Аліментарні фактори.**

– **Кухонна сіль.** Її вживання понад фізіологічну норму позитивно корелює з рівнем АТ.

– **Інші мікроелементи.** Існує зворотний зв'язок між вживанням K^+ , Ca^{2+} та Mg^{2+} і рівнем АТ.

– **Макроелементи:** білки, жири, вуглеводи, харчові волокна. Переважання в харчовому раціоні овочів та фруктів, риби, білого курячого м'яса, обмеження вживання тваринних жирів, холестерину і солодоців сприяє зменшенню рівня АТ.

– **Кава та кофеїн.** Відновлення пресорного ефекту кофеїну відбувається через декілька годин після вживання кави. АГ виникає втричі частіше серед тих, хто вживає від 1 до 5 чашок кави на день порівняно з тими, хто не вживає кави взагалі. Кофеїн, що міститься в міцній каві, підвищує ДАТ у чоловіків з гіпертензією на 8 мм рт.ст., а у осіб з нормальним АТ – на 3 мм рт.ст.

– **Алкоголь.** Вживання алкоголю прямо корелює з рівнем АТ, причому як епізодичне, так і хронічне. Залежність між вживанням алкоголю і поширеністю АГ має вигляд J-подібної кривої. Частота АГ найменша серед осіб, що вживають алкоголь в окремих випадках, і поступово зростає в залежності від зростання щоденної кількості вживаних алкогольних напоїв.

• **Паління.** Нікотин різко підвищує АТ навіть у завзятих курців. Ефект кожної сигарети триває біля 30 хвилин. Вже на 1-й хвилині після її випалювання САТ підвищується на 15 мм рт.ст., а на 4-й – на 25 мм рт.ст. У разі однакових рівнів АТ мозковий інсульт та ІХС у осіб, що палять, виникає в 2-3 рази частіше, ніж у тих, хто не палить.

• **Психосоціальні фактори.** Стрес сприяє підвищенню АТ. Проте поки що невідомо, чи призводить тривалий стрес до довготривалого підвищення АТ.

• **Соціально-економічний статус.** В країнах із розвинутою економікою визначається зворотний зв'язок між АТ і рівнем освіти, доходів та професійним статусом. Разом з тим, в країнах перехідного і доперехідного періоду визначається значна розповсюдженість АГ серед забезпечених верств населення. Досвід більшості країн свідчить, що зі зростанням економіки в суспільстві реєструється неухильне підвищення рівнів АТ і поширеності АГ серед малозабезпечених верств населення.

• **Фізична активність.** У осіб, що ведуть малорухомий спосіб життя, ризик виникнення АГ на 20–50 % вищий, ніж у фізично активних. Фізичні навантаження під час виконання професійних обов'язків сприяють підвищенню АТ, а фізична активність в години дозвілля – навпаки. Регулярні аеробні фізичні навантаження є досить ефективним засобом немедикаментозного лікування АГ.

Профілактичні заходи щодо артеріальної гіпертензії спрямовані на впровадження здорового способу життя і корекцію виявлених факторів ризику.

Вони передбачають:

- обмеження вживання кухонної солі;
- зменшення маси тіла при її надлишку;
- обмеження вживання алкогольних напоїв;
- зменшення вживання насичених жирів, солодоців та холестерину;
- відмову від паління;
- підвищення фізичної активності в години дозвілля;
- психоемоційне розвантаження та релаксацію.

За даними ВООЗ, профілактика, спрямована на зміну способу життя, є універсальною «вакциною» проти артеріальної гіпертензії, а застосування перелічених заходів сприяє зменшенню її нових випадків на 50 %.

2. КЛАСИФІКАЦІЯ, ФОРМУЛЮВАННЯ ТА КОДУВАННЯ ДІАГНОЗУ

Артеріальна гіпертензія, за визначенням Комітету експертів ВООЗ, – це постійно підвищений систолічний та/чи діастолічний артеріальний тиск. Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або гіпертонічна хвороба) – це підвищений артеріальний тиск за відсутності очевидної причини його підвищення. Вторинна гіпертензія (симптоматична) – це гіпертензія, причина якої може бути виявлена. Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р) виділяють декілька рівнів АТ (табл.1).



Таблиця 1. Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем АТ

Категорії	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	< 130	< 85
Високий нормальний	130-139	85-89
Гіпертензія		
1 ступінь	140-159 та/або 90-99	
2 ступінь	160-179 та/або 100-109	
3 ступінь	≥ 180 та/або ≥ 110	
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 140	≤ 90

Згідно з цією класифікацією, артеріальною гіпертензією є підвищення САТ до 140 мм рт.ст. і вище або ДАТ до 90 мм рт.ст. і вище, якщо таке підвищення є стабільним, тобто підтверджується під час повторних вимірювань АТ (не менш ніж 2-3 рази у різні дні протягом 4 тижнів).

Класифікація АГ за рівнем артеріального тиску вказує на ступінь його підвищення (не на стадію захворювання).

Для встановлення стадії артеріальної гіпертензії застосовується класифікація за ураженням органів-мішеней. Ця класифікація розроблена експертами ВООЗ (1963-1993) та прийнята в Україні в 1992 році згідно до наказу МОЗ України № 206 від 30.12.92 р. і рекомендується до подальшого застосування згідно до наказу № 247 від 1.08.98 р. (табл. 2). Її слід застосовувати для встановлення стадії гіпертонічної хвороби (есенціальної гіпертензії), а також вторинної гіпертензії. Діагноз формулюється із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів-мішеней (табл. 5).

У разі формулювання діагнозу гіпертонічної хвороби II ст. або вторинної гіпертензії II ст. необхідно конкретно вказати, на підставі чого встановлюється II стадія захворювання (наявність гіпертрофії лівого шлуночка, звуження артерій сітківки, ознаки ураження нирок – креатинін на верхній межі норми або наявність мікроальбумінурії). Діагноз гіпертонічної хвороби III ст. також необхідно обґрунтувати наявністю серцевої недостатності, перенесеного мозкового інсульту, протеїнурії тощо (див. класифікацію).

Діагноз гіпертонічної хвороби III ст. за наявності інфаркту міокарда, інсульту чи інших ознак III стадії слід встановлювати лише у тих випадках, коли ці серцево-судинні ускладнення виникають на тлі тривало існуючої гіпертонічної хвороби, що підтверджується наявністю об'єктивних ознак гіпертензивного

Стратифікація ризику Максимально корисною для хворого визнана стратегія, що базується на визначенні загального ризику. Під останнім розуміють той ризик ускладнень, який має даний хворий внаслідок підвищення артеріального тиску, а також наявності супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней та основних факторів ризику, наведених в табл. 3.

Виділяють декілька груп ризику (табл. 4).

До групи звичайного ризику відносять осіб з тиском, меншим за 140/90 мм рт.ст., без додаткових факторів ризику. Групу людей, які мають додатковий (до звичайного) ризик ускладнень, але він є порівняно невисоким, виділено як групу помірного ризику.

Її складають хворі з АГ 1 та 2 ступеню, які мають не більше 2-х факторів ризику серцево-судинних захворювань. Підвищення АТ до 180/110 мм рт.ст. і більше підвищує вірогідність ускладнень, і такі хворі вже складають групу високого ризику. Наявність ураження органів-мішеней або супутніх серцево-судинних захворювань свідчить про високий або дуже високий ризик ускладнень.

Згідно з Фремінгемськими критеріями, терміни «низький», «помірний», «високий» та «дуже високий» ризик означають 10-річну вірогідність серцево-судинних ускладнень (фатальних та нефатальних) < 15 %, 15-20 %, 20-30 % та > 30 %, відповідно. З 2003 р. в практику європейської кардіології впроваджується ще одна модель оцінки ризику – шкала SCORE, яка дозволяє передбачати вірогідність фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. Шкала SCORE відповідає такій вірогідності фатальних серцево-судинних ускладнень: низький ризик < 4 %, помірний 4-5 %, високий 5-8 % та дуже високий ризик > 8 %. Вважають, що рівень ризику за SCORE приблизно відповідає Фремінгемському для країн Європи.

ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗІВ

Для статистичного кодування хвороб з 1999 року в Україні застосовується Міжнародна класифікація хвороб 10 перегляду (ВООЗ, Женева, 1995).

Згідно з цією класифікацією для визначення есенціальної (первинної) артеріальної гіпертензії (що є синонімом терміну гіпертонічна хвороба) застосовуються коди **I 10 – I 13**, для визначення вторинної (симптоматичної) артеріальної гіпертензії – код **I 15**.

Терміну «гіпертензивна хвороба серця» (гіпертонічна хвороба з переважним ураженням серця – код **I 11**) відповідає клінічний термін «гіпертензивне серце», під яким розуміють наявність ознак клінічно вираженої гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ, рентгенографії та/або ЕХОКГ – потовщення стінок лівого шлуночка та/або збільшення його порожнини (кінцево-діастолічного розміру, об'єму), маси міокарду.

Таблиця 2. Класифікація артеріальної гіпертензії за ураженням органів-мішеней

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів-мішеней відсутні
Стадія II	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. Гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕХОКГ, рентгенографії) або Генералізоване звуження артерій сітківки, або Мікроальбумінарія та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 115-133 ммоль/л, у жінок 107-124 ммоль/л) Ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії ≥ 0,9 мм, або наявність атеросклеротичної бляшки
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней з їх боку та порушенням функції.
Серце	Інфаркт міокарда Серцева недостатність IIA-III ст.
Мозок	Інсульт Транзиторна ішемічна атака Гостра гіпертензивна енцефалопатія Судинна деменція
Очне дно	Крововиливи та ескудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для злоякісної фази артеріальної гіпертензії)
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л, у жінок > 124 мкмоль/л
Судини	Розшарування аорти Оклюдивне ураження периферичних артерій

Таблиця 3. Показники, які використовуються для оцінки сумарного ризику ускладнень

Основні фактори ризику

- Вік (у чоловіків > 55 років, у жінок > 65 років)
- Виский пульсовий тиск у осіб похилого віку (> 60 мм рт.ст)
- Паління
- Дисліпідемія (загальний холестерин >5,0 ммоль/л або холестерин ліпопротеїнів низької щільності >3,0 ммоль/л або холестерин ліпопротеїнів високої щільності < 1,0 ммоль/л у чоловіків і <1,2 ммоль/л у жінок, або тригліцериди > 1,7 ммоль/л)
- Глюкоза плазми натще серце 5,6 – 6,9 ммоль/л
- Порушення толерантності до глюкози
- Абдомінальне ожиріння (окружність талії > 102 см у чоловіків і >88 см у жінок)
- Серцево-судинні захворювання у сімейному анамнезі (до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок)

Ураження органів-мішеней

- Гіпертрофія лівого шлуночка ЕКГ-критерії: Соколова-Лайона >38 мм, Корнельський >2440 мм/мс; Ехокардіографічні критерії: індекс маси міокарда лівого шлуночка для чоловіків > 125 г/м², для жінок > 110 г/м²
- Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина інтими –медії сонної артерії >0,9 мм) або наявність атеросклеротичної бляшки
- Швидкість пульсової хвилі > 12 м/с
- Індекс АТ голілка/плечова артерія < 0,9
- Невелике підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115-133 мкмоль/л, у жінок – 107-124 мкмоль/л)
- Зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації¹
- (< 60 мл/хв/1,73 м²) або розрахункового кліренсу креатиніну² (< 60 мл/хв)
- Мікроальбумінурія (30-300 мг/добу)

Супутні захворювання

- Цукровий діабет
- Глюкоза плазми натще > 7,0 ммоль/л
- Глюкоза плазми крові через 2 години після навантаження > 11,00 ммоль /л Цереброваскулярні хвороби (ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака) Хвороби серця (ІМ, стенокардія, перенесена операція ревазуляризації, СН ІІА-ІІІ) -Хвороби нирок (діабетична нефропатія, ниркова недостатність – креатинін сироватки у крові у чоловіків >133 мкмоль/л, у жінок >124 мкмоль/л), протеїнурія >300 мг/добу
- Оклюдивні ураження периферичних артерій
- Важка ретинопатія (геморагії, ексудати, набряк диску зорового нерва)

¹ – за формулою MDRD² – за формулою Кокрофта-Гаулта

Таблиця 4. Стратифікація ризику для оцінки прогнозу у хворих з АГ

Фактор и стратифікації	Рівень АТ, мм рт. ст.				
	Нормальний САТ 120-129 ДАТ 80-84	Вис. норм САТ 130-139 ДАТ 85-89	АГ 1 ступінь САТ 140-159 ДАТ 90-99	АГ 2 ступінь САТ 160-179 ДАТ 100-109	АГ 3 ступінь САТ ≥ 180 ДАТ ≥ 110
Немає факторів ризику	Середній ризик в популяції		низький	помірний	високий
1-2 фактори ризику	низький	низький	помірний	помірний	низький
Множинні фактори ризику, ураж. органів-мішеней, МС, ЦД	помірний	високий	високий	високий	помірний
Серцево-судинні захворювання	дуже високий	дуже високий	дуже високий	дуже високий	дуже високий

Термін «застійна серцева недостатність» вживається за наявності ознак клінічно вираженої серцевої недостатності (II А ст. або більше згідно з класифікацією М. Д. Стражеска-В. Х. Василенка та робочою класифікацією Українського наукового товариства кардіологів, 1997 р.).

При кодуванні діагнозу враховується наявність (або відсутність) гіпертензивного ураження серця з серцевою недостатністю (код I 11.0) або без неї (код I 11.9), гіпертензивного ураження нирок (код I 12.1) з нирковою недостатністю (код I 12.0) або без неї (код I 12.9), комбінованого гіпертензивного серця та нирок з або

без серцевої та/або ниркової недостатності (коди I 13, I 13.0, I 13.1, I 13.2, I 13.9). Всі ці стани мають окремі, вказані вище, коди.

Якщо гіпертонічна хвороба є супутнім захворюванням з ішемічною хворобою серця (I 20 – I 25), або цереброваскулярним захворюванням (I 60–I 69) – то кодується ІХС або цереброваскулярне захворювання та використовується п'ята підрубрика 7 після крапки (п'ятим знаком коду). Наприклад, I 25.2.7 або I 69.4.7.

Якщо гіпертонічна хвороба є супутнім захворюванням з транзиторною ішемічною атакою або захворюваннями артерій чи артеріол, то заповнюються два статистичних талони: один – на транзи-



Таблиця 5. Приклади формулювання та кодування діагнозів

№ пп	Діагноз	Код
1.	Гіпертонічна хвороба I стадія, 2 ступінь. Ризик помірний. Фактор ризику -паління.	I 10
2.	Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ступеня. Гіпертрофія лівого шлуночка. СН I стадії. Ризик дуже високий	I 11.9
3.	Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. ІХС: стабільна стено-кардія навантаження, II ф.кл. СН I стадії. Ризик дуже високий.	I 20.8.7
4.	Гіпертонічна хвороба II стадії, 3 ступінь. Мікроальбумінурія. Ризик дуже високий.	I 12. 9
5.	Гіпертонічна хвороба III ст., 1 ступінь. СН IIA стадії із систолічною дисфункцією (III ФК). Ризик дуже високий	I 11.0
6.	Гіпертонічна хвороба III стадії, 3 ступінь. Транзиторна ішемічна атака (вказати судинний басейн, дату). Ризик дуже високий	G 45.8 та .I.10
7.	Гіпертонічна хвороба III стадія, 3 ступінь, злоскісний перебіг. Гіпертензивна ретинопатія, 3 ступінь. Ризик дуже високий.	I 10
8.	Гіпертонічна хвороба III стадія, 3 ступінь. ХХН, 2 стадія (гіпертензивна нефропатія). Ризик дуже високий.	I 12.0
9.	ХХН, 2 стадія. Сечокам'яна хвороба (конкремент в правій нирці). Хронічний пієлонефрит. Вторинна артеріальна гіпертензія III стадія, 3 ступінь. Ризик дуже високий	I 15.1
10.	Стеноз правої ниркової артерії (вказати генез). Балонна ангіо-пластика (дата). Вторинна артеріальна гіпертензія II стадія, 1 ступінь. Гіпертрофія лівого шлуночка. Монотопна лівошлуночкова екстрасистолія. СН I ст. Ризик високий	I 15.0
11.	Аденома правого наднирника. Вторинна артеріальна гіпертензія III стадія, 2 ступінь. Ішемічний інсульт (басейн, дата). СН I ст. Ризик дуже високий	G 63 та I 15.2
12.	Феохромоцитома правого наднирника. Вторинна артеріальна гіпертензія II стадія, 3 ступінь. Гіпертрофія лівого шлуночка. Тріпотіння передсердь (пароксизмальна форма). Неускладнений гіпертензивний криз (дата). Ризик дуже високий	I 15.2
13.	Закрита травма голови. Струс головного мозку (дата). Вторинна артеріальна гіпертензія I стадія, 2 ступінь. Неускладнений гіпертензивний криз (дата). Дисліпідемія. Ризик помірний.	I 15.8

торну ішемічну атаку (**G 45**) або захворювання артерій чи артеріол (**I 70 – I 79**), а другий – на гіпертонічну хворобу (**I 10 – I 13**).

Вторинна (симптоматична) артеріальна гіпертензія завжди кодується окремим статистичним талоном (**I 15.0 – I 15.9**). При цьому окремі статистичні коди мають: реноваскулярна гіпертензія (**I 15.0**), артеріальна гіпертензія нефрогенного генезу (наприклад, вторинна АГ при пієлонефриті, гломерулонефриті та ін. – **I 15.1**), вторинна АГ ендокринного генезу – при патології наднирників, гіпофізу та ін. (**I 15.2**). Вторинні АГ іншого походження (наприклад, гемодинамічні – при коарктації аорти, недостатності аортального клапану, нейрогенні – при захворюваннях або травмах головного та судинного мозку, екзогенні – при отруєнні свинцем, талієм та ін.) мають код **I 15.8**).

3. ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРОГО НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Обов'язкове обстеження повинно проводитися усім хворим з підвищеним АТ для визначення генезу гіпертензії (первинна чи вторинна), оцінки стану органів-мішеней та факторів ризику. Воно складається з:

- 1) анамнезу, 2) фізикального обстеження,
 - 3) лабораторно-інструментального обстеження:
- вимірювання АТ на обох руках;
 - вимірювання АТ на ногах,
 - аускультация серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій;
 - аналіз крові загальний;
 - аналіз сечі загальний;
 - рівень креатиніну в плазмі крові з розрахунком кліренсу креатиніну або швидкості клубочкової фільтрації;
 - рівень калію та натрію в плазмі крові;
 - рівень цукру в плазмі крові;
 - рівень холестерину та тригліцеридів в плазмі крові;

- реєстрація ЕКГ;
- офтальмоскопія очного дна;
- ультразвукове дослідження серця та нирок

Рекомендовані тести:

- Доплерографія сонних артерій
- Білок в сечі (за добу)
- Гомілково-плечовий індекс АТ
- Глюкозотолерантний тест
- Амбулаторне моніторування АТ
- Швидкість пульсової хвилі

МЕТОДИКА ВИМІРЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

- Вимірювання артеріального тиску повинно проводитися у спокійному оточенні після 5-хвилинного відпочинку.
- Протягом 30 хв. до вимірювання пацієнт не повинен курити чи пити каву.
- Манжета має охоплювати не менше, ніж 80 % окружності плеча і покривати 2/3 його довжини. Використання занадто вузької або короткої манжети веде до завищення показників АТ, занадто широкої – до їх заниження. Стандартна манжета (12-13 см у ширину та 35 см у довжину) використовується у осіб з нормальними та худими руками. У осіб з мускулистими або товстими руками повинна застосовуватись манжета 42 см у довжину, у дітей віком до п'яти років – 12 см у довжину.
- Розміщують манжету посередині плеча на рівні серця, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець.
- Спочатку визначають рівень САТ пальпаторним методом. Для цього необхідно визначити пульс на a.radialis і потім швидко накачати повітря в манжету до 70 мм рт.ст. Далі необхідно накачувати по 10 мм рт.ст. до значення, при якому зникає пульсація.

Той показник, при якому вона з'являється знову під час випускання повітря, відповідає САТ. Такий пальпаторний метод визначення допомагає уникнути помилки, пов'язаної з «аускультативним провалом» (зникненням тонів Короткова відразу після їх першої появи). Повторно повітря накачують на 20-30 см вище значень САТ, які були визначені пальпаторно.

- Випускають повітря повільно – 2 мм за секунду і визначають I фазу тонів Короткова (появу) і V фазу (зникнення), які відповідають САТ і ДАТ. При вислуховуванні тонів Короткова до дуже низьких значень або до 0 за ДАТ вважають рівень АТ, що фіксується на початку V фази. Значення АТ закруглюють до найближчих 2 мм.

- Вимірювання слід проводити не менше двох разів з інтервалом 2-3 хв. При розходженні результатів більше, ніж на 5 мм рт.ст., необхідно зробити повторні виміри через декілька хвилин.

- При першому вимірюванні АТ слід визначати на обох руках, а також в положенні сидячи, стоячи і лежачи. До уваги беруться більш високі значення, які точніше відповідають внутріартеріальному АТ.

- Вимірювання АТ на першій та п'ятій хвилинах після переходу в ортостаз необхідно обов'язково проводити у хворих похилого віку, а також у хворих з цукровим діабетом і в усіх випадках наявності ортостатичної гіпотензії або при підозрі на неї.

АМБУЛАТОРНЕ МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Основним методом виявлення підвищеного тиску та оцінки ефективності антигіпертензивної терапії залишається традиційне визначення артеріального тиску за методом М.С.Короткова, запропоноване ще в 1905 році. У 80-х роках у клінічну практику було впроваджено метод амбулаторного моніторингу артеріального тиску, який дозволяє визначати його рівень протягом робочого дня пацієнта, а також у нічний час. Середні значення, отримані при амбулаторному моніторингу, точніше визначають рівень гіпертензії у хворого, оскільки застосування амбулаторного моніторингу дозволяє нівелювати вплив на тиск таких стрес-факторів, як тривожне очікування лікаря, реакції на обстеження. Особливо важливим є те, що ураження органів-мішеней у хворих з гіпертензією тісніше корелює з добовим чи середньоденним рівнем тиску, ніж з його одноразовими вимірами в умовах клініки.

Для нормального добового профілю артеріального тиску у осіб з нормальним або підвищеним тиском характерні більш високі значення вдень та зниження в нічний період, коли пацієнт спить. Недостатнє зниження тиску у нічний час спостерігається, як правило, за наявності вторинної артеріальної гіпертензії. Це є самостійним предиктором розвитку інсульту та інфаркту міокарда у хворих з АГ.

Найчастіше аналізують середні значення систолічного та діастолічного тиску за добу, день та ніч, індекс періоду гіпертензії (відсоток показників артеріального тиску, що перевищують норму) та площу під кривою денного та нічного артеріального тиску, що перевищує нормальні значення. Визначають також варіабельність тиску в зазначені періоди доби (визначають за стандартним відхиленням), добовий індекс (ступінь зниження нічного АТ по відношенню до денного), величину та швидкість ранішнього підвищення АТ. Денним артеріальним тиском вважається тиск в період з ранку до нічного сну (як правило, з 700 до 2200), нічним – в період нічного сну (найчастіше з 2200 до 700). Вдень тиск вимірюють кожні 15-30 хвилин, вночі – кожні 30-60 хвилин.

Значення артеріального тиску, які отримані при амбулаторному моніторингу, дещо нижчі, ніж отримані при вимірюванні у клініці. «Офісний тиск» 140/90 мм рт.ст. приблизно відповідає середньодобовому 125-130/80 мм рт.ст. (табл.6).

Результати амбулаторного моніторингу дозволяють оцінити тривалість антигіпертензивної дії фармакологічних препаратів. Для цього використовують індекс мінімум/максимум (в англійській літературі *trough/peak ratio*), який вираховують як частку від ділення величини зниження тиску через добу після прийому препарату на величину максимального зниження тиску протягом доби.

Якщо відношення залишкового антигіпертензивного ефекту до максимального менше за 0.5 (тобто менше 50 %), це свідчить про недостатню дію препарату в кінці міждозового інтервалу (недостатню тривалість дії) або про надмірну гіпотензію на максимумі дії.

Таблиця 6. Порогові значення АТ для діагностики артеріальної гіпертензії

Умови вимірювання	САТ	ДАТ
В клініці	140	90
24-годинне моніторування (середньодобовий АТ)	125-130	80
Самовимірювання в домашніх умовах	135	85
Середньоденний АТ	130-135	80
Середньорічний АТ	120	70

Амбулаторне моніторування АТ рекомендується застосовувати в таких випадках:

- значна варіабельність офісного АТ під час одного або різних візитів до лікаря;
- високий офісний рівень АТ у хворих з низьким ризиком серцево-судинних ускладнень;
- значна різниця між рівнем АТ під час візиту до лікаря та вимірюванням вдома (гіпертензія білого халату);
- підозра на резистентність до медикаментозної терапії;
- підозра на епізоди гіпотензії, особливо у людей похилого віку та хворих на діабет;
- підвищення офісного АТ у вагітних, особливо при підозрі на преєклампсію.

ЦЕНТРАЛЬНИЙ АОРТАЛЬНИЙ ТИСК

В фізіологічних умовах через сумачію антеградної і ретроградної хвилі вздовж артеріального дерева аортальний систолічний та пульсовий тиск (тобто тиск, що безпосередньо впливає на серце, мозок та нирки) може суттєво відрізнятися від традиційно вимірюваного АТ на плечовій артерії. Останнім часом з'явилися методи неінвазивної оцінки центрального аортального тиску. Результати дослідження ASCOT-CAFI підтвердили суттєвий зв'язок центрального аортального тиску з ризиком серцево-судинних ускладнень. Важливим є факт, що різні класи антигіпертензивних препаратів можуть по-різному впливати на артеріальний тиск в аорті. В дослідженні ASCOT при майже однаковому зниженні АТ на плечовій артерії комбінація амлодипіну та периндоприлу привела до більшого зниження АТ в аорті порівняно з комбінацією атенолола з діуретиком та до більш значущого зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

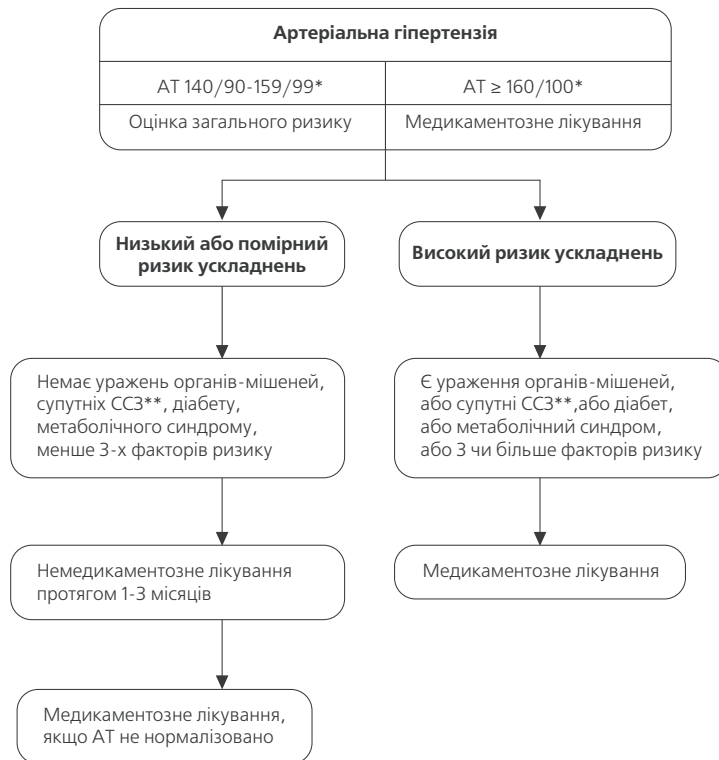
4.ТАКТИКА ЛІКАРЯ У РАЗІ ВИЯВЛЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Коли починати лікування? Якщо у людини вперше виявлено підвищення АТ, тобто систолічний тиск дорівнює або перевищує 140 мм рт.ст. та/або діастолічний тиск 90 мм рт.ст. чи вищий, необхідно перш за все переконатись у наявності артеріальної гіпертензії, вимірявши АТ ще 2-3 рази протягом місяця. Винятком є люди, у яких при першому вимірюванні виявлено високий тиск (180/110 мм рт.ст. або вищий), а також ті, у кого є ураження органів-мішеней або супутні захворювання, вказані в табл. 3, або 3 і більше факторів ризику. Таким хворим слід призначати медикаментозне антигіпертензивне лікування без зволікань, оскільки вони складають групи високого та дуже високого ризику ускладнень.

Якщо при повторних вимірюваннях АТ знову виявляється підвищенням, подальша тактика залежить від його рівня і наявності чинників, що погіршують прогноз захворювання. Хворим, у яких АТ при повторних вимірюваннях > 160/100 мм рт.ст., слід призначати медикаментозне лікування, а також немедикаментозні заходи. Хворим з АТ 140/90 – 155/99 мм рт.ст. медикаменти призначають в тому разі, якщо вони мають високий ризик ускладнень. Хворі з низьким або помірним ризиком ускладнень потребують медикаментозного лікування лише в тому разі, якщо після 1-3-х місяців спостереження та немедикаментозного лікування АТ залишається підвищеним (> 140/90 мм рт.ст.). Як видно із таблиці стратифікації ризику хворих на АГ, найвищий ризик ускладнень або смерті мають особи із супутніми захворюваннями, а саме: з цереброваскулярними хворобами (ішемічний або геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака); хворобами серця (інфаркт міокарду, стенокардія, коронарна ревазуляризація, застійна серцева недостатність); ураженням нирок (діабетична нефропатія або хронічна ниркова недостатність); ураженнями периферичних арте-



Схема 1. ТАКТИКА ЛІКАРЯ У РАЗІ ВІЯВЛЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ



* Якщо САТ і ДАТ потрапляють у різні підгрупи – хворого відносять до тяжкої підгрупи

** ССЗ – серцево-судинні захворювання

рій; тяжкою ретинопатією; цукровим діабетом. Хворі на АГ із вказаною супутньою патологією потребують особливого нагляду та інтенсивного лікування.

До якого рівня знижувати артеріальний тиск? Слід намагатися досягти повної його нормалізації, тобто зниження до рівня, нижчого за 140/90 мм рт.ст., а у хворих високого і дуже високого ризику – нижчого за 130/80 мм рт.ст. Цей принцип базується на тому, що серцево-судинна смертність у гіпертензивних хворих, за даними багатоцентрових досліджень, прогресивно зменшується зі зниженням артеріального тиску. Виключення складають особи з тяжкою гіпертензією (інколи й з помірною), які реагують на зниження тиску появою симптомів гіперперфузії життєво важливих органів. У цих випадках метою лікування є максимально можливе зниження АТ. Схема 1 демонструє викладене у спрощеному вигляді, прийнятному для повсякденної лікарської практики.

5. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

МЕТА ЛІКУВАННЯ – зниження смертності від серцево-судинних захворювань. Чим вищий АТ, тим вищий ризик мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця та передчасної смерті. Довготривала АГ призводить до ураження органів-мішеней, у тому числі – гіпертрофії лівого шлуночка, серцевої недостатності, ураження нирок аж до розвитку ниркової недостатності тощо. Навіть невелике підвищення АТ несе в собі істотний ризик для здоров'я. Так, 60 % серцево-судинних ускладнень спостерігається у хворих з помірним підвищенням діастолічного АТ – не вищим за 95 мм рт.ст., оскільки такі хворі складають переважну більшість серед осіб з підвищеним артеріальним тиском.

Лікуванню підлягають також всі супутні фактори ризику: ожиріння, дисліпідемія та інші.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

1. Лікування (немедикаментозне і медикаментозне) необхідно починати якомога раніше і проводити його постійно, як правило, все життя. Поняття «курсове лікування» до антигіпертензивної терапії неприйнятне.

2. Всі особи з підвищеним АТ підлягають немедикаментозному лікуванню, або модифікації способу життя (див.нижче). Дієтичні рекомендації займають важливе місце серед немедикаментозних методів корекції АГ.

3. Схема лікування повинна бути простою, по можливості – за принципом «одна таблетка на день». Це збільшує кількість хворих, що реально лікуються, і відповідно зменшує кількість тих, які припиняють лікування.

4. Перевагу слід надавати антигіпертензивним препаратам тривалої дії, в т.ч. – ретардним формам, оскільки це попереджує значні коливання АТ протягом доби, а також зменшує кількість призначених таблеток.

5. Хворі літнього віку з ізольованою систолічною гіпертензією підлягають лікуванню так само, як із систоло-діастолічною.

6. У хворих із вторинною гіпертензією першочерговим завданням є лікування її причини. Артеріальна гіпертензія також підлягає обов'язковій корекції.

Як зазначає комітет експертів ВООЗ, для поліпшення прогнозу хворого з артеріальною гіпертензією більш важливим є зниження артеріального тиску *per se*, ніж характер препаратів, що застосовуються для цього.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Вона спрямована на:

- зменшення ваги тіла за наявності ожиріння;
- зменшення вживання алкоголю;
- регулярне виконання динамічних фізичних вправ;
- обмеження вживання кухонної солі до 5,0 г на добу (1/2 чай. ложки солі);
- достатнє вживання калію, кальцію та магнію;
- зменшення вживання насичених жирів та холестерину;
- відмову від паління.

Немедикаментозне лікування називають також модифікацією способу життя, тому що його основа – це усунення шкідливих звичок (паління, надмірного вживання алкоголю), збільшення фізичної активності, обмеження солі в їжі тощо.

Збільшення **маси тіла** корелює з підвищенням АТ, а її зменшення у хворих на ожиріння має значний антигіпертензивний ефект. Так, стійке зменшення маси тіла на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 1,5-3 мм рт.ст, ДАТ – на 1-2 мм рт.ст.

Фізична активність сприяє зменшенню АТ. Для досягнення антигіпертензивного ефекту необхідне регулярне помірне аероб-

не навантаження. Як правило, достатньо швидкої ходьби протягом 30–45 хвилин щодня або хоча б 5 разів на тиждень. Ізометричні навантаження, такі як підйом ваги, сприяють пресорному ефекту і повинні бути виключені.

Обмеження вживання солі та дотримання дієти сприяє зниженню АТ. Доведено, що зменшення натрію в дієті до 5,0 г кухонної солі (стільки солі міститься у 1/2 чайної ложки), асоціюється зі зниженням САТ на 4–6 мм рт.ст. та ДАТ – на 2–3 мм рт.ст. Зниження АТ внаслідок зменшення вживання солі більш суттєве у людей похилого віку. Їжа повинна містити достатню кількість калію і магнію (щоденне вживання фруктів та овочів до 400–500г) та кальцію (молочні продукти). Рекомендуються вживати рибу тричі на тиждень. Зменшувати в раціоні кількість жирів, особливо тваринного походження, та обмежувати продукти, багаті на холестерин. Менше вживати цукру (60г/добу) і продуктів, що його містять.

Таблиця 7. Продукти харчування з високим вмістом необхідних мікроелементів.

Калій	Абрикоси, курага, урюк, ізюм, чорна смородина, чорнослив, картопля, гарбуз, буряк, редька
Кальцій	Молоко, сир, йогурт, інші молочні продукти (нежирні), риба та рибопродукти
Магній	Гречка, пшоно, овес, горох, соняшник, петрушка, хрін, гарбуз, картопля, буряк

Раціональна дієтотерапія дозволяє зменшити рівень АТ у хворих з м'якою гіпертензією тією ж або навіть більшою мірою, ніж монотерапія антигіпертензивними препаратами. Так, в дослідженні DASH дотримання хворими низькосольової дієти, що містить фрукти, овочі та продукти з низьким вмістом жирів, дозволило досягнути зниження АТ у пацієнтів з АГ на 11,4/5,5 мм рт.ст. Нижче наводяться основні компоненти цієї дієти (табл. 8).

Надмірне вживання **алкоголю** сприяє підвищенню АТ та викликає резистентність до антигіпертензивної терапії. Вживання алкоголю не повинно перевищувати 30 мл етанолу на добу для чоловіків і 15 мл – для жінок.

Таблиця 8. Харчові компоненти DASH-дієти

Вид їжі	Приклади
Злаки та зернові продукти	Цільний пшеничний хліб, хліб грубого помолу, крупи та рослинні волокна, вівсяна крупа Забезпечує енергією та рослинними волокнами
Овочі	Помідори, картопля, морква, горох, гарбуз (кабачок); брокколі, ріпа, листові капуста, шпінат, квасоля (боби) Джерела калію, магнію і волокон
Фрукти	Абрикоси, банани, фініки, виноград, апельсин, грейпфрути, манго, диня, персики, яблука, сливи (чорнослив), родзинки, суниця і мандарини Джерела калію, магнію та волокон
Продукти з низьким вмістом жиру та знежирені молочні продукти	Знежирене або 1% молоко, знежирена сироватка або йогурт, частково нежирений сир Багаті джерела кальцію та білків
М'ясо, домашня птиця, риба	Брати тільки пісне, вилучити жир, тушкувати або варити, але не жарити, знімати шкіру з птиці Багате джерело білків і магнію
Горіхи, боби, насіння	Мигдаль, фундук, арахіс, грецький горіх, насіння соняшнику Джерело білків і волокон

При наявності високого ступеню **нікотинової залежності** у хворого на АГ доцільне призначення нікотинозамісної терапії. Жувальна гумка, що містить нікотин (наприклад, нікорете 2 мг) з нейтральним або м'яким присмаком рекомендується особам, що випалюють до 25 сигарет на добу, а 4 мг – тим, хто щодня випалює понад 25 сигарет.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Препарати першої лінії:

- діуретики
- інгібітори АПФ
- антагоністи кальцію тривалої дії
- антагоністи рецепторів ангіотензину II
- бета-адреноблокатори

Препарати першої лінії при застосуванні в еквівалентних дозах приводять до однакового зниження АТ та суттєвого зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Препарати другої лінії:

- альфа₁-адреноблокатори
- алкалоїди раувольфії
- центральні α_2 -агоністи (клонідін, гуанфацин, метилдопа)
- агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин)

Докази ефективного зниження ризику серцево-судинних захворювань при застосуванні препаратів другої лінії значно менші порівняно з препаратами першої лінії.

ПЕРЕЛІК АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

ДІУРЕТИКИ широко застосовуються як препарати першої лінії. Доведено, що тіазидові діуретики запобігають розвитку серцево-судинних ускладнень при АГ, особливо мозкового інсульту. Основними особливостями артеріальної гіпертензії, які потребують призначення діуретиків або на тлі яких діуретики більш ефективні, є:

- похилий вік;
- ізольована систолічна гіпертензія (у людей старшого віку);
- затримка рідини та ознаки гіперволемії (набряки, пастозність);
- супутня серцева недостатність (переважно петльові діуретики);
- супутня ниркова недостатність (переважно петльові діуретики);
- остеопороз.

Діуретики знижують тиск завдяки зменшенню реабсорбції натрію та води, а при тривалому застосуванні – зниженню судинного опору, що є основою їх антигіпертензивного ефекту. **Найбільш прийнятними для лікування артеріальної гіпертензії є тіазидові та тіазидоподібні діуретики.**

Призначаються у невеликих дозах (наприклад, гідрохлортіазид – 12,5 мг на добу щоденно, індапамід-ретард 1,5 або навіть 0,625 мг). Збільшення дози значно підвищує імовірність побічних явищ. Тривалість дії гідрохлортіазиду – 12–18 годин, тому він може призначатися 1–2 рази на добу, а хлорталідон та індапамід (осо-

бливо ретардна форма), які мають пролонговану дію, – один раз на добу. Для попередження втрати калію рекомендується тіазидові діуретики комбінувати з калійзберігаючими препаратами (амілорід, тріамтерен) або з антагоністами альдостерону (спіронолактон), крім тих випадків, коли діуретики призначаються в низьких дозах (6,5–12,5 мг/добу) або в комбінації з інгібітором АПФ.

Петльові діуретики (фуросемід, торасемід) застосовуються для лікування АГ при наявності ниркової недостатності, що супроводжується підвищенням креатиніну крові до 220 мкмоль/л і вище, а також у хворих із серцевою недостатністю, коли тіазидові діуретики неефективні. Основні негативні ефекти діуретиків – гіпокаліємія та несприятливий вплив на обмін глюкози, ліпідів, пуринів. Найменший вплив на вуглеводний та ліпідний обмін справляють індапамід.



Таблиця 9. Діуретики

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Тіазидові діуретики			
Гідрохлортіазид	12,5–50	1	Більш ефективні для лікування гіпертензії, ніж петльові діуретики за виключенням хворих з креатиніном >177 мкмоль/л.
Тіазидоподібні діуретики			
Хлорталідон	12,5–25	1	
Петльові діуретики			
Торасемід	2,5–10	1-2	При лікуванні хворих з нирковою чи серцевою недостатністю можуть застосовуватись більші дози
Фуросемід	20–80	1-2	
Калійзберігаючі діуретики			
Амilorід	5–10	1-2	Не застосовувати, якщо креатинін сироватки плазми >220 мкмоль/л
Спіронолактон	25–50	2-3	
Триамтерен	50–100	1-2	

АНТАГОНІСТИ КАЛЬЦІЮ ділять на 3 групи: фенілалкіламіни (верапаміл, галопаміл), похідні бензотіазепіну (ділтіазем) та дигідропірідини. Перевагу антагоністам кальцію слід надавати у таких випадках:

- середній та похилий вік;
- ізольована систолічна гіпертензія (у людей старшого віку);
- атеросклероз сонних/коронарних артерій;
- стабільна стенокардія;
- гіпертрофія лівого шлуночка
- суправентрикулярна тахікардія та екстрасистолія (верапаміл, ділтіазем);
- порушення периферичного кровообігу.

Слід застосовувати лише антагоністи кальцію тривалої дії, оскільки короткодійні дигідропірідинові похідні можуть справляти негативний вплив на перебіг артеріальної гіпертензії: є дані про збільшення ризику інфаркту міокарда та підвищення смертності у осіб похилого віку при застосуванні ніфедипіну короткої дії. У виняткових випадках, коли препарати тривалої дії є недоступними (наприклад, з економічних причин), на короткий термін можна застосовувати дигідропірідинові похідні короткої дії у комбінації з бета-блокаторами. Останні частково нівелюють побічні ефекти дигідропірідинів, зокрема, активацію симпато-адреналової системи.

Амлодипін, лацидипін та лерканидипін – препарати, які мають найбільшу тривалість дії серед дигідропірідинових похідних.

Антагоністи кальцію зменшують АТ завдяки зниженню судинного тону, зумовленого зменшенням концентрації кальцію в гладких м'язах судин. Верапаміл та ділтіазем діють також на синусовий та атріо-вентрикулярний вузли, у зв'язку з чим вони протипоказані при слабкості синусового вузла, атріо-вентрикулярній блокаді та вираженій брадикардії. Дигідропірідинові антагоністи кальцію мають більш сильну вазодилатуючу дію, ніж верапаміл та ділтіазем, через що можуть викликати тахікардію, приливи

крові, набряки на ногах. Всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну, протипоказані при серцевій недостатності із систолічною дисфункцією, оскільки мають виразну негативну інотропну дію. У хворих з серцевою недостатністю, зумовленою діастолічною дисфункцією, антагоністи кальцію не протипоказані. Антагоністи кальцію, на відміну від діуретиків та бета-адреноблокаторів, є метаболічно нейтральними: вони не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові.

ІНГІБІТОРИ АПФ зменшують концентрацію ангіотензину II в крові та тканинах, а також збільшують у них вміст брадикініну, завдяки чому знижується тонус судин та АТ. Вони застосовуються для лікування як м'якої, так і тяжкої гіпертензії, особливо ефективно у хворих з високою активністю реніну, а також у тих, хто приймає діуретики, оскільки діуретики підвищують рівень реніну та активність системи ренін-ангіотензин в крові. Перевагу призначенню інгібіторів АПФ слід надавати у таких випадках:

- супутня серцева недостатність;
- безсимптомне порушення систолічної функції лівого шлуночка;
- супутній цукровий діабет;
- гіпертрофія лівого шлуночка;
- ІХС, вт.ч. перенесений інфаркт міокарда;
- атеросклероз сонних артерій
- наявність мікроальбумінурії
- хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія).

Рекомендується починати лікування з невеликих доз (наприклад 12,5 мг каптоприлу чи 5 мг еналаприлу), щоб запобігти розвитку гіпотензії, яка інколи виникає при прийомі першої дози препарату (за винятком периндоприлу, який не викликає гіпотензії першої дози). Перевагою інгібіторів АПФ є їх здатність зменшувати смертність хворих із серцевою недостатністю та у хворих після гострого інфаркту міокарда. У хворих із стабільною ІХС смертність зменшується при вживанні периндоприлу або раміприлу. Інгібітори АПФ

Таблиця 10. Антагоністи кальцію

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Верапаміл тривалої дії	120-480	1-2	Верапаміл та ділтіазем блокують повільні канали у синусовому та AV вузлах, внаслідок чого можуть спричиняти брадикардію та AV блокаду
Ділтіазем тривалої дії	120-540	1-2	
Дигідропіридинові похідні			
Амлодипін	2,5–10	1	Похідні дигідропірідину мають більш виразний вазодилатуючий ефект, ніж ділтіазем та верапаміл, тому можуть спричиняти головний біль, запаморочення, почервоніння обличчя, тахікардію, периферичні набряки
Лацидипін	2-4	1-2	
Лерканидипін	10-40	1	
Ніфедипін тривалої дії	20-90	1-2	
Фелодипін	2,5-20	1-2	

Таблиця 11. Інгібітори АПФ

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу	Примітка
Еналаприл	5–40	1–2	Можуть спричиняти гіперкаліємію у хворих з нирковою недостатністю або у тих, хто приймає калійзберігаючі діуретики. У хворих з креатиніном крові >220 мкмоль/л дозу інгібіторів АПФ необхідно зменшити
Зофеноприл	30–60	1	
Каптоприл	25–100	2–3	
Квінаприл	10–80	1–2	
Лізіноприл	10–40	1–2	
Моексиприл	7,5–30	1	
Периндоприл	4–10	1	
Раміприл	2,5–20	1–2	
Спіраприл	6	1	
Трандолаприл	1–4	1	
Фозіноприл	10–40	1–2	

також зменшують протеїнурію у хворих з АГ та цукровим діабетом завдяки здатності знижувати високий внутрішньогломерулярний тиск (останній підтримується ангіотензином II). Як і антагоністи кальцію, інгібітори АПФ є метаболічно нейтральними препаратами. Негативні сторони їх дії – здатність викликати ниркову недостатність у хворих із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, а також сухий кашель, що спостерігається у 10–12 % хворих, які приймають ці препарати.

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II найбільш ефективні в таких випадках:

- супутня серцева недостатність
- перенесений інфаркт міокарду
- супутній цукровий діабет 2 типу
- наявність мікроальбумінурії
- хронічна хвороба нирок (гіпертензивна або діабетична нефропатія)
- гіпертрофія лівого шлуночка
- фібриляція передсердь (пароксизмальна)
- наявність побічних ефектів (кашлю) у разі застосування інгібіторів АПФ.

Таблиця 12. Блокатори рецепторів ангіотензину II

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Валсартан	5–40	1–2
Епросартан	30–60	1
Ірбесартан	25–100	2–3
Кандесартан	10–80	1–2
Лозартан	10–40	1–2
Олмесартан	7,5–30	1
Телмісартан	4–10	1

Механізм їх антигіпертензивної дії – блокада рецепторів ангіотензину (AT₁ – рецепторів), яка запобігає реалізації основних фізіологічних ефектів ангіотензину II. За механізмом дії та клінічною ефективністю ці препарати близькі до інгібіторів АПФ. Один з останніх метааналізів (26 досліджень, 146838 пацієнтів) продемонстрував, що інгібітори АПФ та блокатори рецепторів А II мають співставну антигіпертензивну ефективність, що приводить до однакового, залежного від артеріального тиску зниження серцево-судинних ускладнень. Але інгібітори АПФ, на відміну від блокаторів рецепторів А II забезпечують додаткове зниження ризику ІХС на 9 %, незалежно від зниження АТ. В той же час дослідження LIFE, SCOPE, MOSES продемонстрували високу ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II для первинної та вторинної профілактики інсульту.

Як правило, ці препарати не викликають кашлю та ангіоневротичного набряку. Відсутність істотних побічних ефектів є їх особливістю.

Препарати ефективні при одноразовому прийомі. Антигіпертензивна дія посилюється при застосуванні разом з діуретиками.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ. Препарати цієї групи сприяють зниженню захворюваності на ІХС та смертності від серцево-судинних захворювань. Вони запобігають розвитку серцевої недостатності, однак менш ефективні, ніж антагоністи кальцію та блокатори рецепторів ангіотензину II в попередженні інсульту. У курців бета-адреноблокатори менш ефективні, ніж у людей, що не палять (доведено для неселективних бета-блокаторів).

Таблиця 13. Бета-блокатори

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Кардіоселективні		
Не мають внутрішньої симпатоміметичної активності		
Атенолол	25–100	1–2
Бетаксол	5–20	1
Бісопролол	2,5–10	1
Метопролол	50–200	2
Небіволол	2,5–10	1
З внутрішньою симпатоміметичною активністю		
Целіпролол	200–400	1
Некардіоселективні		
Не мають внутрішньої симпатоміметичної активності		
Пропранолол	20–240	2–3
З внутрішньою симпатоміметичною активністю		
Оксспренолол	20–160	2–3
Піндолол	10–40	2
З альфа-блокуючою здатністю		
Карведілол	12,5–50	1–2
Лабеталол	200–1200	2

Бета-адреноблокатори більш ефективні за наявності таких особливостей хворого:

- молодий та середній вік;
- ознаки гіперсимпатикотонії (тахікардія, гіперкінетичний гемодинамічний синдром)



- серцева недостатність
- супутня ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда);
- супутня передсердна та шлуночкова екстрасистолія та тахікардії;
- гіпертиреоз;
- мігрень;
- глаукома.

Бета-адреноблокатори знижують АТ завдяки зменшенню серцевого викиду та пригніченню секреції реніну. Для лікування АГ застосовуються всі групи бета-адреноблокаторів: селективні та неселективні, із внутрішньою симпатоміметичною дією та без неї. В еквівалентних дозах вони дають схожий антигіпертензивний ефект. Небажаними ефектами бета-адреноблокаторів є бронхоконстрикторна дія, погіршення провідності в міокарді та периферичного кровообігу, негативний вплив на метаболізм глюкози і ліпідів. Бета-адреноблокатори, які мають вазодилатуючі властивості (карведілол, небіволлол) не дають несприятливих метаболічних ефектів.

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

До першого ряду препаратів не ввійшли блокатори α_1 -адренорецепторів (празозин, доксазозин), агоністи альфа $_2$ -адренорецепторів центральної дії (клонідін, гуанбенз, метилдопа, гуанфацин), алкалоїди раувольфії, антиадренергічні препарати периферійної дії (гуанетидин, гуанадрел), агоністи імідазолінових рецепторів.

Альфа $_1$ -адреноблокатори (доксазозин) виявились менш ефективними, ніж тіазидоподібний діуретик хлорталідон в дослідженні ALLHAT, у зв'язку з чим їх тепер не вважають препаратами першої лінії, придатними для монотерапії і рекомендують застосовувати у складі комбінованої терапії. Вони чинять виразну судинорозширюючу дію в результаті селективної блокади альфа $_1$ -адренорецепторів у судинах. Викликають зниження АТ, найістотніше при прийомі першої дози («ефект першої дози») та при переході з горизонтального у вертикальне положення. У зв'язку з цим починати лікування цими препаратами слід з мінімальної дози (0,5 мг празозину, 1 мг доксазозину). Доксазозин є препаратом пролонгованої дії, завдяки чому ортостатичні реакції та «ефект першої дози» при його вживанні спостерігаються рідко, на фоні празозину – часто. Основним станом, за яким слід надавати перевагу цим препаратам, є аденوما передміхурової залози. Вони справляють позитивний вплив на хворих з аденомою простати завдяки тому, що зменшують ступінь обструкції сечовивідних шляхів.

Антиадренергічні препарати центральної дії, незважаючи на достатню антигіпертензивну ефективність та суттєве зменшення частоти ускладнень АГ при їх тривалому застосуванні, відсунуті на другий план новими, більш специфічними засобами.

Таблиця 14. Альфа $_1$ -адреноблокатори

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Доксазозин	1–16	1
Празозин	1–20	2–3
Примітка: Можуть спричинити ортостатичну гіпертензію		

Антиадренергічні препарати центральної дії, незважаючи на достатню антигіпертензивну ефективність та суттєве зменшення частоти ускладнень АГ при їх привалому застосуванні, відсунуті на другий план новими, більш специфічними засобами.

Найважливіша причина цього – небажані ефекти, що погіршують якість життя хворих. Центральним альфа-агоністам (клонідін, гуанфацин) властиві седативна дія та сухість у роті, алкалоїдам раувольфії – седативна дія, набряк слизової оболонки носа, подразнення слизової оболонки шлунка; прямі вазодилатори спричиняють рефлекторну тахікардію та затримують рідину в організмі. Седативний ефект порушує працездатність, емоційний стан, знижує увагу, уповільнює реакцію хворих. Проте використання невеликих доз цих препаратів дозволяє значно зменшити їх небажані ефекти, а комбіноване застосування препаратів центральної дії з діуретиками та вазодилаторами супроводжується значним зниженням АТ при мінімальних небажаних реакціях. Досить ефективна комбінація резерпіну з гідралазином та гідрохлоротіазидом (адельфан) або з дигідроергокристином та клопамідом (кристепін, бринердін, нормотенс).

Метилдопа є препаратом вибору для лікування підвищеного АТ під час вагітності.

Таблиця 15. Інші антигіпертензивні препарати

Назва препарату	Середні дози (мг на добу)	Частота прийому на добу
Агоністи альфа-рецепторів центральної дії		
Клонідін	0,075–0,9	2–4
Клонідін (пластир тривалої дії)	0,1–0,3	1 раз на тиждень
Метилдопа	250–1000	2
Алкалоїди раувольфії		
Раунатин	0,002–0,012	2–3
Резерпін	0,05–0,25	1
Агоністи імідазолінових рецепторів		
Моксонідин	0,2–0,4	1

Таблиця 16. Рекомендації для призначення антигіпертензивних препаратів в особливих клінічних ситуаціях

Клінічні синдроми	Класи антигіпертензивних препаратів						Підстави для рекомендації
	Д	ББ	ІАПФ	БРАІІ	АК	АА	
СН	Так	Так	Так	Так	-	Так	Рекомендації ЕТК та ААС. Дослідження SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, CIBIS-II, MERIT-HF, ValHF, COPERNICUS ELITE-II, RALE
ІМ	-	Так	Так	?	-	Так	Рекомендації ЕТГ та ААК. Дослідження BHAT, SAVE, CAPRICORN, EPHEUS, PREAMI
ІХС	Так	Так	Так	?	Так	-	Дослідження ALLHAT, HOPE, ANBR-2, LIFE, CONVINC, EUROPA
Діабет	Так	Так	Так	Так	Так	-	Рекомендації АДА, ЕТГ, ААН. Дослідження UKPDS, ALLHAT, RENAAL, IDNT, ADVANCE
Ураження нирок	-	-	Так	Так	Вп Дт	-	Рекомендації АДА, ЕТГ, ААН. Дослідження Captopril Trial, RENAAL, IDNT, REIN, AASK
Інсульт або ТІА в анамнезі	Так	-	Так	Так	Так	-	PATS, PROGRESS, LIFE VALUE, ONTARGET

Примітки: **СН** – серцева недостатність, **ІМ** – інфаркт міокарда; **Д** – діуретики, **ББ** – бета-блокатори, **ІАПФ** – інгібітори АПФ, **БРАІІ** – блокатори рецепторів АІІ, **АА** – антагоністи альдостерону, **ЕТК** – Європейське товариство кардіологів, **ААС** – американська асоціація серця, **АДА** – Американська асоціація діабетологів, **ААН** – Американська асоціація нефрологів, **ЕТГ** – Європейське товариство гіпертензії, «?» – питання вивчено недостатньо, «-» – дані проспективних досліджень відсутні, **Вп** – верапаміл, **Дт** – дилтіазем

Агоністи імідазолінових рецепторів є порівняно новою генерациєю препаратів, що діють на центральну нервову систему. Їх особливість – менша частота побічних ефектів порівняно з іншими препаратами центральної дії, такими як метилдопа, клонідін, гуанфацин. Останні знижують АТ внаслідок зв'язування з альфа₂-адренорецепторами в ЦНС та на периферії, що веде до зменшення вивільнення норадреналіну з нервових закінчень. Однак взаємодія з альфа₂-рецепторами призводить, поряд зі зниженням АТ, і до побічних ефектів – втоми, сухості в роті, сонливості. Протягом останніх років синтезовані препарати, які мінімально впливають на альфа₂-рецептори і стимулюють переважно імідазолінові рецептори в ЦНС – моксонідін та рилменідін. Клінічні обстеження показали, що за ефективністю ці препарати не поступаються іншим антигіпертензивним засобам і значно рідше, ніж клофелін, викликають побічні явища.

ВИБІР АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

Дані доказової медицини свідчать про те, що раціональна антигіпертензивна терапія суттєво поліпшує прогноз хворих з АГ, які мають супутні захворювання – серцеву недостатність, нефропатію, цукровий діабет та ін. Нижче наведені рекомендації щодо застосування різних класів антигіпертензивних препаратів в особливих клінічних ситуаціях (табл.16).

КОМБІНОВАНЕ ЛІКУВАННЯ необхідне 50–75 % хворих на артеріальну гіпертензію. У випадку неефективності монотерапії не слід збільшувати дозу до максимальної, оскільки це підвищує вірогідність побічних ефектів. Краще застосовувати комбінацію 2-х, а при необхідності – 3-х- 4-х препаратів. У хворих з м'якою гіпертензією лікування можна починати як з монотерапії одним з препаратів першого ряду, так і з фіксованої комбінації двох препаратів першого ряду. У хворих з помірною та тяжкою АГ у більшості випадків доцільно замість монотерапії відразу застосовувати комбінацію 2х препаратів, а при необхідності 3-4-х препаратів.

В дослідженні ASCOT доведені переваги застосування комбінації амлодипіну/периндоприлу в порівнянні з комбінованою терапією □-блокатор/діуретик в зниженні загальної та серцево-судинної смертності, а також в зниженні ризику серцево-судинних ускладнень та нових випадків цукрового діабету 2 типу. Доцільність використання комбінованого лікування у хворих з АГ та діабетом (тобто хворих високого ризику серцевих ускладнень) вивчено у масштабному дослідженні ADVANCE. Доведена можливість досягнення цільового тиску у більшості пацієнтів, при хорошій переносимості і прихильності до лікування. Отримано докази впливу на зниження загальної (на 14 %) та серцево-судинної (на 18 %) смертності завдяки використанню фіксованої комбінації периндоприлу з індапамідом.

Ряд останніх досліджень дозволив визначити найбільш ефективні комбігації та відмовитися від деяких з них через недостатню ефективність.

Таблиця 17. Рекомендовані комбінації антигіпертензивних препаратів

Діуретик	+	інгібітор АПФ
Діуретик	+	блокатор рецепторів ангіотензину II
Бета-адреноблокатор	+	дигідропіридинний антагоніст кальцію
Інгібітор АПФ	+	антагоніст кальцію
Блокатор рецепторів ангіотензину II	+	антагоніст кальцію

НАГЛЯД ЗА ХВОРИМИ

Лікар повинен оглянути хворого не пізніше, як через 2 тижні після призначення медикаментозної антигіпертензивної терапії. Якщо АТ знизився недостатньо, слід збільшити дозу препарату або поміняти препарат, або додатково призначити препарат іншого фармакологічного класу. Найбільш раціональні комбінації вказані в табл. 17. В подальшому хворого слід регулярно оглядати (кожні 1–2 тижні), доки не буде досягнутий задовільний контроль АТ. Після стабілізації АТ оглядати хворого слід кожні 3–6 місяців. Тривалість антигіпертензивної терапії становить багато років, як правило, все життя. Відміна лікування супроводжується підвищенням АТ до рівня, який був до початку лікування або вище. Проте у випадках тривалої нормалізації АТ можна спробувати зменшити дозу або кількість препаратів, пильно контролюючи стан хворого.

На підставі результатів дослідження HOT експертами ВООЗ (1999) сформульовано рекомендації щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти. Вважають, що ацетилсаліцилову кислоту у малих дозах (75–100 мг на добу) доцільно застосовувати у хворих на АГ, у яких артеріальний тиск добре контролюється медикаментозно, і, у яких є високий ризик ІХС, але при цьому немає високого ризику виникнення кровотечі із шлунково-кишкового тракту або інших геморагій.

6. РЕЗИСТЕНТНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Резистентною (рефрактерною) вважають артеріальну гіпертензію, якщо за умови призначення трьох або більше антигіпертензивних препаратів у адекватних дозах (один з яких обов'язково – діуретик) не вдається досягнути цільового рівня АТ.

Частота резистентної гіпертензії за різними даними коливається від 5 до 18 %. Розрізняють істинно резистентну і псевдорезистентну АГ. Тільки у 5–10 % пацієнтів, у яких АТ не вдається адекватно контролювати, гіпертензія є дійсно резистентною. У більшості випадків, можна досягти ефективного зниження АТ за умови виключення причини псевдорезистентності. Найбільш поширеною (у 2/3 випадків) причиною резистентної гіпертензії є низька прихильність пацієнтів до лікування і нераціональний режим призначення ліків.

Таблиця 18. Причини резистентної гіпертензії

1. Причини псевдорезистентної АГ:

- Помилки при вимірюванні АТ:
 - використання звичайної манжетки у пацієнта з ожирінням;
 - «офісна» гіпертензія (білого халату);
 - псевдогіпертензія у людей похилого віку.
- Відсутність або недостатня модифікація способу життя:
 - ожиріння;
 - надмірне вживання алкоголю;
 - надмірне вживання солі.
- Низька прихильність пацієнта до лікування, що обумовлена:
 - недостатньою обізнаністю щодо проблеми АГ;
 - низьким культурним рівнем;
 - великою кількістю призначених ліків;
 - наявністю побічних ефектів;
 - економічним фактором.
- Перевантаження об'ємом, що обумовлене:
 - неадекватною терапією діуретиками;
 - надмірним вживанням солі та рідини;
- Нераціональний режим призначення ліків:
 - неадекватна частота прийому;
 - нераціональні комбінації;
 - неадекватні дози.
- Медикаментозно залежні:
 - прийом препаратів чи агентів, що підвищують тиск: кортикостероїди, анаболічні стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, кокаїн, амфетамін, нікотин, кофеїн, симпатоміметики, пероральні контрацептиви, трициклічні антидепресанти, циклоспорин, еритропоетин, аноретики, хлорпромазин, інгібітори моноаміноксидаз.
- Особливі стани:
 - інсулінорезистентність;
 - синдром нічного апное.

2. Причини істинної резистентності АГ:

- Невиявлена вторинна гіпертензія.
- Гіпертонічна хвороба або вторинна гіпертензія тяжкого перебігу.
- Цукровий діабет.

Причиною істинної резистентності АГ часто є вторинна гіпертензія. Найчастіше нерозпізнаними залишаються реноваскулярна гіпертензія та АГ, що зумовлена гіперальдостеронізмом. Тактика лікування резистентної АГ передбачає призначення раціональної комбінації 3–5 антигіпертензивних препаратів різних класів в адекватних (інколи максимальних) дозах. Одним з них обов'язково повинен бути діуретик. Перевагу мають препарати тривалої дії, які можливо призначати 1–2 рази на добу, що підвищує прихильність хворих до лікування.



7. ЗЛОЯКІСНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Злоякісна артеріальна гіпертензія, або злоякісна фаза артеріальної гіпертензії, – це синдром, який характеризується високим рівнем артеріального тиску (як правило, > 220/120 мм рт.ст.) з крововиливами та ексудатами в сітківці, часто з набряком зорового нерву. Характерним (але не обов'язковим) є ураження нирок з розвитком уремії.

Злоякісний перебіг найчастіше має місце при вторинних гіпертензіях (у 24,5 % випадків), при гіпертонічній хворобі це ускладнення спостерігається в 1–3 % випадків. При відсутності адекватного лікування до 1 року доживає лише 10 % хворих. Найчастіше хворі помирають від прогресуючої ниркової недостатності, хоча причиною смерті можуть бути серцеві ускладнення або мозкові крововиливи.

Немає чітко окресленого рівня артеріального тиску, що характеризував би синдром злоякісної артеріальної гіпертензії. Найчастіше це діастолічний АТ, вищий за 130 мм рт.ст. Але в деяких випадках злоякісний перебіг може спостерігатися і при більш низькому тиску. Велике значення має швидкість підвищення АТ. Наприклад, при гіпертензії вагітних злоякісна АГ може розвинути-ся при відносно невисокому рівні тиску.

В патогенезі злоякісної артеріальної гіпертензії велике значення має надмірна активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон, а також натрійурез та гіповолемія. Це необхідно враховувати при призначенні лікування. Застосування діуретиків і низькосольової дієти ще більше поглиблює наведені порушення.

Злоякісна артеріальна гіпертензія потребує госпіталізації і зниження АТ протягом годин чи днів. Лише в окремих випадках потрібна парентеральна антигіпертензивна терапія (гостра гіпертензивна енцефалопатія, аневризма аорти, загроза інфаркту міокарда чи церебрального інсульту). У цих випадках застосовують парентеральне введення вазодилаторів (нітропрусид натрію), антиадренергічні препарати (лабеталол, клонідін, пентамін, моксонідин), за наявності набряків і відсутності гіповолемії – діуретики (фуросемід). Хворим з гіпонатріємією і гіповолемією необхідне введення фізіологічного розчину хлористого натрію для корекції вказаних порушень. Після зниження АТ на 25–30 % використовують комбінацію антигіпертензивних препаратів, що мають різний механізм дії. Найчастіше комбінують вазодилатори (дигідропіридинний антагоніст кальцію та альфа₁-адреноблокатор) з бета-адреноблокатором та діуретиком (при необхідності). У зв'язку з високою активністю ренін-ангіотензинової системи у хворих із синдромом злоякісної артеріальної гіпертензії ефективні інгібітори АПФ у комбінації з вазодилаторами та бета-адреноблокаторами.

8. ГІПЕРТЕНЗИВНІ КРИЗИ

Гіпертензивний криз – це раптове значне підвищення артеріального тиску від нормального або підвищеного рівня, яке майже завжди супроводжується появою чи посиленням розладів з боку органів-мішеней або вегетативної нервової системи.

Критеріями гіпертензивного кризу є:

- раптовий початок;
- значне підвищення артеріального тиску;
- поява або посилення симптомів з боку органів-мішеней.

Класифікація кризів робочої групи Українського товариства кардіологів (1999). Залежно від наявності чи відсутності ураження органів-мішеней і необхідності термінового зниження АТ, виділяють:

- ускладнені кризи (з гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней, становлять пряму загрозу життю хворого, потребують негайного, протягом однієї години, зниження АТ);
- неускладнені кризи (без гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, становлять потенційну загрозу життю хворого, потребують швидкого – протягом кількох годин – зниження АТ).

Ускладнені гіпертензивні кризи. Перебіг характеризується клінічними ознаками гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней. Останнє може бути незворотним (інфаркт міокарда, інсульт, розшарування аорти) або зворотним (нестабільна стенокардія, гостра недостатність лівого шлуночка та ін. – табл.19). Такі кризи завжди супроводжуються появою або посиленням симптомів з боку органів-мішеней. Вони загрозові для життя хворого і потребують зниження тиску у проміжок часу від кількох хвилин до однієї години. Лікування здійснюється в умовах палати інтенсивної терапії із застосуванням парентерального введення антигіпертензивних препаратів. До цієї категорії відносять також

ті випадки значного підвищення артеріального тиску, коли загроза для життя виникає не через ураження органів-мішеней, а через кровотечу, найчастіше – в післяопераційному періоді.

Неускладнені гіпертензивні кризи характеризуються відсутністю клінічних ознак гострого або прогресуючого ураження органів-мішеней, проте вони становлять потенційну загрозу життю хворого, оскільки несвоєчасне надання допомоги може призвести до появи ускладнень і смерті. Такі кризи супроводжуються, як правило, появою чи посиленням симптомів з боку органів-мішеней (інтенсивним головним болем, болями у ділянці серця, екстрасистолією) або з боку вегетативної нервової системи (вегетативно-судинні порушення, тремтіння, часте сечовиділення).

Підвищення САТ до 240 мм рт.ст. або ДАТ до 140 мм рт.ст. слід також розцінювати як гіпертензивний криз, незалежно від того, з'явилися симптоми з боку органів-мішеней чи ще ні, оскільки для кожного хворого воно є небезпечним. Загрозливим є також значне підвищення тиску у ранньому післяопераційному періоді через ризик кровотечі.

Всі ці клінічні прояви потребують зниження тиску протягом кількох годин. Госпіталізація не обов'язкова. Лікування здійснюється шляхом прийому антигіпертензивних препаратів через рот або внутрішньом'язових (підшкірних) ін'єкцій.

Таблиця 19. Ускладнені гіпертензивні кризи

1. Інфаркт міокарда
2. Інсульт
3. Гостра розшаровуюча аневризма аорти
4. Гостра недостатність лівого шлуночка
5. Нестабільна стенокардія
6. Аритмії (пароксизми тахікардії, фібриляції та трипотіння передсердь шлуночкова екстрасистолія високих градацій)
7. Транзиторна ішемічна атака
8. Еклампсія
9. Гостра гіпертензивна енцефалопатія
10. Кровотеча (в т.ч. носова)

ЛІКУВАННЯ КРИЗІВ

Ускладнені кризи. Будь-яка затримка лікування у разі ускладненого кризу може викликати необоротні наслідки або смерть. Лікування повинно починатися з внутрішньовенного введення одного із препаратів, вказаних в табл. 20. З огляду на те, що ринок медикаментів в Україні безперервно поповнюється новими препаратами, в таблиці наведено практично всі сучасні засоби, що рекомендуються для лікування гіпертензії в екстрених ситуаціях, навіть ті, які ще не зареєстровано в Україні. Поряд з цим, з огляду на дефіцит ліків згаданої групи, наведено також засоби, які вже виходять з ужитку і зарубіжними авторами не наводяться в рекомендаціях щодо лікування екстрених станів (клонідін, дібазол). У разі неможливості негайно здійснити внутрішньовенну інфузію до її початку можна застосувати сублінгвальний прийом деяких ліків: нітратів, ніфедипіну, клонідину, каптоприлу, бета-блокаторів та/чи внутрішньом'язову ін'єкцію клонідину, фентоламіну або дібазолу. Ніфедипін у деяких хворих може викликати інтенсивний головний біль, а також неконтрольовану гіпотензію, особливо у поєднанні з сульфатом магнію, тому його застосування слід обмежити хворими, які добре реагували на цей препарат раніше (під час планового лікування). Перевагу слід надавати препаратам з короткою тривалістю дії (нітропрусид натрію, нітрогліцерин), оскільки вони дають керований антигіпертензивний ефект. Препарати тривалої дії небезпечні можливим розвитком некерованої гіпотензії. Оптимальне зниження АТ – на 25 % від початкового рівня. Більш різке зниження АТ підвищує ризик ускладнень: зменшення мозкового кровообігу (аж до розвитку коми), коронарного кровообігу (виникає стенокардія, аритмія, інколи інфаркт міокарда). Особливо великий ризик ускладнень при раптовому зниженні АТ у хворих похилого віку з вираженим атеросклерозом судин мозку.

Неускладнені кризи. У разі розвитку неускладненого кризу, як правило, нема необхідності у внутрішньовенному введенні препаратів.

Застосовують прийом всередину препаратів, що мають швидку протигіпертензивну дію, або внутрішньом'язові ін'єкції. У таких випадках ефективним є застосування клонідину (табл. 21). Він не викликає тахікардії, не збільшує серцевий викид і тому його можна призначати хворим зі стенокардією.

Таблиця 20. Парентеральна терапія ускладнених кризів

Назва препарату	Спосіб введення, дози	Початок дії	Тривалість дії	Примітки
Вазодилататори				
Нітропрусид натрію	в/в, крапельно – 0,25-10 мкг /кг /хв. (50-100 мг в 250-500 мл 5% глюкози)	Негайно	1-3 хв.	Придатний для термінового зниження АТ при будь-якому кризі. Вводити тільки за допомогою спеціального дозатора при моніторингу АТ
Нітрогліцерин	в/в, крапельно 50-100 мкг/хв.	2-5 хв.	3-5 хв.	Особливо ефективний при гострій серцевій недостатності, інфаркті міокарда
Верапаміл	в/в 5-10 мг, можна продовжити в/в крапельно 3-25 мг/год	1-5 хв.	10-30 хв.	Не використовувати у хворих із серцевою недостатністю та тих, що лікуються бета-блокаторами
Еналапрілат	в/в 1,25–5 мг	15-30	6 год.	Ефективний при гострій недостатності лівого шлуночка.
Німодипін	в/в крапельно, 15 мкг/кг/год., далі 30 мкг/кг/год	10-20 хв.	2-4 год.	При субарахноїдальних крововиливах
Антиадренергічні препарати				
Лабеталол	в/в болюсно 20-80 мг зі швидкістю 2 мг/хв. або в/в інфузія 50-300 мг	5-10 хв.	4-8 год	Ефективний при більшості кризів. Не застосовувати у хворих із серцевою недостатністю
Пропранолол	в/в крапельно 2-5 мг зі швидкістю 0,1 мг/хв.	10-20 хв.	2-4 год.	Переважно при розшаруванні аорти та коронарному синдромі
Есмолол	80 мг болюсно 250 мкг/кг/хв. інфузія	1-2 хв.	10-20 хв.	Є препаратом вибору при розшаруванні аорти та післяопераційній гіпертензії.
Клонідін	В/в 0,5-1,0 мл або в/м 0,5-2,0 мл 0,01% розч.	5-15 хв.	2-6 год.	Небажано при мозковому інсульті
Фентоламін	в/в або в/м 5-15 мг (1-3 мл 0,5% розчину)	1-2 хв.	3-10 хв.	Переважно при феохромоцитомі, синдромі відміни клофеліну
Фуросемід	в/в, 40-80 мг болюсно	5-30 хв.	6-8 год.	Переважно при гіпертензивних кризах з гострою серцевою чи нирковою недостатністю
Торасемід	10-100 мг в/в	5-30 хв.		
Магнію сульфат	в/в, болюсно 5-20 мл 25% розчину	30-40 хв.	3-4 год.	При судомках, еклампсії

Таблиця 21. Препарати для лікування неускладнених кризів

Препарат	Дози та спосіб введення	Початок дії (хв.)	Побічні ефекти
Клонідін	0,01% 0,5–2,0 в/м 0,075–0,3 мг per os	30–60	Сухість в роті, сонливість. Протипоказаний хворим з а-в блокадою, брадикардією
Ніфедипін	10–20 мг per os або сублінгвально	15–30	Головний біль, тахікардія, почервоніння, стенокардія
Каптоприл	12,5–50 мг per os або сублінгвально	15–45	Гіпотензія у хворих з ренін-залежними гіпертензіями
Празозин	0,5–2 мг per os	30	Ортостатична гіпотензія
Пропранолол	20–80 мг per os	30–60	Брадикардія, бронхоконстрикція
Дібазол	1% 3,0-5,0 в/в або 4,0-8,0 в/м	10–30	Більш ефективний у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами
Піроксан	1% 2,0-3,0 в/м	15–30	Ортостатична гіпотензія
Діазепам	0,5% 1,0-2,0 в/м	15–30	Запаморочення, сонливість
Фуросемід	40 – 120 мг per os або в/м	5–30	Ортостатична гіпотензія, слабкість
Торасемід	10-100 мг per os або в/м	5–30	Ортостатична гіпотензія, слабкість

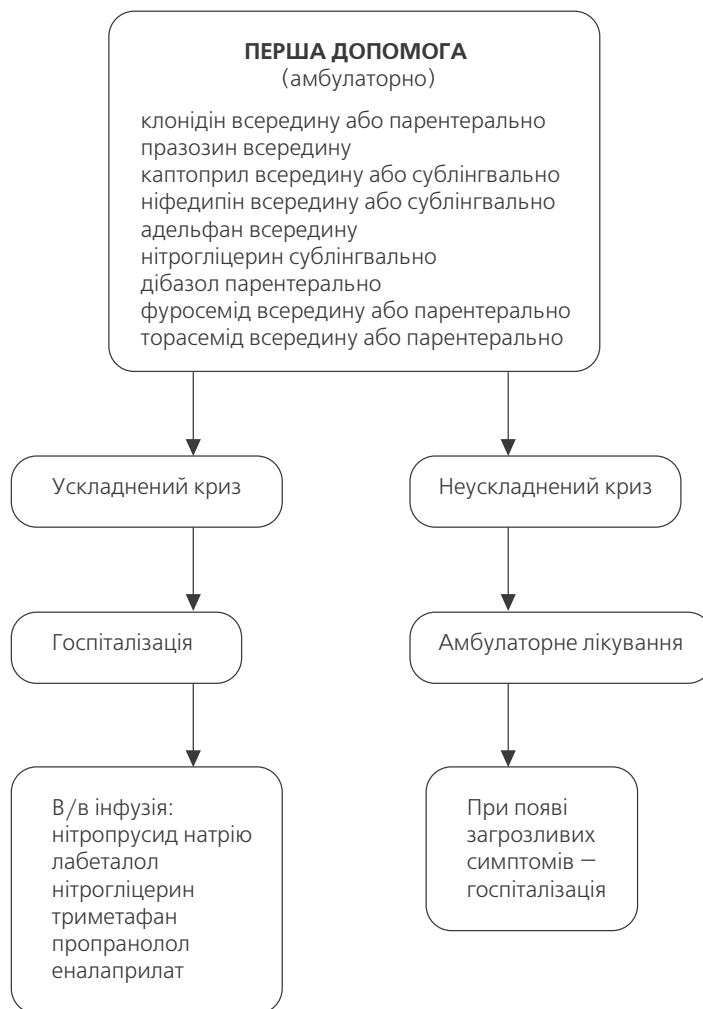
Таблиця 22. Лікування гіпертензивних кризів залежно від клінічних проявів

Характер кризу	Лікування	Препарати, яких слід уникати
1	2	3
Гіпертензивна енцефалопатія	В/в інфузія: - нітропрусид натрію - лабеталол - німодипін - нікардіпін Per os: будь-які антигіпертензивні препарати, крім центральних антиадренергічних та бета-блокаторів	Препарати, що мають центральну депресивну дію (клонідін, метилдопа, резерпін) Бета-блокатори без альфа-блокуючої здатності (погіршують мозковий кровообіг)



Інсульт	В/в інфузія: • нітропрусид натрію • німодипін (субарахноїдальний крововилив) • еналаприлат • лабеталол Per os: каптоприл, нікардипін.	Препарати, що різко та тривало знижують артеріальний тиск або мають центральну депресивну дію (бета-блокатори, клонідін, метилдопа, резерпін, Гідралазинні федипін)
Гострий коронарний синдром	В/в інфузія: • нітрогліцерин • лабеталол • нітропрусид натрію • пропранолол Per os: нітрати, бета-блокатори, інгібітори АПФ	Препарати, що викликають тахікардію Антагоністи кальцію – обережно
Гостра недостатність лівого шлуночка	В/в інфузія: • нітропрусид натрію • нітрогліцерин • еналаприлат • фуросемід Per os: інгібітори АПФ, діуретики, нітрати	Препарати з негативною інотропною дією (бета-блокатори, антагоністи кальцію)
Розшарування аорти	• бета-блокатори • нітропрусид натрію + бета-блокатор	Сильні вазодилататори (дигідропіридинові антагоністи кальцію, празозин)
Еклампсія	• сульфат магнію • ніфедипін (сублінгвально) • лабеталол • діазепам	Інгібітори АПФ Блокатори рецепторів ангіотензину II Діуретики (за винятком набряку легень або мозку) Нітропрусид натрію
Гіперкатехоламінемія (феохро-моцитома, відміна клофеліну)	В/в інфузія: • фентоламін • лабеталол • нітропрусид натрію Per os: празозин, можна разом з бета-блокатором	Бета-блокатори (можна призначати лише в комбінації з альфа-блокатором)

Схема 2. ТАКТИКА ЛІКАРЯ ПРИ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ КРИЗАХ



Крім того, цей препарат може застосовуватись у хворих з нирковою недостатністю. Клонідин не слід призначати хворим з порушенням серцевої провідності, особливо тим, які отримують серцеві глікозиди. Використовують також ніфедипін, який має здатність знижувати загальний периферійний опір, збільшувати серцевий викид та нирковий кровотік. Зниження АТ спостерігається вже через 15–30 хв. після його прийому, антигіпертензивний ефект зберігається протягом 4–6 годин. Разом з тим слід зазначити, що Національний комітет США з виявлення, оцінки та лікування високого артеріального тиску вважає недоцільним застосування ніфедипіну для лікування кризів, оскільки швидкість та ступінь зниження тиску при його сублінгвальному прийомі важко контролювати, у зв'язку з чим підвищується ризик мозкової або коронарної ішемії. Інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту каптоприл знижує АТ вже через 30–40 хв. після прийому завдяки швидкій абсорбції в шлунку. Можна застосовувати також внутрішньом'язові ін'єкції клонідину або дібазолу. У разі вегетативних порушень ефективні седативні препарати, зокрема бензодіазепінові похідні, які можна використовувати per os або у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, а також піроксан та дроперидол.

Для профілактики гіпертензивних кризів вирішальне значення має регулярна терапія хронічної гіпертензії. Лікування поліпшує перебіг захворювання і зменшує частоту ускладнень. Виявлення вторинних форм артеріальної гіпертензії на початку захворювання і диференційований підхід до їх лікування також є обов'язковою умовою їх попередження.

9. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Артеріальна гіпертензія зустрічається у 1–3 % дітей та підлітків. Рівень АТ у дітей поступово підвищується із збільшенням віку. При народженні САТ знаходиться на рівні 75 мм рт.ст., в перші тижні життя збільшується щоденно на 1–2 мм рт.ст., надалі темп його зростання сповільнюється.

Інтерпретація рівня артеріального тиску у дітей базується на епідеміологічних дослідженнях, в яких встановлено його нормативи для різних вікових груп. На відміну від дорослих, для дітей не існує єдиного рівня АТ, який трактується як нормальний. За верхню межу нормального тиску прийнято верхні 90–94 відсотки його розподілу у дітей даної вікової категорії та статі (табл. 23). Рівень АТ, що дорівнює 95-му відсотку або перевищує його, вважається артеріальною гіпертензією.

Таблиця 23. Нормальний та підвищений артеріальний тиск у дітей та підлітків *

Вік	Верхня межа нормального АТ (мм рт. ст.)		
	Хлопчики		Дівчатка
	Низького зросту	Високого зросту	
2 роки	104/70	111/73	До 15 років систолічний АТ у дівчаток на 2–3 мм нижчий, ніж у хлопчиків, діастолічний на 1 мм нижчий 130/85
3-5 років	108/70	115/75	
6-9 років	114/74	121/77	
10-12 років	122/78	125/81	
13-15 років	130/80	135/85	
16-17 років	136/84	140/90	

*Таблицю адаптовано з п'ятої та шостої доповідей Об'єднаного національного комітету США з підвищеного артеріального тиску /1993,1997/

Рівень артеріального тиску залежить не тільки від віку та статі дитини чи підлітка, але й від його зросту: чим вищий зріст, тим вищий АТ. Більшість дітей з підвищеним АТ мають м'яку гіпертензію. Якщо тиск значно підвищений – це вказує на вторинний характер гіпертензії. Розповсюдженість вторинної гіпертензії серед дітей складає від 5 % до 10 % всіх випадків підвищення АТ – так само, як серед дорослих.

Щоб полегшити застосування цих нормативів, слід запам'ятати, що у дітей до десятирічного віку лікаря повинен насторожити тиск, що перевищує 110/70 мм рт.ст., а після десяти років – вищий за 120/80 мм рт.ст. У таких випадках слід звернутися до таблиць, що визначають нормативи тиску для дітей, і, якщо тиск перевищує норму, – вдатися до детального обстеження та лікування. Біля 70 % всіх вторинних гіпертензій у дітей викликані захворюваннями паренхіми нирок, 10 % – судинними захворюваннями. Діагностичні обстеження для виявлення причини артеріальної гіпертензії у дітей – ті ж самі, що й у дорослих.

Мета лікування дітей – зниження АТ до нормальних для даного віку, статі та зросту величин АТ. Негайно починати лікування слід тоді, коли у дитини тяжка гіпертензія, або якщо на фоні м'якої чи помірної гіпертензії є цукровий діабет, захворювання нирок або ураження органів-мішеней. В усіх інших випадках лікування починають з немедикаментозних заходів (зменшення ваги, обмеження вживання солі, фізичні вправи). Неускладнена артеріальна гіпертензія не є підставою для обмеження фізичної активності. Дітям слід рекомендувати динамічні фізичні вправи (без елементів змагання). Ізометричні (статичні) навантаження необхідно мінімізувати, а при тяжкій гіпертензії та наявності гіпертрофії лівого шлуночка – заборонити. У тому разі, якщо немедикаментозне лікування не дає ефекту, призначають медикаменти. Для лікування дітей застосовуються ті ж класи препаратів, що й для лікування дорослих: □-блокатори, діуретики, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, □₁-блокатори та блокатори рецепторів ангіотензину II. Дози слід підбирати індивідуально, враховуючи масу тіла. Дітям раннього пубертату слід обмежувати призначення бета-адреноблокаторів у зв'язку з їх дією на центральні регулюючі структури, які беруть участь у процесах статтевого дозрівання. Найчастіше у дітей та підлітків використовують інгібітори АПФ і антагоністи кальцію. Застосування інгібіторів АПФ у дітей рідко призводить до побічних ефектів (кашлю, висипу або нейтропенії), препаратом цієї групи крім антигіпертензивного властивий ще й нефропротекторний ефект, що зумовлює їх використання у дітей із цукровим діабетом. Однак, застосовуючи інгібітори АПФ, слід пам'ятати про їх дію на процеси проліферації, гіпертрофії та дозрівання колагену, що не бажано у підлітків.

Таблиця 24. Дози антигіпертензивних препаратів для дітей зі стійкою гіпертензією

Препарат	Доза, мг/кг/добу	Інтервал між прийомом препарату, години
Діуретики:		
Гідрохлортіазид	0,5–3	12–24
Хлорталідон	0,3–2	24
Фуросемід*	0,5–6	4–12
Спіронолактон	1–3,3	6–12
Трімтерен	1–3	6–12
Бета-блокатори:		
Пропранолол	1–4	6–12
Метопролол	1–6	12
Атенолол	0,5–2	12–24
Бісопролол	2,5–10**	24
Інгібітори АПФ:		
Каптоприл до 2-х років	0,01–1	8
після 2-х років	0,5–6	8
Еналаприл	0,08 – 0,6	12–24
Фозиноприл	5–40**	24
Лізиноприл	0,07– 0,6	24
Квінаприл	5–80**	24
Антагоністи кальцію (пролонгованої дії):		
Верапаміл	2–10	24
Ніфедипін-ретард	0,25–3	12–24
Нітрендипін	0,5–1	12–24
Ділтiazем	2–8	12–24
Фелодипін	2,5–10**	24
Амлодіпін (6–17 років)	2,5–5**	6–12
Блокатори ангіотензинових рецепторів		
Лосартан	0,7–1,4	24



Ірбесартан 6-12 років	75-150**	24
> 12 років	150-300**	24
Альфа₁ – адреноблокатори:		
Празозин	0,005–0,5	6–8
Симпатолітики центральної дії:		
Клонідін	0,005–0,03**	6
Альфа-метилдопа:	5–40	6
Вазодилататори:		
Гідралазин	0,75–7,5	6

*Призначається тільки у випадку порушення функції нирок;

** доза дорівнює мг/добу

Спостереження за перебігом артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків показують, що підвищений артеріальний тиск може зберігатися у них і в дорослому віці, при цьому найбільше прогностичне значення щодо стабілізації гіпертензії мають спадковість, ожиріння та гіпертрофія лівого шлуночка.

10. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ВАГІТНИХ

Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних лишається однією з основних причин, що призводить до інвалідизації жінок та материнської смертності, а також до дитячої перинатальної захворюваності і смертності.

Діагноз АГ у вагітної встановлюється при підвищенні АТ до 140 та/або 90 мм рт.ст. і більше при двох окремих його вимірюваннях з інтервалом не менше 4 годин або при підвищенні АТ до 160/110 мм рт.ст. одноразово. При визначенні АТ у вагітних дотримуються загальноприйнятих правил.

У вагітних розрізняють, перш за все, 2 групи станів, що супроводжуються підвищенням АТ. Це:

- **АГ, що існувала раніше**, тобто АГ, на тлі якої розвивається вагітність. Діагноз такої АГ встановлюється тоді, коли підвищений АТ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) реєструється до вагітності та/або до 20 її тижнів. Гіпертензія утримується і після пологів (більш, ніж 42 дні). Виділяють первинну АГ (гіпертонічну хворобу) та вторинну (симптоматичну) АГ. При наявності гіпертонічної хвороби діагноз формують із вказівкою стадії захворювання та його ступеня (за рівнем АТ). Якщо має місце вторинна гіпертензія, формують основний діагноз (наприклад, хронічний гломерулонефрит), вказують на наявність вторинної гіпертензії та її стадії і ступеню.

- **АГ, зумовлена вагітністю**, є проявом ускладнення вагітності, що називається пізній гестоз; виникає після 20 її тижнів; супроводжується зменшенням перфузії органів. Виділяють:

- гестаційну гіпертензію, яка характеризується тільки підвищенням АТ;

- пreeклампсію, або гестаційну гіпертензію з протеїнурією (≥ 300 мг/л, або ≥ 300 мг/доб). Невеликі набряки нижньої третини гомілок, що зустрічаються у 60 % жінок з нормальним перебігом вагітності, зараз не розцінюють як прояв пreeклампсії; в той же час, набряки на обличчі, руках, а також значні генералізовані у поєднанні з підвищенням АТ є ознакою пreeклампсії.

- еклампсія – найбільш тяжкий, життєво небезпечний прояв пізнього гестозу, який характеризується нападом (нападами) епілептиформних судом, зумовлених гіпертензивною енцефалопатією у жінок з пreeклампсією.

В більшості випадків прояви пізнього гестозу (підвищений АТ, протеїнурія, набряки) зникають у найближчі дні після пологів чи переривання вагітності. У деяких випадках вони спостерігаються протягом 42 днів і навіть більше – до 3 місяців після закінчення вагітності (залишкові явища пізнього гестозу). Тоді, коли підвищений АТ або протеїнурія зберігаються більше 3-х місяців, йдеться про перехід ускладнення вагітності у хронічну патологію – гіпертонічну хворобу або хронічний гломерулонефрит.

Жінки, що перенесли АГ, пов'язану з вагітністю, становлять групу ризику з розвитку АГ в подальшому житті: підвищення АТ у них спостерігається значно частіше і в більш молодому віці, ніж у жінок без цього ускладнення під час вагітності.

Пreeклампсія може виникати як у здорових жінок, так і при наявності у вагітних тих або інших захворювань. Пreeклампсія,

що розвинулася на тлі АГ, існуючої раніше, називається **поєднаною пreeклампсією**. Її ознаками є: поява протеїнурії ≥ 300 мг/доб у другій половині вагітності (вірогідна ознака); прогресування гіпертензії та зниження ефективності попередньої антигіпертензивної терапії (імовірна ознака); поява генералізованих набряків; виникнення таких загрозливих симптомів як сильний стійкий головний біль, порушення зору, біль у епігастрії, гіперрефлексія, олігурія.

У тих випадках, коли підвищення АТ визначається при його вимірюванні вперше після 20 тижнів вагітності і невідомо, яким тиск був до вагітності та/або в першій її половині, діагностують гіпертензію неуточнену, або родову некласифіковану АГ. Якщо така АГ супроводжується гіпертрофією лівого шлуночка серця (ГЛШ) і немає ніяких інших причин для її розвитку, окрім підвищеного АТ, слід встановлювати діагноз АГ, що існувала раніше. За умов відсутності ГЛШ і нормалізації АТ протягом 42 днів після закінчення вагітності ретроспективно ставлять діагноз гестаційної гіпертензії.

Виношування вагітності на тлі гіпертонічної хвороби супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності та пологів, порушеннями стану плода і новонародженого. Найбільш частим, загрозливим для здоров'я та навіть життя матері і дитини ускладненням є поєднана пreeклампсія, особливо така, що розвивається рано і перебігає у тяжкій формі. Частота її виникнення прямо пропорційна важкості проявів захворювання у жінки.

З урахуванням ступеня ризику несприятливого закінчення вагітності для матері і дитини до 12-го тижня вагітності вирішують питання про можливість її виношування.

При АГ 1-го ступеня (підвищення АТ до 140/90–159/99 мм рт.ст.) та I або II стадії хвороби ризик негативного закінчення вагітності підвищений, але виношування вагітності можливе під ретельним спостереженням.

При АГ 2-го ступеня (АТ = 160/100–179/109 мм рт.ст.) та I або II стадії захворювання ризик несприятливого закінчення вагітності високий; виношування вагітності можливе за умови постійного висококваліфікованого нагляду в спеціалізованому лікувальному закладі.

У жінок з АГ 3-го ступеня (АТ $\geq 180/110$ мм рт.ст.), а також із захворюванням III стадії, злоякісною АГ ризик несприятливого закінчення вагітності дуже високий, виношування вагітності протипоказано. Питання про неприпустимість виношування вагітності слід ставити ще до її виникнення, а якщо вагітність настала -переривати її в I триместрі. У разі виношування вагітності необхідним є постійне висококваліфіковане спостереження в спеціалізованому лікувальному закладі.

Наявність у жінки обтяженого акушерського анамнезу (тяжка пreeклампсія, що розвинулася до 32 тижнів вагітності і призвела до втрати дитини) є додатковим фактором ризику несприятливого закінчення вагітності незалежно від тяжкості проявів гіпертонічної хвороби.

Лікувально-профілактичні заходи у вагітних з гіпертонічною хворобою визначаються особливостями патогенезу АГ під час вагітності і відрізняються від рекомендованих в загальній популяції хворих на АГ.

Вагітні з гіпертонічною хворобою потребують максимального обмеження стресових ситуацій (вдома, на роботі, в побуті), фізичних, розумових та емоційних напружень; забезпечення достатнього нормального сну. Їх харчування повинне містити високу кількість білка, магнію, калію, кальцію, ліпотропних речовин, вітамінів. Значно обмежувати кухонну сіль під час вагітності не треба (можливість зниження об'єму циркулюючої крові). Не слід боротися із надлишковою вагою. Відмова від паління та вживання алкоголю суворо необхідна. Досвід Державної установи „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” показує, що для покращання закінчення вагітності для матері і дитини при гіпертонічній хворобі важливим є усунення дефіциту магнію. Для цього призначають пероральні магніймісткі препарати упродовж усієї вагітності, починаючи з 12-14-го її тижня. Для усунення нервово-психічних розладів у вагітних з гіпертонічною хворобою доцільно також використувати легкі седативні засоби рослинного походження (препарати валеріани, сухоцвіту, собачої кропиви).

Для профілактики пreeклампсії і порушень стану плода вагітним з тяжкою ранньою пreeклампсією в анамнезі призначають малі дози ацетилсаліцилової кислоти (100 мг один раз на день), починаючи з 14 тижня вагітності і продовжуючи до пологів.

Жоден з існуючих антигіпертензивних засобів не є абсолютним безпечним для ембріона і плода. Враховуючи на це, провадити антигіпертензивну терапію в I триместрі вагітності (до 13 тижня) не слід. Виняток — хворі з АГ 3-го ступеня та жінки, що погано переносять будь-які підвищення АТ.

В більш пізні строки вагітності жінки з АТ 140/90–149/94 мм рт.ст. здебільшого також не потребують лікування антигіпертензивними засобами; достатньо призначення препаратів магнію, легких седативних засобів та спазмолітиків (дибазолу, папаверину гідрохлориду всередину). Антигіпертензивну терапію доцільно проводити при підвищенні АТ до 150/95 мм рт.ст. і більше. Призначають препарати найбільш безпечні для матері і плода, дія яких під час вагітності добре вивчена і перевірена часом.

Можна використовувати такі антигіпертензивні засоби:

-центральний α_2 -агоніст метилдопа (250–2000 мг на добу в 2-3 прийоми). Досвід безпечного використання цього препарату у вагітних найдовший, за необхідності можливо призначати в I триместрі вагітності. Дія метилдопи повільна, спостерігається через декілька годин — на 2-3 добу після прийому препарату, зберігається протягом 24-48 годин після припинення лікування;

- α -адреноблокатор з α -блокуючою дією лабеталол. Цей препарат широко використовується у вагітних за кордоном. В Україні лабеталол для прийому всередину не зареєстрований;

-блокатори кальцієвих каналів з групи дігдропіридинів — ніфедипін (10 мг 3 рази на день через 8 годин) і ніфедипін-ретард (20 мг 2 рази на день через 12 годин). Призначаються разом з метилдопою у хворих з АГ 3-го ступеня або при неефективності метилдопи. Ці препарати визначені для лікування вагітних з АГ Клінічним протоколом з акушерської та гінекологічної допомоги, затвердженим Наказом МОЗ України №676 від 31. 12. 2004 та рекомендаціями з лікування артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів 2007 р.;

-центральний α_2 -агоніст клонідин (по 0,15–0,075 мг кожні 6 годин). На відміну від метилдопи діє швидко (через 30 хвилин – 1 годину), але коротко. Використовується при необхідності швидкого зниження АТ при тяжкій АГ частіше разом з ніфедипіном; замість метилдопи при її неефективності. Відмінюють поступово, щоб запобігти виникненню синдрому відміни препарату;

- α -адреноблокатори у вагітних з гіпертонічною хворобою останнім часом використовуються рідше. Це пов'язано з тим, що препарати цієї групи можуть призводити до затримки розвитку плода, виникнення загрози невиношування вагітності, при прийомі наприкінці вагітності — до порушення постнатальної адаптації новонародженого.

У випадках, коли зазначені препарати не приводять до достатньої антигіпертензивної дії або спостерігається погана їх переносимість, використовують засоби, про негативний вплив яких на плід або новонародженого не сповіщалося, але достатнього досвіду використання у вагітних не накопичено. Це — кальцієві блокатори дігдропіридинового ряду 3-го покоління — амлодипін і лацидипін; нові α -адреноблокатори з α -блокуючою дією; α -адреноблокатори празозин і доксазозин. Найбільш часто із вказаних препаратів призначають амлодипін (5-10 мг/добу в 1-2 прийоми); він відрізняється високою ефективністю і хорошою переносимістю.

У вагітних з гіпертонічною хворобою протипоказано використовувати:

-інгібітори АПФ; при прийомі матір'ю в I триместрі вагітності у дітей в 3 рази частіше відмічено вроджені вади розвитку (особливо часто з боку серця і нервової системи); при використанні в II і III триместрах вагітності спостерігалися порушення функції нирок плода і, як наслідок, виражене маловоддя, деформація лицевого черепа, контрактури, загинь плода або новонародженого;

-блокатори рецепторів ангіотензину II; вірогідні такі ж самі негативні впливи на плід і новонародженого, як і при використанні інгібіторів АПФ;

-сечогінні; зменшують об'єм циркулюючої крові, що може погіршити матково-плацентарно-плодове кровопостачання; категорично протипоказані за умов приєднання прееклампсії;

-препарати резерпіну; не виключено можливість тератогенної дії; призводять до виникнення так званого резерпінового симптомокомплексу у новонародженого (сірий колір шкіри, загальмованість, закладений ніс, порушення акту ссання грудей) при прийомі матір'ю в пізні строки вагітності, особливо у великих дозах.

Є дослідження, які свідчать про те, що тривала антигіпертензивна терапія не попереджує розвиток прееклампсії і порушень стану плода. Водночас, наукові розробки та багаторічний клінічний досвід Інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України вказують на можливість поліпшення закінчення вагітності для матері і дитини за допомогою антигіпертензивного лікування. Метою такої терапії мають бути не тільки нормалізація або суттєве зниження АТ, але й нормалізація параметрів центральної гемодинаміки, що його визначає: зменшення рівня загального периферичного судинного опору і забезпечення нормального для вагітної хвилинного об'єму; це призводить і до зниження АТ. Такий підхід до лікування здійснюється шляхом ретельного контролю за показниками центрального кровообігу в динаміці вагітності, а також застосування антигіпертензивних засобів з вазодилатуючою дією.

Наявність у вагітної АТ $\geq 170/110$ мм рт.ст. розцінюється як стан, що потребує негайної терапії. Для зниження АТ в таких випадках використовують лабеталол внутрішньовенно, а також клонідин, ніфедипін — сублінгвально або всередину. Нітропрусид натрію також лишається препаратом вибору, але застосовувати його слід нетривалий час у зв'язку з ризиком негативного впливу на плід цианідів. Нітроглицерин використовують у випадках тяжкої прееклампсії, що ускладнюється набряком легенів. Сульфат магнію, як було доказано, доцільно застосовувати внутрішньовенно для попередження або лікування судом.

При вирішенні питання про вигодовування дитини у жінок з АГ перевага надається грудному молоку. Якщо стан здоров'я матері дозволяє (АГ 1-го ступеня), краще утриматися від медикаментозної терапії, тому що всі антигіпертензивні препарати проникають в материнське молоко. Лікування слід призначати порціями з помірною і тяжкою АГ, при залишкових явищах пізнього гестозу. Препарат вибору — метилдопа. У випадку його неефективності або ураженні нирок після перенесеної прееклампсії доцільно додатково використовувати ніфедипін.

11. ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Метаболічний синдром — це поєднання факторів серцево-судинного ризику, а саме: артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності. Критеріями метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (2007 р.) є наступні:

1. Абдомінальний (центральный) тип ожиріння, що визначається за окружністю талії з урахуванням етнічних особливостей:
 - для європейців: ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок;
2. Плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох наведених:
 - підвищений рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;
 - знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності: менш ніж 1,04 ммоль/л у чоловіків та 1,29 ммоль/л у жінок, або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;
 - артеріальна гіпертензія: АД $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст. або проведення антигіпертензивної терапії;
 - підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований цукровий діабет II типу.

Ризик серцево-судинних ускладнень залежить від типу розподілу жиру в організмі: «центральный» (абдомінальний, андройдний) ожиріння зумовлює більший ризик, ніж «нижній» (гіноїдний). Для кількісної оцінки типу розподілу жирової тканини в організмі використовують окружність талії. За норму в Європі вважається окружність талії < 94 см у чоловіків і < 80 см у жінок, в США — < 102 см та < 88 см відповідно. У чоловіків з метаболічним синдромом в 4 рази зростає ризик фатальної ІХС, в 2 рази — цереброваскулярних захворювань та смерті від всіх причин. Метаболічний синдром у жінок супроводжується підвищенням ризику ІХС. У пацієнтів з метаболічним синдромом в 5-9 разів частіше розвивається цукровий діабет. Враховуючи високий ризик ускладнень, що розвивається на тлі метаболічного синдрому, цей симптомокомплекс потребує лікування. Його метою є зменшення ваги тіла, нормалізація АТ, поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обміну.



Зменшення ваги тіла є етіологічним та ефективним методом лікування АГ у хворих на ожиріння.

Маса тіла являє собою один із небагатьох факторів ризику серцево-судинних ускладнень АГ, які піддаються модифікації, а її зменшення є одним із ключових заходів попередження інсульту, інфаркту міокарда та серцевої недостатності. Основні принципи зниження ваги полягають у зміні способу життя, що включає:

-вживання їжі, збагаченої овочами та фруктами зі зниженою енергоціністю за рахунок меншого вмісту жирів;

-збільшення фізичної активності, яка має становити не менше 30 хвилин на день або 150 хвилин на тиждень. Хворим на АГ необхідно віддавати перевагу аеробним (динамічним) фізичним вправам – ходьба, біг, плавання, їзда на велосипеді, катання на ковзанах і лижах. Ізометричні (силові) навантаження допускаються в разі включення аеробного компоненту, наприклад багаторазове підймання невеликої ваги.

Таблиця 25. Класифікація ваги тіла та ожиріння

Категорія	Ступінь	ІМТ, кг/м ²
Недостатня вага		< 18,5
Нормальна вага		18,5–24,9
Надлишкова вага	I	25,0–29,9
Ожиріння	II	30–34,9, 35–39,9
Тяжке ожиріння	III	≥ 40

Ці заходи сприяють також поліпшенню ліпідного та вуглеводного обміну.

Антигіпертензивна терапія

У випадку, коли немедикаментозна терапія не дозволяє досягти адекватного контролю АТ, хворому призначають медикаментозну антигіпертензивну терапію.

Діуретики. АГ на тлі ожиріння характеризується збільшенням об'єму циркулюючої крові та перерозподілом кровотоку переважно у кардіопульмональну ділянку, що зумовлює збільшення венозного повернення крові та серцевого викиду. Застосування діуретиків приводить до збільшення натріурезу і зменшення об'єму внутрішньосудинної та позаклітинної рідини, що сприяє зменшенню АТ, переднавантаження та серцевого викиду.

Блокатори Я-адренергічних рецепторів. Пацієнти з ожирінням характеризуються підвищенням активності гуморальної та тканинної ланок симпатико-адреналової системи. Тому застосування Я-блокаторів, які мають антиадренергічну дію та зменшують серцевий викид, є у таких хворих обґрунтованим. Проте призначення їм Я-блокаторів дещо обмежене їх метаболічними ефектами. Зниження чутливості тканин до інсуліну та підвищення рівня тригліцеридів під впливом Я-блокаторів можуть погіршити характерний для цих пацієнтів вуглеводний та ліпідний дисбаланс. Виключення становлять Я-блокатор з альфа-блокуючою дією карведілол і Я-блокатор з властивостями вазодилатора небіволл.

Антагоністи кальцію є метаболічно нейтральними антигіпертензивними засобами. Їх застосування не чинить впливу на обмін ліпідів та вуглеводів, а дигідропіридинові похідні третього покоління (амлодіпін, лацидипін та інші) сприяють поліпшенню чутливості тканин до інсуліну. В дослідженні ASCOT терапія амлодіпіном/периндоприлом асоціювалась із зменшенням ризику нових випадків цукрового діабету на 30 % порівняно з терапією □-блокатор/діуретик.

Блокатори □-адренергічних рецепторів серед всіх антигіпертензивних засобів мають найбільш сприятливий метаболічний профіль. Під їх впливом збільшується чутливість тканин до інсуліну і значно покращується ліпідний обмін – знижується рівень загального холестерину, тригліцеридів, підвищується вміст в плазмі ліпопротеїдів високої щільності. Однак отримані в дослідженні ALLHAT дані щодо меншої ефективності доксазозину порівняно з хлорталідоном обмежують його використання у вигляді монотерапії. В комбінації з іншими антигіпертензивними засобами препарат може успішно застосовуватись для лікування хворих з метаболічним синдромом та/або ожирінням.

Інгібітори АПФ. Блокада ренін-ангіотензинової системи, активація якої має місце при ожирінні, приводить до зменшен-

ня загального периферичного опору судин, що зумовлює сприятливі метаболічні ефекти – підвищення чутливості тканин до інсуліну на тлі поліпшення мікроциркуляції. Слід приймати до уваги, що терапія інгібіторами АПФ асоціюється із значним зниженням нових випадків цукрового діабету 2 типу. Більше того інгібітори АПФ сприяють значному зменшенню уражень органів мішеней порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами у хворих з метаболічним синдромом.

Блокатори АТ₁ рецепторів ангіотензину II за рахунок ефективного пригнічення ренін-ангіотензинової системи мають такі ж самі, як інгібітори АПФ, гемодинамічні та метаболічні властивості.

Центральні антиадренергічні засоби. Використовуються препарати, що належать до третього покоління антиадренергічних засобів центральної дії – агоністи імідазолінових рецепторів першого типу (І1). До цієї групи належать моксонідін та рілменідін. Вони не чинять несприятливого впливу на метаболізм ліпідів та вуглеводів. Застосування антиадренергічних препаратів першого (резерпін, метілдопа) та другого покоління (клонідін, гуанфацин) обмежено їх побічними ефектами (сухість слизових оболонок, сонливість, депресія та затримка рідини в організмі).

12. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ

АГ – найбільш поширена хронічна патологія в осіб літнього і старечого віку. АГ у старості характеризується переважним підвищенням систолічного і пульсового АТ, високою частотою ізольованої систолічної гіпертензії, ятрогенної АГ (переважно в зв'язку з прийомом нестероїдних протизапальних засобів), а також наявністю псевдогіпертензії. Характерна також висока частота постпрандіальної і ортостатичної гіпотензії, різноманітних метаболічних розладів (дисліпідемія, цукровий діабет, подагра). Особливою проблемою гериатричного контингенту є поєднання АГ з асоційованою судинною патологією та іншими захворюваннями, пов'язаними з віком. АГ є найбільш значним фактором ризику кардіо-і цереброваскулярної патології саме в літньому і старечому віці – ускладнення спостерігаються у 30 разів частіше, ніж у молодих.

Принципових розходжень у діагностиці, принципах і тактиці терапії АГ у гериатричного контингенту та у хворих середнього віку немає. Основними вимогами при обстеженні пацієнтів є виключення псевдогіпертензії (за допомогою проби Ослера – пульс на а. radialis пальпується після того, як манжета перетиснула плечову артерію), а також вимірювання АТ в ортостазі (як при первинному огляді, так і при контролі за ефективністю медикаментозних режимів). Диференційна діагностика передбачає урахування супутньої патології як можливої причини АГ (зокрема реноваскулярної на ґрунті атеросклерозу ниркових артерій) або поєднання есенціальної гіпертензії з іншими видами патології, що ускладнюють її перебіг (хронічний пієлонефрит). При стратегізації ризику слід враховувати, що сам по собі вік, наявність супутньої судинної патології, метаболічних розладів визначає переважання серед гериатричного контингенту хворих з високим ризиком ускладнень.

Немедикаментозне лікування є обов'язковою складовою ведення таких хворих. Довгострокове зниження маси тіла, яка часто підвищується з віком і корелює з зростанням АТ, поряд зі зменшенням споживання солі дозволяє у значній частки хворих з м'якою гіпертензією домогтись нормалізації АТ, в інших – істотно знизити дозу антигіпертензивних препаратів. З віком зростає значення надмірного вживання алкоголю як фактора ризику АГ. Регулярні фізичні навантаження сприяють зниженню АТ, позитивно впливають на вуглеводний і ліпідний обмін, поліпшують якість життя хворих.

Традиційно у літніх пацієнтів початкові дози антигіпертензивних препаратів повинні бути знижені вдвічі, у старих – втричі порівняно з пацієнтами молодого і середнього віку. Титування дози здійснюється повільно, під контролем АТ в положенні стоячи, щоб уникнути постуральних та ішемічних ускладнень. Діастолічний тиск не слід знижувати нижче 70 мм рт. ст. Використовуються найбільш прості режими лікування, хворим даються письмові вказівки, при наявності мнестичних розладів – родичам.

При виборі препаратів для лікування АГ перевага надається тiazидним і тiazидоподібним діуретикам, найбільш доречним в похилому віці, за співвідношенням ефективності/ціни. Також рекомендовані антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II. Бета-адреноблокатори, за даними дослі-

джень MRC та LIFE, поступаються щодо ефективності попередження ускладнень у хворих похилого віку діуретикам та блокаторам рецепторів ангіотензину II. Однак їх необхідно призначати хворим із супутньою ІХС, порушеннями ритму та серцевою недостатністю.

У хворих, старших за 80 років, антигіпертензивне лікування ефективне так само, як і в молодших: за даними дослідження HYVET (2008) призначення їм оригінального Індапаміду-ретард 1,5 мг (у більшості – в комбінації з невеликими дозами периндоприлу) суттєво, на 21 % зменшує загальну смертність, на 39 % частоту фатальних інсультів, 64 % розвиток СН.

13. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ІХС

Перше питання, яке стоїть перед лікарем в даній клінічній ситуації – який рівень АТ є оптимальним для таких хворих. Багатоцентрові дослідження довели, що у хворих на ІХС слід домагатися нормалізації артеріального тиску, тобто його зниження < 140/90 мм рт.ст., Якщо це неможливо через появу симптомів гіперперфузії міокарду або інших органів-мішеней, слід обмежитись оптимальним для даного хворого зниженням АТ. Необхідно уникати надмірного зниження діастолічного АТ (< 70 мм рт.ст.), оскільки це підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда.

Препаратами вибору для лікування хворих з ІХС та АГ є бета-адреноблокатори. Їх ефективність щодо поліпшення прогнозу у хворих на АГ доведена в багатьох багатоцентрових дослідженнях. Поряд із зниженням АТ, вони зменшують потребу міокарду в кисні завдяки негативним хроно-та інотропному ефектам і зменшенню післянавантаження на серце.

Якщо бета-адреноблокатори конкретному хворому проти показані, призначають антагоністи кальцію. Можна застосовувати недигідропіридинові похідні (верапаміл, ділтіазем) та пролонговані дигідропіридинові препарати – в першу чергу ті, що забезпечують 24-годинний контроль АТ та тривалий антиангінальний ефект.

Якщо терапія бета-адреноблокатором або антагоністом кальцію недостатньо ефективно знижує АТ, застосовують їх комбінацію (дигідропіридиновий препарат + бета-блокатор). За умови недостатнього антиангінального ефекту додають пролонговані нітрати.

Ще одна група препаратів, яка займає особливе місце в лікуванні АГ та ІХС – інгібітори АПФ. Ці препарати ефективно знижують АТ та поліпшують прогноз хворих на ІХС. Останнє доведено для раміприлу в дослідженні HOPE та периндоприлу в дослідженні EUROPA. Додаткове призначення периндоприлу до звичайної лікувальної схеми хворих на ІХС суттєво поліпшує прогноз: вірогідність розвитку інфаркту міокарда знижується на 24 %, ризик серцевої недостатності – на 39 %. Це зумовлює доцільність призначення периндоприлу або раміприлу всім хворим на АГ у поєднанні з ІХС (для інших інгібіторів АПФ не доведено). В дослідженні ONTARGET було показано, що телмісартан був так само ефективний, як раміприл для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС зі збереженою систолічною функцією.

Лікування хворих на ІХС передбачає також застосування препаратів, які запобігають інфаркту міокарда та кардіальній смерті – ліпідознижувальних та антитромбоцитарних засобів. Це особливо актуально для хворих на ІХС у поєднанні з АГ, оскільки вони належать до групи дуже високого ризику. Метою терапії, спрямованої на зниження вмісту ліпідів, є зменшення рівня загального холестерину < 4,5 ммоль/л та холестерину ліпідів низької щільності < 2,5 ммоль/л. Застосовують статини (інгібітори ГМГКоА редуктази), а у хворих з високим вмістом тригліцеридів у крові – фіbrate. В дослідженні ASCOT з аторвастатином доведено, що у хворих на АГ призначення статину дає суттєву перевагу (додаткову до ефекту антигіпертензивної терапії) у вигляді зменшення ризику інсульту на 27 % і ускладнень ІХС (фатальних та нефатальних) на 38 %.

Застосування антитромботичних засобів у хворих з ІХС є обов'язковою складовою частиною лікування (за відсутності протипоказань), проте у осіб із супутньою АГ застосування ацетилсаліцилової кислоти повинно бути обмежене тими хворими, у яких добре контролюється артеріальний тиск. Ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг на добу у таких осіб знижує ризик інфаркту міокарда на 36 % (дослідження HOT). Проте її призначення хворим, у яких АТ залишається високим, може збільшувати ризик геморагічного інсульту та інших геморагій.

Альтернативою є тиклопідин та клопидогрел, які застосовують у хворих, що погано переносять ацетилсаліцилову кислоту.

Вазоспастична стенокардія (варіантна або Принцметала).

Застосування β -адреноблокаторів за даної патології неефективне і навіть протипоказане, оскільки може посилювати коронарний вазоспазм. Препаратами вибору є антагоністи кальцію та нітрати тривалої дії. Антагоністи кальцію застосовують у високих дозах: верапаміл – 240-480 мг на добу, ділтіазем – 180-360 мг на добу, дигідропіридинові похідні тривалої дії (амлодипін, лацидипін) – у дозах 5-10 та 4-6 мг відповідно. При недостатній ефективності монотерапії антагоністами кальцію перевагу надають комбінації представників різних груп цього класу (наприклад, верапаміл + амлодипін), що є більш ефективним, ніж застосування нітратів тривалої дії.

Постінфарктний кардіосклероз. Усім хворим, що перенесли ІМ, за відсутності протипоказань необхідно призначати β -адреноблокатори. Інгібітори АПФ рекомендовано призначати усім хворим на АГ у поєднанні з постінфарктним кардіосклерозом. В дослідженні EUROPA призначення периндоприлу хворим з інфарктом міокарду в анамнезі сприяло зменшенню серцево-судинної смертності, інфаркту міокарду і зупинки серця на 22,4 %. Ефективність інгібіторів АПФ в лікуванні ішемічної хвороби обумовлена їх антисклеротичною, антиішемічною, вазо – та кардіопротекторною дією. Антагоністи кальцію застосовують у випадку неефективності β -адреноблокаторів і при наявності протипоказань до призначення останніх чи їх непереносимості. Поряд з цим застосовують аспірин (75-100 мг) в комбінації з клопидогрелем (75 мг) протягом 9 місяців після інфаркту, надалі продовжують вживати комбінацію цих препаратів або аспірин.

Ліпідознижувальну терапію (стати́ни) призначають без зволікань всім хворим, що перенесли інфаркт міокарду і мають загальний холестерин > 4,5 мг/дл.

14. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Зниження артеріального тиску у хворих з АГ ефективно попереджує розвиток серцевої недостатності. За даними багатьох досліджень, лікування АГ зменшує ризик цього ускладнення в 2-3 рази. Особливо ефективними, за даними дослідження ALLHAT, є тiazидоподібні діуретики – їх застосування виявилось більш ефективним з точки зору профілактики серцевої недостатності, ніж застосування інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію чи блокаторів β_1 -адренорецепторів.

Лікування систолічної серцевої недостатності. У хворих з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду < 45 %) рекомендують застосовувати інгібітори АПФ та бета-адреноблокатори. Якщо серцева недостатність супроводжується симптомами застою в малому та/або великому колах кровообігу, тобто є клінічно очевидною, препаратами вибору є петльові діуретики, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізіноприл, раміприл, трандолаприл) та бета-адреноблокатори (бісопролол, метопролол сукцинат, карведілол, небіволлол). Надмірних доз діуретиків слід уникати, оскільки вони можуть збільшувати рівень креатиніну в крові. Якщо хворий не переносить інгібітори АПФ, їх замінюють на блокатори рецепторів ангіотензину II, які поліпшують прогноз цих хворих такою ж мірою, як і інгібітори АПФ. Можлива комбінація інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II (ефективність доведена в дослідженні CHARM). Антагоністи кальцію не попереджують прогресування серцевої недостатності, проте у разі необхідності (наприклад, у хворих з резистентною АГ) для посилення антигіпертензивного ефекту можна застосовувати дигідропіридинові похідні тривалої дії (амлодипін, фелодипін).

Антагоністи альдостерону спіронолактон та еплеренон мають додатковий сприятливий вплив на виживання хворих із серцевою недостатністю, зокрема, зменшують смертність на 15 % (еплеренон), або навіть на 30 % (спіронолактон). Ці препарати призначають лише хворим з рівнем креатиніну в сироватці <250 мкмоль/л, що попереджує розвиток гіперкаліємії.

За необхідності до лікувальної схеми додають дігоксин. Систолічний артеріальний тиск у хворих на АГ із синдромом серцевої недостатності слід знижувати до 110-130 мм рт.ст. У деяких хворих можливе більш суттєве зниження АТ.

Лікування первинної діастолічної серцевої недостатності. Біля 30-50 % хворих на артеріальну гіпертензію із симптомами застійної серцевої недостатності мають збережену систолічну функцію. Картина серцевої недостатності в таких випадках часто зумовлена порушенням діастолічної функції, тобто здатності лівого шлуночка до адекватного наповнення під час діастолі.



Діагноз первинної діастолічної серцевої недостатності, за рекомендацією робочої групи з діастолічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіології (2007), базується на наявності трьох основних критеріїв:

- клінічні симптоми застійної серцевої недостатності;
- збережена систолічна функція або її незначне зниження (фракція викиду > 45–50 %) та кінцево-діастолічний індекс менш ніж 97 мл/м²;
- наявність порушень діастолічної функції ЛШ (релаксації, наповнення лівого шлуночка або діастолічної жорсткості за даними тканинного, імпульсного режиму доплер-ехокардіографії або вентрикулографії).

Артеріальна гіпертензія є однією з основних причин розвитку діастолічної серцевої недостатності. Факторами, що сприяють цьому, є сповільнення релаксації лівого шлуночка внаслідок метаболічних порушень і ішемії міокарду, а також підвищення жорсткості лівого шлуночка внаслідок збільшення його маси і розвитку фіброзу.

Оптимальні напрямки лікування діастолічної серцевої недостатності не розроблені. За рекомендаціями експертів Європейського товариства кардіології (2006), у хворих із застійною серцевою недостатністю, зумовленою порушенням діастолічної функції, слід застосовувати інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, а також високі дози блокаторів рецепторів ангіотензину II. Ці препарати впливають на діастолічну дисфункцію у хворих з АГ шляхом зниження АТ та зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Бета-адреноблокатори, поряд з цим, зменшують потребу міокарду в кисні та продовжують діастолу, а антагоністи кальцію викликають коронарну вазодилатацію, що позитивно впливає на процес релаксації. Слід обережного застосовувати препарати, які зменшують перенавантаження, оскільки надмірне зниження притоку крові до лівого шлуночка може сприяти погіршенню його наповнення (яке й без того є недостатнім) і подальшому зменшенню серцевого викиду. Діуретики і нітрати знижують високий кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку шляхом зменшення притоку крові до серця, завдяки чому зменшуються явища застою і клінічна симптоматика, однак слід обережно титрувати їх дози через безпеку зменшення серцевого викиду.

Дигоксин не слід застосовувати у хворих з ізольованою діастолічною серцевою недостатністю, оскільки він може поглиблювати діастолічні розлади.

15. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Серед хворих із артеріальною гіпертензією поширеність цукрового діабету в 2–2,5 рази вища, ніж серед нормотензивних людей. Співіснування цих двох захворювань подвоює ризик інсульту, нефропатії, діабетичної ретинопатії. Навпаки, зниження САТ на кожні 10 мм рт. ст., за даними дослідження UKPDS (1998), сприяє зниженню смертності, зумовленої ускладненнями діабету, на 15 %. Необхідно знижувати АТ у гіпертензивних хворих з діабетом до 130/80 мм рт. ст. або нижче. Оптимальним є найнижчий тиск, який добре переноситься хворим.

В масштабному дослідженні ADVANCE (2007р.), в якому брали участь хворі з діабетом та АГ, було доведено, що при використанні фіксованої комбінації інгібітора АПФ (периндоприлу) та тіазидоподібного діуретика (індапаміду) додаткове зниження АТ приводить до зниження загальної (-14 %) і серцевої смертності (-18 %), а також зменшення частоти ниркових ускладнень (-21 %).

Великі дослідження, в яких брали участь хворі на АГ із супутнім діабетом, показали, що адекватне зниження АТ у таких хворих суттєво поліпшує їх прогност, незалежно від того, які препарати застосовуються для лікування. Так, в дослідженні ALLHAT спостерігали однакове зниження частоти ускладнень у хворих з АГ та діабетом, яких лікували тіазидоподібним діуретиком хлорталідоном, чи інгібітором АПФ лізиноприлом, чи антагоністом кальцію амлодіпіном.

Європейські товариства гіпертензії та кардіології, а також JNC-7 рекомендують застосовувати для терапії хворих на АГ та цукровий діабет будь-які антигіпертензивні препарати 1 ряду: діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II, а також комбінації препаратів першого ряду.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II справляють специфічну нефропротекторну дію на хворих із цукровим діабетом та АГ. За даними досліджень RENAAL, IDNT, MARVAL, DETAIL, VIVALDI, INNOVATION лікування блокаторами ангіотензину II зменшує частоту прогресування мікроальбумінурії в стадію очевидної нефропатії в три рази, а у хворих з тяжкою нефропатією зменшує ризик термінальної хронічної ниркової недостатності більш ніж на 20 %.

Важливим і досить складним є питання про застосування бета-адреноблокаторів у хворих на АГ з діабетом. Ефективність цієї групи препаратів у таких хворих доведена у багаторічних дослідженнях. Разом з тим, незаперечним є факт несприятливого впливу бета-блокаторів на метаболізм глюкози: посилення інсулінорезистентності, порушення процесів гліколізу та глюконеогенезу, збільшення вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну (Hb A1c) в крові. За даними великих досліджень, частота нових випадків діабету серед хворих на АГ, яких лікують бета-блокаторами, на 25–28 % вища, ніж серед хворих, яких лікують інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію чи блокаторами рецепторів ангіотензину II. Отже, зворотною стороною добре доведеної здатності неселективних бета-блокаторів зменшувати ризик ускладнень АГ та діабету є їх несприятливий вплив на захворюваність цукровим діабетом. Діуретики також можуть підвищувати резистентність тканин до інсуліну. Це може мати клінічні наслідки у вигляді підвищення захворюваності на цукровий діабет. В дослідженнях ALLHAT та INVEST, зокрема, цей показник був вищий у хворих, яких лікували діуретиками та бета-блокаторами, ніж у хворих, які одержували іншу терапію. Отже, невідлячись безперечно користь лікування хворих на АГ із цукровим діабетом бета-блокаторами та діуретиками, необхідно зважено підходити до їх використання. У хворих з високим ризиком ускладнень користь від зниження АТ під впливом діуретиків та бета-блокаторів набагато перевищує той негативний вплив, який ці препарати можуть справляти на обмін глюкози. Разом з тим, у хворих з м'якою артеріальною гіпертензією, що мають початкові стадії цукрового діабету, вибір препарату для лікування гіпертензії може грати важливу роль для його подальшого перебігу. У таких хворих не слід використовувати препарати, що справляють негативний вплив на чутливість тканин до інсуліну (діуретики та бета-блокатори). Винятком є бета-блокатори, які мають вазодилатуючі властивості (карведілол, небіволол). Особливість, яка відрізняє їх від інших бета-блокаторів, – це відсутність негативно-го впливу на обмін глюкози.

Лікування хворих на АГ із супутнім цукровим діабетом потребує врахування індивідуального ризику ускладнень і застосування залежної від цього диференційованої тактики (табл. 27). Для осіб з дуже високим ризиком ускладнень пріоритетним завданням є зниження артеріального тиску. Можна застосовувати будь-які препарати 1 ряду, які у конкретного хворого ефективно знижують АТ і не викликають побічних ефектів. У хворих з помірним ризиком ускладнень доцільним є застосування метаболічно нейтральних препаратів – інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію. У хворих з менш високим ризиком ускладнень доцільним є застосування метаболічно нейтральних препаратів – інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію.

Таблиця 26. Вибір антигіпертензивного препарату у хворих з цукровим діабетом

Дуже високий ризик ускладнень	Високий рівень ускладнень
Інгібітори АПФ	Інгібітори АПФ
Блокатори АТ ₁ -рецепторів	Блокатори АТ ₁ -рецепторів
Антагоністи кальцію	Антагоністи кальцію
Тіазидові та тіазидоподібні діуретики	Діуретики метаболічно нейтральні (індапамід, торасемід)
Бета-блокатори	Бета-блокатори з вазодилатуючими властивостями (карведілол, небіволол)

Контроль глюкози є важливою складовою лікування таких хворих. Зниження рівня глікемії сприяє зменшенню частоти мікроеваскулярних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії), хоча й не справляє суттєвого впливу на частоту макроеваскулярних ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда, атеросклеротичного ураження периферичних артерій). Метою лікування є нормалі-

зація вмісту глюкози в плазмі (< 6,0 ммоль/л натще) та зниження рівня HbA1c < 6,5 %.

16. ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК

Критеріями ураження нирок у хворих на АГ є:

1) зниження швидкості гломерулярної фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м² (що приблизно відповідає збільшенню рівня креатиніну в сироватці крові > 133 мкмоль/л у чоловіків і >115 мкмоль/л у жінок);

2) наявність альбумінурії >300 мг/добу або збільшення індексу альбумін/креатинін в сечі >200 мг/г. Ураження нирок у хворих на АГ є одним із проявів хронічної хвороби нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) – термін, прийнятий на 2 з'їзді нефрологів України в 2005 р.

Під терміном ХХН розуміють:

1) наявне протягом ≥ 3 місяців захворювання нирок з відповідними змінами в аналізах сечі, незалежно від того, є зниження функції нирок чи немає;

2) наявне протягом ≥ 3 місяців зниження функції нирок при рівні клубочкової фільтрації <60 мл/хв, незалежно від наявності змін в аналізах сечі.

Класифікація ХХН ні в якому разі не усуває нозологічної самостійності окремих захворювань (гломерулонефрити, діабетичний гломерулосклероз, гіпертензивна нефропатія та ін.), але вона дозволяє уніфікувати оцінку етапів прогресування ХХН і дозволяє націлити лікаря широкої практики на вибір адекватних цьому етапу лікувальних програм. Класифікація ХХН наведена в таблиці 27.

Відповідно до сучасних уявлень ізолюване визначення рівня креатиніну сироватки крові у багатьох випадках не дозволяє коректно оцінювати стан функції нирок. Перевагу слід надавати підрахунку швидкості клубочкової фільтрації; її визначення розглядається як стандартний підхід до оцінки функції нирок. Для цього підрахунку зазвичай використовується формула Cockcroft-Gault:

$$\text{Кліренс креатиніну (ШКФ)} = \frac{(140 - \text{вік (років)}) \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85 \text{ (для жінок)}}{(0,81) \times \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)}}$$

Рідше застосовується формула MDRD і формула підрахунку клубочкової фільтрації за рівнем сечовини і креатиніну в крові і сечі.

Наявність ураження нирок у хворого з АГ підвищує ризик хронічної ниркової недостатності, а також ускладнень з боку серцево-судинної системи: у осіб з протеїнурією > 300 мг/добу він у 3,5 рази вищий, ніж за її відсутності.

Таблиця 27. Класифікація ХХН

Стадія	Характеристика	ШКФ мл/хв/1.73м ²
ХХН-I	ХХН з нормальною чи підвищеною ШКФ	>90
ХХН-II	ХХН з помірно зниженою ШКФ	60–89
ХХН-III	ХХН при середньому ступені зниження ШКФ	30–59
ХХН-IV	ХХН з виразним зниженням ШКФ	15–29
ХХН-V	ХХН з термінальним зниженням ШКФ	<15

Основний механізм ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію – це їх ішемія, зумовлена звуженням ниркових судин, яка на ранніх стадіях захворювання має функціональний характер, а на більш пізніх зумовлена структурними змінами (фіброз, потовщення медії, гіаліноз аферентних артерій). Важливу роль грає також порушення ауторегуляції ниркового кровообігу, тобто втрата здатності до підтримання постійного ниркового кровотоку і фільтрації в умовах підвищеного перфузійного тиску в нирках. Це один фактор, який сприяє порушенню їх функції – це зміни ниркової гемодинаміки, що полягають у вазоконстрикції еферентної артеріоли і підвищенні внутрігломерулярного фільтраційного тиску. Ці особливості диктують терапевтичну тактику у хворих на АГ з ураженням нирок. Вона спрямована на зниження систолічного АТ, зменшення ішемізації нирок і усунення вазоконстрикції еферентних артерій.

Метою лікування є зниження АТ <130/80 мм рт.ст., а у хворих з протеїнурією, що перевищує 1 мг/добу, <125/75 мм рт.ст. Поряд з цим слід прагнути до зниження протеїнурії до якомога нижчого рівня.

Препаратами вибору є інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II. Вони не лише знижують АТ, але й нормалізують ниркову гемодинаміку завдяки зниженню тону еферентної артеріоли і внутрігломерулярного тиску, що сприяє зменшенню протеїнурії.

Дослідження AASK у гіпертензивних хворих (афроамериканців) із нефропатією показало, що інгібітори АПФ (раміприл) більш ефективно попереджують прогресування нефропатії, ніж антагоністи кальцію (амлодіпін) чи бета-блокатори (метопролол).

Дослідження RENAAL з лозартаном, IRMA та DNT з ірбесартаном, MARVAL з валсартаном та DETAIL з телмісартаном показали, що у хворих з АГ, цукровим діабетом 2 типу та нефропатією блокатори рецепторів ангіотензину II сповільнюють прогресування нефропатії і мають в цьому суттєву перевагу порівняно з антагоністами кальцію (амлодіпін). Для досягнення цільового АТ, як правило, потрібна комбінована терапія. Застосування фіксованої комбінації інгібітора АПФ та тiazидоподібного діуретика є доцільним у таких хворих, оскільки це дає краще зниження тиску, а також доведено нефропротекторну дію. Діуретик разом з інгібітором АПФ або блокатором ангіотензину II суттєво поліпшує антигіпертензивний ефект. Якщо креатинін перевищує 177 мкмоль/л, (ШКФ < 40 мл/хв), препаратами вибору для комбінування з блокаторами ренінангіотензинової системи є петльові діуретики.

В комбінації з препаратами, які знижують активність ренінангіотензивної системи, можна також застосовувати антагоністи кальцію. Вони ефективно знижують АТ і можуть зменшувати ішемізацію нирок завдяки вазодилаторному ефекту. Нефропротекторний ефект властивий недигідропіридинним антагоністам кальцію (верапаміл та ділтіазем), які зменшують протеїнурію, хоча й меншою мірою, ніж антагоністи ангіотензину II та інгібітори АПФ.

Препарати, що екскретуються переважно нирками, у хворих із хронічною нирковою недостатністю потребують зменшення дози на 25-50 % (залежно від стадії ниркової недостатності). До них належать бета-блокатори – атенолол, ацебутолол, бетаксол, бісопролол, а також інгібітори АПФ. Виняток становлять моєксиприл, фозиноприл, трандолаприл та спіраприл, які більш ніж на 50 % виводяться печінкою і тому не потребують суттєвого зменшення дози у хворих з порушеною функцією нирок.

Антагоністи кальцію та блокатори рецепторів А II не потребують корекції дози, оскільки виводяться переважно печінкою.

17. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Виявлення ознак цереброваскулярних уражень у хворих на АГ означає жорстку необхідність призначення антигіпертензивного лікування. При геморагічному інсульті зниження АТ буде сприяти припиненню внутрішньомозкової кровотечі. Однак у перші години після розвитку ішемічного інсульту відповідне антигіпертензивне лікування призначається з обережністю. Призначенню терапії при цьому стані повинне передувати точне встановлення діагнозу. Не рекомендують відразу знижувати АТ, тому що гіпотензія може посилити симптоми ішемії мозку і збільшити розміри інфаркту мозку. У більшості пацієнтів рівень середнього гемодинамічного тиску 130 мм рт.ст. (середній тиск дорівнює сумі діастолічного і 1/3 пульсового) знаходиться на плато кривої залежності мозкової перфузії від рівня АТ. Цей рівень середнього АТ може бути використано як цільовий для таких хворих. У хворих на ішемічний інсульт зниження АТ необхідне тільки у таких випадках: розширююча аневризма аорти з ураженням сонної артерії, симптоми ішемії і інфаркту міокарда, гостра серцева недостатність, аневризми мозкових судин. Для інших хворих в гострій фазі інсульту бажано підтримувати підвищений рівень АТ – 160-189/90-100 мм рт.ст., в подальшому зниження АТ проводять плавно. Для зниження АТ рекомендують препарати короткої дії, оскільки при їх застосуванні можна бути певними щодо запобігання тривалій гіпотензії. При подальшому лікуванні слід намагатися поступово досягти цільового рівня АТ. Доведено, що з часом ауторегуляторні механізми, які підтримують мозковий кровообіг, добре адаптують його до більш низького рівня АТ. В останні роки з'явилися дані про безпечність призначення з першої доби ішемічного інсульту блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану (дослідження ACCESS).



Результати дослідження PROGRESS показали, що лікування периндоприломом (+/- індапамід) достовірно, на 28 %, знижує ризик повторного інсульту, при цьому зниження частоти інсульту не залежить від тяжкості та підтипу попереднього інсульту, а найбільш значим є зниження частоти виникнення геморагічних інсультів (на 50 %). Крім того, на фоні такої терапії показано зниження частоти розвитку інших серцево-судинних ускладнень – інфаркту міокарда та смертності – сумарно на 26 %. Подальший аналіз результатів дослідження PROGRESS продемонстрував, що в групі пацієнтів отримуваних комбінацію периндоприлу та індапаміду зниження частоти повторних інсультів було навіть більш вираженим, а саме ішемічних інсультів на 36 %, та геморагічних на 76 %. Аналіз відповідної підгрупи в дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту інгібітором АПФ раміприломом. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації інгібітора АПФ та діуретика у хворих після перенесеного інсульту. Результати дослідження MOSES у хворих після інсульту або ТІА показали, що при еквівалентному контролі АТ в групі епросартану в порівнянні з нітрендіпіном частота розвитку повторного інсульту та серцево-судинних ускладнень на 21 % нижча на епросартані. Для підтримуючої терапії можна застосовувати дигідропіридинові антагоністи кальцію через їх сприятливий вплив на мозковий кровообіг та попередження прогресування когнітивних розладів (дослідження Syst-Euro з нітрендіпіном), а також уповільнення прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (дослідження ELSA з лацидипіном).

Слід наголосити, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, додатково до антигіпертензивної терапії повинні отримувати антиагреганти (аспірин, тіклопідин, клопидогрел, діпіридамо́л) або антикоагулянти (варфарин), або їх комбінацію. Дані досліджень HPS та ASCOT довели можливості терапії статинами у попередженні інсульту: частота первинних інсультів знижується приблизно на 30 %. Дослідження SPARCL показало, що прийом аторвастатину у високій дозі (80 мг) після інсульту або ТІА достовірно (на 20 %) знижує ризик повторного інсульту, а також інших серцево-судинних ускладнень. Таким чином, статини є обов'язковим компонентом первинної та вторинної профілактики інсульту.

18. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ (СОАС)

Необхідно акцентувати важливість та самостійність такого додаткового фактора ризику, яким є СОАС.

При зборі анамнезу рекомендується проводити детальне опитування пацієнта на виявлення скарг на денну сонливість, порушення концентрації уваги, на неосвіжаючий та тривожний сон, епізоди задухи та/або зупинки дихання під час сну, голосне уривчасте хрюпіння, ніктурію, дратівливість змни особистості, зниження лібідо, встановлення подій та/або ризику транспортних пригод (встановлення фактів мікросну та засинання за кермом). Особливу увагу потрібно приділяти виявленню скарг або факту зупинок дихання уві сні. Якщо пацієнт не може відповісти на це запитання, необхідно ретельно розпитати родичів або знайомих пацієнта.

Кардіологам, кардіохірургам, лікарям функціональної діагностики рекомендовано ширше впроваджувати полісомнографію – «золотий стандарт» для постановки діагнозу синдрому обструктивного апное сну. Крім того, необхідно ширше впроваджувати метод скринінгових досліджень для виявлення хворих, яким слід проводити полісомнографію. Діагностика СОАС в першу чергу рекомендована пацієнтам з ожирінням, особливо тим, в кого є артеріальна гіпертензія, резистентна до стандартної медикаментозної терапії.

Доцільно рекомендувати обстеження на наявність СОАС пацієнтам з гіпертензією, які класифікуються при добовому моніторингу артеріального тиску як «non-dipper». Необхідно рекомендувати акушерам-гінекологам при наявності загрози переривання вагітності або інших проблем плоду виключати проблему СОАС.

Лікування СОАС передбачає зниження маси тіла у осіб з ожирінням, що може значно покращити стан пацієнта. Як патогенетичний метод лікування необхідно рекомендувати апаратне дихання під час сну з позитивним тиском повітря під час вдиху (CPAP-терапія). Доведено, що її застосування важливо для профілактики повторного інфаркту міокарду та/або інсульту, а також раптової кардіальної смерті уві сні у пацієнтів з СОАС.

Звичайна антигіпертензивна терапія без відновлення прохідності дихальних шляхів малоефективна. Лікування повинно бути направлене на відновлення їх вільної прохідності: забезпечення максимально вільного носового дихання (краплі, спеціаль-

ні наклеювання, тощо), застосування під час сну спеціальних приладів для підтримки постійного позитивного тиску повітря у дихальних шляхах (маски), хірургічна пластика носоглотки. Як правило, після успішного подолання епізодів апное у більшості хворих АТ нормалізується. Слід вважати грубою помилкою призначення хворим з синдромом нічного апное транквілізаторів. Якщо виникає необхідність застосування снодійних, то перевагу слід віддати препаратам з мінімальним впливом на тонус м'язів глотки, наприклад, золпідему. У хворих з синдромом нічного апное часто виникає необхідність контролю інших факторів серцево-судинного ризику: ожиріння, дисліпідемії, цукрового діабету, аритмій тощо. Лікування АГ у таких хворих проводиться за загальними правилами.

19. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ЖІНОК (КОНТРАЦЕПЦІЯ ТА ГОРМОНЗАМІСНА ТЕРАПІЯ)

У великих епідеміологічних і клінічних дослідженнях продемонстровано, що поширеність АГ серед жінок у віці до 30 років нижча, ніж серед чоловіків того ж віку, а після 60 років поширеність АГ серед жінок стає більш високою в порівнянні з чоловіками. У цілому, серед осіб з АГ близько 60 % складають жінки. У жінок до менопаузи, незалежно від рівня АТ, вплив старіння на структурно-функціональний стан ендотелію менш виражений порівняно з чоловіками, що визначає відносно менший ризик серцево-судинних ускладнень. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний із ендотелій-протекторними властивостями ендогенних естрогенів, які сприяють збільшенню вивільнення оксиду азоту.

Незважаючи на гемодинамічні, а також метаболічні і гормональні особливості жіночого організму, немає підстав говорити про будь-які значні розходження в патофізіології АГ у жінок в порівнянні з чоловіками. Не спостерігається також істотних статевих відмінностей щодо ураження органів-мішеней при АГ.

Контрацепція та АГ. Застосування оральних контрацептивів може сприяти підвищенню АТ. Ризик розвитку АГ зростає зі збільшенням тривалості їх використання. Жінкам, що приймають оральні контрацептиви, необхідно регулярно контролювати АТ, у разі розвитку АГ рекомендується застосування альтернативних методів контрацепції. Тактика лікування АГ у цьому випадку визначається стандартними підходами.

Гормонотерапія (ГЗТ). У великих міжнародних дослідженнях (HERS, WHI) визначено, що ГЗТ із використанням комбінації естрогену з прогестином не тільки не сприяє зниженню серцево-судинного ризику у жінок в пост-менопаузі, а й може призводити до його зростання. Причини такого ефекту ГЗТ залишаються нез'ясованими. Не існує також переконливих даних щодо впливу ГЗТ на рівень АТ. Однією з причин збільшення серцево-судинного ризику на тлі застосування ГЗТ вважають про-тромботичний ефект екзогенних естрогенів.

Згідно з останніми рекомендаціями авторитетних міжнародних експертів, у жінок в пост-менопаузі не рекомендується застосовувати комбінацію естрогену з прогестином з метою зниження серцево-судинного ризику. Це стосується також інших варіантів ГЗТ (наприклад, естрогену без сполучення з прогестином) принаймні до отримання результатів досліджень, що тривають.

Підходи до антигіпертензивної терапії у жінок

Дизайн значної частини досліджень, присвячених лікуванню АГ, що проводилися до 90-х років ХХ століття, не дозволяє оцінити вплив статевих відмінностей на прогноз хворих на АГ. У сучасних дослідженнях жінки з АГ різного віку були представлені в достатній кількості, що дозволило обґрунтовано визначити стратегію і тактику їх лікування. Зокрема, дослідження "MADAM", яке було проведене у жінок після менопаузи, показало, що застосування інгібітора АПФ моєксиприлу, поряд із зниженням АТ, дає додатковий ефект у вигляді сповільнення прогресування остеопорозу.

Єдине рандомізоване дослідження, в якому було показано різницю в ефектах антигіпертензивних препаратів у чоловіків і жінок було ABNIP-2. В ньому показано, що у чоловіків стратегія, основана на застосуванні інгібіторів АПФ була більш ефективною, ніж стратегія на основі діуретиків. У жінок ефективність інгібіторів АПФ і діуретиків була еквівалентною.

Антигіпертензивна терапія у жінок, хворих на АГ, (включаючи періоди як до, так і після менопаузи, у тому числі на тлі ГЗТ) такою ж мірою, як і у чоловіків, сприятливо впливає на прогноз захворювання. Лікування АГ у жінок повинно ґрунтуватися на загальноприйнятих принципах з використанням таких самих стандартів терапії і цільових рівнів АТ, що й у чоловіків.

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

Міжнародні назви, синоніми

№	Міжнародна назва	Препарат
1.	Алпронолол	Аптин
2.	Амілорид	Мідамор, Пуритрид
3.	Амлодипін	Норваск, стамло, нормодипін, амло, амлодак, амлодил, амлонг, амлоприл-Дарниця, амлосандоз, тенокс, ємлодін, аген, амловас, амлодін, амлодипін-Лугал, амлодипін-Фармак, амлопін, вазодипін, дуактін, норвадін, тенсигал, азомекс
4.	Атенолол	Азектол, апо-атенолол, атенова, атенобене, атенолол-нікомед, атеносан, аткардил, бета-кард, блокотенолол, вазкотен, катенолол, коротенол, кардотабс, куksанорм, ормідол, принорм, синаром, тенолол, тенормін, унілок, фалітонзин, атенолол-Тева
5.	Ацебутолол	Сектраль
6.	Беназеприл	Беназаприл, цибацем, лотензин
7.	Бендрофлуметазид	Натуретин, апринокс, центил, уризид
8.	Бензтіазід	Наклекс, ексна, акваг
9.	Бісопролол	Конкор, емконор, монокор, бипролол, бисокард, бисопрол, бисопролол-Гексал, бисопролол-Лугал, коронал, бисопролол-АПО, бисопролол-Сандоз, бисопрофар, корбис, бисопролол-ратиофарм
10.	Бетаксол	Бетоптик, керлон, локрен, бетак, бетакор
11.	Буметанид	Бумекс, буренекс, буфенокс, юрінекс
12.	Валсартан	Діован, вальсакор
13.	Верапаміл	Вапаміл, вераміл, ізоптін, ізоптінSR, вератард, верогалид ER, лекоптин, фіноптин, фалі кард, калан, фламон, кардотаб, лактаб, веракор
14.	Гідралазин	Апресин, апресолін
15.	Гідрофлуметазид	Салурон, гідренокс, діукардин
16.	Гідрохлортіазид	Апо-гідро, гідродіурил, гіпотіазид, дихлотіазид, езидрекс, гідротіазид, гідросалуретил
17.	Гуанадрел	Гілорел
18.	Гуанетидин	Ізобарин, ісмелін, октадин
19.	Гуанфацин	Естулік
20.	Ділтіазем	Алдізем, ангізем, аподіліаз, діазем, ділакор, ділзем, ділкардія, дільрен, карділ, ділтисан, зілден, реталзем, мавіталон, дилтіазем-Дарниця, діакордін, діакордін-ретард, ділтіазем-ретард-Дарниця
21.	Доксазозин	Кардура, тонокардин
22.	Еналаприл	Берліприл, вазотек, енам, енап, едніт, енвас, кальпірен, олівін, ренітек, мапринол, мініприл, інворил, міоприл, хітрол, енагексал, еналозид, еналозид-моно, енаприл-Дарниця, еналаприл-Здоров'я
23.	Епрозартан (епросартан)	Теветен
24.	Есмолол	Бревиблок
25.	Етакринова кислота	Урегіт, едекрин
26.	Зофеноприл	Зокардіс
27.	Індапамід	Арифон, лозол, лорвас, флудекс, індопрес, індап, індапен, індіур, індатенс,
28.	Індапамід-ретард	Арифон-ретард, равел SR, індапамід-ретард, іпрес-лонг, лорвасSR
29.	Ірбесартан	Апровель, карвеа, авапро
30.	Ісрадипін	Ломір
31.	Кандесартан	Атаканд, кандесар, касарт, хизарт-8
32.	Каптоприл	Алкадил, ангіоприл, ацетен, капокард, капотен, каприл, катопіл, рилкаптон, тензіомін, апо-капто, гіпотензор, хайпотен, достурел
33.	Карведилол	Коріол, ділатренд, креденс, кардиллол, карведигамма, карветренд, кардіостад, корвазан, таллітон, карвід, кардівас
34.	Картеолол	Картрол
35.	Квінаприл	Аккуприл, аккуприн, аккупро, квінард, квінафар
36.	Квінетазон	Гідромокс
37.	Клонідін	Клофелін, гемітон
38.	Клопамід	Бринальдикс
39.	Ксипамід	Ксипамід



40.	Лабеталол	Албетол, нормодин
41.	Лацидипін	Лаципіл
42.	Лерканидипін	Леркамен
43.	Лізіноприл	Даприл, прінівіл, синоприл, диротон, перенал, ліприл, вітоприл, лізігамма, лізіноприл-ратіофарм, лоприл, лізігексал, лізінокол, соліприл, лизиноприл-АПО
44.	Лозартан	Козаар, лозар, лосакар, лозап, пресартан, ангізар, брозаар, сартан, лориста, пульсар, гіперзар
45.	Метиклотіазид	Ендурон
46.	Метилдопа	Допегіт
47.	Метоплазон	Зароксолін
48.	Метопролол	Беталок, вазокардин, корвітол, метопрес, спесикор, егілок, азокпролол, анепро, мотоблок, емзек
49.	Міноксидил	Лонітен, регейн
50.	Моксиприл	Моекс
51.	Моксонідін	Фізіотенз, цинт
52.	Надолол	Коргард
53.	Небівалол	Небілет, небівал, небікард, нодон
54.	Нікардипін	Баризин, карден, пердипін, нердипін
55.	Німодипін	Німотоп, немотан, вазокор, німодипін-гексал
56.	Нітредипін	Люсопресс R, нітрепін
57.	Ніфедипін	Адалат, аніфед, кордафен, кордипін, коринфар, ніфедікор, нікардія, ніфегексал, ніфекард, ніфедікор, фармадипін, Коринфа-уно, осмоадалат
58.	Олмесартан	Кардосал, вотум
59.	Окспренолол	Тразикор
60.	Пенбутолол	Бетапрессин, леватол
61.	Періндоприл	Престаріум, корвекс, перинас, пренесса
62.	Піндолол	Віскен
63.	Політіазід	Ренез
64.	Празозін	Адверзутен, мініпрес, пратсіол, празозінратіофарм
65.	Пропранолол	Анаприлін, прололол
66.	Раміприл	Рамігексал, хартіл, полаприл, амірил, кардиприл, топрил, мірил, рамітрен
67.	Раунатін	Раунатін-Борщоговка, раунатин-Здоров'я
68.	Резерпін	Рауседіл
69.	Рильменідін	Тенаксум
70.	Риодипін	Форидон
71.	Спіраприл	Квадроприл
72.	Спіронолактон	Верошпірон, спіронолактон-Дарниця, інспра
73.	Талінолол	Корданум
74.	Телмісартан	Мікардіс, прайтор
75.	Теразозин	Хітрін, корнам
76.	Тімолол	Апо-тімол, блокадрен, кузімолол, офенсин, тімогексал
77.	Торасемід	Трифас
78.	Трандолаприл	Гоптен,
79.	Триамтерен	Птерофен
80.	Трихлорметіазид	Метагідрин
81.	Фелодипін	Фелодип, фелогексал
82.	Фендилін	Сензит
83.	Фозіноприл	Моноприл
84.	Фуросемід	Лазикс, урикс, фуросемікс, фурон, фуросезе, діуфур, кінекс, елсимід
85.	Хілаприл	Квинафар
86.	Хлоротіазид	Діурил
87.	Хлорталідон	Гіротон, оксодолін, уранділ
88.	Цилазаприл	Інгібейс

КОМБІНОВАНІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ЗАСОБИ

	Склад
Фіксовані низькодозові комбінації для початкової терапії	
Ноліпрел	Периндоприл 2 мг + індапамід 0,625 мг
Нефіксована повнодозова комбінація	
Ензикс Ензикс-Дуо Ензикс-Дуо форте	Еналаприл 10 мг + індапамід 2,5 мг Еналаприл 10 мг + індапамід 2,5 мг вранці Еналаприл 10 мг ввечері Еналаприл 20 мг + індапамід 2,5 мг вранці Еналаприл 20 мг ввечері
Фіксовані комбінації для більш інтенсивної терапії	
Адельфан Адельфан-езидрекс Кристепін Норматенс Синепрес Трирезид К Хомвіотензин	Резерпін 0,1 мг + дигідролазин сульфат 10 мг Резерпін 0,1 мг + дигідролазин сульфат 10 мг + гідрохлортіазид 10 мг Резерпін 0,1 мг + клопамід 5 мг + дигідроергокрисин 0,58 мг Клопамід 5 мг + дигідроергокрисин 0,5 мг + резерпін 0,1 мг Резерпін 0,1 мг + гідрохлортіазид 10 мг + дигідроергокрисин 0,6 мг Резерпін 0,1 мг + гідрохлортіазид 10 мг + дигідралазин сульфат 10 мг Резерпін 0,032 мг + раувольфія 0,032 мг + глід 0,064 мг + омела біла 0,032 мг
Бісопролол гексал компози́тум	Бісопролол 5 або 10 мг + гідрохлортіазид 12,5 або 25 мг
Вазар Н Ко-діован	Валзартан 80 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Валсартан 80 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Віскальдикс	Піндолол 10 мг + клопамід 5 мг
Гізаар Лозап-плюс Ангізар-плюс Лориста НД	Лозартан 50 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лозартан 50 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лозартан 50 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лозартан 100 мг + гідрохлортіазид 25 мг
Гіприл Екватор Неокард-лиз	Амлодипін 5 мг + лізиноприл 5 мг Амлодипін 5 мг + лізиноприл 10 мг Амлодипін 5 мг + лізиноприл 5 мг
Еналозид Енап Н Енап НL Енап 20 НL Ко-ренітек	Еналаприл 10 мг + гідрохлортіазид 25 мг або 12,5 мг Еналаприл малеат 10 мг + гідрохлортіазид 25 мг Еналаприл малеат 10 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Еналаприл малеат 20 мг + гідрохлортіазид 20 мг Еналаприл малеат 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Кандесар Н	Кандесартан 8 або 16 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Капозид Каптопрес	Каптоприл 25 або 50 мг + гідрохлортіазид 25 мг Каптоприл 50 мг + гідрохлортіазид 25 мг або 12,5 мг
Квінард Н	Квінаприл 10 або 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 або 25 мг
Кардосал-плюс	Олмесартан медоксоміл 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Ліпразид Лізотіазид Лоприл Н Лізoretик	Лізиноприл 10 або 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лізиноприл 10 або 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лізиноприл 10 або 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Лізиноприл 10 або 20 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Микардіс плюс Прайтор-плюс	Телмісартан 40 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг Телмісартан 40 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Рамігксал компози́тум Хартіл Н	Раміприл 5 мг + гідрохлортіазид 12,5 або 25 мг Раміприл 5 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг
Тенорік	Атенолол 100 мг + хлорталідон 25 мг
Тонорма	Атенолол 100 мг + хлорталідон 25 мг + ніфедипін 10 мг
Триампур	Триамтерен 25 мг + гідрохлортіазид 12,5 мг

ОТЗЫВ

На представленную для опубликования статью д.м.н. С. М. Толстомятова «Украинский прорыв в Европейскую и Всемирную стратегию индивидуальной профилактики ишемического инсульта при артериальной гипертензии»

Основной причиной смертности и инвалидности населения Украины является ишемический инсульт, который наиболее часто развивается при артериальной гипертензии. По данным отечественных авторов это осложнение диагностируется каждые 3 мин. (Полищук Н. Е. с соавт. 2003, Москаленко В. Ф. с соавт., 2001). После инсульта только 15 % больных приступают к работе: остальные умирают или остаются тяжелыми инвалидами. В 2008 г. ведущий специалист мира по этой патологии проф. V. Natchinski основной причиной, появившейся в XXI ст. эпидемии инсульта, считает низкое качество лечения больных с артериальной гипертензией и катастрофическое положение в области его профилактики. В клинической практике для предупреждения развития опасного для жизни осложнения необходимо у каждого пациента своевременно выявить клинический фактор риска и предиктор тромбообразования, которым является гиперкоагуляция.

Этот фактор риска был признан ВОЗ еще в 1995 г, однако до настоящего времени врачи не имеют качественной лабораторной технологии, позволяющей определить чувствительные биомаркеры дисфункции гемостаза, оценить степень его нарушения и вычислить индивидуальную профилактическую дозу антитромбоцитарных агентов (аспирин, клопидогрель). Поэтому комплексное лечение базируется на антигипертензивных и липидоснижающих средствах, к которым без лабораторного контроля гемостаза добавляют аспирин в низких дозах (75-100 мг в сутки). Такое лечение позволяет снизить частоту инсультов только на 25 % и увели-

чить риск развития геморрагических осложнений. В Украине новая лабораторная технология (патент Украины) была разработана в конце XX ст. Представленная программа, основанная на обследовании 818 пациентов, демонстрирует возможность регистрации в Украине биомаркеров коагуляционного каскада и системы фибринолиза в соответствии с новыми (2009) требованиями Американской Ассоциации Сердца. Благодаря тестированию модуля коагуляции (МК) в сельских, районных и городских амбулаториях врач будет иметь возможность: 1) определить индивидуальный клинический фактор риска тромбообразования и степень его выраженности, 2) при обнаружении высокого фактора риска (МК + VI-VIII ст), указывающего на urgentную ситуацию, своевременно назначить индивидуальную дозу антитромбоцитарного средства (ацелизин-КМП) внутримышечно и через 4-6 дней констатировать снижение риска на 300-400 %, 3) определить эффективность и длительность лечения аспирином, клопидогрелем и после их сочетанного применения. Можно согласиться с автором, что применение комплексного лечения артериальной гипертензии (антигипертензивными, антитромбоцитарными, гиполипидемическими средствами) под инструментальным и лабораторным контролем позволит значительно снизить частоту развития ишемических инсультов. Поскольку вышеизложенное представляет несомненный интерес для врачей первичного звена здравоохранения, статья может быть опубликована в медицинском журнале.

**ГЛАВВРАЧ,
ЗАМ. ДИРЕКТОРА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ РАБОТЕ**

**Национального научного центра «Институт кардиологии
им. акад. Н. Д. Стражеско АМН Украины»**

д.м.н. проф. В. М. Корнацкий

18 февраля 2010 г.

УКРАИНСКИЙ ПРОРЫВ В ЕВРОПЕЙСКУЮ И ВСЕМИРНУЮ СТРАТЕГИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

Медицинский центр «Авиценна», директор А. И. Кагарлицкий
д.м.н. С. М. Толстомятов

Ишемический инсульт (ИИ), наиболее часто развивающийся при артериальной гипертензии (АГ), в начале XXI столетия достиг уровня глобальной эпидемии (4, 34). Вследствие этого в нашей стране смертность населения работоспособного возраста от цереброваскулярных болезней оказалась в 7,7 раза выше, чем во Франции (6). В последние годы **инсульт наблюдается каждые 4 мин.**, а после него к труду возвращается только 10-15 % людей. **10800 инсультов в месяц — это показатель катастрофического состояния** здравоохранения и прямая угроза национальной безопасности Украины. Страшное бедствие, обрушившись на цивилизованный мир, в 2006 г. проявилось в Америке в виде развития инсультов каждые 40 сек. (41) и по предварительным расчетам экспертов количество смертельных случаев будет увеличено в 2015 г. до 6,5 млн., а в 2030 г. — до 7,8 млн. (31). **Неадекватность лечения (44) и катастрофа в профилакти-**

ке инсультов (34) привели систему здравоохранения в состояние, которая требует немедленного реформирования (55). Для решения проблемы качества лечения в Украине Ю. В. Тимошенко в предвыборной программе на должность президента страны (2010 г.) отметила о предусмотренной правительством закупки лабораторной технологии в 5 странах Европы. Однако консультанты премьер-министра не учитывают, что финансирование этой программы не защитит население от нашествия инсультов ввиду отсутствия в Евросоюзе, Америке, Канаде, Китае и других странах технологии, позволяющей выявлять у каждого пациента биомаркеры, соответствующие новым требованиям Американской Ассоциации Сердца (38), для диагностики ключевого предиктора тромбообразования — гиперкоагуляции (67). Кроме того, о существующих трудностях менеджмента артериальной гипертензии при индивидуальном лечении сообщено в рекомендациях Европейского Общества по гипертензии/Европейского

Общества по кардиологии (2003) (The committee is aware that it is easier to prepare guidelines on a medical condition in general than to deal with the individual patients with that condition requiring medical advice and intervention). Подобная тенденция сохраняется в последних Европейских рекомендациях (2007). Учитывая трудность выявления сосудистого риска и потенциала терапии, в 2003, 2004 и 2005 годах в Батесде (США) проходили симпозиумы по сосудистым биомаркерам, в резолюции которых отмечена срочная необходимость в создании инструментальных средств для диагностики сосудистого риска, представляющего главный вызов здоровью во всем мире (63) (Nevertheless even our highly effective contemporary treatment regimens do not prevent many cardiovascular events, particularly in high-risk individuals. We urgently require tools to assess potential novel therapies and address the residual burden of cardiovascular risk that represents the major challenge to human health worldwide). Следовательно, для защиты населения Украины от вымирания и инвалидизации необходимо профинансировать производство отечественной технологии (патент Украины), сущность которой отражена в настоящей статье.

В ходе решения главной медико-социальной проблемы концепция совершенствования должна дать шанс общественным структурам перехватить инициативу и взять на себя ответственность за устранение социальных факторов риска для здоровья нации. Чтобы продвинуться вперед, система здравоохранения, при поддержке многочисленных академических формирований, должна пересмотреть существующий перечень классических факторов риска ИИ, разделив их на **социально-эпидемиологические (популяционные)**, возникающие под влиянием отрицательного воздействия компонентов социальной среды и проявляющиеся в виде пролонгированного нарушения систем жизнеобеспечения организма, и **медицинские (индивидуальные)**, непосредственно участвующие в патогенезе АГ и ИБС, как правило, в виде повышения артериального давления, дислипидемии и нарушения гемостатического баланса цельной крови в сторону гиперкоагуляции, признанной Всемирной Организацией Здравоохранения (67) основным предиктором тромбообразования. В настоящее время зарубежные эксперты необоснованно стремятся внедрить в клиническую практику известные факторы риска в одном пакете. Например, согласно рекомендаций Американской Ассоциации сердца и Американской Ассоциации Инсульта, сфокусированных на индивидуальное лечение (30), врач должен обеспечить стратегию снижения первичного риска инсульта посредством идентификации факторов риска и адекватного воздействия на **немодифицированные, хорошо модифицированные** (в том числе АГ, курение, диабет и дислипидемия) и **потенциально модифицированные** (в том числе метаболический синдром, применение алкоголя, мигрень, **гиперкоагуляция**) факторы. Поскольку в рекомендациях медицинские факторы не выделены в отдельную группу, а эксперты не унифицировали методические подходы для оценки **степени выраженности гиперкоагуляции**, которую Всемирная Организация Здравоохранения еще в 1995 году признала фактом необыкновенной тенденции к тромбозу (67), и не предложили методику вычисления индивидуальных доз антитромбоцитарных средств и качественного определения их эффективности под контролем **мониторинга лабораторных индикаторов**, в настоящее время врач в амбулаторных условиях не в состоянии определить выраженность клинко-лабораторного фактора риска (13, 14, 15) и осуществить адекватную профилактику инсульта. Напротив, в классификации национальных эпидемиологов (11) факторы риска более качественно распределены по категориям и, таким образом, факторы с медицинским уклоном (АГ, курение, дислипидемия, тромбогенные факторы) вошли в отдельную I категорию с выраженным клиническим подтекстом, а во II-IV категории — смешанные медико-социальные факторы. К сожалению, в этой классификации замена термина «гиперкоагуляция» тромбогенными факторами вряд ли оправдана, ибо увеличение концентрации фактора коагуляции не всегда соответствует его функциональному состоянию и не дает общего представления о системе. Поскольку профилактика сосудистых осложнений, наряду со снижением АД до целевого уровня, предусматривает возможность коррекции дислипидемии, нарушений коагуляционного каскада и системы фибринолиза (2, 23; 24, 36, 48, 57; 60), в современных рекомендациях АГ рассматривается, как **комплекс-**

ное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) с совокупным кардиоваскулярным риском, для нивелировки которого предлагается назначение комплекса фармакологических препаратов, оказывающих антигипотензивный, дислипидемический и антитромбоцитарный эффект. Новая стратегия лечения, направленная на снижение общего риска смерти, а не только на снижение АД до целевого уровня, была поддержана рядом исследователей (5, 10, 16, 37), участниками XVI Европейской конференции по АГ (Мадрид, 2006), XXII Конгресса Международного Общества и XVII Конгресса Европейского Общества по АГ (Берлин, 2008). Более того, проф. S. Kjeldsen, президент Европейского Общества по гипертензии (ESH), сообщил на XVI Европейской Конференции по АГ о целесообразности **пересмотра тактики лечения АГ**.

Пока не наступила эра оптимального подхода к профилактике сосудистых осложнений, антитромбоцитарные препараты в комплексной терапии АГ по-прежнему назначают в фиксированной дозе без качественного лабораторного контроля ее эффективности. Уверенно увеличивается пропасть между знаниями и лечением пациентов (35). По мнению Goff C. et al., (29) без устранения существующих провалов система здравоохранения не в состоянии проложить путь для решения стратегической цели Американской Ассоциации Сердца, предусматривающей снижение инсульта и факторов его риска к 2010 г. на 25 %. Авторы обеспокоены бушующим в здравоохранении цунами, состоянием научного прогресса, не имеющего практической отдачи, и просят найти ответ на вопрос : **"What additional data do we need to make better policy and programmatic decision?"**. К сожалению, ответом явилась низкопробная адаптация эпидемиологических результатов в клинику, которая в 2009 г. была представлена в виде доклада Американской коллегии кардиологических организаций совместно с Американской Ассоциацией Сердца (53). В таблице № 5 этого доклада, посвященного тактике первичной профилактики, содержится перечень мероприятий, согласно которым врач должен вначале измерить АД (позиция № 8), затем назначить антигипертензивную терапию (позиция № 9), исследовать состояние липидного спектра (позиция № 10), затем назначить при дислипидемии статинные препараты (позиция № 11) и без лабораторного контроля гемостаза назначить базовый антитромботический препарат — аспирин в низкой дозе. Поскольку эксперты не использовали опубликованные нами результаты (13, 14, 15), следует сообщить, что низкие дозы аспирина при высокой степени коагуляционной активности и выраженной депрессии фибринолиза не обеспечат профилактику ИИ и ИМ, а еще 40 % пациентов с гипо- и нормокоагуляцией неизбежно попадут в зону риска геморрагических осложнений. Далее в подразделе доклада 4.10 эксперты указывают, что низкие дозы аспирина (75-81 мг в день) **являются адекватными, ибо они полностью ингибируют агрегацию тромбоцитов**. Мы считаем, что такая аргументация далека от реальности, так как адекватная доза, во-первых, не должна вызывать геморрагию и, во-вторых, она должна купировать процесс тромбообразования, предиктором которого признана гиперкоагуляция, а не агрегация. Известно, что генерация тромбина, ингибция фибринолитической активности и дисфункция эндотелия не являются детерминантами к агрегации тромбоцитов, а отсутствие корреляции последней с представленными выше компонентами свидетельствует о наличии множества факторов, которые вовлекаются в тромбогенез независимо от состояния агрегации (27, 68). Следует добавить, что эффект антитромбоцитарных средств сопряжен также с выраженностью межиндивидуальной вариабильности (20, 39, 42, 56, 59), при которой степень ингибции агрегации не всегда соответствовала профилактике атеротромбоза (2, 9, 17, 19) и не способствовала предотвращению повторного риска ИИ (49). В подразделе 4.10 эксперты наивно верят в то, что применение низких доз аспирина возможно также под контролем субъективной оценки соотношения «эффективность-безопасность». Но это — типичное заблуждение в духе прошлого века. В настоящее время установлено, что указанное соотношение не поддается осмыслению даже опытными специалистами (33).

Результаты бесконтрольного применения аспирина, представленные в последние годы на Конгрессе Европейского Общества по кардиологии (Германия, 2008) и на XVII Европейском Конференции по инсульту (Франция, 2008), допол-



нительно подтвердили существующие сведения о влиянии аспирина как на снижение кардиоваскулярного риска, так и увеличение риска геморрагического инсульта и повреждения желудочно-кишечного тракта (18, 21, 33). Проф. G. Mancía et al. (46), член объединенной группы Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, проанализировав результаты лечения больных с АГ комплексной терапией (антигипертензивные, липидоснижающие, антитромбоцитарные средства), констатировал, что **в настоящее время неизвестно, когда польза аспирина превышает риск кровотечений.**

Вместе с тем, R. Sacco и H. C. Diener (координаторы исследования ProFESS), рассматривая диаметрально противоположные результаты с эпидемиологических позиций, заявили участникам конференции, что увеличение частоты внутримозговых кровотечений после аспирина не уменьшает значимость выявленной пользы от такого лечения. Справедливости ради следует заметить, поскольку фармакологические осложнения неприемлемы для клинической практики, экспертам следовало бы сообщить, что появление отрицательных результатов могло быть следствием отсутствия в их исследовании идентификации больных с различным нарушением гемостатического баланса, что неизбежно отразилось на необоснованном назначении аспирина при нормо- и гипокоагуляции с соответствующими последствиями.

Представленная в литературе неадекватность оценки результатов исследований и отсутствие четких рекомендаций по профилактике отражено в обзорной статье В. В. Бугаенко (3), в которой отмечено, что на фоне применения аспирина возникает 75 % сосудистых осложнений, основным принципом оптимизации антитромбоцитарных средств является ингибирование агрегации тромбоцитов, подходы к такой терапии остаются неясными, необходима индивидуальная коррекция факторов риска, а для вторичной профилактики сосудистых осложнений терапия с двойными антитромбоцитарными средствами (аспирин + клопидогрель) **«должна быть постоянной и длиться достаточное количество времени»** в зависимости от клинической ситуации. Указанный ассортимент фактов свидетельствует о существовании противоречий, которые необходимо преодолеть в процессе поиска адекватного подхода для профилактики тромбоцитарных осложнений. Весьма примечательно, что в новых (2007 год) Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых осложнений в клинике (32) и в представленном в 2009 докладе Американской коллегии кардиологических организаций совместно с Американской Ассоциацией сердца (53) методика применения антитромбоцитарных средств также не предусматривает вычисление индивидуальных доз, необходимых для оптимизации индивидуального лечения и предупреждение геморрагических осложнений. Поэтому требование проф. Т. Giles (США), высказанное на объединенном симпозиуме Европейского и Американского обществ по гипертензии, проходившем в рамках XVI Европейской Конференции по артериальной гипертензии (Испания, 2006), о необходимости применения агрессивной и urgentной фармакологической интервенции для профилактики индивидуального совокупного риска, осталось на уровне благих пожеланий.

Весьма дискуссионным является стремление авторов Европейских рекомендаций (2007) использовать в клинической практике 10 летнюю модель SCORE (эпидемиологический критерий) для выявления риска развития ИИ и ИМ. В ранее опубликованных нами работах (12-15) отмечено, что врач имеет потенциальную возможность **в течение двух часов** у каждого амбулаторного пациента не только диагностировать клинко-гемостатический фактор риска (стремление L. B. Goldstein et. al., -30), но и определить степень его выраженности (от I до X), назначить комплексную патогенетическую терапию, указать индивидуальные дозы антитромбоцитарного средства и способ его применения (внутри, внутримышечно). Рекомендованная для практики оценка 10 летнего риска сосудистых осложнений нашла отражение также в требованиях Американской Ассоциации Сердца, в которых, однако, с учетом дальнейшей перспективы уточняется, что применение других меток риска приемственно, если это уместно для пациента или популяции (the use of another risk score is also acceptable if it is relevant to the patient/population) (53). Выход из тупиковой ситуации ряд авторов видит в создании условий для идентификации риска инсульта у каждого паци-

ента с АГ (26, 30, 38, 62) и в обеспечении клинической практики возможностью мониторинга параметров коагуляционного каскада и оценки эффективности новой (антитромбоцитарной) терапии (26, 40, 52, 62, 63).

В стремлении к грядущим переменам многие исследовательские коллективы начали интенсивный поиск информативных биомаркеров коагуляционного потенциала и системы фибринолиза. Так, например M. F. K. Suri et al. (62) на международной конференции по инсульту (San Diego, 2009) продемонстрировали результаты исследования ARIC, в котором оценивалась динамика факторов коагуляции (II, VI, IX, X, XI, XII) и фибринолиза (плазминоген, α_2 -антиплазмин). Авторы выявили, что только увеличение XI фактора коррелирует с повышенным риском ИИ. L. Oláh с соавт. (48) исследовали состояние 5 тестов гемостаза при остром ИИ и обнаружили у 51 % больных нарушение антитромбина Ш, протеинов С и S и ингибитора активатора плазминогена I. Ann Smith с соавторами (60), проверяя информативность 11 маркеров коагуляции (фибриноген, протеин С, D-димер и др.) пришли к заключению, что каждый имеет потенциал для ухудшения ИБС и развития ИИ. Исследование W. Wada с соавторами (64) позволило определить, что повышенный уровень растворимого фибрина ($>6,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) и D-димера ($>3,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) соответствует высокому риску тромбоза более чем у 50 % больных. Однако по данным Ch. Christersson с соавторами (25), последний маркер и протромбиновый фрагмент 1+2 плохо коррелируют с результатами лечения и они не изменяются при повышении риска кровотечения, появлявшегося после применения ксимелгатрана (оральный ингибитор тромбина), тогда как активированное парциальное тромбопластиновое время не реагировало на ишемические проявления и увеличивалось у 85 % больных при геморрагии. По данным Т. А. Pearson с соавторами (50) информативным биомаркером следует считать высоко чувствительный С-реактивный белок, уровень которого $< 1 \text{ мг/л}$, $1-3 \text{ мг/л}$ и $> 3 \text{ мг/л}$ соответствуют низкому, умеренному и высокому сосудистому риску, тогда как M. J. Bos с соавторами (22) отмечают, что этот индикатор не помогает определить риск сердечно-сосудистых осложнений у индивидуальных пациентов. Противоречивость представленных результатов свидетельствует, что многие из новых биомаркеров имеют значение для теоретических разработок и остаются для них важным научным инструментом, а поскольку динамика концентрации биомаркеров в плазме не указывает на ингибицию сосудистого риска (54), информативность таких тестов для клинической практики ненадежна (62, 66) и мониторинг антитромбоцитарного лечения по-прежнему невозможен (52). Эти воззрения послужили глубинным толчком к обновлению, представленному Американской Ассоциацией Сердца в виде новых требований к биомаркерам (38), прогностическую информативность которых предлагается корреспондировать с вопросом: "Does the new marker add significant predictive information beyond that provided by established cardiac risk factors?"

Развившаяся в начале XXI ст. эпидемия инсульта явилась факелом, высветившим **настоятельную необходимость выявлять** при АГ основные патогенетические факторы риска сосудистого тромбообразования (**АД, интегральные биомаркеры коагуляции и фибринолиза, параметры липидного спектра крови**), определять количественный параметр **клинко-гемостатического фактора риска** и назначать для коррекции выявленных отклонений индивидуальную комплексную терапию (с указанием **индивидуальных доз антитромбоцитарных агентов при наличии гиперкоагуляции**: аспирин, клопидогрель и др.). Поскольку методики регистрации и коррекции АД и дислипидемии хорошо известны, а предиктором тромбообразования является гиперкоагуляция, наша пилотная программа, отражающая этот, завуалированный для международных экспертов фрагмент, получила название «Украинский прорыв в Европейскую и Всемирную стратегию индивидуальной профилактики ишемического инсульта при артериальной гипертензии».

Отличительные особенности «Украинского прорыва...» сфокусированы в альтернативной программе, направленной на ликвидацию существующей катастрофы в области профилактики ИИ (34), неадекватного лечения, в том числе назначаемого по клинической интуиции (28, 44, 65), снижение частоты развития ИИ не менее, чем на 80 % (согласно программе МЗ Украины на 2006-

2020 г. (8) снижение смертности от инсультов предвидится только на 15-20 %), предупреждение риска развития геморрагических осложнений после антиромбоцитарной терапии (33, 18), проведение качественного мониторинга антиромбоцитарной терапии, отсутствующего в настоящее время (45, 52), вычисление количественного показателя клинического фактора риска инсульта у каждого пациента (пожелание J. B. Goldstein et al. – 30) с идентификацией его выраженности и коррекцией (пожелание J. G. Morris et al. – 47 и M. F. K. Suri et al. – 62).

Материал и методы. Для решительного вмешательства в снижение темпа ежегодного прогрессирования опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений в конце XX столетия нами была разработана новая лабораторная технология «Коагулоскоп-ТС» (патент Украины), позволяющая регистрировать 36 качественных интегральных тестов коагуляционного каскада и системы фибринолиза. Высокая информативность этих биомаркеров была подтверждена в амбулаторных и стационарных исследованиях, проведенных в НИИ кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско, в неврологических отделениях киевских городских больниц № 3 и № 9, в медицинских центрах «Консилиум» и «Авиценна». Всего было обследовано 818 пациентов, в том числе 120 здоровых лиц (контрольная группа) и 400 больных с артериальной гипертензией II-III ст., сочетающихся в 177 случаях (44,2 %) с ИБС и редко принимавших антиромбоцитарные препараты. Указанный объем исследований позволил разработать концепцию для диагностики клинического фактора риска ишемического инсульта и определить подходы для первичной и вторичной его профилактики. Поскольку целью лечения АГ является предупреждение развития опасных тромбозомболических осложнений, а не только рутинное снижение АД до целевого уровня, у обследованных лиц, наряду с измерением АД (по известной методике) и регистрацией на аппарате «Коагулоскоп-ТС» коагуло-фибринолитических параметров цельной крови (по описанной ранее методике – 12-14), в 120 случаях исследовалось состояние биомаркеров липидного спектра (в био-

химической лаборатории НИИ кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско и в Евролаб). По данным 5 параметров коагуляционного каскада (масса и плотность сгустка, время его образования, мощность антисвертывающей и свертывающей систем цельной крови) для клинической практики вычислялся интегральный биомаркер «модуль коагуляции» и определялся характер и степень его нарушения. Аналогично по данным 6 маркеров (реальная и должная активность системы фибринолиза, остаточная плотность сгустка и ее соотношение с плотностью сгустка в III фазе коагуляционного каскада, реальная и должная масса нерастворившегося сгустка), регистрируемых за дискретное время исследования (15 мин.), вычислялся биомаркер «модуль фибринолиза» (МФ) с характерными признаками степени его дисфункции. При повышении или угнетении активности систем гемостаза МК и МФ принимали выражения в виде МГК+ (модуль гиперкоагуляции) и МГФ+ (модуль гиперфибринолиза) или МГК- (модуль гипокоагуляции) и МГФ- (модуль гипифибринолиза). Поскольку эти индикаторы позволяют контролировать динамику процесса тромбообразования, выраженность клинического фактора риска была условно разделена на X степеней. По нашим данным МГК+ I-II ст. соответствует низкому фактору риска, III- V ст. – среднему риску, VI- VIII ст. – высокому риску, а IX- X ст. – чрезмерно высокому фактору риска, появляющемуся, как правило, при развитии острого ИИ. Показатели степени риска и массы тела пациента были использованы для вычисления индивидуальной дозы некоторых антиромботических средств. При высоком гемостатическом факторе риска (МГК+ VI-VIII ст.) терапия начиналась с внутримышечного введения антиагрегантного препарата (ацелизин) в индивидуальной дозе 1 раз в сутки в течение 4-6 дней с последующим лабораторным контролем. Коррекция АД и дислипидемии осуществлялась по известным методическим рекомендациям. Последние клинические результаты были опубликованы в медицинских журналах (13-15). Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с операционной системой «Windows



Ліцензія АВ № 447607 від 12.02.2009 р. Свідоцтво про атестацію № ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

СПЕЦІАЛЬНІ ПРОПОЗИЦІЇ ВІД МЛ «ДІЛА» ДЛЯ ГІНЕКОЛОГІВ:

ФДП №22 ВПЛ-ІНФЕКЦІЇ І ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

(цитоморфологічне дослідження епітелію, цифрова мікрофотографія зразку, ВПЛ - комплекс, мікроскопія урогенітального мазку (ж), визначення pH вагінальних виділень)



ФДП №29 ДІАГНОСТИКА ВПЛ-ІНФЕКЦІЙ

(цитоморфологічне дослідження епітелію, ВПЛ - комплекс)

*знижка є дійсною тільки за умови замовлення цього комплексу. Знижка не розповсюджується на окремі дослідження, що входять до складу комплексу.

Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультативна служба для лікарів: (044) 331 21 31
Інформаційна служба: (044) 531 94 91
www.dila.com.ua



Програма інформаційної підтримки материнства «Зростаю, Малюк!»

XP» по программе «Microsoft Excel», содержащей пакет анализа данных для вычисления M , m , p и парного двухвыборочного t – теста Стьюдента, необходимого для сравнения средних значений. Для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных вычислялся корреляционный коэффициент - r .

Результаты и их обсуждение. Поскольку тактика лечения больных с АГ, направленная на оптимальную профилактику тромботических осложнений, предусматривает своевременное выявление у каждого пациента основного предиктора этой катастрофы – гиперкоагуляции, патофизиологическая сущность которой тесно связана с увеличением массы и плотности сгустка крови (13), для клинической практики нами был разработан улучшенный интегральный маркер – **модуль коагуляции (МК)**. При анализе результатов установлено, что в общей группе больных с АГ ($n = 400$) МК сигнализировал о наличии **гиперкоагуляции у 61,0 %**, гипокоагуляции у 22,0 % и нормокоагуляции у 17,0 % больных. Вместе с тем при остром ишемическом инсульте даже после 5-6 сутокного применения антитромботической терапии, гиперкоагуляция регистрировалась в 100 % случаев (13). Этот факт указывает на наличие высокой чувствительности биомаркера, на его взаимосвязь с клинической картиной заболевания и его существенное преимущество по сравнению с применяемыми рутинными тестами, что соответствует высоким требованиям к биомаркерам, предъявляемыми Американской Ассоциацией Сердца (38). Более того, МК имеет интервальные границы для определения степени дисфункции гемостаза (от I до X ст.), ориентировка на которые в условиях сельской амбулатории или академического медицинского центра дает возможность врачу надежно диагностировать клинко-гемостатический фактор риска у каждого пациента (14). Выявленный нами различный характер коагуляционного потенциала и отчетливый спектр его выраженности при АГ и ИБС наглядно свидетельствует о обоснованности применения всем больным фиксированных низких доз аспирина (75 мг – 100 мг в день). Кроме того, высокий клинический фактор риска (МГК+ VI-VIII ст.) следует рассматривать, как urgentную ситуацию, которая требует быстрой коррекции путем парантерального введения индивидуальных доз агентов, позволяющих в течение 4-6 дней снизить степень риска на 300-400 % (15). Во-вторых, при существующей бесконтрольной терапии аспириномбольные с гипо- и нормокоагуляцией автоматически попадают под лечение, которое у них направлено не на профилактику риска тромбоза, а на увеличение риска развития геморрагических осложнений. Одним из аспектов, предложенной тактики лечения, является снижение частоты случаев ложной клинической резистентности к антиагрегантам (45). В настоящее время под этим понятием подразумевается развитие острых сосудистых событий на фоне лечения низкими дозами аспирина или клопидогреля (7). Если учесть, что доза препарата не оптимизируется для каждого пациента и чаще всего соответствует 100 мг. в день, то появление сосудистых осложнений позволяет предположить об имевшейся у пациента гиперкоагуляции высокой степени (МГК+ VI-VIII ст.), которая не была своевременно снижена по предложенной нами методике (14) и постепенно трансформировалась в IX-X ст. (очень высокий фактор риска, появляющийся при развитии острого ИИ). Наглядным подтверждением этого факта является динамика МК. У пациента с АГ III ст. и ИБС (67 лет, масса тела 85 кг, АД 160/90), принимавшего в течение месяца аспирин в дозе 100 мг. в день, появилась ангинозная боль и он обратился за помощью в наш медицинский центр. При первичном обследовании был выявлен высокий фактор риска (МГК+ VII ст.). После назначения urgentной терапии в течение 4-х дней (внутримышечно ацелизин в дозе 800 мг. + внутривенная инфузия пентоксифиллина 2 % – 5,0) МГК+ снизился до IV ст. (средний фактор риска), а еще через 2 дня – до I ст. (низкий риск). Клиническое состояние улучшилось. Для продолжения лечения был назначен аспирин (100 мг. в день) + клопидогрель (75 мг. в день) на фоне гипотензивной и липидоснижающей терапии. Через месяц пациент обратился повторно по поводу появившейся ангинозной боли и сообщил, что клопидогрель не принимал. У него был выявлен очень высокий фактор риска (МГК+ IX ст.). Если придерживаться существующего представления о резистентности к аспирину, то можно сказать, что она присутствовала. Однако, как оказалось, это мнение было ложным, поскольку после повторного применения urgentной терапии с увеличенной дозой ацелизина

до 980 мг., вычисленной по данным МКГ+ и массе тела, гиперкоагуляция снизилась до II ст. (низкий фактор риска) и на вопрос о самочувствии пациент бодро ответил «совсем другое дело». Дальнейшее лечение включало комплексную терапию с аспирином (200 мг. в день в течение 1 месяца) и клопидогрелем (75 мг. в день). Через месяц, 5 месяцев и год МГК+ сохранялся на уровне II ст. (низкий фактор риска), депрессия фибринолиза (МДФ – VI ст.) снизилась до II ст., самочувствие удовлетворительное, он регулярно ходил на прогулку, геморрагические осложнения отсутствовали. Таким образом, данный пример свидетельствует о наличии ложной резистентности к аспирину, которая обусловлена не фармакодинамическими свойствами препарата, а неадекватно низкой его дозой, которую международные эксперты рекомендуют назначать без лабораторного контроля. Ущербность такой дозы подтверждена в докладах на последних Европейских и Международных конгрессах.

При идентификации характера нарушения гемостатического баланса цельной крови важным компонентом МК является его способность выявить индивидуальную степень выраженности дисфункции гемостаза. Из общего числа больных с гиперкоагуляцией (61 %) МГК+ I-II ст. (низкий фактор риска) был выявлен у 36,5 %, III-V ст. (средний риск) – у 39,7 %, **VI-VIII ст. (высокий риск) – у 20,9 % и IX-X ст. (очень высокий риск) – у 2,9 % больных**. Таким образом, при АГ с целью оптимизации лечения и профилактики ИИ комплексная терапия (антигипертензивные, липидемические средства) с антитромбоцитарными агентами назначалась 244 пациентам (61 %), имеющих лабораторные признаки гиперкоагуляции. В отличие от Европейской и Всемирной тактики лечения наша программа предусматривает незамедлительное назначение всем пациентам с высоким и очень высоким клиническим фактором риска антитромбоцитарных средств в виде внутримышечных инъекций ацелизина в индивидуальной дозе в течение 4-6 дней по методике, апробированной нами ранее (15). Остальным больным с гиперкоагуляцией антиагреганты (аспирин, клопидогрель и др.) назначались *per os* в индивидуальной дозе, зависящей от выраженности МКГ+ и массы тела, при отсутствии общеизвестных противопоказаний. Лечение прекращалось при выявлении нормо- или гипокоагуляции цельной крови. Отчетливая динамика МГК+ у пациентов с высоким фактором риска отражает эффективность комплексной терапии, коррелирующей с клиническим течением заболевания. Аналогичные рисунки были опубликованы ранее (12-14). Кроме МК высокой чувствительностью к нарушению гемостаза обладают входящие в этот маркер тесты, в том числе масса сгустка и мощность антисвертывающей и свертывающей систем цельной крови. Наряду с системой коагуляции, в процессе тромбообразования существенную роль играет функциональное состояние фибринолитической системы, вызывающей растворимость сгустков крови и предотвращающей формирование тромботических образований. В этой связи некоторые авторы (60) при изучении гемостатических маркеров коагуляции исследовали также тканевой активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена -1, сочетающиеся с риском сердечно-сосудистых заболеваний, однако, по нашему мнению, не позволяющие получить цельную картину о характере фибринолиза, выраженности его дисфункции и динамике после лечения антитромбоцитарными агентами. Мы использовали новые интегральные маркеры, информативная значимость которых соответствует новым требованиям Американской Ассоциации Сердца (38). Для клинической практики был вычислен показатель **«модуль фибринолиза» (МФ)**, названный нами при депрессии фибринолиза как «модуль депрессии фибринолиза» (МДФ), а при ее гиперактивности – «модуль гиперфибринолиза» (МГФ). При анализе величин МФ было установлено, что у 56,6 % больных с АГ происходит депрессия системы фибринолиза, при которой МДФ I-II ст. наблюдался у 41 %, III-V ст. – у 8,6 %, VI-VIII ст. – у 4,6 %, IX-X ст. – у 2,3 % больных. Коэффициенты корреляции между маркерами этих систем представлены в табл. 1. Учитывая высокую взаимосвязь между МК и МФ ($r = -0,525$; $P < 0,0001$), МДФ высокой степени выраженности, как правило, появлялся при высоким и очень высоким факторе риска. В процессе лечения антитромбоцитарными средствами происходила отчетливая активизация системы фибри-

нолиза, подтверждаемая значительным снижением степени МДФ и входящими в его состав маркерами. Следует отметить, что выявленный нами факт одновременного влияния антиагрегантов на снижение коагуляционного потенциала и увеличение фибринолитической активности в литературе не зарегистрирован.

В связи с тем, что при артериальной гипертензии потенциально модифицируемым фактором риска атеротромбоза признана так же дислипидемия, у 120 пациентов мы исследовали состояние биомаркеров липидного спектра при гипер- и гипокоагуляции и определяли характер их взаимоотношений с интегральными индикаторами коагуляционного каскада и системы фибринолиза. Установлено, что при гиперкоагуляции частота увеличения коэффициента атерогенности (КА – 78,2 %), триглицеридов (ТГ – 54,40 %), и липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП – 60,0 %) была достоверно выше ($P < 0,05$ – 0,01), чем при гипокоагуляции. Вместе с тем эти подгруппы не различались по частоте нарушения липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), высокой плотности (ХС-ЛПВП) и общего холестерина (ХС об.), хотя концентрация средних величин всех маркеров при гиперкоагуляции (КА – $4,39 \pm 0,22$ усл.ед.; ТГ – $2,14 \pm 0,17$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $4,09 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПОНП – $0,92 \pm 0,06$ ммоль/л, и ХС об. – $6,09 \pm 0,23$ ммоль/л) была достоверно выше, а ХС-ЛПВП ($1,16 \pm 0,03$ ммоль/л) достоверно ниже ($P < 0,05$ – 0,01). Трудность интерпретации этих результатов усложняется появлением при гипокоагуляции частого снижения ХС-ЛПНП (66,7 %) и ХС-ЛПОНП (25,9 %) и повышения ХС-ЛПВП (22,2 %), а при нормокоагуляции – наличием дислипидемии у 56,7 % пациентов. Поскольку гипо- и нормокоагуляция не являются признаком сердечно-сосудистого риска, для определения роли биомаркеров липидного спектра в тромботическом процессе мы вычислили коэффициенты корреляционных взаимоотношений между индикаторами этих систем (табл. 2). Оказалось, что коэффициент атерогенности (КА) имеет высокую корреляцию с МК ($r = 0,30$; $P < 0,001$) и с соотношением между антисвертывающей и свертывающей системой цельной крови ($r = -0,369$, $P < 0,0001$). При этом КА незначительно связан с массой сгустка ($r = 0,18$; $P < 0,05$) и высоко взаимодействует с его плотностью ($r = 0,41$; $P < 0,0001$).

Представленные результаты согласуются с данными литературы об участии липидов в процессе коагуляции крови, однако не позволяют предположить их конкретную роль в тромбообразовании. Ответ на этот вопрос мы получили при анализе показателей, отражающих характер взаимоотношения между липидами и такими физическими параметрами сгустка крови, как масса и плотность. Выявлено, что КА не влияет на время образования сгустка ($r = 0,129$; $P = \text{НД}$), незначительно связан с массой сгустка ($r = 0,18$; $P < 0,05$) и очень интенсивно коррелирует с величиной его плотности ($r = 0,41$; $P < 0,0001$). Этот факт подтверждает также высокая корреляция плотности сгустка с концентрацией ХС об., ТГ и всеми липопротеидами (табл. 2). С клинической точки зрения представленные результаты следует рассматривать в контексте существующих сведений о снижении эффективности фибринолитических средств при увеличении плотности сгустка. Наши данные подтверждают эту информацию положительной корреляцией между % неразтворимой массы сгустка (в фазе фибринолиза за дискретное время исследования – 15 мин.), массой сгустка, образованного в III фазе коагуляции ($r = -0,531$; $P < 0,0001$) и его плотностью ($r = -0,466$; $P < 0,0001$). Влияние конкретных биомаркеров липидного спектра на другие индикаторы системы фибринолиза представлены в табл. 2. Согласно этим результатам активность фибринолиза незначительно увеличивается при снижении концентрации ХС об. ($r = -0,202$; $P < 0,05$) и ХС-ЛПНП ($r = -0,192$; $P < 0,05$), что отражается на достоверном уменьшении массы неразтворимого сгустка, особенно при снижении концентрации ХС об. ($r = 0,261$; $P < 0,01$). Полученные результаты имеют большое практическое значение, поскольку конкретизируют роль дислипидемии в тромбообразовании и указывают на механизм снижения тромботической опасности при коррекции липидного спектра. Надежность представленной концепции подтверждают другие авторы (43, 58) и результаты эпидемиологических исследований, выявив-

ших снижение сердечно-сосудистых осложнений на 25 % при внесении в алгоритм лечения фармакологических препаратов из группы статинов (61).

ВЫВОДЫ

На гребне эпидемического цунами инсульта в Украине была разработана для клинической практики программа диагностики фактора риска и методология оптимизации индивидуального лечения, направленного на профилактику тромбообразования, участвующего в патогенезе ИИ и ИМ при АГ. Основной предиктор тромбоза – гиперкоагуляция диагностировалась при помощи разработанной нами новой лабораторной технологии «Коагулоскоп-ТС» (патент Украины), позволяющей регистрировать 36 индикаторов коагуляционного каскада и системы фибринолиза, в том числе для клинической практики два интегральных биомаркера (модуль коагуляции (МК) и модуль фибринолиза (МФ)) с показателями степени их дисфункции.

Программа «Украинский прорыв...» это:

- разработка информативных биомаркеров, соответствующих новым требованиям Американской Ассоциации Сердца;
- возможность выявления в сельской, районной и городской амбулаториях клинического фактора риска тромбообразования и степени его выраженности;
- обнаружение высокого фактора риска (МК VI-VIII ст.), вызывающего на urgentную ситуацию, и своевременное применение антитромбоцитарного средства (ацелизин) парентерально (внутримышечно) в индивидуальной дозе, вычисленной по МК и массе тела пациента с контролем эффективности терапии после 4-6 суток лечения;
- улучшение антитромбоцитарного действия аспирина путем одновременного назначения дислипидемических препаратов (статины), учитывая, что при нарушении липидного спектра увеличивается плотность сгустка и затрудняется его растворение;
- решение вопроса о необходимости применения двух-трех антиагрегантов с различным механизмом действия;
- определение длительности применения антиагрегантной терапии;
- контроль за эффективностью комплексного лечения (антигипертензивные, антитромбоцитарные и антилипидемические препараты), направленного на снижение частоты развития ИИ на 80 %, что в 4 раза выше результатов, которые предполагается получить при выполнении программы МОЗ Украины, запланированной на 2006-2020 годы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинический фактор риска, профилактика инсульта, гиперкоагуляция, антиагреганты.

Автор д.м.н. С.М. Толстомятов

Адрес: г. Киев, Воздухофлотский проспект 36, кв. 44

Телефон: 249-47-58; 063-108-17-33

8 февраля 2010 г.



УКРАИНСКИЙ ПРОРЫВ В ЕВРОПЕЙСКУЮ И ВСЕМИРНУЮ СТРАТЕГИЮ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.

С. М. Толстомятов (Киев, Украина)

Для борьбы с эпидемией ишемического инсульта (ИИ), часто развиваемого при артериальной гипертензии (АГ), была разработана программа индивидуальной диагностики клинического фактора риска и методология оптимизации лечения, направленная на профилактику сосудистых осложнений. Выявление основного предиктора тромбообразования – гиперкоагуляции осуществлялось с помощью разработанной нами лабораторной технологии «Коагулоскоп-ТС» (патент Украины), позволяющей регистрировать 36 биомаркеров коагуляционного каскада и системы фибринолиза и вычислять модуль коагуляции (МК) и модуль фибринолиза (МФ). Информативность биомаркеров соответствует новым (2009) требованиям Американской Ассоциации Сердца. После обследования 818 пациентов эмпирическим путем была установлена интервальная граница нарушения МК и МФ, находящаяся в пределах I – X ст. Из 400 паци-

ентов с АГ II-III ст., сочетающейся в 44,2 % случаях с ишемической болезнью сердца, гиперкоагуляция была в 61 % случаев. Чрезмерно высокий фактор риска (МК IX- X ст.) выявлялся при остром ИИ у всех больных. Высокий фактор риска (МК VI-VIII ст.) указывал на urgentную ситуацию, при которой мы назначали антитромбоцитарный препарат (аспирин) внутримышечно 1 раз в день в течение 4-6 суток в индивидуальной дозе, вычисленной по данным МК и массы тела пациента. После лечения МК обычно снижался до II ст. (низкий фактор риска). Дислипидемия отрицательно влияет на эффективность лечения, ибо ее биомаркеры имеют прямую корреляцию ($P < 0,001$) с плотностью сгустка, при увеличении которой ингибируется способность системы фибринолиза растворять сгусток.

Применение адекватного контроля за эффективностью агрессивного комплексного лечения пациентов с АГ (антигипертензивными, антитромбоцитарными, гиполипидемическими средствами) предполагает снижение частоты развития ИИ на 80 %, что в 4 раза выше результатов, предусмотренных программой Министерства Здравоохранения Украины, которая запланирована на 2006-2020 годы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, клинический фактор риска, профилактика инсульта, гиперкоагуляция, антиагреганты

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1. Корреляционные взаимоотношения между биомаркерами коагуляционного каскада и системы фибринолиза цельной крови у больных с артериальной гипертензией II-III ст. (n=246)

№	БИОМАРКЕРЫ	r	P
1	Модуль коагуляции (МК) – модуль фибринолиза (МФ)	-0,525	<0.0001
2	Время образования сгустка – МФ	-0,386	<0.0001
3	Масса сгустка цельной крови – МФ	-0,515	<0.0001
4	Плотность сгустка цельной крови – МФ	-0,529	<0.0001
5	Мощность антисвертывающей системы крови – МФ	0,494	<0.0001
6	Мощность свертывающей системы крови – МФ	-0,495	<0.0001
7	Соотношение между №5 и №6 – МФ	0,449	<0.0001
8	Время образования сгустка крови – % фибринолиза	-0,339	<0.0001
9	Время образования сгустка – масса нерастворившегося сгустка в фазе фибринолиза	0,708	<0.0001
10	Время образования сгустка – плотность нерастворившегося сгустка в фазе фибринолиза	0,389	<0.0001
11	Масса сгустка крови – % фибринолиза	-0,483	<0.0001
12	Масса сгустка – масса нерастворившегося сгустка	0,895	<0.0001
13	Масса сгустка – плотность нерастворившегося сгустка	0,494	<0.0001
14	Плотность сгустка крови – % фибринолиза	-0,507	<0.0001
15	Плотность сгустка – масса нерастворившегося сгустка	0,672	<0.0001
16	Плотность сгустка крови – плотность нерастворившегося в фазе фибринолиза	0,560	<0.0001
17	Мощность антисвертывающей системы крови – % фибринолиза	0,478	<0.0001
18	Мощность антисвертывающей системы крови – масса нерастворившегося сгустка в фазе фибринолиза	-0,644	<0.0001
19	Мощность антисвертывающей системы крови – плотность нерастворившегося сгустка	0,501	<0.0001
20	Мощность свертывающей системы крови – % фибринолиза	-0,496	<0.0001
21	Мощность свертывающей системы крови – масса нерастворившегося сгустка в фазе фибринолиза	0,673	<0.0001
22	Мощность свертывающей системы крови – плотность нерастворившегося сгустка в фазе фибринолиза	0,465	<0.0001
23	Начало фибринолиза – время образования сгустка крови	0,906	<0.0001
24	Начало фибринолиза – масса сгустка цельной крови	0,896	<0.0001
25	Начало фибринолиза – плотность сгустка цельной крови	0,657	<0.0001
26	Начало фибринолиза – мощность антисвертывающей системы цельной крови	-0,640	<0.0001
27	Начало фибринолиза – мощность свертывающей системы крови	0,631	<0.0001
28	Начало фибринолиза – МК	0,812	<0.0001
29	МФ-МК	-0,524	<0.0001

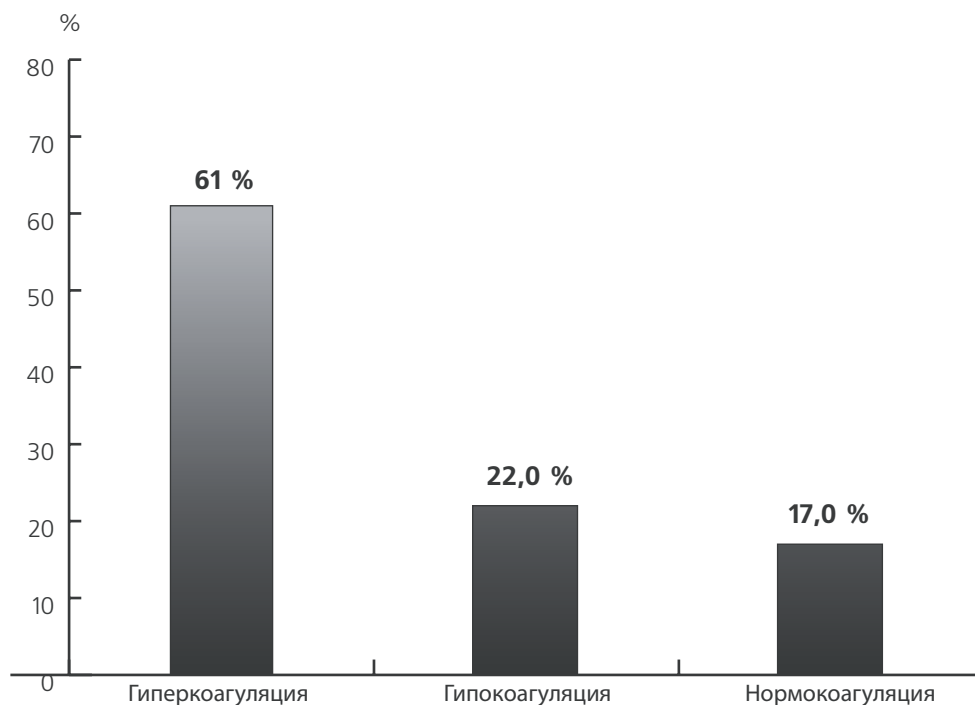


Рис. 1. Частота нарушения гемостатического баланса цельной крови у 400 пациентов с артериальной гипертензией (в том числе сочетающейся с ИБСв 43,8 % случаев)

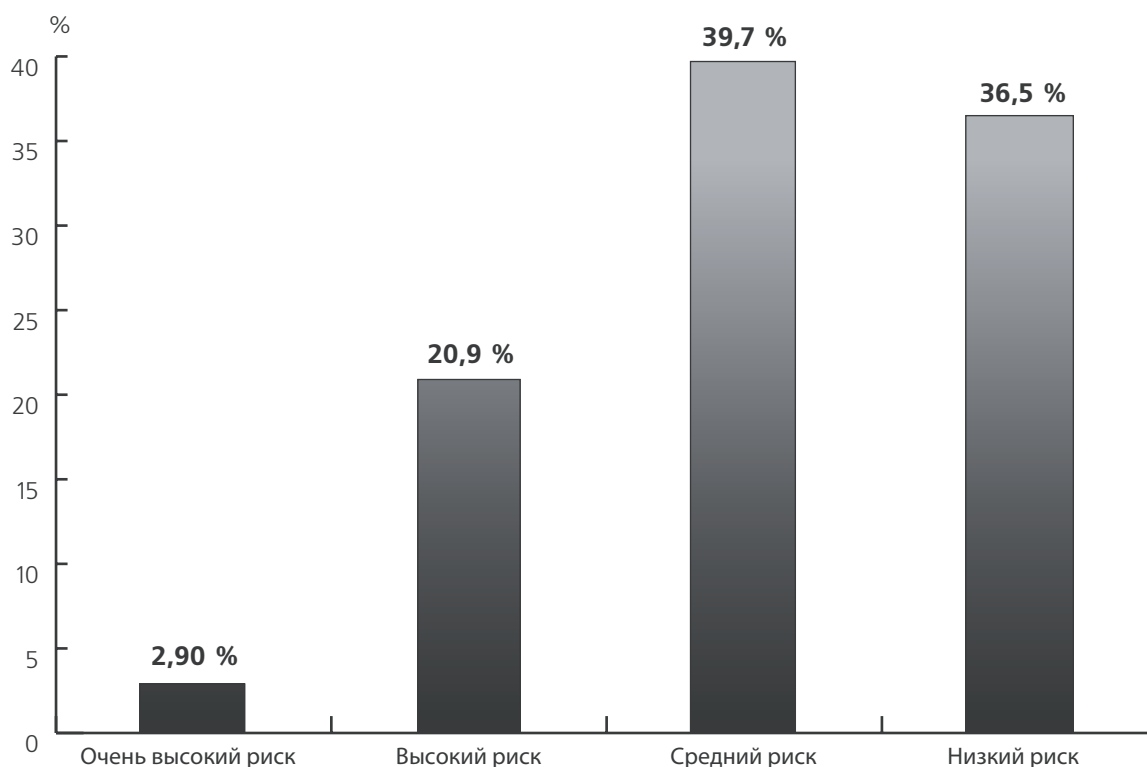


Рис. 2. Частота развития высокого (МГК+ VI–VIII ст.), очень высокого (МГК+ IX–X ст.) (индикатор для ургентной терапевтической интервенции), среднего (МГК+ III–V ст.) и низкого (МГК+ I–II ст.) (индикатор для повторного контроля коагуляционного потенциала после месячного курса антитромбоцитарного лечения, коррекции АД и дислипидемии) клинического фактора риска сосудистого тромбоза при артериальной гипертензии (МГК+ модуль гиперкоагуляции)

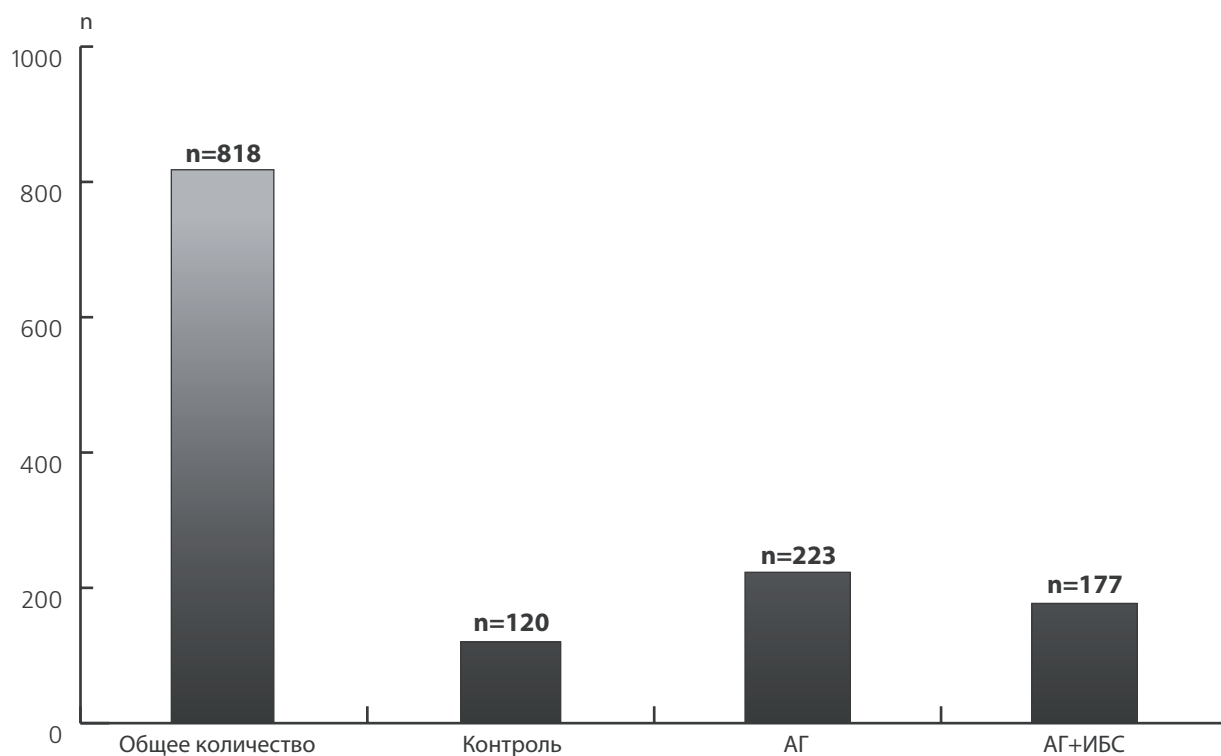


Рис. 3. Количество обследованных пациентов на аппарате «Коагулоскоп — ТС» при разработке эксклюзивного проекта «Украинский прорыв в европейскую и всемирную стратегию индивидуальной профилактики ишемического инсульта при артериальной гипертензии».

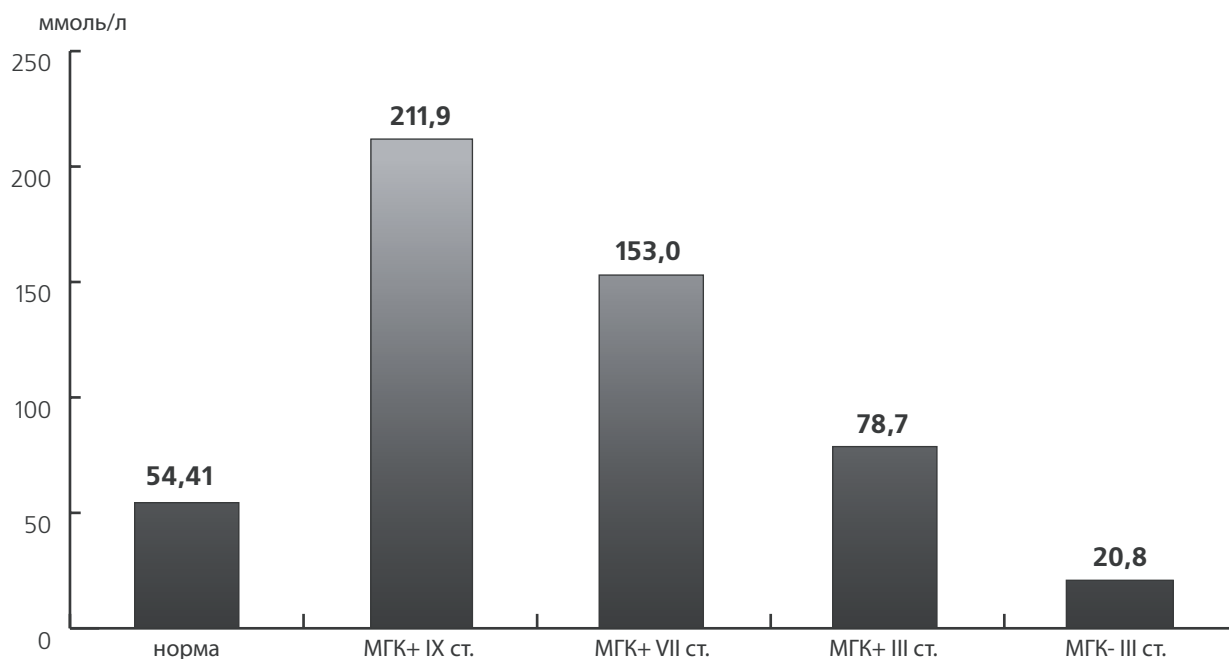


Рис. 4. Динамика массы сгустка у пациентов с АГ при гиперкоагуляции (МГК+ IX, VII, III ст.) и гипокоагуляции (МГК- III ст.)

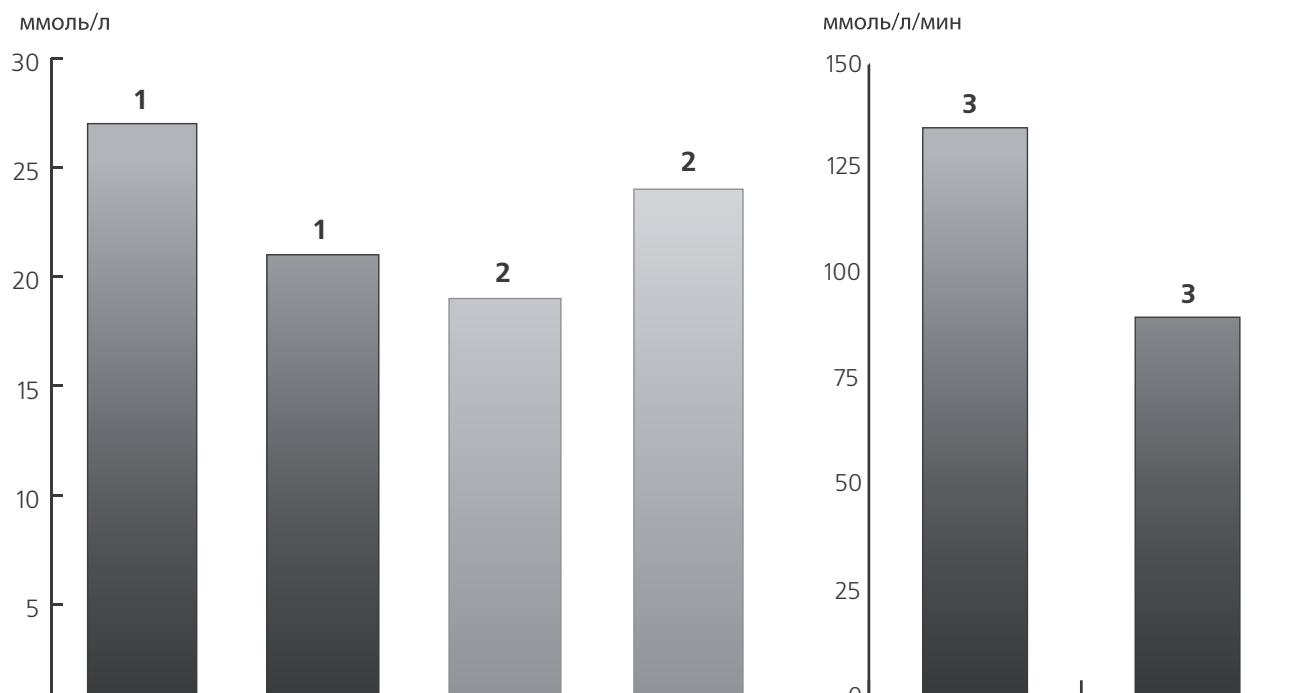


Рис. 5. Мощность антисвертывающей (1) и свертывающей (2) систем цельной крови и величина их соотношения (3) в норме и при гиперкоагуляции (МГК+ VII ст.) у больных с артериальной гипертензией II ст.

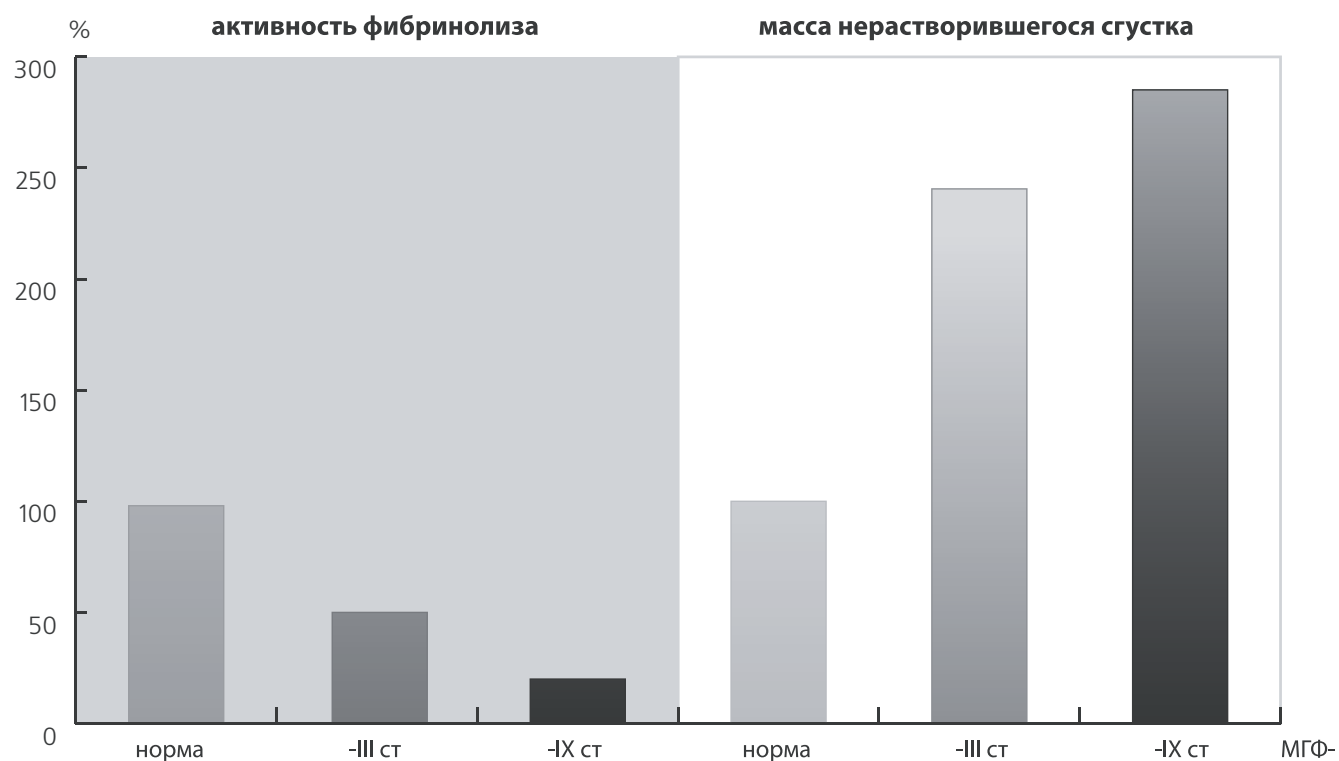


Рис. 6. Состояние фибринолитической активности (в % к должной величине для конкретной массы сгустка) и массы нерастворившегося сгустка (в % к должной величине) в фазе фибринолиза (за дискретное время исследования — 15 мин.) при депрессии фибринолиза (МГФ- III ст. и IX ст.) у больных с артериальной гипертензией II–III ст.

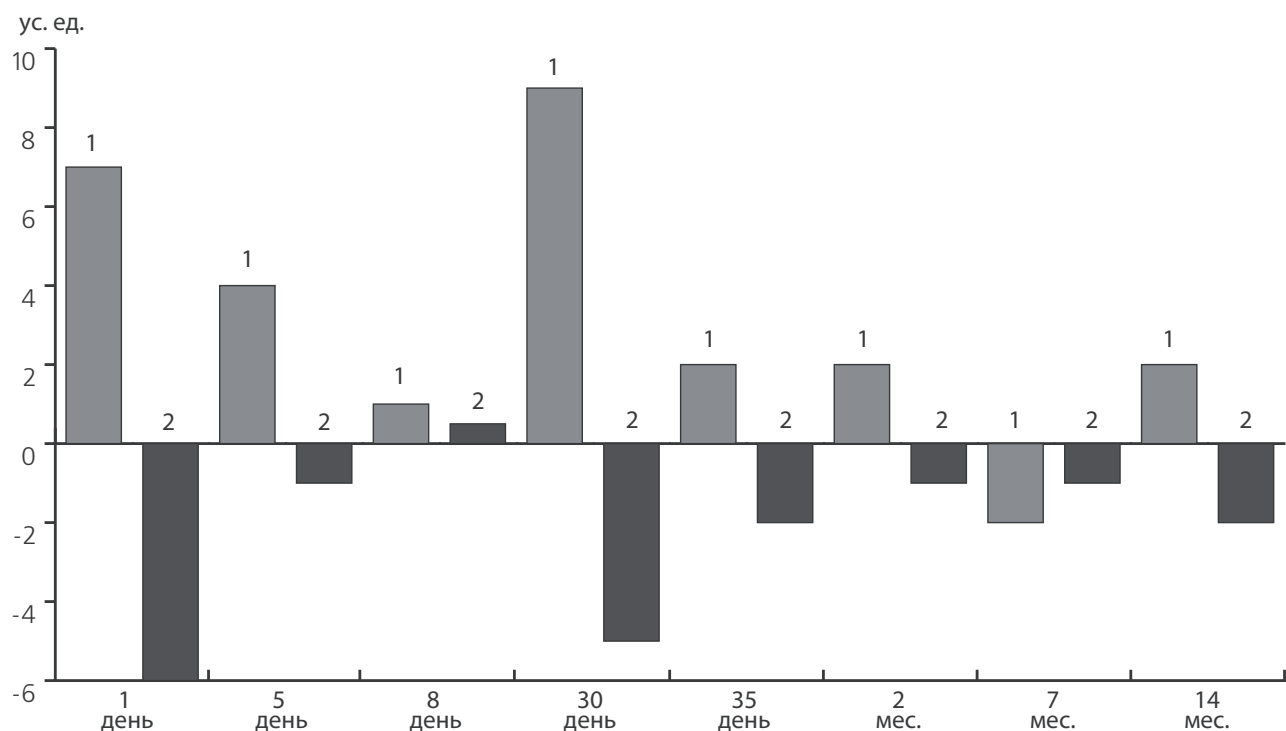


Рис. 7. Динамика МГК+ (1) и МГК- (2) при амбулаторном оптимальном лечении б-го А-ко с артериальной гипертензией III ст. и ИБС (через 1 месяц после развития ишемического инсульта).

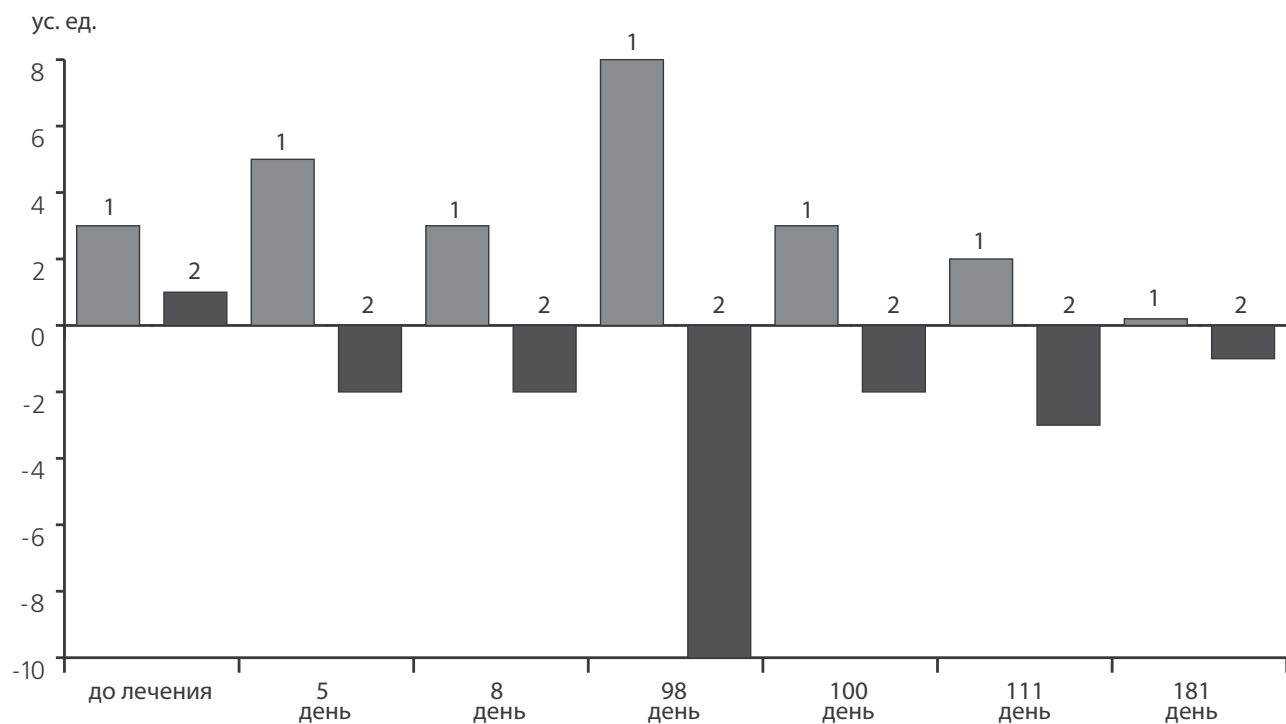


Рис. 8. Динамика МГК+ (1) и МГК- (2) при амбулаторном оптимальном лечении больного В-го с артериальной гипертензией II ст.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амбросова Т. Н. Артериальная гипертензия, ассоциированная с атеросклерозом: терапевтическая коррекция тромбеморрагических осложнений // Doctor. — 2005. — №12. — С. 40-42.
2. Амосова Е. Н. Аспирин и статины- ядро профилактической стратегии сердечно-сосудистых заболеваний // Здоров'я України. — 2006. — № 10 (43). — С. 14-15.
3. Бугаенко В. В. Современные принципы антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца. Часть 2. Переносимость и возможные побочные эффекты // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 5. — С. 101-110.
4. Коваль Е. А. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: новое место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента // Здоров'я України. — 2006. — № 3 (136). — С. 24-25.
5. Коваль С. А. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии // Ліки України. — 2006. — № 102. — С. 36-40.
6. Корнацкий В. М. Динаміка кардіологічної патології в структурі загальної захворюваності і смертності населення України та інших країн Європи // Doctor. — 2006. — № 6. (30). — С. 63-65.
7. Лишневская В. О. Антитромбоцитарная терапия: точка, ставшая ногой // Здоров'я України. — 2007. — №12/1. — С. 61-62.
8. МОЗ повідомляє: Міністерство охорони здоров'я розробляє національну програму: «Попередження смертності та інвалідності населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань» // Нова медицина. — 2005. — № 3. — С. 4.
9. Нетяженко В. З., Мольчевська Т. Й., Дідківська Л. А. та інші. Місце антитромботичної терапії в первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних подій // Мистецтво лікування. — 2004 — № 5 (011). — С. 29-35.
10. Нетяженко В. З. Профилактика тромботических осложнений у пациентов с артериальной гипертензией // Здоров'я України. — 2008. — № 12. — С. 43.
11. Смірнова І. П., Горбась І. М. Ішемічна хвороба серця та фактори ризику // Нова медицина. — 2002. — № 3. — С. 22-25.
12. Толстопятов С. М. Гемостатичний баланс цільної крові у хворих на артеріальну гіпертензію // Journal of the Ukrainian Medical Association of North America. — 1994 — Vol. XLV. — N 3. — P. 155-160.
13. Толстопятов С. М. Пилотная стратегия оптимизации индивидуального лечения артериальной гипертензии и алгоритм профилактики сосудистых осложнений // Врачебное дело. — 2006. — № 8. — С. 21-34.
14. Толстопятов С. М. Модуль гиперкоагуляции – биомаркер для оценки гемостатического фактора риска тромбообразования, определения индивидуальной дозы антиагреганта с способа его применения при артериальной гипертензии // Врачебное дело. — 2007. — № 8. — С. 47-60.
15. Толстопятов С. М. Оптимизация индивидуального лечения артериальной гипертензии: миф или реальность? // В сб. «I национальный конгресс «Человек и лекарство- Украина». — Киев. — 2008. — С. 60.
16. Яворская В. А., Кузнецова С. М. Вторичная профилактика инсульта: что мы о ней знаем, и что от нее ожидаем // Здоров'я України. — 2008. — № 9. — С. 30-31.
17. Abumiya T., Houkin K., Morita S. Prospective study of platelet aggregation in antiplatelet therapy// 2009 International Stroke Conference (P 414). — Stroke. — 2009. — Vol. 40. — poster presentation. — P 414.
18. Adams R. J., Albers G., Alberts M. J. et al. Update to the AHA/ASA recommendation for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 1647-1652.
19. Angiolillo D. J., Bernardo E., Ramirez C. et al. Platelet response to dual antiplatelet treatment in type II diabetes (N 695)// The European Society of Cardiology Congress (2004). —Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 119.
20. von Beckerath N., Taubert O., Garchakova O. et al.// Correlation between peak plasma levels of unchanged clopidogrel as well as its active metabolite and platelet inhibition following administration of a 600 mg. loading dose (N 2276) // The European Society of Cardiology Congress (2004). — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 463.
21. Bhatt D. L. and Topol E. J. Научные и клинические достижения антитромбоцитарной терапии // Практична ангіологія — 2006. — № 1 (02). — С. 2-11.
22. Bos M. J., Schipper C. M. A., Kondstual P. J. et al. High serum C-reactive protein levels is not an independent predictor for stroke // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 1591-1598.
23. Catena C., Novello M., Lapenna R. et al. New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein (a) // Journal of Hypertension. — 2005. — Vol. 23 (9). — P. 1617-1631.
24. Chan M. Y., Anreoti F., Becker R. C. Hypercoagulable states in cardiovascular disease // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 2286-2297.
25. Christersson C., Olgen J., Bylock A. et al. Sustained reduction coagulation activity by long-term ximelagatran treatment at for a myocardial infarction (P 3090)// The European Society of Cardiology Congress (2004). — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 529.
26. Coull B. M., Williams L. S., Goldstein L. B. et al. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke // Neurology. — 2002. — Vol. 59. — P. 13-22.
27. Cummings S.R., Browner W.S., et al. Designing clinical research // —2006. — 3 rd. ed. Lippincott Williams. — P 85.
28. Giannuzzi P., Saner H., Bjornstad H., et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation (position paper of the working group on cardiac rehabilitation and exercise physiology of the European Society of Cardiology).// Europ. Heart Journal. — 2009. — Vol. 24. — N 13. — P. 1273-1278.
29. Goff D. C., Brass L., Braun L. T. et al. Essential features of surveillance system to support the prevention and management of heart disease and stroke // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 127-155.
30. Goldstein L. B., Adams R., Alberta M. J. et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association, Stroke council ...// Stroke. — 2006. — Vol. 37. —P. 1583-1633.
31. Gorelik P. B. Primary prevention stroke (impact of healthy lifestyle) // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 904-906.
32. Graham I., don Atar., Johnston K.B. et al. European burdelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : executive summary // Europ. Heart Journal. — 2007. — Vol. 28. — P. 2375-2414.
33. Greving J. P., Buskens E., Koffijberg H., Algra H. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and verging cardiovascular risk // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2875-2883.
34. Hachinski V. Stroke: a preventable and treatable catastrophe // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 2409-2420.
35. Hakim A. M. Vascular disease. The tsunami of health care. // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 3296-3301.
36. Hankey G. J., Preventable stroke and stroke prevention // Journal of thrombosis and haemostasis. — 2005. — N 3. — P. 1638-1645.
37. Hankey G. J. Антитромботическая терапия в качестве вторичной профилактики инсульта и других сосудистых событий: обзор клинических исследований и руководств // Здоров'я України. — 2008. — № 7. — С. 13-15.
38. Hlatky M. A., Greenland Ph., Arnett D. K., et al. Criteria for evaluation of novel marker of cardiovascular risk (scientific statement from the American Heart Association) // Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 2408-2416.
39. Hoffmann S., Klamroth R., Pollich C. et al. Antiplatelet therapy of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention: are aspirin and clopidogrel sufficient? (N 566) // The European Society of Cardiology Congress (2004). — Eur. Heart Journal. — 2004 — Vol. 25. — P. 88.
40. Johnston S. C. Transient ischemic attack// The New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 347. — P. 1687-1692.



41. Jones D. L., Adams R., Cornethon M. et al. Heart disease and stroke statistics 2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke statistics subcommittee// Circulation. — 2009. — Vol. 119. — P. 480-486.
42. Kiss R. G., Stef G. Y., Kerecsen G. et al. Contention of aspirin therapy despite aspirin resistance is associated with higher mortality. A two- year follow-up, five- centre experience in 921 cardiovascular patients (N 1400) // The European Society of Cardiovascular Congress (2004). — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 237.
43. Kotsopoulou M., Tousoulis D., Antoniadis C. et al. Atorvastatin affects thrombosis/ fibrinolysis system during the acute phase of unstable angina (P 1731) // European Society of Cardiology Congress (2004) — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 297
44. Krumholz H. M., Andersen J. L., Bachelder B. L. et al. ACC/ AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non ST-elevation myocardial infarction : A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on performance measures// Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 2596-2648.
45. Maree A., Curtin R., Dooley M. et al. "Aspirin resistance" in patients with cardiovascular disease (N 696) // The European Society of Cardiology Congress (2004) — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 119.
46. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension (The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Europ. Heart Journal. — 2007. — Vol. 28 (12). — P. 1462-1536.
47. Morris J.G., Duffis E.J., Fisher M. Cardiac workup of ischemic stroke. Can we improve our diagnostic yield? // Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2893-2898.
48. Olah L., Misz M., Kappelmayer J. et al. Natural coagulation inhibitor proteins in young patients with cerebral ischemia // Cerebrovascular Diseases. — 2001. — Vol. 12. — P. 291-297
49. Ovbiagele B., Saver J.L., Suzuki S. et al. In-hospital initiation of secondary stroke prevention therapies yields high rates of adherence at follow-up // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 2879-2883.
50. Pearson T.A., Bazzarre T.L., Daniels S.R. et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level (A statement for public health practitioners, healthcard ...) // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 645-651.
51. Patrano C., Bachmann F., Baigen C. et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents (the task force on the use of antiplatelet agents with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology). // European Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — N 2. — P. 166-181.
52. Rao G.H.P. Need for a point-of-care assay for monitoring antiplatelet and fnthrombotic therapies// Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. 2271-2272.
53. Redberg R.F., Benjamin E.J., Bittner V. at al. ACCF/AHA performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of cardiology foundation, American Heart Association task on performance measures.// Circulation. — 2009. — Vol. 120. — P. 1296-1336.
54. Ridker P.M., Brown N.J., Vaughan D.E. et al. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events.// Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. IV —6 —IV-19.
55. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2008 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and stroke statistics .// Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. e 25-146.
56. Samara W.M., Bliden K.P., Tantry U.S. et al. Thrombotic risk: the distinction between clopidogrel responsiveness and post-treatment platelet reactivity (P 570).// The European Society of Cardiology Congress (2004). — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 89.
57. Schafer A.I., Levine M.N., Kankle B.A., Kearon G. Thrombotic disorders : diagnosis and treatment.// Hematology. — 2003. — Vol. 2. — P. 520-539.
58. Seljeflot I., Tonstad S., Hjermann I., Arnesen H. Improved fibrinolysis after 1-year treatment with AMGCOA reductase inhibitors in patients with coronary heart disease.// Thrombosis Research. — 2002. — Vol. 105. — N 4. — P. 285-290.
59. Serebruany U.L., Stainhubl S.R., Berger P.B. et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals (N 2775) // The European Society of Cardiology Congress (2004). — Europ. Heart Journal. — 2004. — Vol. 25. — P. 119.
60. Smith A., Patterson C., Yarnell J. et al. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? (The Caerphilly study).// Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 3080-3087.
61. Superko H.R., King S. Is lowering low-density lipoprotein on effective strategy to reduce cardiac risk? // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 560-568.
62. Suri M.F.K., Eamagishi K., Altksic N. et al. Novel htmostatic factor level and risk of ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study (P 131) // 2009 Internat. Stroke Confer. — Stroke. — 2009. — Vol. 40. — P. e 181.
63. Tardif Jean Claude, Heinonen T., Orloff D., Libby P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease.// Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 2936-2942.
64. Wada H., Kobayashi T., Abe Y. et al. Elevated of levels of a soluble fibrin or D-dimer incidence high risk of thrombosis.// Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2006. — Vol. 4. — Issue 6. — P. 1256-1258.
65. Wang T.Y., Xiao L., Alexander K.P. et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction pftients with in-hospital bleeding.// Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 2139-2145.
66. Whiteley W., Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke.// Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 2902-2909.
67. World Health Organization. Inherited thrombophilia: report of a joint WHO/International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTA) meeting. // Geneva, Switzerland: World Health Organization. — 1995.
68. Yano Y., Ohmori T., Hoshide S. et al. Determinants of thrombin generation fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual aggregability in Virchow's trial.// European Heart Journal. — 2008. — Vol. 29 (14). — P. 1729-1738.

Дайджест випускається в рамках інформаційної програми «Зростає Малюк!».

**Реєстрація Міністерства Юстиції України
від 19.11.07, реєстраційний №13328-2212P**

Видається за підтримки МОЗ України, JSI, USAID.

Видавець: Маркетинг-група OS-Direct.

04080, м. Київ-80, а/я 5, тел. +38(044)4929202, e-mail: zm@osdirect.com.ua

Тираж: 1500 примірників. Розповсюджується безкоштовно за попередньою підпискою.



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ І ДИТИНИ



MOTHER & INFANT HEALTH

OSDirect®
OPEN • STRONG • DIRECT



№ UA225884
ISO 15189 № 213609

Ліцензія АВ №447607 от 12.02.2009 р.
Свідоцтво про атестацію №ПТ-0275/06 від 28.07.2006 р.

Якісна діагностика - запорука ефективного лікування!

Комплексне рішення медичної лабораторної діагностики

Ми надаємо лікарям всебічну інформаційну та консультативну підтримку, допомогу у виборі лабораторних алгоритмів, інтерпретації та застосуванні отриманих результатів.

Найвища гарантована якість досліджень

Єдина лабораторія в Україні, яка сертифікована згідно міжнародним стандартам для медичних лабораторій ISO 15189:2003, постійно бере участь у міжнародних програмах контролю якості, що є беззаперечним підтвердженням якості досліджень.

Налагоджена доставка та оптимальні строки

Завдяки впровадженню автоматизованої системи управління виробництвом, медичній лабораторії «ДІЛА» вдалося суттєво зменшити строки, необхідні для надання клієнтові результатів досліджень.

Комфортні умови взяття матеріалу у найбільшій в Україні мережі кабінетів для здачі аналізів

МЛ «ДІЛА» - це більше двадцяти кабінетів для здачі аналізів у Києві та близько тридцяти - у містах України. Результати досліджень клієнт отримує зручним для нього шляхом - електронною поштою, факсом, поштою або особисто в кабінеті для здачі аналізів.

Об'єктивна вартість досліджень

Дотримуючись високих стандартів якості, ми уникаємо економії на матеріалах, обладнанні, реактивах та фахівцях, виключаючи тим самим можливість лабораторної помилки - однієї з основних причин збільшення вартості лікування.

Лідерство на ринку лабораторної діагностики України

Ми завжди перші, хто впроваджує в Україні найновіші надбання світової лабораторної діагностики.

Ми гарантуємо індивідуальний підхід до потреб кожного фахівця

Ми готові працювати так, як забажаєте Ви!

- Пренатальна діагностика
- Діагностика порушень репродуктивної сфери
- Комплексна діагностика інфекційних захворювань, в тому числі:
 - Інфекції, що передаються статевим шляхом
 - TORCH-інфекції
- Імунологічні дослідження
- Бактеріологічні та вірусологічні дослідження
- Цитологічні дослідження
- Онкологічні дослідження
- Діагностика цукрового діабету
- Тиреоїдна панель
- Панель аутоімунології
- Біохімічні дослідження
- Загальноклінічні дослідження



Україна, м. Київ, 01103, вул. проф. Підвисоцького, 6а
Консультативна служба для лікарів: (044) 331 21 31
Інформаційна служба: (044) 531 94 91, 531 94 89
www.dila.com.ua

