

Рекомендації Європейського товариства з гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства з лікування артеріальної гіпертензії (2003)*

Комітет з підготовки рекомендацій

Передмова і завдання

Метою підготовки цього документа Комітетом, створеним Європейським товариством з гіпертензії та Європейським кардіологічним товариством, було забезпечити всіх, хто займається лікуванням артеріальної гіпертензії, найкращою і найбільш збалансованою інформацією. Комітет усвідомлює, що легше підготувати рекомендації з лікування певного медичного стану загалом, ніж займатися окремими пацієнтами з цими станами, які вимагають медичних порад та втручання. Розуміючи це, Комітет спробував уникнути жорстких правил, які б обмежували перспективи ведення окремих пацієнтів, різних за особистими, медичними та соціальними характеристиками.

Підготовкою цього документа Європейське товариство з гіпертензії та Європейське кардіологічне товариство відповіли на пропозицію, викладену в рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я і Міжнародного товариства з гіпертензії (ВООЗ/МТГ) 1999 року, щодо розробки настанов, у яких специфічно розглядаються особливості ведення хворих з гіпертензією в певних регіонах. Цей документ створено на основі існуючих доказів щодо всіх ключових розділів, передусім як навчаль-

ну настанову. Хоча найбільш переконливими є результати великих рандомізованих досліджень і мета-аналізів, члени комітету взяли до уваги те, що наукові дані отримуються з багатьох джерел, і тому за необхідності використовували всі можливі джерела. Комітет уникнув у рекомендаціях жорсткої класифікації сили доказів, але у кожному випадку були наведені відповідні посилання.

Визначення і класифікація гіпертензії

Систолічний, діастолічний і пульсовий тиск як предиктори ускладнень гіпертензії

Історично склалося так, що більшу увагу приділяли рівню діастолічного, а не систолічного артеріального тиску (АТ) як предиктору церебросудинних подій та ішемічної хвороби серця (ІХС). Про це свідчив дизайн великих рандомізованих контрольованих досліджень з лікування гіпертензії, проведених до 1990-их років, у яких критерієм включення був певний рівень діастолічного АТ. Осіб з ізольованою систолічною гіпертензією за визначенням виключали з цих досліджень. Незважаючи на те, що рівень і систолічного, і діастолічного АТ лінійно і незалежно пов'язані з ризиком розвитку інсульту і коронарних подій.

У країнах Європи рівень систолічного АТ тісніше пов'язаний з відносним ризиком розвитку інсульту, ніж коронарних подій. Втім, «причинний» ризик, а саме надлишкова кількість смертельних випадків внаслідок підвищеного АТ, більший для коронарних подій, ніж для інсульту, що є свідченням високої частоти виникнення серцевих захворювань у більшості регіонів Європи. Втім, відносна частота інсульту зростає у нашій старіючій популяції, про що свідчать останні рандомізовані контрольовані дослідження.

На цей, здається, простий прямий зв'язок між підвищенням систолічного і діастолічного АТ та рівнем серцево-судинного ризику, певною мірою впливає той факт, що рівень систолічного АТ підвищується з віком, тоді як діастолічний АТ досягає піку у чоловіків віком близько 60 років і у жінок 70

Резюме 1
Мета рекомендацій

- Ці рекомендації підготовлені Комітетом експертів, призначеним Європейським товариством з гіпертензії та Європейським кардіологічним товариством, і затверджені Міжнародним товариством з гіпертензії.
- Вони створені на основі найбільш переконливих доказів щодо всіх аспектів, які заслуговують обговорення, і з огляду на те, що мета рекомендацій повинна бути навчальною, а не пропонувати рецепти для всіх випадків.
- Хоча великі рандомізовані клінічні дослідження та їх мета-аналізи забезпечують найбільш переконливі докази щодо різних аспектів лікування, наукові докази надходять з різних джерел, і за необхідності, використовувалися всі джерела.

Таблиця 1

Визначення та класифікація рівнів артеріального тиску

Категорії АТ	Систолічний АТ (мм рт. ст.)	Діастолічний АТ (мм рт. ст.)
Оптимальний	< 120	< 80
Нормальний	120–129	80–84
Високий нормальний	130–139	85–89
Гіпертензія 1-го ступеня (м'яка)	140–159	90–99
Гіпертензія 2-го ступеня (помірна)	160–179	100–109
Гіпертензія 3-го ступеня (тяжка)	≥ 180	≥ 110
Ізольована систолічна АТ	≥ 140	< 90

Примітка. Коли рівні систолічного і діастолічного АТ належать до різних категорій, слід орієнтуватися на вищу категорію. Ізольовану систолічну гіпертензію можна також поділяти на ступені (1, 2, 3-й) залежно від рівнів систолічного АТ у зазначених діапазонах, якщо рівень діастолічного АТ менше 90 мм рт. ст.

років, а потім поступово знижується. Цей феномен є наслідком патологічних процесів, які лежать в основі гіпертензії і серцево-судинних захворювань.

Принаймні в популяціях літніх осіб ці спостереження допомагають пояснити, чому високий пульсовий АТ є кращим предиктором несприятливих серцево-судинних виходів, ніж окремо систолічний чи діастолічний АТ, а також ідентифікувати пацієнтів із систолічною гіпертензією з особливо високим ступенем ризику. У ряді досліджень повідомляли, що при певному рівні систолічного АТ рівень діастолічного АТ був обернено пов'язаний із ризиком серцево-судинних подій. Утім, у найбільшому мета-аналізі спостережень, який включав близько 1 мільйона пацієнтів з 61 дослідження (70 % з них проведено в Європі) рівні систолічного і діастолічного АТ були незалежними предикторами ризику розвитку інсультів та ІХС [Prospective Studies Collaboration, 2002], причому більшою мірою, ніж пульсовий АТ. Навіть у цьому мета-аналізі вклад пульсового АТ у ризик виникнення серцево-судинних захворювань зростав після досягнення 55 років.

З огляду на результати рандомізованих контрольованих досліджень щодо лікування ізольованої систолічної і діастолічної гіпертензії, необхідно використовувати рівні систолічного і діастолічного АТ як порогові орієнтири в лікуванні гіпертензії. При класифікації та оцінці загального ризику (таб. 1 і 2), хоча і можна дискутувати щодо доцільності врахування лише систолічного АТ, простим і прагматичним підходом є використання рівнів і систолічного, і діастолічного АТ.

Класифікація гіпертензії

З огляду на безперервний зв'язок між рівнем АТ і серцево-судинним ризиком, будь-яке кількісне визначення і класифікація гіпертензії є умовними. «Гіпертензію слід визначати за рівнем артеріального тиску, вище якого обстеження і лікування дають більше користі, ніж шкоди» – визначення, запропоноване J. Rose (1971) – також вказує на те, що будь-який кількісний показник повинен бути достатньо гнучким, ґрунтуватися на об'єктивних свідченнях ризику з урахуванням наявності ефективних та добре переносимих препаратів.

Тому цього краще класифікувати рівні АТ, не використовуючи термін «гіпертензія». Втім, такий підхід може вносити непевність, відвертати увагу дослідників від механізмів підвищення АТ і зменшувати прагнення до ретельного контролю рівня АТ. Тому в таб. 1 зберігається класифікація ВООЗ/МТГ 1999 року, із вказівкою, що реальний поріг гіпертензії повинен розглядатися як гнучкий, залежно від індивідуального профілю серцево-судинного ризику. Відповідно, визначення високого нормального тиску включає величини, які можна класифікувати як «гіпертензію» в осіб з високим ступенем ризику або вважати нормою у пацієнтів з нижчим рівнем ризику. Через наведені міркування вирішено відмовитися від терміна «погранична гіпертензія».

Загальний серцево-судинний ризик

Історично склалося, що пороги терапевтичних втручань для корекції серцево-судинних факторів ризику, таких як рівень АТ, холестерину і цукру крові, базувалися на досить випадкових межових рівнях індивідуальних факторів ризику. Оскільки фактори ризику поєднуються в окремих осіб і наявний ступеневий зв'язок між кожним фактором ризику і загальним серцево-судинним ризиком, сучасний підхід до лікування полягає у визначенні порогового рівня, принаймні для холестерину і АТ, базуючись на оцінці коронарного чи серцево-судинного (ІХС+інсульт) ризику протягом певного (5-чи 10-річного) періоду.

Більшість систем оцінки ризику ґрунтуються на даних Фремінгемського дослідження. Ця база даних достатньо наближена до деяких популяцій у країнах Європи. Основний недолік втручань на основі короткочасної оцінки абсолютного ризику полягає в тому, що для осіб молодого віку (особливо жінок) малоімовірно досягнення визначених цільових показників, незважаючи на високий рівень ризику, порівняно з їх однолітками. Натомість, чоловіки літнього віку (наприклад, понад 70 років) часто досягатимуть порогів лікування, незважаючи на дуже незначно підвищений ризик, порівняно з їх

Таблиця 2

Стратифікація ризику для кількісної оцінки прогнозу

Інші фактори ризику та особливості анамнезу	АТ (мм рт. ст.)				
	Нормальний (САТ 120–129 або ДАТ 80–84)	Високий нормальний (САТ 130–139 або ДАТ 85–89)	Ступінь 1 (САТ 140–159 або ДАТ 90–99)	Ступінь 2 (САТ 160–179 або ДАТ 100–109)	Ступінь 3 (САТ ≥ 180 або ДАТ ≥ 110)
Без інших факторів ризику	Середній ризик	Середній ризик	Низький додатковий ризик	Середній додатковий ризик	Високий додатковий ризик
1–2 фактори ризику	Низький додатковий ризик	Низький додатковий ризик	Середній додатковий ризик	Середній додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик
3 або більше факторів ризику або УОМ, або цукровий діабет	Середній додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик
Асоційовані клінічні стани	Високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик

Примітка. САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ, УОМ – ураження органів-мішеней.

однолітками. Внаслідок цього більшість ресурсів сконцентровано на лікування літніх пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя, тоді як пацієнти молодого віку з високим відносним ризиком залишаються без лікування, незважаючи на більше передбачуване скорочення тривалості життя. Простий підхід для оцінки збільшення тривалості життя у хворих молодого віку полягає у визначенні порогу для втручання на основі оцінки ризику у віці 60 років. Інший підхід може базуватися на оцінці відносного ризику у пацієнтів віком менше 60 років і рівня абсолютного ризику у пацієнтів літнього віку.

Класифікація, яка передбачає стратифікацію загального серцево-судинного ризику, пропонується в табл. 2. На відміну від рекомендацій ВООЗ/МТГ (1999), у ній вказується рівень додаткового ризику в групі осіб з нормальним або високим нормальним АТ. Терміни низький, помірний, високий і дуже високий ризик вказують на приблизний абсолютний 10-річний ризик виникнення серцево-судинного захворювання за Фремінгемськими критеріями відповідно нижче 15 %, 15–20 %, 20–30 % і вище 30 %, або приблизний абсолютний ризик фатального серцево-судинного захворювання нижче 4 %, 4–5 %, 5–8 % і вище 8 % за даними проекту SCORE (2003). Ці категорії можуть також використовуватися як індикатори відносного ризику, даючи можливість використання того чи іншого підходу без чітко окреслених або вільних рівнів абсолютного порогу, які б базувалися на недооцінці можливої користі лікування. Зберігаються поняття високого і дуже високого ризику, більшою мірою для утримання чітко визначеного місця заходів з вторинної профілактики (пацієнти з асоційованими клінічними станами), хоча це й істотно не впливає на рішення щодо ведення хворого.

У табл. 3 наведені найпоширеніші фактори ризику, ураження органів-мішеней, цукровий діабет і

асоційовані клінічні стани, які використовують для стратифікації ризику. Рекомендації ВООЗ/МТГ (1999) доповнені за кількома важливими позиціями:

1. Ожиріння визначається як «абдомінальне ожиріння», привертаючи особливу увагу до цієї важливої ознаки метаболічного синдрому.

2. Діабет наводиться як окремий критерій, що підкреслює його важливість як фактора ризику і збільшення ризику принаймні вдвічі, порівняно з особами без діабету.

3. Мікроальбумінурія відноситься до уражень органів-мішеней, а протеїнурія – як захворювання нирок (асоційовані клінічні стани).

4. Деяке підвищення концентрації креатиніну (107–133 мкмоль/л, 1,2–1,5 мг%) оцінюють, як ознаку ураження органів-мішеней, а концентрації вище 133 мкмоль/л (вище 1,5 мг%) – як асоційований клінічний стан.

5. С-реактивний протеїн включений до переліку факторів (або маркерів) ризику, з огляду на докази того, що це принаймні не менш важливий предиктор серцево-судинних подій, ніж рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), і через його асоціацію з метаболічним синдромом.

6. Генералізоване або фокальне звуження артерій сітківки виключене з переліку ознак ураження органів-мішеней, оскільки часто спостерігається в осіб віком понад 50 років, але крововиливи у сітківку, ексудати і набряк папіли зберігаються в переліку асоційованих клінічних станів.

Комітет усвідомлює, що використання таблиць категорій, а не рівнянь, які базуються на безперервних змінних, може мати обмеження і оцінка серцево-судинного ризику не є точною. Більше того, значення ураження органів-мішеней у кількісній оцінці загального ризику буде значною мірою залежати від ретельності оцінки. Цей аспект буде обговорюватися далі у розділі «Діагностична оцінка хворих».

Таблиця 3

Фактори, які впливають на прогноз

Фактори ризику серцево-судинних захворювань, які застосовуються для стратифікації ризику	Ураження органів-мішеней	Цукровий діабет	Асоційовані клінічні стани
<ul style="list-style-type: none"> Рівні систолічного і діастолічного АТ Чоловіки віком понад 55 років Жінки віком понад 65 років Куріння Дисліпідемія (рівень загального холестерину > 6,5 ммоль/л, або холестерину ЛПНЩ >4,0 ммоль/л, або холестерину ЛПВЩ у чоловіків <1,0, у жінок <1,2 ммоль/л) Цукровий діабет Передчасні серцево-судинні захворювання в анамнезі у членів сім'ї 	<ul style="list-style-type: none"> Гіпертрофія лівого шлуночка (ЕКГ: індекс Соколова-Лайона >38 мм, Корнелла >2440 мм·мс; ехокардіографія: індекс маси міокарда лівого шлуночка у чоловіків ≥ 125, у жінок ≥ 110 г/м²) Ультразвукові ознаки потовщення стінки артерії (товщина інтимі-медії $\geq 0,9$ мм) або атеросклеротичної бляшки Підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові (у чоловіків до 115–133, у жінок – до 107–124 мкмоль/л) Мікроальбумінурія (30–300 мг / 24 год; співвідношення альбумін-креатинін у чоловіків ≥ 22, у жінок ≥ 31 мг/г; відповідно $\geq 2,5$ і $\geq 3,5$ мг/ммоль/л) 	<ul style="list-style-type: none"> Рівень глюкози в плазмі крові натще > 7,0 ммоль/л Рівень глюкози в плазмі крові після прийому їжі > 11,0 ммоль/л 	<ul style="list-style-type: none"> Церебросудинне захворювання: ішемічний інсульт; церебральний крововилив; мінуща ішемічна атака Захворювання серця: інфаркт міокарда; стенокардія; коронарна реваскуляризація; застійна серцева недостатність Захворювання нирок: діабетична нефропатія; ураження нирок (креатинін сироватки у чоловіків > 133, у жінок >124 мкмоль/л), протеїнурія (>300 мг/24 год) Периферичні судинні захворювання Розгорнута ретинопатія: геморагії або ексудати, набряк папіли

Примітка. ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЕКГ – електрокардіограма.

Діагностична оцінка хворих

Діагностичні заходи спрямовані на: 1) встановлення рівнів АТ; 2) виявлення вторинних причин гіпертензії; 3) оцінку загального серцево-судинного ризику шляхом пошуку інших факторів ризику, уражень органів-мішеней і супутніх захворювань або клінічних станів.

До діагностичних процедур належать:

- 1) повторне вимірювання АТ;
- 2) анамнез;
- 3) фізикальне дослідження;

4) лабораторні та інструментальні дослідження, частина з яких повинна бути елементом рутинного обстеження у всіх осіб з високим АТ, частина може широко застосовуватися (принаймні у країнах Європи з високорозвинутою системою охорони здоров'я), а частина показана лише при певних особливостях клінічного перебігу.

Вимірювання артеріального тиску

Рівень АТ характеризується значними коливаннями в різні дні і протягом дня. Тому діагноз гіпертензії повинен базуватися на кількох вимі-

рюваннях АТ, здійснених при різних оглядах хворого. Якщо рівень АТ незначно підвищений, повторні виміри слід здійснити протягом кількох місяців, оскільки нерідко спостерігається повернення до нормальних рівнів. При більш значному підвищенні АТ, при наявності зумовленого гіпертензією ураження органів-мішеней або профілю високого чи дуже високого ризику слід повторити виміри протягом коротших періодів, таких як тижні або дні. Вимірювання АТ може виконувати лікар або медична сестра в кабінеті (офісі) чи клініці (офісний чи клінічний АТ), сам пацієнт удома або автоматичний прилад протягом 24-годинного періоду. Далі подається короткий виклад рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії щодо вимірювання АТ (Е. O'Brien, 2003).

Офісне або клінічне вимірювання артеріального тиску

Рівень АТ можна виміряти ртутним сфигмоманометром, компоненти якого зберігаються у відповідних умовах. Можна також використовувати інші неінвазивні пристрої (анероїдні або аускультативні

Резюме 2

Процедури вимірювання АТ

При вимірюванні АТ слід звертати увагу на таке:

- Пацієнт повинен сидіти протягом кількох хвилин у спокійних умовах до початку вимірювання АТ.
- Здійснити принаймні два вимірювання з проміжком 1/2 хв і додаткові вимірювання при істотних відмінностях між першими двома вимірюваннями.
- Використовувати стандартну манжету (довжина 12–13 см і ширина 35 см), але у випадках великої або малої товщини руки потрібно використовувати відповідні манжети. Використовувати малі манжети у дітей.
- Незалежно від положення пацієнта, манжета повинна бути на рівні серця.
- Ідентифікувати рівні систолічного і діастолічного АТ за тонами I і V (зникнення) Короткова.
- При першому візиті вимірювати АТ на обох руках для виявлення можливих відмінностей, зумовлених периферичним судинним захворюванням. У цій ситуації орієнтуватися на більшу величину як референтну при використанні аускультативного методу.
- Вимірювати АТ через 1 і 5 хвилин після переходу у положення стоячи у пацієнтів літнього віку, хворих з діабетом та при інших станах, під час яких часто зустрічається або є підозра на ортостатичну гіпотензію.
- Вимірювати частоту скорочень серця шляхом пальпації пульсу (30 с) після другого вимірювання АТ у положенні сидячи.

чи осцилометричні напівавтоматичні прилади), які, на жаль, набувають дедалі більшого значення через поширення заборони використання ртуті у країнах Європи. Втім, ці пристрої повинні пройти перевірку відповідно до стандартизованих протоколів, а їх точність повинна періодично перевірятися: порівнюватися з величинами, отриманими ртутним сфігмоманометром.

Амбулаторне вимірювання артеріального тиску

Існують різні пристрої (частіше осцилометричні), які забезпечують можливість автоматичного моніторингу АТ у той час, коли пацієнт веде майже звичний спосіб життя. Такі системи дають інформацію щодо профілю АТ протягом 24 годин, а також середніх рівнів АТ протягом 24 годин чи певних обмежених періодів: дня, ночі та ранку. Ця інформація не повинна розглядатися як заміна інформації, отриманої при вимірюванні АТ звичайним методом. Втім, вона має додаткове клінічне значення, оскільки в ряді досліджень рівень офісного АТ був слабо пов'язаний з АТ протягом 24 годин. Встановлено також, що рівень амбулаторного АТ: 1) тісніше пов'язаний з ураженням органів-мішеней, ніж офісний АТ; 2) дозволяє краще передбачати серцево-судинний ризик, ніж офісні величини; 3) дозволяє точніше виміряти ступінь зниження АТ на фоні лікування, що зумовлено відсутністю ефекту «білого комірця» або плацебо, з кращою відтворюваністю в часі. Хоча деякі з цих переваг можна забезпечити шляхом збільшення кількості офісних вимірів АТ, 24-годинне моніторування АТ до і під час лікування можна в деяких ситуаціях рекомендувати в момент діагностичного пошуку та інколи на фоні терапії.

Клінічні рішення можуть базуватися на середніх рівнях АТ протягом 24 годин, дня і ночі, але переважно на середніх добових рівнях. Інша інфор-

мація, яку забезпечує амбулаторне вимірювання АТ (стандартні відхилення АТ, співвідношення Т/Р, індекс зглаженості), має клінічну перспективу, але поки що залишається у фазі досліджень.

Самостійне вимірювання артеріального тиску вдома

Самостійне вимірювання АТ вдома не може забезпечити таку ж повну інформацію про зміни АТ протягом 24 годин, як амбулаторне моніторування АТ. Втім, воно дозволяє отримати виміри АТ у різні дні, в умовах, максимально наближених до умов повсякденного життя. Показники, отримані як середні виміри за кілька днів, мали деякі переваги, подібні до амбулаторного моніторингу АТ, зокрема, були позбавлені ефекту «білого комірця», були краще відтворювані і дозволяли краще передбачити наявність та прогресування уражень органів, ніж офісні величини. З огляду на це, вимірювання АТ удома протягом відповідних періодів (наприклад кількох тижнів) до і під час лікування також можна рекомендувати, оскільки ця дешева процедура може покращити прихильність хворого до лікування.

Надаючи рекомендації щодо самостійного вимірювання АТ удома, слід звертати увагу на таке:

- радити користуватися лише перевіреними пристроями; жоден з доступних зараз пристроїв для вимірювання АТ на передпліччі не пройшов задовільну перевірку; якщо будь-який з цих пристроїв буде перевірений, потрібно радити пацієнтові тримати руку під час вимірювання на рівні серця;

- рекомендувати напівавтоматичні, а не ртутні сфігмоманометричні пристрої, що позбавляє необхідності інструктування пацієнта та виключає ймовірність похибки, зумовленої проблемами слуху у осіб літнього віку;

- радити здійснювати вимірювання у положенні сидячи після кількох хвилин відпочинку та

Резюме 3

Вимірювання артеріального тиску

- Виміри АТ, отримані в офісі лікаря чи в клініці, повинні звичайно розглядатися як референтні.
- 24-годинне моніторування АТ може мати додаткове діагностичне значення, якщо:
 - під час одного або при різних візитах спостерігають значні коливання офісного АТ;
 - високий рівень АТ вимірюють в осіб з низьким, за іншими показниками, рівнем глобального серцево-судинного ризику;
 - існує значна невідповідність між рівнями АТ, вимірними в офісі і вдома;
 - є підозра на резистентність до медикаментозного лікування;
 - виконуються наукові дослідження.
- Самостійне вимірювання АТ удома повинно заохочуватися для того, щоб:
 - отримати додаткову інформацію для прийняття рішень;
 - покращити прихильність пацієнта до режиму лікування.
- Самостійне вимірювання АТ удома не повинно рекомендуватися у випадках, коли:
 - воно спричиняє тривогу в пацієнта;
 - призводить до самостійної модифікації режиму лікування.
- Нормальні величини відрізняються при офісному, амбулаторному чи домашньому вимірюванні АТ (див. табл. 4).

інформувати про те, що отримані при різних вимірюваннях величини можуть відрізнятися через спонтанну варіабельність АТ;

* уникати прохань щодо надмірної кількості вимірювань і впевнитися в тому, що деякі вимірювання здійснюватимуться до прийому препаратів, що дозволить отримати інформацію про тривалість досягнутого ефекту лікування;

* щодо амбулаторного АТ, слід зауважити, що нормальні величини нижчі для домашніх вимірів, порівняно з офісними. Для домашніх вимірів орієнтуватися на величини 135/85 мм рт. ст. як такі, що відповідають вимірним в офісі чи клініці 140/90 мм рт. ст. (табл. 4);

Таблиця 4

Порогові рівні АТ для визначення гіпертензії при різних типах вимірювання АТ

Типи вимірювання АТ	Систолічний АТ, мм рт. ст	Діастолічний АТ, мм рт. ст
Офісне або клінічне	140	90
24-годинне амбулаторне	125	80
Вдома (самостійне)	135	85

* дати пацієнтові чіткі інструкції щодо необхідності забезпечити лікаря відповідно документованими вимірними величинами і уникати самостійних змін режимів лікування.

Нещодавно з метою зменшення тривалості титрування препаратів та покращання контролю АТ запропонували телефонну передачу результатів самостійного вимірювання АТ.

Вимірювання систолічного артеріального тиску під час фізичного навантаження або на фоні дії лабораторних стресорних факторів

Вимірювання систолічного АТ під час велоергометричного навантаження (до цього часу не здійснювали систематичних досліджень з викори-

станням тредмілу) було запропоноване як чутливий індикатор ступеня підвищення АТ, серцево-судинного ризику або ймовірності виникнення гіпертензії в осіб з нормальним рівнем АТ (рівні діастолічного АТ під час навантаження можуть бути неточними і погано відтворюваними). Хоча межові рівні АТ під час навантаження, які б дозволили відрізнити осіб з нормальним рівнем і гіпертензією, чітко не встановлені, про значення цього підходу як доповнення до звичайного вимірювання АТ свідчать результати великих довготривалих спостережень. Підвищення систолічного АТ більше 200 мм рт. ст. під час перших 6 хвилин велоергометричного навантаження дозволяє передбачити збільшення вдвічі ймовірності смерті від серцево-судинних причин у чоловіків середнього віку. Втім, чи має значення надмірне підвищення АТ під час навантаження для підвищення точності діагностики, порівняно з вимірюванням АТ у спокої, залежить від змін серцевого викиду; якщо індуковане навантаженням зростання серцевого викиду порушується в пацієнтів з гіпертензією, рівень АТ під час навантаження втрачає незалежне діагностичне значення. В цілому, вимірювання систолічного АТ під час навантаження хоча й вважається потенційно корисним, не рекомендується як рутинний метод обстеження пацієнтів з гіпертензією.

Немає переконливих доказів користі вимірювання рівнів АТ на фоні дії лабораторних стресорних факторів як предикторів прогнозу.

Ізольована офісна гіпертензія чи гіпертензія «білого комірця»

У деяких пацієнтів офісний АТ стійко підвищений, тоді як величини денного або 24-годинного АТ нормальні. Цей стан широко відомий як *гіпертензія «білого комірця»*, хоча краще застосовувати більш описовий і менш механістичний термін

«ізолювана офісна (або клінічна) гіпертензія», оскільки відмінність між рівнями офісного і амбулаторного АТ не корелює зі ступенем підвищення АТ в офісі, індукованого контактом з лікарем або медсестрою, тобто істинним ефектом «білого комірця». Незалежно від використаної термінології, існують докази того, що ізолювана офісна гіпертензія досить поширена (приблизно 10 % загальної популяції) і на неї припадає вагомий частка осіб з діагностованою гіпертензією. Наявні також докази того, що в осіб з ізолюваною офісною гіпертензією рівень серцево-судинного ризику менший, ніж в осіб з підвищеними рівнями офісного і амбулаторного АТ. Втім, у деяких дослідженнях повідомлялося, що цей стан асоціюється з ураженнями органів-мішеней і метаболічними порушеннями і тому не може розглядатися як клінічно повністю доброякісний.

Як зазначено у табл. 5, лікарі повинні діагностувати ізолювану офісну гіпертензію у всіх випадках, коли офісний АТ вище 140/90 мм рт. ст. при кількох візитах, тоді як амбулаторний АТ нижче 125/80 мм рт. ст. Діагноз може також базуватися на рівнях АТ удома (середній з кількох денних вимірів нижче 135/85 мм рт. ст.). Слід здійснити пошук метаболічних факторів ризику і уражень органів-мішеней. Медикаментозне лікування повинне призначатися за наявності ознак ураження органів або високого серцево-судинного ризику. Зміни способу життя і ретельне спостереження повинні рекомендуватися всім пацієнтам з ізолюваною офісною гіпертензією, в яких лікарі вирішують не починати медикаментозну терапію.

Менш частим є феномен, обернений до «ізолюваної офісної гіпертензії», коли в осіб з нормальним офісним АТ (нежче 140/90 мм рт. ст.) підвищуються рівні амбулаторного АТ («ізолювана амбулаторна гіпертензія»). У цих осіб частіше, ніж звичайно, спостерігають ураження органів-мішеней.

Таблиця 5
Ізолювана офісна (або клінічна) гіпертензія (так звана гіпертензія «білого комірця»)

Ознаки	Критерії
Діагноз	Офісний АТ \geq 140/90 мм рт. ст. (при кількох візитах); 24-годинний АТ $<$ 125/80 мм рт. ст.
Обстеження	Можливі метаболічні фактори ризику; можливі ураження органів-мішеней
Призначення	Зміни способу життя і ретельне спостереження; медикаментозне лікування при наявності уражень органів

Сімейний анамнез і анамнез захворювання

Слід отримати детальний сімейний анамнез, з особливою увагою до гіпертензії, цукрового діабету, дисліпідемії, передчасного виникнення ІХС, інсульту або ниркового захворювання.

Обов'язкові елементи клінічного анамнезу:

1) тривалість підвищення АТ та попередні рівні;
2) симптоми, які дозволяють припустити вторинні причини гіпертензії, а також споживання препаратів чи речовин, які можуть підвищити АТ, таких як лакриця, кокаїн, амфетаміни, пероральні контрацептиви, стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, еритропоетин і циклоспорини;

3) фактори способу життя, такі як дієтичне споживання жиру (особливо тваринного), солі і алкоголь, куріння і фізична активність, збільшення маси тіла в молодому віці;

4) виникнення в минулому або наявність на час опитування симптомів ІХС, серцевої недостатності, церебросудинного або периферичного судинного захворювання, захворювання нирок, цукрового діабету, подагри, дисліпідемії, бронхоспазму або іншого вагомий захворювання, а також використання препаратів для лікування цих станів;

5) попередня антигіпертензивна терапія, її результати та побічні ефекти;

6) особисті, сімейні фактори та фактори середовища, які можуть вплинути на рівень АТ, серцево-судинного ризику, а також перебіг захворювання і результати терапії.

Фізикальне обстеження

Крім вимірювання АТ, слід здійснити фізикальне обстеження для пошуку додаткових факторів ризику (особливо абдомінального ожиріння), ознак можливої вторинної гіпертензії, а також ознак уражень органів.

Лабораторні дослідження

Лабораторні дослідження спрямовані на отримання доказів наявності додаткових факторів ризику, пошук вторинної гіпертензії, оцінку відсутності чи наявності пошкодження органів-мішеней. Мінімальний обсяг лабораторних досліджень може бути предметом обговорення. Втім, існує згода, що дослідження повинні здійснюватися від найпростіших до більш складних. Чим молодший пацієнт, чим вищий рівень АТ і чим швидше розвинулася гіпертензія, тим більш детальним повинен бути діагностичний пошук.

У досить однорідній європейській популяції, де хвороби серцево-судинної системи є первинною причиною захворюваності і смертності, до рутинних лабораторних досліджень відносять: біохіміч-

Резюме 4

Рекомендації щодо сімейного та клінічного анамнезу

1. Тривалість гіпертензії та попередній рівень підвищеного АТ.
2. Вказівки на наявність вторинної гіпертензії:
 - (а) сімейний анамнез ниркового захворювання (полікістоз нирок);
 - (б) ниркове захворювання, інфекція сечового тракту, гематурія, зловживання анальгетиками (паренхіматозне захворювання нирок);
 - (в) споживання препаратів/речовин: пероральні контрацептиви, лакриця, карбенексолон, носові краплі, кокаїн, амфетаміни, стероїди, нестероїдні протизапальні засоби, еритропоетин, циклоспорин;
 - (г) епізоди пітливості, головного болю, тривоги, серцебиття (феохромоцитома);
 - (д) епізоди м'язової слабкості та тетанії (альдостеронізм).
3. Фактори ризику:
 - (а) сімейний і особистий анамнез гіпертензії та серцево-судинного захворювання;
 - (б) сімейний і особистий анамнез гіперліпідемії;
 - (в) сімейний і особистий анамнез цукрового діабету;
 - (г) куріння;
 - (д) дієтичні звички;
 - (е) ожиріння; обсяг фізичних навантажень;
 - (є) особливості особи.
4. Симптоми пошкодження органів:
 - (а) мозок і очі: головний біль, вертіго, розлади зору, мінущі ішемічні атаки, сенсорний або моторний дефіцит;
 - (б) серце: серцебиття, біль у грудній клітці, нестача повітря, набряки кисточок;
 - (в) нирка: спрага, поліурія, ніктурія, гематурія;
 - (г) периферичні артерії: похолодіння кінцівок, мінуща кульгавість.
5. Попередня антигіпертензивна терапія:
 - (а) використані препарати, ефективність і побічні ефекти.
6. Особисті, сімейні фактори та фактори середовища.

Резюме 5

Фізикальне обстеження для виявлення вторинної гіпертензії та уражень органів

- Ознаки, які дозволяють припустити наявність вторинної гіпертензії і уражень органів:
- Ознаки синдрому Кушинга
 - Шкірні стилмати нейрофіброматозу
 - Пальпація збільшених нирок (феохромоцитома)
 - Аускультация абдомінальних шумів (рено васкулярна гіпертензія)
 - Аускультация прекардіальних або грудних шумів (коарктация аорти або захворювання аорти)
 - Зменшений або сповільнений пульс на стегновій артерії і зменшений рівень АТ на стегновій артерії (коарктация аорти або захворювання аорти)
- Ознаки пошкодження органів:
- Мозок: шуми над шийними артеріями, моторні або сенсорні дефекти.
 - Сітківка: порушення очного дна.
 - Серце: локалізація і характеристики апікального імпульсу, порушені ритми серця, шлуночків галоп, легеневі хрипи, набряки.
 - Периферичні артерії: відсутність, зменшення або асиметрія пульсу, холодні кінцівки, ішемічні пошкодження шкіри.

ний аналіз крові з оцінкою вмісту глюкози (бажано, натще), загального холестерину, холестерину ЛПВЩ, тригліцеридів, уратів, креатиніну, натрію, калію, гемоглобіну і гематокриту; загальний аналіз сечі; ЕКГ. Якщо рівень глюкози натще вище 6,1 ммоль/л (110 мг%), слід виміряти постпрандіальний рівень глюкози або провести тест толерантності до глюкози. Рівні глюкози натще вище 7,0 ммоль/л (126 мг%) або рівень після прийому їжі через 2 години 11 ммоль/л і вище (198 мг%) розглядаються як порогові для цукрового діабету. З огляду на докази доцільності вимірювання С-реактивного протеїну для первинної профілактики, рекомендують його вимірювання широко доступними високочутливими реактивами, особливо у пацієнтів з гіпертензією і метаболічним синдромом.

Пошук уражень органів-мішеней

З огляду на важливість ураження органів-мішеней для визначення загального серцево-судинного ризику в пацієнта з гіпертензією пошуку цих уражень слід приділити ретельну увагу. У нещодавно здійснених дослідженнях встановлено, що без ультразвукового обстеження на предмет виявлення гіпертрофії лівого шлуночка і потовщення стінки судини (сонної артерії) або атеросклеротичної бляшки, до 50 % осіб з гіпертензією можуть розцінюватися як особи з низьким або помірним додатковим ризиком, тоді як наявність пошкодження серця чи судин дозволяє відносити їх до категорії високого ризику. Ехокардіографія і ультрасонографія судин можуть розглядатися як рекомендовані дослідження, особливо в пацієнтів, у яких пошкоджен-

Резюме 6

Лабораторні дослідження

Рутинні тести:

- Глюкоза плазми
- Загальний холестерин у сироватці крові
- Холестерин ліпопротеїнів високої щільності
- Тригліцериди сироватки натще
- Сечова кислота сироватки
- Креатинін сироватки
- Калій сироватки
- Гемоглобін і гематокрит
- Загальний аналіз сечі
- ЕКГ

Рекомендовані тести:

- Ехокардіограма
- Ультразвукове дослідження сонних і стегнових артерій
- С-реактивний протеїн
- Мікроальбумінурія (важливий метод дослідження при цукровому діабеті)
- Кількісна протеїнурія
- Огляд очного дна (при тяжкій гіпертензії)

Розширене обстеження (здійснюється спеціалістом):

- Ускладнена гіпертензія: оцінка функцій мозку, серця і нирок
- Пошук вторинної гіпертензії: вимірювання реніну, альдостерону, кортикостероїдів, катехоламінів; артеріографія; ультразвукове дослідження нирок і наднирників; комп'ютерна томографія (КТ); магнітно-резонансна візуалізація (МРВ) мозку

ня органів-мішеней не виявляють при здійсненні рутинних досліджень, у тому числі ЕКГ. Подібним чином рекомендують пошук мікроальбумінурії, оскільки вона може бути чутливим маркером пошкодження органів не лише при діабеті, а й при гіпертензії.

Через важливість пошкодження органів не лише при оцінці серцево-судинного ризику, а й при тривалому спостереженні, а також для використання різних кінцевих точок в оцінці виходів лікування далі детальніше розглядаються методи оцінки пошкодження органів.

Серце

Ехокардіографія повинна бути частиною рутинного обстеження осіб з підвищеним рівнем АТ для виявлення ішемії, порушень провідності і аритмій. Її чутливість для виявлення гіпертрофії лівого шлуночка низька, але, незважаючи на це, наявність індексу Соколова-Лайона ($SV_1 + RV_{5-6} > 38$ мм) або модифікованого індексу Корнелла (>2440 мм·мс) є незалежними предикторами серцево-судинних подій. ЕКГ може використовуватися також для виявлення типів перевантаження шлуночків, які вказують на вищий рівень ризику. Ехокардіографія, без сумніву, є більш чутливим, порівняно з ЕКГ, методом діагностики гіпертрофії лівого шлуночка та прогнозування серцево-судинного ризику. Ехокардіографічне дослідження у пацієнтів з гіпертензією є корисним методом для більш точної оцінки загального ризику, який впливає на вибір терапії. Обстеження повинно включати вимірювання товщини міжшлуночкової перегородки і задньої стінки, кінце-

во-діастолічного діаметра лівого шлуночка та розрахунок маси міокарда лівого шлуночка. Хоча зв'язок між індексом маси міокарда лівого шлуночка і серцево-судинним ризиком лінійний, найчастіше для консервативної оцінки гіпертрофії лівого шлуночка використовують порогові показники 125 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок. Для оцінки ризику має значення поділ на концентричну і ексцентричну гіпертрофію та концентричне ремоделювання, який враховує також співвідношення товщини стінки до радіуса камери (при величинах понад $0,45$ визначають концентричні типи). Описані також ультразвукові методи для кількісної оцінки компонента фіброзу, який супроводжує гіпертрофію. Крім того, ехокардіографія дозволяє здійснювати оцінку систолічної функції лівого шлуночка, у тому числі за показником фракційного скорочення стінки, який є надійним предиктором серцево-судинних подій. Більше того, за доплерівським вимірюванням співвідношення між амплітудами Е і А трансмітрального кровотоку (а точніше разом з вимірюванням періоду раннього діастолічного розслаблення і оцінкою потоку з легеневої вени у ліве передсердя) можна оцінити діастолічну податливість лівого шлуночка. Необхідно звертати увагу на питання, чи дозволяють типи так званої діастолічної дисфункції передбачити початок задишки та розвиток порушень толерантності до навантаження без ознак систолічної дисфункції. Цей феномен часто зустрічається при гіпертензії у осіб літнього віку (так звана діастолічна серцева недостатність). Врешті-решт, при ехокардіографічному дослідженні можна знайти

ознаки дефектів скоротливості лівого шлуночка, спричинених ішемією чи раніше перенесеним інфарктом, а також систолічної дисфункції. Інші діагностичні серцеві процедури, такі як ядерний магнітний резонанс, сцинтиграфія серця, навантажувальне тестування і коронарна ангіографія виконуються за наявності особливих показань (діагноз ІХС, кардіоміопатії тощо). Корисною додатковою діагностичною процедурою нерідко може бути рентгенологічне дослідження грудної клітки, коли необхідна інформація про великі внутрішньогрудні артерії або легеневий кровообіг.

Кровоносні судини

Ультразвукове дослідження сонних артерій з вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа та виявленням атеросклеротичних бляшок дозволяє оцінити ризик виникнення інсульту та інфаркту міокарда. Цей метод є корисним доповненням до ехокардіографії в точній стратифікації ризику у пацієнтів з гіпертензією. Зв'язок між товщиною інтима-медіа (ТІМ) та ймовірністю серцево-судинних подій є безперервним, але порогове значення вище 0,9 можна використовувати для консервативної оцінки тяжкого ураження.

Збільшення уваги до рівнів систолічного і пульсового тиску як предикторів виникнення серцево-судинних подій, яке посилюється після отримання доказів користі зниження АТ в літніх осіб і при ізольованій систолічній гіпертензії, стало стимулом для розробки методів вимірювання податливості великих артерій. З'явився значний обсяг важливої патофізіологічної, фармакологічної та терапевтичної інформації. Два з цих методів були вдосконалені для майбутнього використання як діагностичних процедур, а саме вимірювання швидкості пульсової хвилі і індексу зростання. Обидва заслуговують на увагу, особливо через дані про те, що аортальний тиск крові (і, відповідно, тиск на серце і мозок) може відрізнятись від звичайно вимірюваного на руці, але саме цей показник дозволяє передбачати виходи, і на нього можуть по-різному впливати антигіпертензивні засоби. Втім, обидва методи необхідно надалі оцінити у проспективних дослідженнях для встановлення їх передбачувальної цінності.

Нарешті поширюється зацікавленість у вивченні дисфункції або пошкодження ендотелію як раннього маркера ураження серцево-судинної системи. Хоча ці дослідження зумовили значний поступ у нашому розумінні гіпертензії та її наслідків, докази предикативного значення ізольованої дисфункції ендотелію при гіпертензії залишаються досить обмеженими. Більше того, методики, які застосовують для дослідження відповіді ендотелію

на різні стимули, є або інвазивними, або вимагають надто багато праці та часу для клінічної оцінки пацієнтів з гіпертензією. Незважаючи на це, здійснювані зараз дослідження циркулюючих маркерів активності, дисфункції або пошкодження ендотелію (NO та його метаболітів, ендотелінів, цитокінів, молекул адгезії) можуть невдовзі привести до появи простіших тестів дисфункції та пошкодження ендотелію, які б могли бути вивчені у проспективних дослідженнях і, можливо, використовуватися в клініці, подібно до С-реактивного протеїну.

Нирка

Діагноз спричиненого гіпертензією пошкодження нирок базується на виявленні підвищеного рівня креатиніну сироватки крові, зниженого (вимірюного або оціненого) кліренсу креатиніну, або виявлення підвищеної екскреції з сечею альбуміну (мікроальбумінурія або макроальбумінурія). Наявність м'якої ниркової недостатності визначають як рівні креатиніну в сироватці крові вище 133 мкмоль/л у чоловіків і вище 124 мкмоль/л у жінок, або при величинах оціненого кліренсу креатиніну нижче 60–70 мл/хв. Оцінка кліренсу креатиніну без збирання добової сечі може бути здійснена за передбачувальними рівняннями з корекцією залежно від віку, статі та розміру тіла. Незначне підвищення рівня креатиніну в сироватці та уратів може інколи спостерігатися після призначення або посилення антигіпертензивної терапії, але це не треба розцінювати як ознаку прогресивного погіршення функції нирок. У нелікованих пацієнтів з гіпертензією часто спостерігається гіперурикемія (її визначають при рівні уратів у сироватці понад 416 мкмоль/л), яка корелює з наявністю нефросклерозу.

Підвищення концентрації креатиніну в сироватці вказує на знижену швидкість гломерулярної фільтрації, а підвищення швидкості екскреції альбуміну чи протеїну – на пошкодження бар'єру гломерулярної фільтрації. Встановлено, що мікроальбумінурія дозволяє передбачити розвиток розгорнутої діабетичної нефропатії при цукровому діабеті I чи II типу, тоді як протеїнурія звичайно вказує на сформоване пошкодження паренхіми нирок. У пацієнтів з гіпертензією без цукрового діабету мікроальбумінурія, навіть нижче прийнятих порогових рівнів, дозволяє передбачити серцево-судинні події. У популяційному дослідженні встановили безперервний зв'язок між екскрецією альбуміну з сечею і смертністю від серцево-судинних, а також несерцево-судинних причин.

У пацієнтів з гіпертензією часто діагностують порушену функцію нирок, яка виявляється у змінах будь-якого з наведених параметрів і є потужним

предиктором майбутніх серцево-судинних подій і смерті. Тому у всіх пацієнтів з гіпертензією рекомендують вимірювати концентрацію креатиніну в сироватці крові (а можливо також розраховувати кліренс креатиніну з урахуванням віку, статі та розміру тіла), уратів у сироватці та протеїну в сечі. Мікроальбумінурію потрібно досліджувати у всіх пацієнтів з цукровим діабетом і там, де можливо, у пацієнтів з гіпертензією без цукрового діабету з використанням перевіреного лабораторного методу, на зразках сечі, зібраної вночі, і, бажано, у співвідношенні до екскреції креатиніну (скориговане за віком співвідношення альбуміну до креатиніну).

Дослідження очного дна

На відміну від 1930-их років, коли була розроблена класифікація на чотири ступені змін очного дна за Keith Wagener і Baker, зараз більшість пацієнтів з гіпертензією звертаються рано, і геморагії, ексудати (3-го ступеня) і набряк папіли (4-го ступеня) спостерігаються дуже рідко. Часто виявляють зміни артеріол 1-го і 2-го ступенів, проте відсутні докази того, що вони мають істотне прогностичне значення. Нещодавнє обстеження 800 пацієнтів з гіпертензією, які звернулися до поліклініки, спеціалізованої з проблем гіпертензії, виявило поширеність змін сітківки 1-го і 2-го ступенів у 78 % осіб (натомість, частота виявлення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях становила 43 %, гіпертрофії лівого шлуночка – 22 %, мікроальбумінурії – 14 %). Отже, сумнівно, чи можуть зміни сітківки 1-го і 2-го ступенів використовуватися як ознаки пошкодження органів-мішеней для стратифікації серцево-судинного ризику, тоді як зміни 3-го і 4-го ступенів є безперечними маркерами тяжких ускладнень гіпертензії. Для виявлення пошкодження очного дна при гіпертензії розробляються більш селективні методи, які використовуються в наукових дослідженнях.

Мозок

У пацієнтів, які перенесли інсульт, сучасні методи візуалізації дозволяють покращити виявлення, діагностику природи та локалізації пошкодження. Стандартним методом діагностики інсульту є краніальна КТ але, за винятком швидкого виявлення внутрішньочерепних кровотеч, КТ дедалі більше замінюється методами МРВ, за допомогою яких можна виявити ішемічне пошкодження протягом кількох хвилин після оклюзії артерії. Більше того, МРВ, особливо в послідовностях з послабленим рідиною інверсійним відновленням, має значні переваги, порівняно з КТ, у виявленні «німих» інфарктів мозку, більшість з яких є мали-

ми і глибокими (так званими лакунарними інфарктами). У двох популяційних дослідженнях – Cardiovascular Health Study (1997) і Atherosclerosis Risk in Community Study (1996) – МРВ дозволила виявити «німі» інфаркти мозку діаметром більше 3 мм відповідно у 28 і 11 % обстежених. Незважаючи на клінічну значущість цих спостережень, широке застосування МРВ у літніх пацієнтів з гіпертензією не можливе через обмежену доступність методу, значні витрати часу і велику вартість. Більш широке використання МРВ прийнятне у всіх пацієнтів з гіпертензією, які повідомляють про неврологічні розлади і особливо втрату пам'яті. Нарешті, оскільки розлади когнітивної функції, найчастіше частково, зумовлені гіпертензією, клінічне обстеження літніх пацієнтів з гіпертензією повинно частіше включати оцінку когнітивної функції відповідними тестами.

Скринінг для виявлення вторинних форм гіпертензії

Специфічну причину підвищення АТ можна встановити у незначної (до 10 %) частини дорослих пацієнтів з гіпертензією. Простий скринінг для виявлення вторинних форм гіпертензії можна здійснити при опитуванні, фізикальному та рутинних лабораторних дослідженнях. Більше того, наявність вторинної форми гіпертензії можна припустити при тяжкому підвищенні АТ, раптовому початку гіпертензії та слабкій відповіді АТ на медикаментозну терапію. У цих випадках можуть бути необхідними наведені далі діагностичні процедури.

Ренопаренхіматозна гіпертензія

Захворювання паренхіми нирок є найбільш поширеною причиною вторинної гіпертензії. Виявлення при фізикальному дослідженні білатеральних утворів у верхніх ділянках живота характерне для полікістозу нирок і вимагає ультразвукового обстеження живота. Ультразвук нирок зараз майже повністю замінив внутрішньовенну урографію в анатомічному обстеженні нирок. Остання вимагає ін'єкції потенційно нефротоксичної контрастної речовини, тоді як ультразвуковий метод є неінвазивним і забезпечує всі необхідні анатомічні дані про розмір і форму нирки, товщину кортикального шару, наявність обструкції сечового тракту і ниркових утворів. Зручним функціональним скринінговим тестом для виявлення ренопаренхіматозних захворювань є оцінка наявності протеїну, еритроцитів і лейкоцитів у сечі. Це дослідження необхідно проводити у всіх пацієнтів з гіпертензією. Наявність ренопаренхіматозного захворювання можна виключити,

якщо при повторних дослідженнях показники загального аналізу сечі і концентрація креатиніну в сироватці нормальні. Присутність еритроцитів і лейкоцитів потрібно довести мікроскопічним дослідженням сечі. Якщо скринінгові тести для виявлення ренопаренхіматозної гіпертензії позитивні, необхідно подальше детальне обстеження нирок.

Реноваскулярна гіпертензія

Реноваскулярна гіпертензія – друга за поширеністю форма вторинної гіпертензії. У приблизно 75 % пацієнтів стеноз ниркової артерії викликаний атеросклерозом (особливо в популяції літніх пацієнтів). На фібром'язову дисплазію припадає до 25 % усіх випадків, і вона найбільш поширена серед пацієнтів молодого віку. Ознаками стенозу ниркової артерії є абдомінальний шум з латералізацією, гіпокаліємія, поліглобулія та прогресуюче погіршення функції нирок. Втім, у багатьох пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією цих ознак немає. Наприклад, абдомінальний шум вислуховують у приблизно 40 % пацієнтів зі стенозом ниркової артерії. Як скринінгову процедуру, можна використати визначення поздовжнього діаметра нирки ультразвуковим методом. Якщо довжина нирок відрізняється більш ніж на 1,5 см, це є діагностичним критерієм стенозу, який виявляють у 60–70 % пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією. Методом кольорової доплерівської сонографії з розрахунком пікової систолічної швидкості та індексів резистентності ниркової артерії можна виявити стенози ниркової артерії, особливо локалізовані близько до місця початку судини. Ця методика характеризується високою чутливістю і специфічністю. Є підстави вважати, що в майбутньому методом вибору в діагностиці реноваскулярної гіпертензії можуть стати дослідження ниркових судин методом тримірної магнітно-резонансної ангіографії з посиленням гадолінієм на фоні затримки дихання. Повідомляють, що чутливість цієї методики перевищує 95 %. Інша процедура візуалізації з подібною чутливістю – спіральна комп'ютерна томографія, яка вимагає застосування контрастної речовини із вмістом йоду та відносно високих доз рентгенівського опромінення. Якщо є велика підозра на стеноз ниркової артерії, для уточнення слід здійснити внутрішньоартеріальну дигітальну субтракційну ангіографію. Ця інвазивна процедура залишається золотим стандартом у виявленні стенозу ниркової артерії. Визначення співвідношення вмісту реніну в ниркових венах вимагає катетеризації обох ниркових вен і одночасного взяття зразків крові з кожної ниркової вени і нижньої порожнистої вени. Цей тест так і не досягнув достатньої чутливості і специфічності і не може бути рекомендований як скринінгова процедура. Існують певні дані щодо значення цього

методу в оцінці функціонального значення стенозу ниркової артерії, діагностованого артеріографічним методом.

Феохромоцитома

Феохромоцитома – форма вторинної гіпертензії, яка трапляється дуже рідко. Надійним методом виявлення захворювання є визначення вмісту катехоламінів (норадреналіну і адреналіну), а також метанефринів у кількох добових аналізах сечі. Чутливість цього методу перевищує 95 %. У більшості пацієнтів з феохромоцитомою екскреція норадреналіну, адреналіну, норметанефрину і метанефрину підвищена настільки, що немає необхідності у подальшому підтвердженні наявності захворювання. Якщо екскреція з сечею катехоламінів та їх метаболітів підвищена лише погранично або залишається нормальною, незважаючи на вагомні клінічні підстави підозрювати феохромоцитому, можна застосувати тест із стимуляцією глюкагоном. Він вимагає вимірювання вмісту катехоламінів у плазмі і повинен виконуватися після ефективного лікування α -адреноблокатором. Таке попереднє лікування дозволяє запобігти вираженому підвищенню АТ після ін'єкції глюкагону. Цей тест використовують для виявлення пацієнтів з есенціальною гіпертензією і підвищеною активністю симпатичної нервової системи, що призводить до деякого підвищення екскреції катехоламінів та їх метаболітів із сечею. Після встановлення діагнозу феохромоцитомою необхідно визначити локалізацію пухлини. Оскільки феохромоцитомою часто є великими і локалізуються близько до наднирникових залоз, їх часто виявляють ультразвуком. Важливим методом виявлення позанаднирникових феохромоцитом і метастазів 10 % феохромоцитом, які є злоякісними, є сканування з метайодобензилгуанідіном.

Первинний альдостеронізм

Скринінговим тестом для цього захворювання є визначення вмісту калію у сироватці. Але лише у 80 % пацієнтів гіпокаліємія з'являється на ранній фазі захворювання; вона може бути відсутньою навіть у тяжких випадках. Зокрема, у пацієнтів із двосторонньою гіперплазією наднирників рівні калію в сироватці можуть бути нормальними або лише незначно зниженими. Діагноз підтверджують (після відміни препаратів, які впливають на вміст реніну, таких як β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину і діуретики) за низькою активністю реніну в плазмі (менше 1 нг/мл за годину) і підвищеними рівнями альдостерону в плазмі. Співвідношення активності альдостерону в плазмі

(нг%) до активності реніну в плазмі (нг/мл в годину) більше 50 дозволяє з високою ймовірністю думати про первинний альдостеронізм. Діагноз первинного альдостеронізму підтверджують тестом пригнічення флудрокортизоном: за наявності первинного альдостеронізму призначення флудрокортизону протягом 4 днів пригнічує активність реніну в плазмі без зниження вмісту альдостерону нижче порогової величини (5 нг%). Для встановлення локалізації альдостеронпродукуючої пухлини використовують візуалізаційні методи, такі як КТ і МРВ. Проте, морфологія наднирників слабо пов'язана з їх функцією, і тому більш надійним втручанням деякі дослідники вважають взяття крові з наднирникової вени, незважаючи на інвазивність і труднощі виконання цього методу.

Синдром Кушинга

Гіпертензія зустрічається у близько 80 % пацієнтів із синдромом Кушинга. Наявність синдрому можна припустити за типовим виглядом пацієнта. Визначення 24-годинної екскреції кортизолу є найбільш практичним і надійним індексом секреції кортизолу, а її величина понад 110 нмоль дозволяє з високою ймовірністю припускати наявність синдрому. Діагноз підтверджують дводенним тестом з пригніченням низькими дозами дексаметазону (0,5 мг кожні 6 годин – всього 8 доз) або тестом нічного пригнічення дексаметазоном (1 мг о 23 годині). У дводенному тесті секреція кортизолу з сечею понад 27 нмоль на добу на другий день вказує на синдром Кушинга. Інший критерій – концентрація кортизолу в плазмі крові понад 140 нмоль/л у тесті з нічним введенням дексаметазону. Нормальний результат обох тестів з пригніченням дексаметазоном виключає можливість синдрому Кушинга. Інші тести та процедури візуалізації повинні використовуватися для диференціації різних форм синдрому.

Коарктація аорти

Коарктація аорти – форма гіпертензії у дітей і молодих людей, трапляється нечасто. Діагноз звичайно очевидний з фізикального обстеження. Середньосистолічний шум, який з часом може стати тривалим, вислуховується над передньою частиною грудної клітки і також над спиною. Пульс на стегновій артерії сповільнений, порівняно з пульсом на променевої артерії. Гіпертензію виявляють на верхніх кінцівках одночасно з низьким або невимірюваним тиском на нижніх кінцівках.

Індукована препаратами гіпертензія

Речовини або препарати, які можуть викликати підвищення АТ: лакриця, пероральні контрацеп-

тиви, стероїди, нестероїдні протизапальні препарати, кокаїн, амфетаміни, еритропоетин, циклоспорини. Під час збирання клінічного анамнезу слід спеціально опитати пацієнта щодо прийому відповідних препаратів; за необхідності, потрібен ретельний контроль за дією цих препаратів.

Генетичний аналіз

Роль генетичного аналізу в рутинному обстеженні осіб з гіпертензією до цього часу чітко не з'ясована. Хоча у пацієнтів з гіпертензією нерідко наявний сімейний анамнез щодо підвищення АТ, що дозволяє припустити вклад спадкового фактора в патогенез цього захворювання, найбільш поширена форма гіпертензії – есенціальна, вона характеризується значною гетерогенністю, що вказує на мультифакторну етіологію та полігенні порушення. Варіанти деяких генів можуть зумовлювати більшу чи меншу чутливість особи до певного фактора середовища або до препаратів. У людини виявили ряд мутацій генів, які кодують найважливіші системи контролю АТ, зокрема АПФ, ангіотензиноген, рецептори ангіотензину II, α -аддуцин і чутливий до амilorиду епітеліальний натрієвий канал (ENaC), але роль цих мутацій у патогенезі есенціальної гіпертензії залишається нез'ясованою. Пошук причинних генних мутацій у конкретного пацієнта з гіпертензією поки що не є корисним. При моногенних формах успадкованої гіпертензії, які виникають більш рідко, генетичний аналіз може бути корисним для підтвердження або виключення наявності певних захворювань. До моногенних форм гіпертензії належать синдром Ліддла, викликаний активуючими мутаціями ENaC; синдром надлишку мінералокортикоїдів, зумовлений інактивуючими мутаціями гена, який кодує ензим 11 β -гідроксистероїд-дегідрогеназу типу 2 (ензим, який конвертує кортизол у кортизон), що в свою чергу веде до посилення стимуляції мінералокортикоїдного рецептора кортизоном; і глюкокортикоїдний альдостеронізм, який виліковується. Останній є наслідком наявності в гломерулярній зоні наднирників гібридного гена, який кодує альдостеронсинтазу і 11 β -гідроксилазу і, оскільки активність 11 β -гідроксилази залежить від адренкортикотропного гормону, є також наслідком посиленого синтезу альдостерону.

Підходи до лікування

Коли починати антигіпертензивну терапію

Настанови щодо початку антигіпертензивної терапії базуються на двох критеріях: загальному

рівні серцево-судинного ризику (табл. 2) і рівні систолічного і діастолічного АТ (табл. 1). Загальний рівень серцево-судинного ризику є основним показанням для втручання, але нижчі чи вищі рівні АТ також є менш чи більш переконливими індикаторами необхідності втручання для зниження АТ. Рекомендації, узагальнені на рисунку, поширюються не лише на пацієнтів з гіпертензією 1-го чи 2-го ступеня (як це було у рекомендаціях ВООЗ/МТГ, 1999), а й на пацієнтів з високим нормальним рівнем АТ. Вони також детальніше описують, як лікувати пацієнтів з гіпертензією 3-го ступеня.

Думка про можливу доцільність початку антигіпертензивної терапії в осіб з рівнем систолічного АТ 130–139 мм рт. ст. і діастолічного АТ 85–89 мм рт. ст. базуються на таких нещодавно отриманих доказах:

1. У дослідженні PROGRESS (2001) частота виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з перенесеним раніше інсультом або минущою ішемічною атакою і рівнем АТ менше 140/90 мм рт. ст., якщо вони залишалися нелікованими, протягом 4 років становила 17 % (дуже високий ризик, згідно з рекомендаціями), а зниження АТ дозволяло знизити рівень ризику на 24 %.

2. Подібні спостереження зроблені в дослідженні HOPE (2000) для пацієнтів з нормальним рівнем АТ і високим рівнем ризику коронарних подій.

3. У дослідженні ABCD-Normotensive (2002) показано, що більш агресивне зниження АТ може бути корисним також для пацієнтів з цукровим діабетом II типу, принаймні щодо профілактики інсульту і прогресування протеїнуриї.

4. У Фремінгемському кардіологічному дослідженні (2001) встановлено, що частота виникнення серцево-судинних захворювань протягом 10 років у чоловіків з високим нормальним АТ становить 10 %, тобто в діапазоні низького додаткового ризику.

З огляду на те, що докази ефективності зниження АТ у пацієнтів з високим нормальним АТ обмежуються категоріями пацієнтів з інсультом, ІХС і цукровим діабетом, антигіпертензивна терапія в діапазоні цих показників АТ може рекомендуватися лише пацієнтам з високим ступенем ризику. Ретельний контроль АТ без спеціальних втручань для зниження АТ рекомендують пацієнтам з помірним або низьким загальним ризиком, яким найбільшу користь дають заходи з корекції способу життя та інших факторів ризику (наприклад куріння).

У пацієнтів з гіпертензією 1-го і 2-го ступеня, як і раніше, рекомендують перевіряти рівні АТ при кількох оглядах, почати заходи з корекції способу життя і здійснити стратифікацію абсолютного ри-

зику. Антигіпертензивну терапію потрібно негайно застосувати в осіб з високим і дуже високим ризиком, тоді як в осіб з помірним або низьким додатковим ризиком слід здійснювати контроль рівня АТ, а також інших серцево-судинних факторів ризику протягом тривалих періодів (принаймні 3 місяців), разом з немедикаментозним лікуванням. Якщо після тривалого спостереження зберігаються рівні систолічного АТ вище 140 або діастолічного вище 90 мм рт. ст., антигіпертензивну терапію слід починати в пацієнтів з помірним ступенем ризику. Її доцільність потрібно також оцінити в пацієнтів з нижчим рівнем ризику (з підвищенням АТ 1-го ступеня, див. табл. 2). В останній групі пацієнтів замість використання для втручання вищого порогового рівня АТ (сistolічного вище 150 або діастолічного вище 95 мм рт. ст.) пропонується орієнтуватися при виборі терапевтичних рішень на ті, яким надає перевагу пацієнт, або керуватися наявними ресурсами. Зниження АТ у пацієнтів з гіпертензією 1-го і 2-го ступеня і низьким або помірним додатковим ризиком дає менший негайний ефект порівняно з вартістю. Проте, пацієнта потрібно проінформувати про те, що в кількох дослідженнях антигіпертензивної терапії, зокрема HDFP (1982) і HOT (2001), незважаючи на інтенсивне зниження АТ, рівень залишкового серцево-судинного ризику залишився вищим у пацієнтів з початково вищим серцево-судинним ризиком, ніж з початково помірним ризиком. Можна припускати, що деякі з істотних змін серцево-судинної системи тяжко піддаються зворотному розвитку, і обмеження антигіпертензивної терапії пацієнтами з високим або дуже високим ступенем ризику, хоча й дозволяє заощадити кошти, може бути далеко не оптимальним рішенням для інших категорій пацієнтів.

На рис. 1 також наведені рекомендації щодо початку лікування пацієнтів з гіпертензією 3-го ступеня. У цих осіб підтвердження підвищеного рівня АТ слід отримати протягом кількох днів, і швидко почати лікування, без попереднього встановлення абсолютного ризику (який є високим навіть за відсутності інших факторів ризику). Після початку лікування можна здійснити повну оцінку інших факторів ризику, уражень органів-мішеней або асоційованих захворювань, а заходи з корекції способу життя рекомендувати одночасно з початком медикаментозної терапії.

Завдання лікування

Первинне завдання лікування пацієнтів з гіпертензією – досягнути максимального зменшення довготермінового загального ризику серцево-судинної захворюваності і смертності. Це вимагає

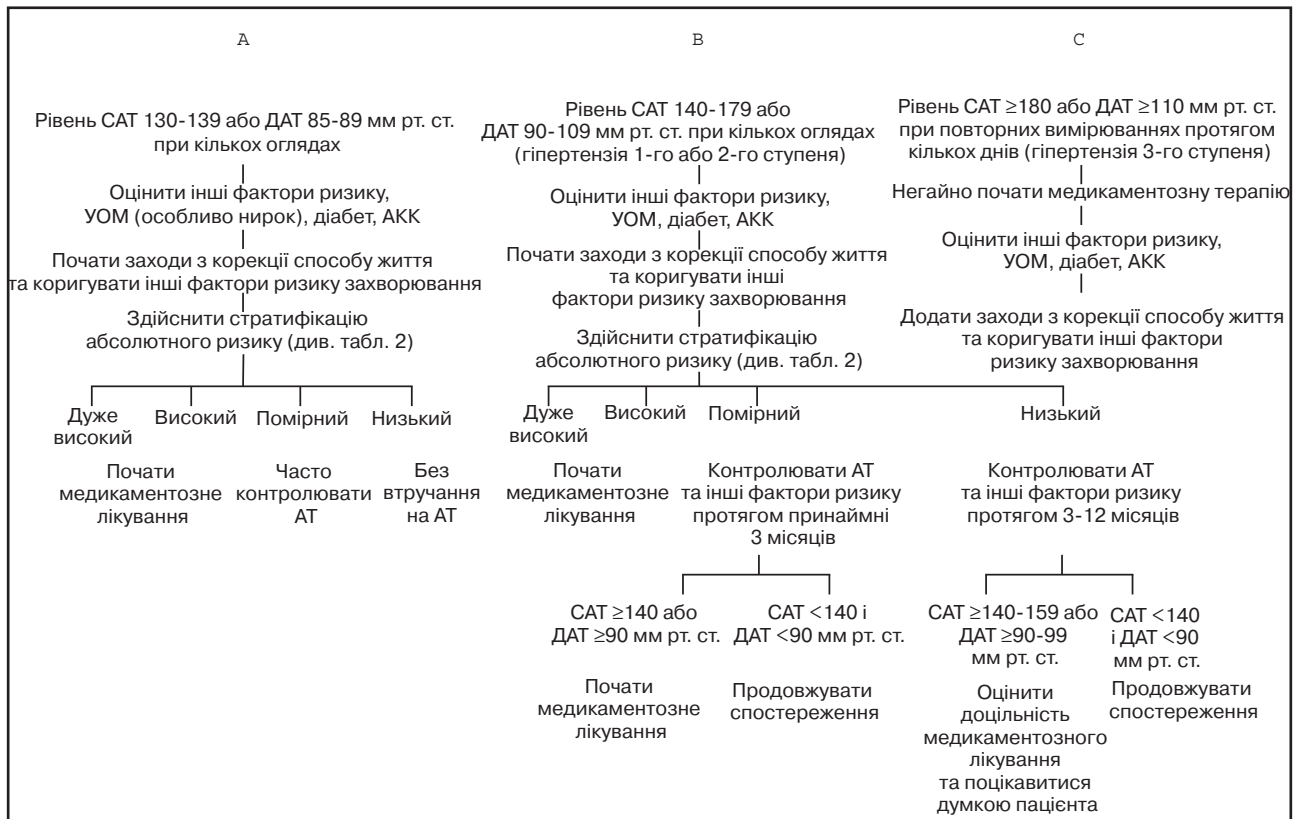


Рис. 1. Початок антигіпертензивної терапії. Рішення, яке базується на початкових рівнях АТ (А, В, С) і показнику загального ризику. САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ, УОМ – ураження органів-мішеней, АКК – асоційовані клінічні стани.

усунення всіх виявлених факторів, які можуть бути ліквідовані, таких як куріння, дисліпідемія або цукровий діабет, відповідного лікування асоційованих клінічних станів, а також лікування підвищеного АТ *per se*.

Щодо цільових показників АТ, існує більше доказів для діастолічного, ніж систолічного АТ. Рандомізованих досліджень з порівнянням менш і більш інтенсивного лікування небагато (НОТ, 1998; UKPDS, 1998; ABCD-НТ, 1998; ABCD-НТ, 2002), і більшість обмежувалися пацієнтами з цукровим діабетом. Тому мета-аналіз цих досліджень, хоча й дозволяє припускати більшу користь інтенсивного зниження АТ, але не вказує на те, чи відноситься цей висновок до пацієнтів без цукрового діабету. Єдиним дослідженням, в яке включали не лише пацієнтів з цукровим діабетом, було дослідження НОТ (1998). Через незначні досягнуті відмінності рівня діастолічного АТ (2 мм рт. ст.) між близькими за цільовими показниками АТ групами лікування (90, 85 і 80 мм рт. ст. і менше), це дослідження не змогло виявити достовірних відмінностей ризику розвитку серцево-судинних подій (за

винятком інфаркту міокарда) залежно від ступеня зниження АТ. Проте, результати дослідження НОТ підтвердили відсутність зростання ступеня серцево-судинного ризику у пацієнтів, рандомізованих у групу з найнижчим цільовим рівнем АТ (середні досягнуті рівні діастолічного АТ 81 мм рт. ст.). Хоча аналізи в підгрупах мають очевидні обмеження, нещодавно здійснений аналіз підгруп дослідження НОТ (А. Zanchetti і співавт., 2003) дозволяє припускати наявність кривої типу J лише для тих пацієнтів, які курять на момент участі в дослідженні. Коли цих пацієнтів не враховували, зниження АТ до середнього рівня 82, а не 85 мм рт. ст., достовірно зменшувало ризик розвитку великих серцево-судинних подій не лише у пацієнтів з цукровим діабетом, а й у пацієнтів з високим або дуже високим ступенем ризику (50 % пацієнтів у дослідженні НОТ), а також у пацієнтів з раніше діагностованою ІХС, у людей віком понад 65 років і в жінок. У пацієнтів з раніше перенесеним інсультом або минущою ішемічною атакою в дослідженні PROGRESS (2001) показано ефективність зниження діастолічного АТ до 79 мм рт. ст. (група активного

Резюме 7

Завдання лікування

- Первинне завдання лікування пацієнта з високим АТ – досягти максимального зменшення довгострокового загального ризику захворюваності серцево-судинними хворобами і смертності від них. Це вимагає корекції всіх виявлених зворотних факторів ризику, у тому числі куріння, дисліпідемії або цукрового діабету, відповідного лікування асоційованих клінічних станів, а також зниження підвищеного рівня АТ *per se*.
- На основі даних, отриманих у дослідженнях, можна рекомендувати інтенсивне зниження АТ до рівня принаймні 140/90 мм рт. ст. і до безперечно нижчих рівнів, при добрій переносимості, у всіх пацієнтів з гіпертензією, і нижче 130/80 мм рт. ст. у пацієнтів з цукровим діабетом, пам'ятаючи про можливі труднощі досягнення рівнів систолічного АТ нижче 140 мм рт. ст., особливо в літніх пацієнтів.

лікування) для зменшення захворюваності серцево-судинними хворобами і смертності, порівняно з групою плацебо, в якій був досягнутий рівень діастолічного АТ 83 мм рт. ст.. Подібні результати отримані у пацієнтів з ІХС у дослідженні HOPE (2000), але значення зниження АТ у цьому дослідженні було предметом дискусій.

Щодо систолічного АТ, у більшості досліджень не вдавалося досягнути середніх рівнів нижче 140 мм рт. ст. В аналізі підгруп з дослідження HOT, в якому показано більшу користь зниження діастолічного АТ до 82, ніж до 85 мм рт. ст., досягнуті рівні систолічного АТ становили відповідно 142–145 і 145–148 мм рт. ст. У дослідженні PROGRESS (2001) ефективність антигіпертензивної терапії показана для досягнутого рівня систолічного АТ 132 порівняно з 141 мм рт. ст., а в дослідженні HOPE (2000) – 140 порівняно з 142 мм рт. ст. Нарешті, у дослідженні ALLHAT (2000, 2002) показано, що незначне посилення ефекту профілактики інсультів, досягнуте при застосуванні хлорталідо-ну порівняно з доксазозином або лізиноприлом, більшою мірою зумовлене відмінностями систолічного АТ. Дані цього дослідження дозволяють припустити, що рівень систолічного АТ 134 мм рт. ст. більш безпечний, ніж 136 мм рт. ст.

Нещодавній огляд досліджень інтенсивності антигіпертензивної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом (A. Zanchetti, і співавт., 2002) свідчить, що зниження серцево-судинної захворюваності у більш інтенсивно лікованих пацієнтів з цукровим діабетом асоціювалося з рівнями АТ 144/82 мм рт. ст. у дослідженні UKPDS (1998), 144/81 мм рт. ст. у дослідженні HOT (1998) і 140/77 мм рт. ст. у дослідженні MICROHOPE (2000). Отже, досягнуті рівні діастолічного АТ у межах 77–82 мм рт. ст. забезпечують сприятливий вихід. Втім, у більшості досліджень з позитивним результатом рівні систолічного АТ залишалися вище 140 мм рт. ст. Лише у двох дослідженнях ABCD вдалося досягнути нижчих рівнів АТ (132/78 мм рт. ст. у дослідженні ABCD-HT (1998) і 128/75 мм рт. ст. у ABCD-NT (2002)), але в обох дослідженнях користь більш інтенсивного лікування серцево-судинних захворювань не

була вражаючою (достовірне зниження лише загальної смертності у дослідженні ABCD-HT та інсульту в ABCD-NT). Нарешті, у проспективному спостереженні в рамках програми UKPDS (A. Adler і співавтори, 2000) спостерігали достовірний зв'язок між рівнем систолічного АТ і частотою виникнення макро- і мікросудинних ускладнень цукрового діабету, з постійним зростанням імовірності ускладнень для рівнів понад 120 мм рт. ст.

У пацієнтів із захворюваннями нирок недіабетичного походження дані щодо впливу більш чи менш інтенсивного зниження АТ на серцево-судинні події обмежені. У дослідженні HOT не виявили будь-якого достовірного зменшення ймовірності серцево-судинних подій у категорії пацієнтів з рівнем креатиніну плазми понад 115 мкмоль/л або понад 133 мкмоль/л при більш інтенсивному зниженні АТ (139/82, порівняно з 143/85 мм рт. ст.). Водночас жодне з цих досліджень не дозволяє припускати підвищення рівня серцево-судинного ризику при найнижчому досягнутому рівні АТ.

Таким чином, на основі доказів, отриманих у дослідженнях, можна рекомендувати інтенсивне зниження АТ принаймні до рівня 140/90 мм рт. ст., при добрій переносимості – до нижчих рівнів, а в пацієнтів з цукровим діабетом – до рівня нижче 130/80 мм рт. ст. Цільовий рівень АТ, а також можливість його досягнення можуть залежати від попереднього рівня АТ, особливо систолічного. Інколи досить важко досягнути рівнів систолічного АТ нижче 140 мм рт. ст., особливо у літніх пацієнтів. Наведені завдання щодо АТ не є менш агресивними, порівняно з рекомендаціями ВООЗ/МТГ (1999). Ці настанови більш гнучкі, і відповідальність за прийняття рішень в індивідуальних випадках покладена безпосередньо на лікарів.

Коли для оцінки ефективності лікування використовується рівень АТ, визначений удома або при амбулаторному вимірюванні, слід враховувати, що його величини, отримані цими методами (порівняно з офісним вимірюванням) є в середньому нижчими на 5–15 мм рт. ст. для систолічного і на 5–10 мм рт. ст. для діастолічного АТ. Втім, ці відмінності звичайно стають більшими при високому офісно-

Резюме 8

Зміни способу життя

- Заходи з корекції способу життя повинні призначатися, якщо немає підстав не робити цього, всім пацієнтам, у тому числі таким з високим нормальним АТ і які потребують медикаментозного лікування. Їх мета полягає у зниженні АТ і досягненні контролю інших факторів ризику та наявних клінічних станів.
- Широко визнано, що заходами з корекції способу життя, які дозволяють знизити АТ або серцево-судинний ризик, є:
 - припинення куріння;
 - зменшення ваги тіла;
 - зменшення надмірного споживання алкоголю;
 - фізичні навантаження;
 - зменшення споживання солі;
 - збільшення споживання фруктів та овочів і зменшення споживання насичених жирів і жирів загалом.

му АТ і меншими – при нижчих рівнях офісного АТ, рекомендованих як цільові.

Зміни способу життя

Заходи з корекції способу життя повинні призначатися, якщо немає підстав не робити цього, всім пацієнтам, у тому числі особам з високим нормальним АТ і хворим, які потребують медикаментозного лікування. Їх мета полягає у зниженні АТ і досягненні контролю інших факторів ризику та наявних клінічних станів. Широко визнано, що заходами з корекції способу життя, які дозволяють знизити АТ або серцево-судинний ризик, є: припинення куріння; зменшення ваги тіла; зменшення надмірного споживання алкоголю; фізичні навантаження; зменшення споживання солі; збільшення споживання фруктів та овочів і зменшення споживання насичених жирів і жирів загалом. Слід завжди рекомендувати здорове харчування. Водночас немає доказів того, що заходи з корекції способу життя забезпечують профілактику серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з гіпертензією, і тому не потрібно без необхідності затримувати початок медикаментозного лікування, особливо в пацієнтів з високим ступенем ризику. Крім того, необхідно враховувати, що заходи з корекції життя можуть спричиняти зменшення прихильності до медикаментозного лікування.

Припинення куріння

Очевидно, припинення куріння – єдиний найбільш потужний захід з корекції способу життя з метою профілактики несерцево-судинних і серцево-судинних захворювань, у тому числі інсульту та ІХС. У тих осіб, які кидають курити в середньому віці, в типових випадках очікувана тривалість життя не відрізняється від осіб, які не курять протягом цілого життя. Хоча вплив куріння на рівень АТ обмежений і припинення куріння не веде до зниження АТ, куріння істотно збільшує загальний рівень серцево-судинного ризику. Тому пацієнтам з гіпертензією, які курять, потрібно радити припинити курити. Крім того, отримано дані, що під впливом ку-

ріння зніжується ефективність деяких антигіпертензивних засобів, таких як β -адреноблокатори, або обмежуються сприятливі наслідки більш інтенсивного зниження АТ. Коли необхідно, можна розглянути доцільність нікотинозамісної терапії або призначення буспірону, оскільки вони безпечні при гіпертензії та полегшують припинення куріння.

Обмеження споживання алкоголю

Існує лінійний зв'язок між споживанням алкоголю, рівнями АТ і поширеністю гіпертензії в популяції. Крім того, високі рівні споживання алкоголю асоціюються з високим ризиком інсульту, особливо при наявності епізодичного зловживання. Алкоголь послаблює ефекти антигіпертензивної медикаментозної терапії, але цей вплив принаймні частково зворотний протягом 1–2 тижнів після зменшення споживання алкоголю; досягає близько 80 % від початкового ефекту. При прийомі значної кількості алкоголю (п'яти або більше стандартних доз напоїв на день) може спостерігатися різке підвищення рівня АТ після раптової відміни алкоголю. У цих пацієнтів частіше діагностують гіпертензію на початку тижня, якщо звичайно вони зловживають наприкінці тижня. Відповідно, пацієнтам з гіпертензією, які вживають алкоголь, потрібно радити обмежити споживання алкоголю до 20–30 г етанолу на день для чоловіків і не більше 10–20 г етанолу на день для жінок. Їх потрібно попередити про підвищення ризику інсульту, асоційоване із зловживаннями.

Зменшення ваги тіла і фізичні навантаження

Надмірна кількість жиру в організмі збільшує схильність до підвищення АТ і гіпертензії. Зменшення ваги тіла дозволяє знизити рівень АТ і позитивно впливає на асоційовані фактори ризику, такі як інсулінорезистентність, цукровий діабет, гіперліпідемія і гіпертрофія лівого шлуночка. Антигіпертензивний ефект зменшення ваги тіла може посилюватися при одночасному збільшенні фізичних навантажень, зменшенні споживання алкоголю, а також при зменшенні споживання натрію.

Резюме 9

Сильні сторони та обмеження клінічних рандомізованих досліджень, які базуються на подіях

<p>Сильні сторони</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рандомізація – найбільш безпечний шлях для уникнення упередженості. • Значна кількість пацієнтів гарантує потужність дослідження для виявлення відмінностей щодо первинної кінцевої точки. • Більшість подій, які використовуються як кінцеві точки, є чітко визначеними подіями, які характеризуються клінічною значущістю. <p>Обмежений відбір</p> <ul style="list-style-type: none"> • Селекція пацієнтів (найчастіше – пацієнти з підвищеним серцево-судинним ризиком): екстраполяція на пацієнтів з іншим рівнем ризику сумнівна. • Більшість досліджень не мають потужності для оцінки вторинних кінцевих точок. • Терапевтичні програми у дослідженнях часто відрізняються від таких у клінічній практиці. • Прихильність пацієнтів у дослідженнях є значно більшою, ніж у клінічній практиці. • Контрольовані рандомізовані дослідження тривають 4–5 років, тоді як очікувана тривалість життя у пацієнтів з гіпертензією середнього віку становить 20–30 років.

Фізична спроможність – досить сильний предиктор серцево-судинної смертності, незалежно від рівня АТ та інших факторів ризику. Отже, пацієнтам, що ведуть до малорухомих способів життя, слід радити регулярні помірні аеробні фізичні навантаження, наприклад, ходьбу, оздоровчий біг або плавання протягом 30–45 хвилин, три-чотири рази на тиждень. Обсяг обстеження до тренувань залежатиме від програми навантажень, наявних у пацієнта симптомів, ознак, загального серцево-судинного ризику і асоційованих клінічних станів. Навіть незначні навантаження можуть знизити рівень АТ приблизно на 4–8 мм рт. ст. Втім, ізометричні навантаження, такі як заняття важкою атлетикою, можуть мати пресорний ефект, і їх слід уникати. Якщо гіпертензія погано контролюється, а також завжди при тяжкій гіпертензії від тяжких фізичних навантажень слід утриматися або відкласти їх до призначення відповідної ефективної медикаментозної терапії.

Зменшення значного споживання солі та інші дієтичні заходи

Дані епідеміологічних досліджень дозволяють припустити, що споживання з їжею солі впливає на підвищення АТ і від нього залежить поширеність гіпертензії. Цей ефект посилюється при низькому споживанні продуктів, які містять калій. Рандомізовані контрольовані дослідження в пацієнтів з гіпертензією свідчать, що зменшення початкового рівня (близько 180 ммоль (10,5 г) на добу) споживання натрію на 80–100 ммоль (4,7–5,8 г) дозволяє знизити рівень АТ у середньому на 4–6 мм рт. ст. або навіть більше при поєднанні з іншими дієтичними рекомендаціями і посилює гіпотензивний ефект препаратів. Пацієнтам слід радити уникати підсолювання їжі вочевидь соленої їжі, особливо продуктів, підданих обробці, і споживати більше продуктів, приготовлених безпосередньо з натуральних складових, які містять більше калію. Можуть бути корисними поради досвідченого дієто-

лога. Пацієнтам з гіпертензією потрібно рекомендувати споживати більше фруктів, овочів, риби і зменшити прийом насиченого жиру і холестерину. Результати нещодавно здійсненого дослідження DASH (2001) свідчать, що така дієта здатна сприятливо вплинути на інші серцево-судинні фактори ризику і знизити рівень АТ.

Медикаментозна терапія

Передмова

Створенню рекомендацій щодо фармакотерапії передують аналіз доступних доказів (отриманих у великих рандомізованих дослідженнях, у яких вивчають вплив лікування на фатальні і нефатальні події) користі антигіпертензивної терапії, а також порівняння сприятливих ефектів різних класів препаратів. Це найсильніший з можливих типів доказів. Але загальноновизнано, що рандомізовані терапевтичні дослідження впливу лікування на події мають певні обмеження. Зокрема, серед них – особливі критерії відбору пацієнтів; частий вибір пацієнтів з високим ступенем ризику для підвищення потужності дослідження, тому переважна більшість пацієнтів з неускладненою гіпертензією і низьким ступенем ризику представлена мало. Використані терапевтичні програми часто відрізняються від звичайної терапевтичної практики; суворі процедури тривалого спостереження сприяють підвищенню прихильності пацієнтів до лікування, порівняно із звичайною медичною практикою. Імовірно, найважливішим обмеженням є коротка тривалість контрольованого дослідження (у більшості випадків 4–5 років), тоді як очікувана додаткова тривалість життя, а значить очікувана тривалість терапії, для пацієнтів середнього віку становить 20–30 років. Довготермінові сприятливі ефекти лікування і довготермінові відмінності між позитивними аспектами застосування препаратів з різних класів можна також оцінювати за проміжними кінцевими точками (тобто змінами, які виникають при субклінічному пошкодженні органів). Ця оцінка не дає

Таблиця 6

Відносне зменшення ризику фатальних подій і сумарної кількості фатальних і нефатальних подій у пацієнтів, які отримували активне лікування, порівняно з плацебо або без лікування

Показники	Систоло-діастолічна гіпертензія		Ізольована систолічна гіпертензія	
	Зменшення ризику	P	Зменшення ризику	P
<i>Смертність</i>				
Від усіх причин	-14 %	<0,01	-13 %	0,02
Серцево-судинна	-21 %	<0,001	-18 %	0,01
Несерцево-судинна	-1 %	НД		НД
<i>Фатальні і нефатальні події</i>				
Інсульт	-42 %	<0,001	-30 %	<0,001
Коронарні	-14 %	<0,01	-23 %	<0,001

доказів такої ж потужності, як «жорсткі» кінцеві точки, наприклад, фатальний чи нефатальний інфаркт міокарда або інсульт, серцево-судинна або загальна смертність. Проте, деякі з нещодавно закінчених досліджень впливу препаратів на події використовували також «м'якші» кінцеві точки, такі як застійна серцева недостатність (безперечно, клінічно значуща, але яка часто базується на суб'єктивному діагнозі), госпіталізація, стенокардія і коронарна ревазуляризація (частота останньої значною мірою визначається локальними клінічними звичками та оснащенням) тощо. Звичайно докази того, що регрес або сповільнення розвитку субклінічних пошкоджень органів асоціюється зі зменшенням кількості серцево-судинних подій, є значною мірою непрямими, але є значна кількість підтверджень передбачувального значення цих змін для прогнозування ризику фатальних і нефатальних подій. З огляду на це, узагальнено докази, отримані у великих рандомізованих дослідженнях щодо впливу на проміжні кінцеві точки. Спринчинені лікування зміни метаболічних параметрів, таких як холестерин ЛПНЩ або ЛПВЩ у сироватці крові, калій у сироватці, толерантність до глюкози, індукування або посилення метаболічного синдрому чи цукрового діабету, хоча з малою імовірністю можуть збільшити частоту серцево-судинних подій під час короткого терміну дослідження, можуть мати вплив під час тривалішого періоду життя пацієнта, і тому беруться до уваги при оцінці загального серцево-судинного ризику.

Дослідження, у яких кінцевими точками були смертність і захворюваність, з порівнянням активного лікування і плацебо

Більшість з цих досліджень впливу лікування на виходи стали предметом мета-аналізів, з метою або прийти до більш точних висновків з більшими можливостями узагальнення, або відповісти на запитання щодо підгруп, які не могли бути оцінені в окремих дослідженнях. У табл. 6 узагальнені результати мета-аналізів досліджень, виконаних переважно при систоло-діастолічній гіпертензії, а також у літніх пацієнтів з ізольованою систолічною

гіпертензією. Результатом антигіпертензивної терапії було достовірне та подібне зменшення серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин при обох типах гіпертензії. Щодо смертності від певних причин R. Collins і співавтори (1990) спостерігали достовірне зменшення ймовірності фатального інсульту (-45 %; P<0,001), але нефатальної ІХС (-11 %; недостовірно). Такі результати могли залежати від віку, оскільки коронарна смертність була достовірно знижена на 26 % (P<0,01) в мета-аналізі літніх пацієнтів із систоло-діастолічною гіпертензією (L. Thijs і співавт. 1992). При двох типах гіпертензії достовірно зменшилася сумарна кількість фатальних і нефатальних інсультів, а також усіх коронарних подій. Група Blood Pressure Lowering Treatment Trialists (2000) виконала окремі мета-аналізи плацебо-контрольованих досліджень, у яких активне лікування починалося з антагоніста кальцію або інгібітора АПФ. Було показано, що зменшення частоти серцево-судинних кінцевих точок було подібним до такого в дослідженнях, де активне лікування базувалося на діуретиках або β-адреноблокаторах.

Ризик розвитку серцево-судинних подій, особливо ІХС, різко відрізняється у чоловіків і жінок. З окремих інтервенційних досліджень не ясно, чи залежить від статі ефект антигіпертензивної терапії у зменшенні серцево-судинного ризику. Цей аспект досліджувався робочою групою INDIANA (1997) на основі мета-аналізу даних окремих пацієнтів із семи рандомізованих контрольованих досліджень. Загальна кількість пацієнтів становила 40 777, серед них – 49 % чоловіків. У чоловіків співвідношення ризику на користь лікування було статистично достовірним для смертності від усіх причин (-12%; P=0,01), інсульту (-43%; P<0,001) і коронарної смертності (-17%; P<0,01), а також усіх фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (-22%; P=0,001), інсультів (-34%; P<0,001) і коронарних подій (-18%; P<0,001). У жінок, в яких кількість подій загалом менша, ніж у чоловіків, співвідношення ризику на користь лікування було статистично достовірним для фатальних інсультів (-29%; P<0,05) і

сумарної кількості фатальних і нефатальних серцево-судинних подій (-26%; $P=0,001$) та інсультів (-38%; $P<0,001$), але не для інших виходів. Втім, співвідношення ризику між групами лікування і контролю не відрізнялися між чоловіками і жінками, незалежно від критерію виходу, і не спостерігали достовірних взаємодій між ефектом лікування і статтю, так що пропорційне зменшення серцево-судинного ризику є подібним у жінок і чоловіків.

Додаткову інформацію нещодавно дали інші дослідження, ще не включені у попередньо згаданий мета-аналіз. У дослідженні SCOPE (2003) 4973 пацієнтів з гіпертензією літнього віку рандомізували для лікування антагоністом ангіотензину II кандесартаном або плацебо. Оскільки всім пацієнтам для кращого контролю АТ можна було призначити антигіпертензивну терапію іншими ніж досліджувані, препаратами, дослідження закінчилось як порівняння групи лікування кандесартаном і контрольної групи, яка отримувала інші антигіпертензивні засоби. Зниження рівня АТ було дещо кращим у групі кандесартану (3,2/1,6 мм рт. ст.), в якій частота первинної комбінованої кінцевої точки (інсульт, інфаркт міокарда, серцево-судинна смерть) була дещо меншою (-11%; $P=0,19$), а частота вторинної кінцевої точки (нефатальний інсульт) була достовірно меншою (-28%; $P=0,04$). В інших плацебо-контрольованих дослідженнях оцінювали ефекти антагоністів рецепторів ангіотензину II лозартану (RENAAL, 2001) та ірбесартану (IDNT, 2001) у пацієнтів з цукровим діабетом II типу і нефропатією. В результаті всіх цих досліджень зроблено висновок, що медикаментозне лікування чинило нефропротекторну дію, але не було доказів сприятливого впливу на вторинні серцево-судинні кінцеві точки (втім, для їх оцінки ці дослідження мали недостатню потужність). Із нещодавно здійснених плацебо-контрольованих досліджень можна зробити висновок, що зниження АТ антагоністами ангіотензину II також є корисним, особливо у профілактиці інсультів, а також у пацієнтів з діабетичною нефропатією для сповільнення прогресування ниркового захворювання.

Дослідження, в яких кінцевими точками були захворюваність і смертність, з порівнянням лікування, яке починали препаратами різних класів

За останні 5 років у багатьох контрольованих рандомізованих дослідженнях порівнювали антигіпертензивну терапію, яку розпочинали з різних класів антигіпертензивних засобів. Найчастіше порівнювали традиційні (діуретики і β -адреноблокатори) і новіші (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ,

антагоністи рецепторів ангіотензину II, α -блокатори) препарати, інколи – більш нові класи препаратів між собою. Дев'ять досліджень з участю 67435 рандомізованих пацієнтів, у яких порівнювали ефективність антагоністів кальцію та традиційних препаратів, були нещодавно проаналізовані J. Staessen і співавторами (2003). Для жодного з проаналізованих виходів, включаючи смертність від усіх причин і серцево-судинну смертність, усі серцево-судинні події, інсульти, інфаркти міокарда і серцеву недостатність, величини гетерогенності P не досягли статистичної достовірності ($0,11 \leq P \leq 0,95$). Сумарні співвідношення різниць, які виражали можливі переваги антагоністів кальцію порівняно зі старішими препаратами, були близькими до одиниці і недостовірними для загальної смертності (0,98, 95 % довірчий інтервал 0,92–1,03, $P=0,42$), серцево-судинної смертності (1,03, 95 % довірчий інтервал 0,95–1,11, $P=0,51$), всіх серцево-судинних подій (1,03, 95 % довірчий інтервал 0,99–1,08, $P=0,15$) та інфаркту міокарда (1,02, 95% довірчий інтервал 0,95–1,10, $P=0,61$). Антагоністи кальцію забезпечували дещо кращий захист від фатального і нефатального інсульту, ніж традиційні препарати. Для 9 комбінованих досліджень співвідношення ризику для інсульту становило 0,92 (95 % довірчий інтервал 0,84–1,01, $P=0,07$). Воно досягло формальної достовірності (0,90, 95 % довірчий інтервал 0,82–0,98, $P=0,02$), коли з аналізу виключили дослідження CONVINCЕ (2003) – велике дослідження, яке базувалося на верапамілі. Щодо серцевої недостатності антагоністи кальцію забезпечували захист меншою мірою, ніж традиційна терапія, і при включенні (1,33, 95 % довірчий інтервал 1,22–1,44, $P<0,0001$), і при невключенні (1,33; 95 % довірчий інтервал 1,22–1,46, $P<0,0001$) результатів дослідження CONVINCЕ у сукупну оцінку.

Був також здійснений аналіз п'яти досліджень з участю 46 553 рандомізованих пацієнтів, у яких порівнювали ефективність інгібіторів АПФ і старих препаратів. Сумарні співвідношення різниць, які виражали можливі переваги інгібіторів АПФ порівняно зі звичайною терапією, були близькими до одиниці і недостовірними для загальної смертності (1,00, 95 % довірчий інтервал 0,94–1,06, $P=0,88$), серцево-судинної смертності (1,02, 95 % довірчий інтервал 0,94–1,11, $P=0,62$), всіх серцево-судинних подій (1,03, 95 % довірчий інтервал 0,94–1,12, $P=0,59$), інфаркту міокарда (0,97, 95 % довірчий інтервал 0,90–1,04, $P=0,39$) і серцевої недостатності (1,04, 95 % довірчий інтервал 0,89–1,22, $P=0,64$). Порівняно із традиційними препаратами, інгібітори АПФ дещо меншою мірою забезпечували захист від інсульту, із сумарним співвідношен-

ням ризику 1,10 (95 % довірчий інтервал 1,01–1,20, $P=0,03$). Для смертності від усіх причин, серцево-судинної смертності, інсульту та інфаркту міокарда величини P для гетерогенності у дослідженнях інгібіторів АПФ були недостовірними ($0,16 \leq P \leq 0,88$). Натомість, для всіх серцево-судинних подій ($P=0,006$) і серцевої недостатності ($P=0,04$) гетерогенність була достовірною, що зумовлено результатами дослідження ALLHAT (2002). Порівняно з хлорталідомом, у пацієнтів, які отримували лізиноприл, у дослідженні ALLHAT більшим був ризик інсульту (1,15, 95 % довірчий інтервал 1,02–1,30, $P=0,02$), серцевої недостатності (1,19, 95 % довірчий інтервал 1,07–1,31, $P<0,001$) і відтак комбінованого серцево-судинного захворювання (1,10, 95 % довірчий інтервал 1,05–1,16, $P<0,001$). Подібні результати були отримані раніше при порівнянні препарату з групи α -блокаторів доксазозину з хлорталідомом – у гілці дослідження ALLHAT, яка була передчасно припинена.

Хоча дослідження ALLHAT є найбільшим подвійним сліпим дослідженням, проведеним у пацієнтів з гіпертензією, інтерпретація його результатів ускладнена з кількох причин, якими можна пояснити відмінність отриманих даних, порівняно з іншими дослідженнями:

1. У дослідженні ALLHAT 90 % пацієнтів під час рандомізації вже отримували антигіпертензивну терапію, найчастіше – діуретики; отже, в цьому дослідженні порівнювали продовження терапії діуретиками з переходом на прийом препаратів з інших класів. Пацієнти, які отримували діуретичні засоби, з латентною або компенсованою серцевою недостатністю були позбавлені отримуваної терапії, якщо вони не були рандомізовані для прийому хлорталідону.

2. Досягнутий рівень систолічного АТ був вищим при застосуванні доксазозину (на 2 мм рт. ст.), амлодипіну (на 1,1 мм рт. ст.) і лізиноприлу (на 2,3 мм рт. ст. і 4 мм рт. ст. у афроамериканців), ніж хлорталідону. Імовірно, цими факторами можна пояснити, чому криві Каплана–Мейера почали розходитися негайно після рандомізації щодо виникнення серцевої недостатності і приблизно через 6 місяців також щодо інсульту.

3. Застосування симпатолітичних засобів для наступних етапів лікування (атенололу, клонідину і/або резерпіну за рішенням лікаря) зумовило певну штучність режиму лікування, яка не відображає існуючу клінічну практику, звичайно не рекомендується і потенціює більшою мірою відповідь АТ на застосування діуретиків, порівняно з інгібіторами АПФ або α -блокаторами.

4. У дослідження ALLHAT не було включено систематичної оцінки кінцевих точок, що могло особливо вплинути на оцінку «м'якших» кінцевих точок, таких як застійна серцева недостатність.

Незважаючи на ці обмеження, результати дослідження ALLHAT, окремо або в поєднанні з іншими дослідженнями, свідчать на підтримку висновку про залежність переваг антигіпертензивної терапії від зниження АТ, що підтверджує результати проміжного мета-аналізу Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2000) та думку, висловлену в рекомендаціях ВООЗ/МТГ (1999). Ці висновки були знову підтверджені нещодавно оприлюдненими результатами дослідження INVEST (2003). У цьому дослідженні порівнювали лікування антагоністом кальцію верапамілом, який часто поєднували з інгібітором АПФ (трандолаприлом), і β -адреноблокатором, який часто поєднували з діуретиком, у пацієнтів з гіпертензією та ІХС. Не було виявлено будь-яких достовірних відмінностей первинних (смерть від усіх причин, нефатальний інфаркт міокарда та інсульт) і вторинних виходів.

У двох нещодавніх дослідженнях вивчали новий клас антагоністів рецепторів ангіотензину II. У дослідженні LIFE (2002) порівнювали лозартан з β -адреноблокатором атенололом у пацієнтів з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка при лікуванні протягом 4,8 років. Було виявлено достовірне ($P=0,021$) зниження на 13 % частоти великих серцево-судинних подій, більшою мірою через достовірне ($P=0,001$) зменшення на 25 % кількості інсультів. Не спостерігали відмінностей АТ між групами лікування. Дослідження SCOPE (2003) починалося як порівняння кандесартану і плацебо в літніх пацієнтів з гіпертензією. Проте, оскільки з етичних міркувань 85 % пацієнтів у групі плацебо отримували антигіпертензивну терапію (частіше діуретики, β -адреноблокатори або антагоністи кальцію), дослідження являло собою порівняння ефектів антигіпертензивної терапії з кандесартаном і без нього. Через 3,7 року дослідження спостерігали недостовірне зменшення на 11 % частоти великих серцево-судинних подій і достовірне ($P=0,04$) зменшення на 28 % частоти нефатальних інсультів у групі лікування кандесартаном, на фоні незначної різниці (на 3,2/1,6 мм рт. ст. нижче) показників рівня АТ.

Рандомізовані дослідження, які базуються на проміжних кінцевих точках

Гіпертрофія лівого шлуночка. У більшості досліджень оцінювали ефекти різних антигіпертензивних засобів на асоційовану з гіпертензією гіпер-

трофію лівого шлуночка, переважно діагностовану за масою лівого шлуночка при ехокардіографії, але лише в кількох дослідженнях використовували критерії, достатньо жорсткі для отримання надійної інформації. Внаслідок цього, мета-аналізи не можуть дати безперечних доказів. З огляду на те, що дослідження в пацієнтів з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка не можуть бути плацебо-контрольованими, а повинні порівнювати активне лікування, для забезпечення достатньої потужності, для виявлення малих відмінностей між різними видами лікування потрібно включати велику кількість пацієнтів. Крім того, потрібні спеціальні застереження для запобігання «регресу до середнього» і упередженості аналізу при відсутності осліплення. Дуже незначна кількість досліджень, виконаних згідно з цими суворими критеріями, не дала однозначних відповідей. Зокрема, висновок з дослідження LIFE (2000) полягає у перевагах діуретичного засобу індапаміду порівняно з інгібітором АПФ еналаприлом через 12 місяців, але не через 6 місяців; дослідження ELVERA (2001), PRESERVE (2001) і FOAM (2001) виявили однаковий регрес гіпертрофії лівого шлуночка при застосуванні інгібіторів АПФ (відповідно лізиноприлу, еналаприлу і фозиноприлу) і антагоністів кальцію (відповідно амлодипіну, ніфедипіну і амлодипіну); дослідження CATCH (2002) виявило однаковий регрес гіпертрофії лівого шлуночка при лікуванні антагоністом рецепторів ангіотензину II кандесартаном та інгібітором АПФ еналаприлом; дослідження ELSA (2002) виявило однаковий регрес гіпертрофії лівого шлуночка через 1 і 4 роки застосування антагоніста кальцію лацидипіну і β -адреноблокатора атенололу. У серії порівнянь різних антагоністів рецепторів ангіотензину II з β -адреноблокатором атенололом встановлено достовірно більший регрес гіпертрофії лівого шлуночка при застосуванні антагоністів ангіотензину II. Про сприятливий ефект регресу гіпертрофії лівого шлуночка свідчить одночасне покращання систолічної функції. Особливо важливим є велике і довготермінове (5 років) дослідження LIFE (2002), оскільки, аналогічно до Фремінгемського дослідження (1994) і дослідження HOPE (2000), більший регрес гіпертрофії лівого шлуночка, діагностованої методом ЕКГ, при лікуванні лозартаном супроводжувався зменшенням частоти виникнення серцево-судинних подій. Подібні результати отримані у частині дослідження LIFE, в якій гіпертрофію лівого шлуночка визначали методом ехокардіографії. Цікаво, що в іншому нещодавньому дослідженні з порівнянням лозартану і атенололу (REGAAL, 2002), хоча відмінність між зменшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка на фоні лікування

дещо не досягнула статистичної достовірності, концентрації натрійуретичного пептиду зменшилися на фоні лозартану і збільшилися при застосуванні атенололу, дозволяючи припускати протилежні ефекти на податливість лівого шлуночка. У майбутніх дослідженнях потрібно оцінювати ефекти лікування на індекси вмісту колагену або фіброзу стінки шлуночка, а не лише на його масу.

Стінка артерії і атеросклероз. Кілька рандомізованих досліджень порівнювали довготермінові (2–4 роки) ефекти різних схем антигіпертензивної терапії на товщину інтими-медії стінки сонної артерії. Існують безперечні підтвердження сприятливого впливу антагоністів кальцію на цю кінцеву точку. У плацебо-контрольованому дослідженні доведено переваги амлодипіну, порівняно з плацебо (PREVENT, 2000); у трьох дослідженнях доведено переваги антагоністів кальцію ісрадипіну, верапамілу і ніфедипіну, порівняно з діуретичною терапією (MIDAS, 1996; VHAS, 1998; A. Simon і співавт., 2001), в одному – переваги антагоніста кальцію лацидипіну порівняно з β -адреноблокатором атенололом (ELSA, 2001). В останньому дослідженні доведено більш виражений ефект лацидипіну не лише у сповільненні прогресування ТІМ в ділянці біфуркації сонної артерії, а й на прогресування і регрес атеросклеротичної бляшки. Донедавна докази щодо інгібіторів АПФ були суперечливими; в одному плацебо-контрольованому дослідженні не було показано ефекту раміприлу на ТІМ загальної сонної артерії (S. MacMahon і співавтори 2000), тоді як ще в одному доведено достовірне сповільнення прогресування ТІМ, виміряної в ділянці біфуркації сонної артерії та внутрішньої сонної артерії, а також у загальній сонній артерії (SECURE, 2001). Результати дослідження PHYLLIS (2003) дозволили узгодити спостереження з двох попередніх досліджень. Повідомлялося, що інгібітор АПФ фозиноприл запобігав збільшенню ТІМ сонної артерії, яке спостерігали при лікуванні гідрохлоротіазидом, але цей ефект переважно обмежувався біфуркацією, без або з мінімальними змінами в ділянці загальної сонної артерії.

Функція нирок. Найбільше досліджень функції нирок здійснено в пацієнтів з цукровим діабетом. Аналіз досліджень з більш чи менш інтенсивним зниженням АТ або з додаванням активної терапії чи плацебо показав, що в пацієнтів з цукровим діабетом і вираженою нефропатією прогресування дисфункції нирок можна сповільнити антагоністами рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартаном (RENAAL, 2001) або ірбесартаном (IDNT, 2001), порівняно з плацебо (з різницею показників систол-

ічного АТ 3–4 мм рт. ст.). Спостерігали відповідні ефекти більш інтенсивного зниження АТ на екскрецію протеїну з сечею, розгорнуту протеїнурію і мікроальбумінурію. Згідно з оглядом шести досліджень порівняння лікування різними препаратами (A. Zanchetti і співавт., 2002), у чотирьох не виявлено відмінності ренопротекторного ефекту порівнюваних препаратів – інгібіторів АПФ і β-адреноблокаторів (UKPDS, 1998); антагоністів кальцію і діуретичних засобів (INSIGHT, 2000; R. Estacio і співавт., 2000); а також інгібіторів АПФ і антагоністів кальцію (R. Schrier і співавт., 2002). В одному дослідженні показано переваги антагоніста ангіотензину II ірбесартану, порівняно з антагоністом кальцію амлодипіном, у сповільненні розвитку ниркової недостатності (IDNT, 2001), а в іншому антагоніст ангіотензину II лозартан зменшував частоту виникнення розгорнутої протеїнурії, порівняно з β-адреноблокатором атенололом (LIFE, 2002). У дослідженні ALLHAT, серед учасників якого 36 % пацієнтів були з цукровим діабетом, не було виявлено різниці показників функції нирок (але даних про протеїнурію і мікроальбумінурію немає) у значної кількості хворих, рандомізованих для лікування хлорталідоном, амлодипіном або лізіноприлом, можливо, як наслідок надійного контролю АТ (134–136/75 мм рт. ст.), досягнутого у всіх групах.

Нещодавно здійснено мета-аналіз 11 рандомізованих досліджень, в яких у пацієнтів із захворюванням нирок недіабетичного генезу порівнювали схеми антигіпертензивної терапії, які включали чи не включали інгібітор АПФ (T. Jafar і співавт., 2001). Було встановлено достовірно більш повільне прогресування ниркової недостатності у пацієнтів, які досягали рівня АТ 139/85 мм рт. ст. порівняно з 144/87 мм рт. ст. Втім, незрозуміло, чим пояснюється сприятливий вплив лікування: застосуванням інгібіторів АПФ чи більшим ступенем зниження АТ. У нещодавньому дослідженні AASK (2002) не було виявлено подальшого сповільнення прогресування дисфункції нирок у афроамериканців з гіпертензією і нефросклерозом при зниженні АТ до 128/78 мм рт. ст. порівняно з 141/85 мм рт. ст., але було показано дещо більший ефект інгібіторів АПФ порівняно з β-адреноблокаторами і антагоністами кальцію, у сповільненні зменшення швидкості гломерулярної фільтрації. Отже, складається враження, що у пацієнтів із захворюванням нирок недіабетичного генезу використання інгібітора АПФ може бути більш важливим, ніж агресивне зниження рівня АТ, тоді як у пацієнтів з цукровим діабетом агресивний контроль АТ може виявитися однаково важливим з блокадою системи реніну-ангіотензину. Незважаючи на

це, є підстави рекомендувати інтенсивне зниження АТ також пацієнтам з захворюванням нирок недіабетичного генезу.

Виникнення нового цукрового діабету. Дослідження, в яких контролювали початок нового цукрового діабету на фоні тривалого лікування, повідомляли про меншу частоту виникнення нового діабету при застосуванні інгібітора АПФ порівняно з плацебо (HOPE, 2000), при лікуванні антагоністом кальцію порівняно з тіазидовим діуретиком (INSIGHT, 2000), при використанні інгібітора АПФ порівняно з діуретиком або β-адреноблокатором (CAPPP, 1999), антагоніста рецепторів ангіотензину II порівняно з β-адреноблокатором (LIFE, 2002) або звичайною терапією (SCOPE, 2003). У дослідженні ALLHAT (2002) також повідомляли про меншу частоту виникнення нового діабету у пацієнтів, які отримували амлодипін або лізіноприл, порівняно з хлорталідоном.

Терапевтичні стратегії

Принципи медикаментозного лікування: монотерапія чи комбінована терапія. У більшості, якщо не у всіх, пацієнтів з гіпертензією лікування потрібно починати поступово і досягати цільових показників АТ протягом кількох тижнів. Для досягнення цільових рівнів АТ значна частка пацієнтів потребуватиме комбінованої терапії більше, ніж лікування одним препаратом. Потреба у моно- чи комбінованій терапії буде залежати від вихідних показників АТ. У пацієнтів з гіпертензією 1-го ступеня ймовірність успіху монотерапії більша. У дослідженні ALLHAT (2002), в яке включали пацієнтів з гіпертензією 1-го або 2-го ступеня, приблизно 60 % пацієнтів продовжували приймати монотерапію. У дослідженні HOT (1998), в яке включали пацієнтів з гіпертензією 2-го і 3-го ступенів після «вимивання» попередніх препаратів, монотерапія була успішною лише у 25–40 % пацієнтів, залежно від цільового діастолічного АТ. У дослідженнях з лікування цукрового діабету більшість пацієнтів отримувала принаймні два препарати, а в нещодавньому здійсненому дослідженні пацієнтів з діабетичною нефропатією (RENAAL, 2001; IDNT, 2001) в доповнення до антагоністів рецепторів ангіотензину, які були досліджуваними препаратами, застосовували в середньому 2,5 і 3,0 додаткових препарати.

Залежно від вихідного АТ, наявності або відсутності ускладнень, раціональний підхід полягає у застосуванні початку лікування на низькій дозі одного препарату, або комбінації двох препаратів також у низьких дозах (рис. 2). Початок лікування з комбінованої терапії ефектив-

но випробуваний у дослідженні VA (1967, 1970), а також у нещодавньому дослідженні PROGRESS (2001). Якщо при обраній монотерапії у низьких дозах не досягнуто контролю рівня АТ, наступним етапом може бути перехід на низьку дозу іншого препарату, збільшення дози першого обраного лікарського засобу (з більшою ймовірністю виникнення побічних ефектів) або перехід на комбіновану терапію. Якщо терапія почалася з комбінації двох препаратів у низьких дозах, можна далі використовувати комбінацію препаратів у більших дозах або додати низьку дозу третього препарату.

Якщо лікування розпочато з монотерапії у малих дозах, то і при поганій переносимості першого препарату – переходять на лікування іншим препаратом, що дає можливість відшукати для пацієнта препарат, найбільш оптимальний за ефективністю і переносимістю. Втім, якщо фармакогенетика не допоможе здійснювати вибір оптимального препарату в майбутньому, процедура залишатиметься трудомісткою і для лікарів і пацієнтів, що може спричинити зниження прихильності до лікування.

Очевидний недолік початку терапії з двох препаратів, навіть у низьких дозах, полягає у можливості експозиції пацієнта до препарату, який не є необхідним. А переваги полягають у тому, що: 1) при застосуванні двох препаратів з різними механізмами дії збільшується ймовірність контролю АТ та ускладнень гіпертензії; 2) при застосуванні комбінацій і перший, і другий препарати можна призначити у діапазоні низьких доз, при яких змен-

шується ймовірність виникнення побічних ефектів; 3) в Європі та інших регіонах світу доступні фіксовані у низьких дозах комбінації препаратів, які дають змогу застосовувати два препарати в одній таблетці, оптимізуючи прихильність до лікування.

Ефективними і добре переносимими виявилися такі комбінації двох препаратів (рис. 3):

- діуретик і β -адреноблокатор;
- діуретик та інгібітор АПФ або антагоніст рецепторів ангіотензину II;
- антагоніст кальцію (дигідропіридиновий) і β -адреноблокатор;
- антагоніст кальцію та інгібітор АПФ або антагоніст рецепторів ангіотензину II;
- антагоніст кальцію і діуретик;
- α -адреноблокатор і β -адреноблокатор.

При необхідності можуть застосовуватися інші комбінації (наприклад, з центральними засобами, у тому числі агоністами α_2 -адренорецепторів і модуляторами I_1 -імідазолінових рецепторів, або інгібітори АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II). В багатьох випадках може вимагатися призначення трьох чи чотирьох препаратів.

Рекомендують використання препаратів тривалої дії або тих, які забезпечують ефективність протягом 24 годин при прийомі один раз на день. Переваги цих препаратів – покращання прихильності до терапії, зменшення до мінімуму варіабельності АТ, що, можливо, забезпечує кращий захист від ризику виникнення великих серцево-судинних подій і розвитку уражень органів-мішеней.

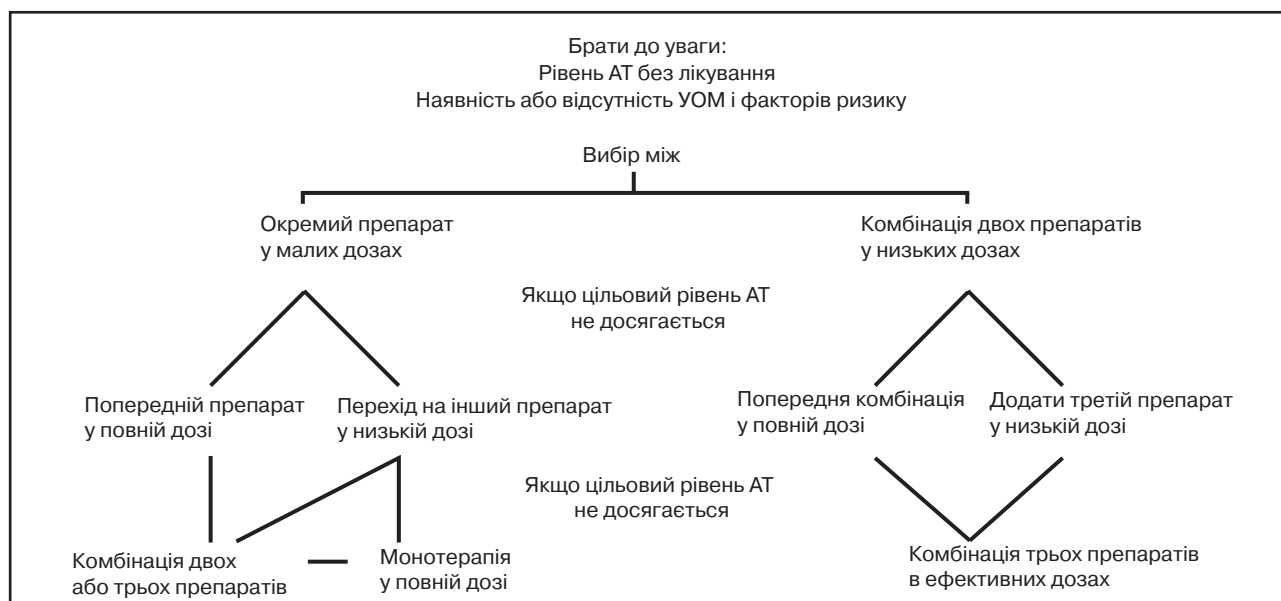


Рис. 2. Вибір між моно- і комбінованою терапією. УОМ – ураження органів-мішеней

Резюме 10

Вибір антигіпертензивних засобів

- Основні переваги антигіпертензивної терапії зумовлені зниженням АТ *per se*.
- Існують також певні докази того, що окремі класи препаратів можуть відрізнятися за певними ефектами, або в особливих груп пацієнтів.
- Препарати не є однаковими за побічними розладами, особливо в окремих пацієнтів.
- Основні класи антигіпертензивних засобів: діуретики, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину – підходять для початку та продовження антигіпертензивної терапії.
- Акцент на встановленні класу препаратів, які повинні застосовуватися першими, є очевидно застарілим, через необхідність використання комбінації з двох або більше препаратів для досягнення цільового АТ.
- У рамках доступних доказів на вибір препаратів будуть впливати багато факторів, у тому числі:
 - попередній досвід використання пацієнтом антигіпертензивних засобів;
 - вартість препаратів;
 - профіль ризику, наявність або відсутність уражень органів-мішеней, клінічно вираженого серцево-судинного захворювання, захворювання нирок або цукрового діабету;
 - надання переваги самим пацієнтом.

Слід приділяти особливу увагу небажаним подіям, навіть повністю суб'єктивним розладам, оскільки вони можуть бути важливою причиною неприхильності до лікування. Пацієнтів слід завжди питати про побічні ефекти і відповідно вносити зміни у дози чи призначення препаратів. Деякі побічні ефекти характеризуються подібною частотою для всіх препаратів одного класу (наприклад, кашель для інгібіторів АПФ), тоді як для інших небажаних подій в межах одного класу можливі відмінності щодо їх індукування (наприклад, рідше виникнення втоми або феномену Рейно при застосуванні β -адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями; відсутність запорів при застосуванні дигідропіридинових антагоністів кальцію; відсутність тахікардії при застосуванні верапамілу і дилтіазему).

Вибір антигіпертензивних препаратів. Значна кількість рандомізованих досліджень з порівнянням активного лікування і плацебо або активного

лікування різними препаратами чітко свідчить на підтримку попередніх рекомендацій ВООЗ/МТГ (1999) про те, що основні переваги антигіпертензивної терапії полягають у зниженні АТ *per se*, значною мірою незалежно від препаратів, обраних для зниження АТ.

Втім, існують докази того, що специфічні класи препаратів можуть відрізнятися за деякими ефектами у певних категорій пацієнтів. Наприклад, антагоністи рецепторів ангіотензину виявилися більш ефективними у профілактиці інсульту, ніж β -адреноблокатори (LIFE, 2002) або звичайні засоби терапії (SCOPE, 2003), особливо у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка або літніх осіб; тiazидові діуретики, окремо або в комбінації, можуть бути більш корисними, ніж інші препарати, у профілактиці застійної серцевої недостатності (INSIGHT, 2000; ALLHAT, 2002); інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину сповільнювали процес погіршення функції нирок при діабетичній і недіабетичній нефропатії (RENAAL, 2001; IDNT, 2001; AASK, 2002); антагоністи рецепторів ангіотензину виявилися більш ефективними, ніж β -адреноблокатори, для регресу гіпертрофії лівого шлуночка (LIFE, 2002); антагоністи кальцію виявилися більш ефективними, ніж діуретики (MIDAS, 1996; VHAS, 1998; Simon A. і співавт., 2001) і β -адреноблокатори (ELSA, 2001), а інгібітори АПФ – ніж діуретики (PHYLLIS, 2003), у сповільненні прогресування атеросклерозу сонних артерій. Врешті-решт, препарати не є однаковими щодо побічних розладів, особливо в окремих пацієнтів, і прихильність пацієнта є важливим елементом забезпечення успіху терапії.

Отже, можна зробити висновок, що основні класи антигіпертензивних засобів: діуретики, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину – підходять для початку та продовження антигіпертензивної терапії. Хоча припинення єдиного досліджен-

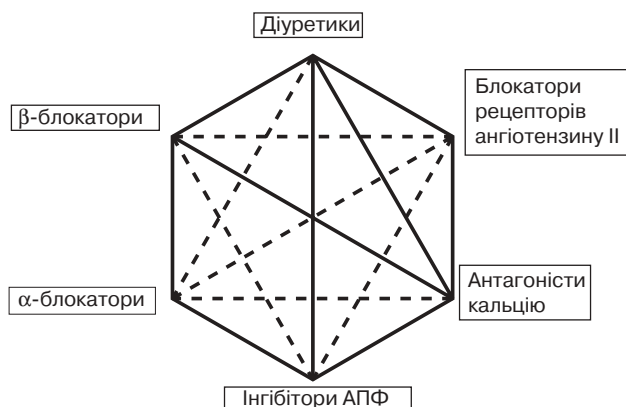


Рис. 3. Можливі комбінації різних класів антигіпертензивних засобів. Найбільш раціональні комбінації представлені неперервними лініями. У рамках вказані класи антигіпертензивних засобів, для яких у контрольованих інтервенційних дослідженнях доведені сприятливі ефекти.

ня із застосуванням α -адреноблокатора – гілки доксазозину в дослідженні ALLHAT (2002) – піддали критиці, докази на користь терапії α -адреноблокаторами є більш обмеженими, ніж докази переваг інших антигіпертензивних засобів. Втім, α -адреноблокатори також можуть розглядатися як можливі засоби лікування, особливо для комбінованої терапії. Ефективними компонентами комбінованої терапії можуть бути препарати центральної дії, агоністи α_2 -адренорецепторів і модулятори I_1 -імідазолінових рецепторів. Акцент на встановленні класу препаратів, які повинні застосовуватися першими, є очевидно застарілим, через розуміння необхідності використання комбінації двох або більше препаратів у більшості пацієнтів, особливо у хворих з вищими початковими показниками АТ, ураженнями органів-мішеней або асоційованими захворюваннями, з метою досягнення цільового АТ.

У рамках діапазону доступних засобів на вибір препаратів будуть впливати багато факторів, у тому числі:

1. Попередній, сприятливий або несприятливий досвід використання окремим пацієнтом певного класу антигіпертензивних засобів.

2. Вартість препаратів для окремого пацієнта або того, хто забезпечує охорону здоров'я, хоча міркування вартості не повинні домінувати над міркуваннями ефективності і переносимості у будь-якого окремого пацієнта.

3. Профіль серцево-судинного ризику в окремого пацієнта.

4. Наявність уражень органів-мішеней, клінічно вираженого серцево-судинного захворювання, захворювання нирок або цукрового діабету.

5. Наявність інших супутніх розладів, які можуть сприяти або обмежувати застосування окремого класу антигіпертензивних засобів.

6. Можливість взаємодії лікарських засобів, які використовуються для лікування інших станів.

Лікар повинен здійснювати вибір препаратів в окремого пацієнта, беручи до уваги всі фактори, а також вибір самого пацієнта. Показання і протипоказання для застосування окремих класів препаратів наведені у табл. 7, а особливості терапевтичних підходів при певних станах обговорюються у наступному розділі.

Терапевтичні підходи при певних станах

Пацієнти літнього віку

Після рандомізованих контрольованих досліджень не залишилося сумнівів у тому, що антигіпертензивна терапія знижує рівень серцево-су-

динної захворюваності і смертності, незалежно від наявності систоло-діастолічної гіпертензії чи ізольованої систолічної гіпертензії. Хоча в дослідженні у літніх осіб звичайно включають пацієнтів віком від 60 років, у нещодавно здійсненому мета-аналізі було зроблено висновок, що сумарна кількість фатальних і нефатальних серцево-судинних подій достовірно зменшилася в учасників рандомізованих контрольованих досліджень антигіпертензивної медикаментозної терапії віком 80 років і більше, але смертність від усіх причин не зменшилася (F. Gueyffier і співавт., 1999). У великих рандомізованих контрольованих дослідженнях антигіпертензивної терапії порівняно з плацебо або без лікування в літніх пацієнтів з систоло-діастолічною гіпертензією як засоби першої лінії використовували діуретики або β -адреноблокатори. У дослідженнях з лікування ізольованої систолічної гіпертензії препаратами першої лінії були діуретики (SHEP, 1991) або дигідропіридинові антагоністи кальцію (Syst-Eur, 1997). Останню групу препаратів використовували на початку лікування у двох менш ортодоксальних дослідженнях, виконаних у Китаї, одному – при систоло-діастолічній гіпертензії (STONE, 1996), іншому – при ізольованій систолічній гіпертензії (Syst-China, 1998). У всіх цих дослідженнях активне лікування було більш ефективним, ніж плацебо або відсутність лікування. Препарати інших класів використовували лише в дослідженнях, у яких більш нові препарати порівнювали із традиційними. У дослідженні STOP-2 (1999) частота серцево-судинних подій була подібною в літніх пацієнтів, які були рандомізовані для прийому антагоніста кальцію, інгібітора АПФ, або традиційного лікування діуретиком і/або β -адреноблокатором. Дослідження ALLHAT (2002) показало, що діуретик, антагоніст кальцію та інгібітор АПФ впливали на серцево-судинні події однаковою мірою в пацієнтів віком понад 65 років. У дослідженні LIFE (2002) встановлено, що у пацієнтів віком від 55 до 80 років з гіпертензією і ознаками гіпертрофії лівого шлуночка антагоніст рецепторів ангіотензину лозартан був більш ефективним у зменшенні частоти серцево-судинних подій порівняно з β -адреноблокатором атенололом; це також стверджувалося для пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією. Дослідження SCOPE (2003) дозволило встановити зменшення частоти нефатальних інсультів у пацієнтів з гіпертензією віком 70 років або більше на фоні антигіпертензивної терапії, до складу якої входив антагоніст рецепторів ангіотензину кандесартан, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування без кандесартану. Отже, у літніх пацієнтів користь лікування доведена принаймні

Таблиця 7

Показання і протипоказання для найважливіших класів антигіпертензивних засобів

Клас	На користь використання	Протипоказання	
		обов'язкові	можливі
Діуретики (тіазидові)	Застійна серцева недостатність; гіпертензія в літньому віці; ізольована систолічна гіпертензія; гіпертензія в осіб африканського походження	Подагра	Вагітність
Діуретики (петлеві)	Ниркова недостатність; застійна серцева недостатність		
Діуретики (антагоністи альдостерону)	Застійна серцева недостатність; після інфаркту міокарда	Ниркова недостатність; гіперкаліємія	
β-адреноблокатори	Стенокардія; після інфаркту міокарда; застійна серцева недостатність (ти тривання дози); вагітність; тахіаритмії	Астма; хронічне обструктивне захворювання легень; атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня	Захворювання периферичних судин; нетолерантність до глюкози; атлети та фізично активні пацієнти
Антагоністи кальцію (дигідропіридини)	Гіпертензія в літньому віці; ізольована систолічна гіпертензія; стенокардія; захворювання периферичних судин; атеросклероз сонних артерій; вагітність		Тахіаритмії; застійна серцева недостатність
Антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем)	Стенокардія; атеросклероз сонних артерій; суправентрикулярна тахікардія	Атріовентрикулярна блокада 2-го або 3-го ступеня; застійна серцева недостатність	
Інгібітори АПФ	Застійна серцева недостатність; дисфункція лівого шлуночка; після інфаркту міокарда; недіабетична нефропатія; нефропатія при цукровому діабеті I типу; протеїнурія	Вагітність; гіперкаліємія; білатеральний стеноз ниркових артерій	
Антагоністи рецепторів ангіотензину II	Нефропатія при цукровому діабеті II типу; діабетична мікроальбумінурія; протеїнурія; гіпертрофія лівого шлуночка; кашель на фоні застоювання інгібіторів АПФ	Вагітність; гіперкаліємія; білатеральний стеноз ниркових артерій	
α-адреноблокатори	Доброякісна гіперплазія простати; гіперліпідемія	Ортостатична гіпотензія	Застійна серцева недостатність

Резюме 11

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів літнього віку

<ul style="list-style-type: none"> Після рандомізованих контрольованих досліджень немає сумнівів у тому, що антигіпертензивна терапія ефективна для літніх пацієнтів із систоло-діастолічною гіпертензією чи ізольованою систолічною гіпертензією з огляду на зменшення серцево-судинної захворюваності і смертності. Початок антигіпертензивної терапії в літніх пацієнтів повинен здійснюватися за загальними настановами, але повинен бути особливо поступовим, особливо в осіб, схильних до захворювань. Вимірювання АТ потрібно також здійснити у вертикальному положенні для того, щоб виключити наявність вираженої поступальної гіпотензії на фоні лікування і оцінити поступальні ефекти лікування. У багатьох літніх пацієнтів наявні інші фактори ризику, ураження органів-мішеней та асоційовані клінічні стани, на які потрібно зважати при виборі першого препарату. У багатьох літніх пацієнтів потрібно два або більше препаратів для контролю АТ, особливо з огляду на часті труднощі зниження систолічного АТ до рівня нижче 140 мм рт. ст. У результаті недавнього мета-аналізу зроблено висновок, що в осіб віком 80 років і більше антигіпертензивна терапія дозволила зменшити кількість фатальних і нефатальних серцево-судинних подій, але не смертність.

для одного репрезентативного засобу з різних класів препаратів, а саме діуретиків, β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину

На початку антигіпертензивної терапії у літніх пацієнтів потрібно керуватися загальними настановами. У багатьох пацієнтів наявні інші фактори ризику, ураження органів-мішеней та асоційовані

клінічні стани, які потрібно враховувати при виборі першого препарату. Крім того, чимало пацієнтів потребують два або більше препаратів для контролю АТ, особливо з огляду на часті труднощі зниження систолічного АТ до рівня нижче 140 мм рт. ст. До кінця не з'ясовано, яким є оптимальний рівень діастолічного АТ. У важливому ретроспективному аналізі даних дослідження SHEP (G. Somes і

Резюме 12

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з цукровим діабетом

- Нефармакологічні заходи (особливо зменшення ваги тіла і споживання солі) повинні заохочуватись у всіх пацієнтів з цукровим діабетом II типу, незалежно від рівня АТ. Цих заходів може бути достатньо для нормалізації АТ у пацієнтів з високим нормальним АТ або гіпертензією 1-го ступеня, і вони можуть полегшувати контроль рівня АТ антигіпертензивними засобами.
- Цільовий рівень АТ, до якого потрібно прагнути під час поведінкової або фармакологічної терапії, становить нижче 130/80 мм рт. ст..
- Для досягнення цієї мети найчастіше потрібно застосовувати комбіновану терапію.
- Рекомендують використовувати всі ефективні та добре переносимі антигіпертензивні засоби, звичайно в комбінаціях.
- Доступні докази вказують на ренопротекторні переваги від регулярного включення у ці комбінації інгібітора АПФ при цукровому діабеті I типу і антагоніста рецепторів ангіотензину при цукровому діабеті II типу.
- У пацієнтів з цукровим діабетом II типу з високим нормальним АТ, в яких інколи цільовий рівень АТ досягається на фоні монотерапії, першим оцінюваним препаратом повинен бути блокатор ренін-ангіотензинової системи.
- Виявлення мікроальбумінурії при цукровому діабеті I або II типу вказує на необхідність антигіпертензивної терапії, особливо блоком ренін-ангіотензинової системи, незалежно від рівнів АТ.

співавт., 1999) оцінювали роль діастолічного АТ під час лікування пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією. Було зроблено висновок, що при досягненні діастолічного АТ менше 70 мм рт. ст., і особливо нижче 60 мм рт. ст. зростає ступінь ризику і погіршується прогноз. Можливо, цих пацієнтів «перелікували». Необхідні подальші дослідження для визначення оптимального ступеня зниження діастолічного АТ у літніх пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією і неконтрольованим систолічним АТ під час лікування.

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом збільшується поширеність гіпертензії. Основні форми розладів, які протікають з гіперглікемією, – діабет I типу (деструкція В-клітин, яка звичайно призводить до абсолютного дефіциту інсуліну) і діабет II типу (діапазон від переважання інсулінорезистентності з відносним дефіцитом інсуліну до переважання дефекту секреції інсуліну з резистентністю до інсуліну). На цей час діабет II типу є найпоширенішою формою, його спостерігають у 10–20 разів частіше, ніж діабет I типу. У пацієнтів з гіпертензією нерідко проявляється стан, відомий як «метаболічний синдром», при якому поєднуються інсулінорезистентність (із супутньою гіперінсулінемією), центральне ожиріння і характерна дисліпідемія (гіпертригліцеридемія у плазмі і зниження вмісту холестерину ЛПВЩ). Ці пацієнти схильні до формування діабету II типу.

При цукровому діабеті I типу гіпертензія часто відбиває початок формування діабетичної нефропатії. Водночас у значної частини пацієнтів з гіпертензією зберігається нормаальбумінурія в момент встановлення діагнозу діабету II типу. У пацієнтів з цукровим діабетом II типу і нормаальбумінурією поширеність гіпертензії (яку визначають за рівнем АТ вище 140/90 мм рт. ст.) є дуже

високою (71 %), а при наявності мікроальбумінурії збільшується до 90 %. Поєднання гіпертензії та цукрового діабету (I або II типу) супроводжується істотним збільшенням ризику макросудинних ускладнень, у тому числі інсульту, ІХС, застійної серцевої недостатності і захворювання периферичних судин, що зумовлює підвищення серцево-судинної смертності. Наявність мікроальбумінурії – одночасно маркер пошкодження нирок та індикатор підвищеного серцево-судинного ризику. Гіпертензія також прискорює розвиток діабетичної ретинопатії. Рівень АТ, досягнутий під час лікування, значною мірою впливає на виходи в пацієнтів з цукровим діабетом. У пацієнтів з діабетичною нефропатією швидкість прогресування захворювання нирок лінійно залежить від рівня АТ, починаючи з рівнів 130/70 мм рт. ст. Інтенсивне лікування гіпертензії запобігає виникненню серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. Первинною метою антигіпертензивної терапії у пацієнтів із цукровим діабетом є зниження АТ до рівнів нижче 130/80 мм рт. ст. у всіх випадках, коли це можливо, а оптимальним є найнижчий рівень АТ, який характеризується нормальною переносимістю.

Збільшення ваги тіла – критичний фактор прогресування цукрового діабету II типу. Ключовий компонент ведення хворих – уникати надмірної ваги тіла всіма зазначеними засобами, зокрема шляхом обмеження кількості спожитих калорій і солі, оскільки існує сильний зв'язок між ожирінням, гіпертензією, чутливістю до солі та інсулінорезистентністю.

Великих досліджень з метою оцінки впливу зниження АТ на серцево-судинну захворюваність і смертність у пацієнтів з гіпертензією і цукровим діабетом I типу не проводили. Втім, є докази здатності антигіпертензивної терапії, основою якої є β-адреноблокатори і діуретики, сповільнювати про-

гресування нефропатії у цих пацієнтів. У пацієнтів з цукровим діабетом I типу і альбумінурією найкращий захист від погіршення функції нирок забезпечують інгібітори АПФ. Невідомо, чи однаково ефективними при цьому показанні є антагоністи рецепторів ангіотензину II.

При цукровому діабеті II типу вплив антигіпертензивних засобів на серцево-судинні ускладнення порівнювали у кількох контрольованих рандомізованих дослідженнях. Докази переваг чи недоліків різних класів препаратів залишаються нечіткими і суперечливими. На жаль, більшість порівнянь було зроблено у відносно малих дослідженнях або частинах великих досліджень, потужність яких не була адекватною для виявлення очікуваних відносно незначних відмінностей. Докази переваг інгібіторів АПФ у зменшенні сукупної кількості великих серцево-судинних подій обмежуються лише двома дослідженнями, одним – порівняно з діуретиками / β -адреноблокаторами (CAPPP, 1999), другим – порівняно з антагоністом кальцію (R.O.Estacio і співавт., 1998), потужність яких була надто малою для виявлення відмінностей частоти виникнення окремих подій. У дослідженні ALLHAT (2002) також не виявили відмінностей серцево-судинних виходів у значної кількості пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які рандомізовано отримували діуретик, антагоніст кальцію або інгібітор АПФ. У недавньому дослідженні на фоні застосування антагоніста рецепторів ангіотензину лозартану спостерігали достовірне зменшення кількості серцево-судинних подій, серцево-судинної і загальної смертності в пацієнтів з цукровим діабетом порівняно з атенололом (LIFE, 2002). Якщо брати до уваги ниркові кінцеві точки, переваги антагоністів рецепторів ангіотензину II стають більш очевидними. У дослідженні IDNT (2001) встановлено зменшення дисфункції нирок і ниркової недостатності при застосуванні ірбесартану порівняно з амлодипіном, а в дослідженні LIFE (2002) лозартан зменшував частоту виникнення протеїнурії краще, ніж атенолол.

Таким чином, з огляду на консенсус щодо необхідності зниження АТ у пацієнтів з цукровим діабетом II типу до рівня нижче 130/80 мм рт. ст. завжди, коли це можливо, обґрунтованою є рекомендація щодо можливості застосування всіх ефективних і добре переносимих антигіпертензивних засобів, звичайно у поєднаннях. Доступні докази дозволяють припускати, що ефективним методом забезпечення ренопротекції є регулярне включення в ці комбінації антагоніста рецепторів ангіотензину. У пацієнтів з високим нормальним АТ, в яких

інколи цільового АТ досягають на фоні монотерапії, як засіб першого вибору краще застосувати препарат з групи антагоністів рецепторів ангіотензину II. Нарешті, виявлення мікроальбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом I або II типу вказує на необхідність антигіпертензивної терапії, особливо блокаторм ренін-ангіотензинової системи, незалежно від рівнів АТ.

Супутнє церебросудинне захворювання

Докази ефективності антигіпертензивної терапії у пацієнтів, які раніше перенесли інсульт або минущу ішемічну атаку (вторинна профілактика), були сумнівними, тому неможливо було дати будь-які певні рекомендації до недавньої публікації результатів двох досліджень, які чітко продемонстрували користь від зниження АТ у пацієнтів з попередніми епізодами церебросудинного захворювання, навіть при початковому рівні АТ у нормальному діапазоні. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні PATS (1995) показано, що в 5665 пацієнтів з раніше перенесеною минущою ішемічною атакою або інсультом без вираженої інвалідизації зниження АТ на 5/2 мм рт. ст. на фоні лікування, основою якого був діуретик (індапамід), супроводжувалося зменшенням частоти виникнення інсультів на 29 % ($P < 0,001$), 29 подій на 1000 учасників протягом 3 років. Результати були подібними у пацієнтів із нормальним рівнем АТ і за наявності гіпертензії. Дослідження PROGRESS (2001) було сплановано для визначення ефектів схеми лікування, спрямованої на зниження АТ, у пацієнтів з гіпертензією і без неї, які раніше перенесли інсульт або минущу ішемічну атаку (у стабільному клінічному стані). Активне лікування за гнучкою схемою, в якій основним засобом був інгібітор АПФ, до якого за рішенням лікуючого лікаря додавали індапамід, зменшувало частоту повторних інсультів на 28 % ($P < 0,001$) і частоту серцево-судинних подій – на 26 % ($P < 0,001$). Спостерігали подібне зниження ризику інсульту та серцево-судинних подій у підгрупах пацієнтів з гіпертензією і без неї (у всіх ($P < 0,01$)).

У дослідженнях, які проводяться зараз, прагнуть знайти відповіді на запитання, чи потрібно знижувати підвищений рівень АТ при гострому інсульті і до якої міри. Нещодавно з цього приводу опубліковано спеціальні рекомендації Міжнародного товариства з гіпертензії (2003).

Супутня ІХС і застійна серцева недостатність

Рівень АТ істотно впливає на ризик повторних подій у пацієнтів з ІХС, а у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю часто встановлюють на-

Резюме 13

Антигіпертензивна терапія у пацієнтів з порушенням функції нирок

- До появи антигіпертензивної терапії, ураження нирок часто спостерігали в пацієнтів з есенціальною гіпертензією.
- Захист нирок при цукровому діабеті передбачає дві основні вимоги:
 - суворий контроль АТ (<130/80 мм рт. ст. і навіть нижче при протеїнурії >1 г на день);
 - зменшення протеїнурії до величин, максимально наближених до нормальних, якщо це можливо.
- Вимагається зменшення протеїнурії антагоністом рецепторів ангіотензину або інгібітором АПФ.
- Для досягнення цільового рівня АТ звичайно вимагається комбінована терапія, з додаванням діуретика і антагоніста кальцію.
- З метою запобігання або сповільнення розвитку нефросклерозу у пацієнтів з гіпертензією без цукрового діабету блокада ренін-ангіотензинової системи видається більш важливою, ніж досягнення дуже низького АТ, але докази цього поки що обмежуються афроамериканцями з гіпертензією, і необхідні відповідні дослідження в інших етнічних групах. Незважаючи на це, є підстави інтенсивно знижувати рівень АТ у всіх пацієнтів з гіпертензією і порушеною функцією нирок.
- У пацієнтів з пошкодженням нирок часто потрібно розглядати доцільність інтегрованого терапевтичного втручання (антигіпертензивні засоби, статини, антитромбоцитарна терапія і т.п.).

явність (зараз або в минулому) гіпертензії. Втім, лише в кількох дослідженнях оцінювали ефекти зниження рівня АТ у пацієнтів з ІХС або застійною серцевою недостатністю. У дослідженні HOT (1998) було встановлено достовірне зменшення частоти розвитку інсультів по мірі зниження цільового рівня АТ у пацієнтів з гіпертензією і попередніми ознаками ІХС, без кривої J. У нещодавньому дослідженні INVEST (2003) показано, що частота виникнення нових коронарних подій у пацієнтів з раніше діагностованою ІХС є подібною при лікуванні, основою якого є верапаміл (можливо, в поєднанні з інгібітором АПФ) або β-адреноблокатор (у поєднанні з діуретиком).

Крім дослідження INVEST, у пацієнтів з ІХС або серцевою недостатністю оцінювали застосування багатьох поширених антигіпертензивних засобів з іншою метою, ніж зниження АТ. Препарати з груп β-адреноблокаторів, інгібіторів АПФ і антагоністів альдостерону є добре визнаними компонентами лікування з метою профілактики серцево-судинних подій і продовження життя пацієнтів з серцевою недостатністю, або осіб, які перенесли гострий інфаркт міокарда. Втім, не встановлено, до якої міри користь застосування цих препаратів пов'язана із супутнім зниженням АТ, а до якої – із специфічними механізмами дії препаратів. Більшість (80 %) учасників дослідження HOPE (2000) – пацієнти з ІХС. У них застосування інгібітора АПФ як доповнення до інших препаратів істотно зменшувало кількість серцево-судинних подій і випадків смерті, порівняно з плацебо. Але при цьому важливе значення могло відігравати зниження АТ – аргумент, на підтримку якого свідчать нещодавні результати дослідження ALLHAT (2002), в якому кількість коронарних кінцевих точок була подібною в пацієнтів, лікованих тiazидовим діуретиком, антагоністом кальцію або інгібітором АПФ (у більш ніж 50 % учасників дослідження ALLHAT були аном-

нестичні дані або ознаки серцево-судинного захворювання, пов'язаного з атеросклерозом). Дослідження ALLHAT також показало, що тiazидові діуретики мали переваги, порівняно з дигідропіридинними антагоністами кальцію та інгібітором АПФ, у профілактиці застійної серцевої недостатності, проте переваги діуретиків над інгібіторами АПФ можуть значною мірою залежати від гіршого контролю АТ (особливо у афроамериканців) у групі інгібітора АПФ (який призначався без діуретика, згідно з протоколом дослідження). Використані в дослідженні ALLHAT критерії діагностики застійної серцевої недостатності також ставили під сумнів. Існують також дані на підтримку застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II при застійній серцевій недостатності, як альтернативи до інгібіторів АПФ або в поєднанні з інгібіторами АПФ. Дослідження ALLHAT дозволило підтвердити роль антагоністів кальцію у профілактиці коронарних подій, оскільки було показано, що за ефективністю препарат з групи дигідропіридинів тривалої дії не поступався іншим антигіпертензивним засобам. Очевидно, антагоністи кальцію є менш ефективними у профілактиці серцевої недостатності, але дигідропіридини тривалої дії можуть застосовуватися при резистентності гіпертензії до інших препаратів (PRAISE, 1996).

Пацієнти з гіпертензією і порушеною функцією нирок

Вазоконстрикція ниркових судин виявляється на початкових стадіях есенціальної гіпертензії, і її зворотний розвиток досягається шляхом застосування антагоністів кальцію та інгібіторів АПФ. На більш розгорнутих стадіях захворювання опір ниркових судин постійно підвищений, внаслідок структурних змін ниркових судин (нефросклероз). До появи антигіпертензивних засобів, ураження нирок часто спостерігали в пацієнтів з первинною гіпер-

тензією. У 1955 році G.A. Perera повідомляв, що протеїнурію спостерігали у 42 %, а хронічну ниркову недостатність – у 18 % із 500 пацієнтів (спостереження тривало до моменту смерті). У цій серії спостережень очікувана тривалість життя після початку ураження нирок становила не більше 5–7 років. При цукровому діабеті існують дві основні передумови для забезпечення ренопротекції: перша – суворий контроль АТ (нижче 130/80 мм рт. ст., а при наявності протеїнурії понад 1 г на добу – навіть нижче, менше 125/75 мм рт. ст.); друга – зменшити протеїнурію або альбумінурію (мікро- чи макро-) до рівнів, максимально наближених до норми, якщо це можливо. Для досягнення останньої мети вимагається блокада ефектів ангіотензину II (інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II). Щоб досягнути цільових показників АТ, часто необхідно застосовувати комбіновану терапію, навіть у пацієнтів з високим нормальним АТ. Звичайно рекомендують додавання діуретика як препарату другого вибору (петльового діуретика – при рівні креатиніну в сироватці понад 2 мг/л), але можливі також інші комбінації, особливо з антагоністами кальцію. З метою запобігання або сповільнення розвитку нефросклерозу, принаймні в афроамериканців з гіпертензією, блокада ренін-ангіотензинової системи виявлялася більш важливою, ніж істотне зниження АТ. Втім, не визначено, чи можна використовувати цю рекомендацію для сповільнення розвитку ниркової недостатності недіабетичного походження. В цілому, є підстави починати антигіпертензивну терапію в пацієнтів із зниженою функцією нирок (діабетичного і недіабетичного походження), особливо при поєднанні з протеїнурією, з використанням інгібітора АПФ або антагоніста рецепторів ангіотензину, а потім додавати інші антигіпертензивні засоби з метою інтенсивного зниження АТ. Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (інгібітором АПФ і антагоністом рецепторів ангіотензину II) може бути досить успішною для зниження АТ і протеїнурії при розгорнутих стадіях захворювання нирок (COOPERATE, 2003). У пацієнтів з пошкодженням нирок, особливо на фоні цукрового діабету, часто потрібно розглядати доцільність інтегрованого терапевтичного втручання (антигіпертензивні засоби, статини, антитромбоцитарна терапія та інші), що зумовлено супутнім підвищенням загального серцево-судинного ризику.

Гіпертензія при вагітності

Гіпертензивні розлади, які виникають під час вагітності, залишаються важливою причиною захворюваності та смертності матері, плода і новонародже-

них, не лише у низькорозвинених, а й також в індустріалізованих країнах. Фізіологічно АТ у нормі знижується під час другого триместру, досягаючи рівня, нижчого в середньому на 15 мм рт. ст., ніж до вагітності. Під час третього триместру рівень АТ повертається або може перевищувати такий до вагітності. Ці коливання спостерігають у жінок з нормальним рівнем АТ або попередньою гіпертензією, а також у тих, в яких виникає специфічна для вагітності гіпертензія.

Визначення гіпертензії під час вагітності неоднорідне. Її визначали за підвищенням АТ під час другого триместру порівняно з вихідними показниками під час першого триместру або порівняно з рівнями до вагітності, але зараз переважно застосовують визначення гіпертензії на основі абсолютних показників АТ (систолический АТ вище 140 мм рт. ст. або діастолічний АТ вище 90 мм рт. ст.).

Важливо упевнитися у підвищених показниках АТ під час двох оглядів. Рекомендують реєструвати тони Короткова фаз IV і V. За показником фази IV можна починати клінічне обстеження і ведення хворих.

Гіпертензія при вагітності – неоднорідний синдром, до якого належать:

- *Гіпертензія, що існувала раніше*, яка спостерігається у 1–5 % випадків вагітності. Її визначають за підвищенням АТ понад 140/90 мм рт. ст. до вагітності або до 20 тижнів гестації, і звичайно вона зберігається до 42 днів після пологів. Вона може асоціюватися з протеїнурією.

- *Гестаційна гіпертензія* – індукована вагітністю гіпертензія без протеїнурії. Гестаційна гіпертензія, асоційована з істотною протеїнурією (>300 мг/л або >500 мг за 24 год або рівнемір 2+ або більше), відома як *пreeклампсія*. Гіпертензія виникає після 20 тижнів гестації. У більшості випадків вона зникає протягом 42 днів після пологів. Гестаційна гіпертензія характеризується поганим кровопостачанням органів.

- *Гіпертензія, яка існувала раніше, з доповненням гестаційної гіпертензії з протеїнурією*. Гіпертензія, яка існувала раніше, асоціюється з подальшим погіршенням контролю АТ і екскрецією протеїну вище 3 г на добу при збиранні сечі протягом 24 годин після 20 тижнів гестації; цей термін відповідає поширеному раніше терміну «хронічна гіпертензія з виникненням пreeклампсії».

- *Гіпертензія, яка антенатально не класифікується*. Гіпертензія з системними проявами або без них, якщо рівень АТ уперше виміряний після 20 тижнів гестації. Якщо до цього часу гіпертензія зникає, стан слід заново класифікувати як гестаційну гіпертензію з протеїнурією або без неї. Якщо до цьо-

Таблиця 8

Базисні лабораторні дослідження, рекомендовані для контролю пацієнтів з гіпертензією на фоні вагітності

Показники	Діагностичне значення
Гемоглобін і гематокрит	Гемокоцентрація свідчить на підтримку діагнозу гестаційної гіпертензії з протеїнурією або без неї. Рівні можуть бути низькими у дуже тяжких випадках через гемоліз.
Тромбоцити	Низькі рівні $< 100000 \cdot 10^9/\text{л}$ можуть свідчити про можливість їх споживання у мікроциркуляторному руслі. Рівні відповідають тяжкості і дозволяють передбачати швидкість відновлення у післяпологовому періоді, особливо у жінок з синдромом HELLP.
АСТ і АЛТ сироватки	Підвищені рівні дозволяють припускати залучення печінки. Підвищення рівнів дозволяє думати про погіршення стану.
ЛДГ сироватки	Підвищені рівні асоціюються з гемолізом і залученням печінки. Можуть відображати тяжкість стану і передбачати можливість відновлення у післяпологовому періоді, особливо у жінок із синдромом HELLP.
Протеїнурія у 24-годинній сечі	Стандартний метод кількісної оцінки протеїнурії. Якщо перевищує 2 г на добу, необхідний дуже ретельний контроль. Якщо перевищує 3 г на добу, слід оцінити доцільність пологів.
Аналіз сечі	Тест рівнеміру для визначення протеїнурії характеризується високими рівнями хібно позитивних і хібно негативних результатів. Якщо результати тесту позитивні (≥ 1), необхідне збирання сечі протягом 24 годин для підтвердження протеїнурії. Негативні результати тесту не виключають протеїнурії, особливо якщо рівень діастолічного АТ ≥ 90 мм рт. ст.
Сечова кислота у сироватці	Підвищені рівні допомагають здійснювати диференціальну діагностику гестаційної гіпертензії і можуть бути відображенням тяжкості стану.
Креатинін у сироватці	Рівні знижуються при вагітності. Підвищені рівні дозволяють припускати збільшення тяжкості гіпертензії; може виявитися необхідною оцінка кліренсу креатиніну протягом 24 годин.

Примітка. HELLP – гемоліз, підвищені рівні печінкових ензимів і тромбоцитопенія.

го часу гіпертензія не зникає, стан слід заново визначати як гіпертензію, яка існувала раніше.

Набряки спостерігають у 60 % випадків нормальної вагітності і більше не враховуються при діагностиці преєклампсії.

При гіпертензивних розладах на фоні вагітності, зокрема гестаційній гіпертензії з протеїнурією або без неї, можуть виникати зміни гематологічних показників, функції нирок і печінки, здатні негативно вплинути на прогноз і виходи для новонародженого і матері. Базисні лабораторні дослідження, рекомендовані для контролю пацієнтів з гіпертензією при вагітності, наведені у табл. 8.

У більшості пацієнтів з попередньо існуючою гіпертензією наявна м'яка або помірною гіпертензія (140–179/90–109 мм рт. ст.), і ризик серцево-судинних ускладнень протягом короткого терміну вагітності є низьким. У жінок з есенціальною гіпертензією і нормальною функцією нирок виходи для матері і новонародженого є добрими, вони є кандидатами для немедикаментозної терапії з огляду на відсутність доказів покращання виходів для новонародженого на фоні медикаментозної терапії.

Доцільність немедикаментозного лікування повинна розглядатися у вагітних жінок з рівнями систолічного АТ 140–149 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ 90–99 мм рт. ст., вимірних у клінічних умовах. Ведення хворих, залежно від рівня АТ, гестаційного періоду та наявності асоційованих факторів ризику для матері і плоду, включає ретельний нагляд, обмеження активності, а також деякий ліжковий відпочинок у лівій боковій позиції. Радять звичайну діету без обмеження солі. Превентивні втручання з метою зменшення частоти виникнення гестаційної гіпертензії, особливо преєклампсії, у тому числі доповнення кальцію, риб'ячого жиру і використання ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах, не дали стійких ефектів, яких очікували, особливо для плоду. Незважаючи на це, аспірин у низьких дозах використовується профілактично в жінок, у яких в анамнезі рано (менше 28 тижнів вагітності) виникла преєклампсія. Хоча зменшення ваги тіла корисне для зниження АТ у невагітних жінок, його не рекомендують під час вагітності у жінок з ожирінням. Зменшення ваги тіла може асоціюватися із зменшенням ваги новонародженого і меншим по-

дальшим ростом немовлят у матерів з ожирінням, які дотримуються дієти.

Продовжують обговорювати доцільність тривалого призначення антигіпертензивних засобів вагітним жінкам із хронічною гіпертензією. Хоча є консенсус щодо необхідності та сприятливого впливу медикаментозного лікування тяжкої гіпертензії під час вагітності, ставлення до лікування менш тяжкої гіпертензії суперечливе. Зниження рівня АТ може бути корисним для матері, але при зниженні тиску може порушуватися утероцентарна перфузія, з негативними наслідками для розвитку плоду. Джерелом невизначеності щодо користі зниження АТ у вагітних жінок з гіпертензією, яка існувала раніше, є результати кількох опублікованих досліджень, надто малих за обсягом для виявлення помірного зменшення кількості акушерських ускладнень.

Водночас для досягнення мети лікування гіпертензії – зменшення материнського ризику – потрібно обирати препарати, ефективні та безпечні для плоду. Рівні систолічного АТ понад 170 мм рт. ст. або діастолічного АТ понад 110 мм рт. ст. повинні розглядатися як невідкладний стан, при якому абсолютно необхідна госпіталізація. Можливими медикаментозними засобами вибору є лабеталол внутрішньовенно, метилдопа перорально або ніфедипін. Гідралазин внутрішньовенно більше не розглядається як засіб вибору, оскільки його застосування асоціюється з більшою кількістю перинатальних побічних ефектів, ніж прийом інших препаратів. В інших ситуаціях пороговими показниками, при яких потрібно починати антигіпертензивну терапію, є рівні систолічного АТ 140 мм рт. ст. або діастолічного АТ 90 мм рт. ст. у жінок з гестаційною гіпертензією без протеїнурії; гіпертензією, яка існувала раніше, до 28 тижнів гестації; з гестаційною гіпертензією і протеїнурією або симптомами у будь-який момент вагітності; у пацієнтів з гіпертензією, яка існувала раніше, і ураженнями органів-мішеней, а також у пацієнтів з гіпертензією, яка існувала раніше і до якої приєдналася гестаційна гіпертензія. За інших обставин пороговими є рівні систолічного АТ 150 мм рт. ст. і діастолічного АТ 90 мм рт. ст. Для не тяжкої гіпертензії препаратами вибору є метилдопа, лабеталол, антагоністи кальцію і β -адреноблокатори. Препарати з групи β -блокаторів менш ефективні ніж антагоністи кальцію. Втім, антагоністи кальцію не повинні призначатися одночасно з магнію сульфатом (через ризик гіпотензії внаслідок потенційного синергізму). Інгібітори АПФ і антагоністи ангіотензину II не повинні застосовуватися під час вагітності. При прееклампсії зменшується об'єм плазми; тому немає підстав для діуретичної терапії, за

відсутності олігурії. Внутрішньовенне застосування магнію сульфату виявилось ефективним у запобіганні еклампсії і лікуванні судом. Індукція пологів показана при гестаційній гіпертензії з протеїнурією і побічними станами, такими як розлади зору, порушення коагуляції або дистрес плоду.

Вигодовування груддю не веде до підвищення АТ у матері. Всі антигіпертензивні препарати виділяються з молоком матері. Більшість антигіпертензивних засобів наявні у дуже низьких концентраціях, за винятком пропранололу і ніфедипіну, концентрації яких подібні у молоці і плазмі матері.

Резистентна гіпертензія

Гіпертензію можна називати резистентною до лікування, або рефрактерною, якщо при включенні у план терапії заходів з корекції способу життя, а також принаймні трьох препаратів у адекватних дозах не вдалося достатньо знизити рівні систолічного і діастолічного АТ. У цих ситуаціях необхідно розглянути доцільність спеціалізованої допомоги, оскільки резистентна гіпертензія часто поєднується з пошкодженням органів-мішеней.

Існує багато причин резистентності до лікування, зокрема випадки хибної гіпертензії, такої як ізольована офісна гіпертензія («білого комірця»), а також невикористання великих манжет для вимірювання АТ у пацієнтів з великими розмірами руки. Одна з найважливіших причин резистентності гіпертензії – погана прихильність до терапії, і в цьому випадку, після невдачі всіх інших заходів, корисним може бути припинення застосування всіх медикаментів під ретельним медичним наглядом. Відновлення лікування за новою та простішою схемою може дозволити розірвати «зачароване коло».

Резюме 14

Причини резистентної гіпертензії

- Вторинна причина, яка не підозрюється.
- Погана прихильність до плану терапії.
- Продовження прийому препаратів, які можуть підвищити АТ.
- Невдала спроба модифікації способу життя:
 - збільшення ваги тіла;
 - зловживання алкоголем (особливо періодичні «запої»).
- Об'ємне перевантаження, зумовлене:
 - неадекватною діуретичною терапією;
 - прогресуючою нирковою недостатністю;
 - значним споживанням солі.

Причини хибної резистентної гіпертензії:

- ізольована офісна («білого комірця») гіпертензія;
- невикористання великої манжети на великій руці.

Лікування асоційованих факторів ризику

Ліпідознижуючі засоби

У двох дослідженнях – ALLHAT (2002) і ASCOT (2003) – оцінювали переваги, асоційовані із застосуванням статинів, зокрема серед пацієнтів з гіпертензією. До отримання цих результатів були доступні дані інших рандомізованих контрольованих досліджень у підгрупах пацієнтів з гіпертензією, у тому числі досліджень ефективності ліпідознижуючої терапії з метою первинної (WOSCOPS, 1995; AFCAPS/Тех-CAPS, 1998) і вторинної (4S, 1994; CARE, 1996; LIPID, 1998; Н.В. Rubins і співавт., 1999) профілактики, а також найбільшого дослідження ефективності статинів (HPS, 2002), у якому брали участь майже 20 000 пацієнтів, переважно із сформованими судинними захворюваннями. У дослідженні HPS 41 % учасників становили пацієнти з гіпертензією, тоді як у дослідженні PROSPER (2002) було 62 % пацієнтів з гіпертензією. У ці дослідження, подібно до HPS, в основному включали пацієнтів із судинними захворюваннями. Аналізи результатів у підгрупах пацієнтів з гіпертензією у цих дослідженнях свідчать про те, що ефективність ліпідознижуючої терапії, переважно статинами, для запобігання великих коронарних подій подібна для пацієнтів з гіпертензією і без неї. З огляду на обмежений зв'язок між рівнями холестерину в сироватці і ризиком інсультів, за даними епідеміологічних досліджень, певний подив викликало зменшення ризику інсультів у дослідженнях статинів у середньому на 15 і 30 %, відповідно за умов здійснення первинної і вторинної профілактики.

У дослідженні ALLHAT (2002) порівнювали вплив правастатину в дозі 40 мг на добу із звичайним лікуванням у близько 10 000 пацієнтів з гіпертензією, серед яких у 14 % було сформоване судинне захворювання. Відмінний ефект правастатину на рівні загального холестерину і холестерину ЛПНЩ (відповідно 11 і 17 %) був меншим, ніж очікувалося, з огляду на поширене застосування статинів у групі звичайного лікування, і асоціювався з помірним недостовірним зменшенням на 9 % імовірності фатальної ІХС і нефатального інфаркту міокарда і зменшенням на 9 % імовірності фатального і нефатального інсульту. Не спостерігали впливу на смертність від усіх причин – первинної кінцевої точки дослідження. Натомість, у дослідженні ASCOT (2003), в яке включили понад 10 000 пацієнтів з гіпертензією, виявили високо достовірний сприятливий вплив, асоційований із застосуванням аторвастатину в дозі 10 мг на добу,

порівняно з плацебо, на серцево-судинну систему, у пацієнтів з рівнем загального холестерину 6,5 ммоль/л і менше. Частота первинної кінцевої точки (загальної кількості випадків ІХС і нефатального інфаркту міокарда) зменшилася на 36 %, фатального і нефатального інсульту – на 27 %. Очевидна різниця ефекту статинів у дослідженнях ALLHAT і ASCOT, напевно, відображає більшу відносну різницю показників загального холестерину і холестерину ЛПНЩ, досягнутих у дослідженні ASCOT у групі активного лікування. Визнаючи «континуум» захворювання від первинної до вторинної профілактики, для спрощення, рекомендації щодо застосування ліпідознижуючої терапії у пацієнтів з гіпертензією можна поділити на ті, які стосуються вторинної і первинної профілактики.

Вторинна профілактика. З огляду на результати дослідження HPS (2002), всі пацієнти у віці принаймні до 80 років з рівнем загального холестерину понад 3,5 ммоль/л і активною ІХС, захворюванням периферичних артерій або виникненням в анамнезі ішемічного інсульту повинні отримувати ліпідознижуючу терапію статинами. Через високу частоту коронарних подій, яку спостерігали у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, і високу ймовірність фатальних випадків при довго- та короткотермінових спостереженнях вважають, що пацієнтів з цукровим діабетом II типу, діагностованим принаймні 10 років тому, і/або віком 50 років або більше потрібно розглядати як категорію з «еквівалентним ризиком ІХС» з точки зору зниження рівня ліпідів, у якій потрібно здійснювати заходи з вторинної профілактики. Інші пацієнти з цукровим діабетом II типу повинні розглядатися як кандидати для первинної профілактики. Терапію слід титрувати до зниження загального холестерину на 30 %, холестерину ЛПНЩ – на 40 % (відповідно до рівнів менше 4,0 ммоль/л і менше 2,0 ммоль/л), орієнтуючись на більший ступінь зниження.

Первинна профілактика. Використання статинів повинно визначатися результатами загальної оцінки ризику. Досвід рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень свідчить про достовірні переваги терапії статинами у дорослих осіб з нормальним рівнем АТ і гіпертензією, в яких оцінений ризик ІХС протягом 10 років є низьким і становить 6 % (AFCAPS/Тех-CAPS, 1998). Втім, у більшості країн Європи у значної частини дорослих осіб віком понад 40 років ризик виникнення ІХС протягом 10 років становить 6 % або більше. Лікування всіх осіб з таким або більшим рівнем ризику не є ні фінансово можливим, ні концептуально ідеальним. У дослідженні HPS (2002) лише 1 % учасників становили пацієнти з гіпертензією, в

Резюме 15

Корекція асоційованих факторів ризику

Ліпідознижуючі засоби

- Всі пацієнти віком до 80 років з активною ІХС, захворюванням периферичних судин, анамнестичними вказівками про ішемію, інсульт або тривалий анамнез цукрового діабету II типу повинні отримувати препарат з групи статинів, якщо у них рівень загального холестерину більше 3,5 ммоль/л, з метою зменшення його приблизно на 30 %.
- Пацієнти без очевидних ознак серцево-судинного захворювання або з цукровим діабетом, який почався нещодавно, в яких оцінений показник ризику виникнення серцево-судинного захворювання протягом 10 років 20 % і вище («високий» ризик у табл. 2), повинні також отримувати статин, якщо рівень загального холестерину більше 3,5 ммоль/л.

Антитромбоцитарна терапія

- Антитромбоцитарна терапія, особливо аспірин у низькій дозі, повинна призначатися пацієнтам, які раніше перенесли серцево-судинні події, оскільки вона дозволяє зменшити ризик інсульту та інфаркту міокарда (за умови відсутності надлишкового ризику кровотечі).
- При гіпертензії показано сприятливий ефект аспірину (зменшення ймовірності інфаркту міокарда більше, ніж надлишковий ризик виникнення кровотечі) в пацієнтів віком понад 50 років, навіть з помірним підвищенням вмісту креатиніну в сироватці, або з 10-річним загальним серцево-судинним ризиком 20 % і вище («високий» ризик у табл. 2)
- У пацієнтів з гіпертензією до призначення аспірину в низькій дозі потрібно досягнути адекватного контролю АТ.

анамнезі у яких не було серцево-судинних подій, активного судинного захворювання і/або цукрового діабету. Тому це дослідження не має адекватної бази даних, на якій могли б ґрунтуватися рекомендації з первинної профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з гіпертензією. Водночас, з огляду на результати дослідження ASCOT (2003) та інші доступні зараз дані (AFCAPS/TECHCAPS, 1998) видається обґрунтованим лікування статинами всіх пацієнтів віком принаймні до 80 років з рівнем загального холестерину понад 3,5 ммоль/л, у яких оцінений серцево-судинний ризик протягом 10 років становить 20 % або більше. Слід визнати, що в практику ще не впроваджені попередні європейські рекомендації з профілактики ІХС (D. Wood і співавтори 1998), у яких був визначений пороговий рівень холестерину вище 5 ммоль/л, і тому можна дискутувати щодо доцільності створення більш інтенсивних терапевтичних рекомендацій. Проте, згідно з досягненнями доказової медицини, у цих рекомендаціях знижені порогові та цільові рівні для ліпідознижуючої терапії.

Цільові рівні повинні бути такими, як для вторинної профілактики. Переважна більшість пацієнтів досягає рекомендованих рівнів загального холестерину і холестерину ЛПНЩ на фоні статинів у відповідних дозах, у поєднанні з немедикаментозними заходами. Для пацієнтів, які не досягають цільових рівнів, або в яких зберігаються патологічні рівні холестерину ЛПВЩ чи тригліцеридів (наприклад, відповідно менше 1,0 ммоль/л і більше 2,3 ммоль/л), незважаючи на досягнення цільових показників ЛПНЩ, показано звернення до спеціалістів з ліпідів з метою оцінки доцільності додавання фібратів чи інших препаратів. Залишається встановити, чи застосування фібратів має переваги порівняно зі статинами у певної категорії

пацієнтів, наприклад, у багатьох пацієнтів з цукровим діабетом II типу, в яких первинним порушенням ліпідного обміну є зниження холестерину ЛПВЩ або підвищення вмісту тригліцеридів. Втім, поки немає нових доказів, препаратами вибору у цих пацієнтів також повинні залишитися статини у відповідних дозах.

Антитромбоцитарна терапія

Антитромбоцитарна терапія, особливо аспірин у низькій дозі, зменшувала ризик інсульту та інфаркту міокарда в пацієнтів, які раніше перенесли серцево-судинні події, і у хворих з високим ступенем серцево-судинного ризику (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Докази користі і можливої шкоди призначення аспірину в низькій дозі отримані у дослідженні HOT (1998), в якому кількість великих серцево-судинних подій зменшилася на 15 %, інфаркту міокарда – на 36 %, впливу на частоту інсульту не було (але без збільшення ризику внутрішньомозкової кровотечі). Водночас ці сприятливі ефекти супроводжувалися збільшенням на 65 % кількості великих подій, пов'язаних із кровотечами. Аналіз підгруп дослідження HOT вказує на те, в яких категорій пацієнтів з гіпертензією при застосуванні антитромбоцитарних препаратів можна очікувати більшої абсолютної користі, ніж шкоди. Зокрема, у пацієнтів з рівнем креатиніну в сироватці понад 115 мкмоль/л спостерігали достовірно більше зменшення кількості серцево-судинних подій та інфаркту міокарда (–13 і –7 подій на 1000 пацієнто-років), тоді як ризик кровотеч достовірно не відрізнявся між підгрупами (1–2 кровотечі на 1000 пацієнто-років). Крім пацієнтів з гіперкреатинінемією, сприятливий баланс між користю і шкодою призначення аспірину спостерігали в підгрупах пацієнтів з більшим вихідним загальним ризиком і вищими вихідними рівнями систолічного і діастолічного АТ (користь

від $-3,1$ до $-3,3$ серцево-судинних подій; шкода 1,0–1,4 кровотечі на 1000 пацієнто-років). Ці спостереження узгоджуються з даними мета-аналізів з первинної профілактики, в які також включали пацієнтів без гіпертензії (P.S. Sanmuganathan і співавт., 2001; M. Hayden і співавт., 2002).

Таким чином, аспірин у малих дозах можна з певністю рекомендувати пацієнтам з гіпертензією і помірним підвищенням рівня креатиніну в сироватці. Доцільність призначення аспірину в низьких дозах слід розглядати в пацієнтів з гіпертензією віком понад 50 років з високим або дуже високим рівнем загального серцево-судинного ризику або з вищими вихідними рівнями АТ. Слід наголосити, що користь застосування аспірину спостерігали в пацієнтів з дуже добрим контролем АТ (практично у всіх пацієнтів у дослідженні HOT рівень діастолічного АТ становив 90 мм рт. ст. і менше). Можливо, добрий контроль АТ був важливим чинником уникнення зростання внутрішньомозкових кровотеч. Отже, аспірин повинен призначатися лише після досягнення достатнього контролю АТ.

Контроль глікемії

Концентрації глюкози натще або гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) дещо вище нормального діапазону асоціюються з підвищенням серцево-судинного ризику. Тому можна очікувати, що покращання контролю глікемії дозволить зменшити кількість серцево-судинних подій. У пацієнтів з цукровим діабетом I типу, хоча інтенсивне лікування (яке забезпечує середній рівень HbA_{1c} 7 %) не має переваг порівняно зі стандартним лікуванням (із забезпеченням середнього рівня HbA_{1c} 9 %) у профілактиці макросудинних ускладнень, при цьому достовірно зменшується кількість та швидкість прогресування мікросудинних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії) (UKPDS, 1998). Користь інтенсивного контролю глікемії в пацієнтів з цукровим діабетом II типу переважно зумовлена профілактикою мікросудинних ускладнень. Існує прямий зв'язок між цими ускладненнями та середнім рівнем HbA_{1c} , без вказівок на певний пороговий рівень HbA_{1c} , нижче якого ризик вже не зменшується. Завданнями лікування є досягнення рівня глюкози в плазмі натще 6,0 ммоль/л і менше (середній з кількох вимірів) і HbA_{1c} – 6,5 % і менше.

Спостереження

Частота візитів під час тривалого спостереження за пацієнтом залежить від загальної категорії ризику, до якої належить пацієнт, а також рівня АТ. Після досягнення завдань терапії, у тому

числі контролю інших факторів ризику і досягнення цільового рівня АТ, частота візитів може бути відповідно зменшена, особливо якщо здійснюється самостійне вимірювання АТ. Нові технології, що дають можливість передавати по телебаченню показники АТ з дому пацієнта в офіс лікаря, можуть стати корисним фактором підвищення ефективності спостереження. Огляд пацієнтів з низьким рівнем ризику і м'якшими ступенями підвищення АТ (високий нормальний АТ або гіпертензія 1-го ступеня), які отримують монотерапію, можна здійснювати кожних 6 місяців. Важливо, щоб пацієнти, які не отримують медикаментозного лікування, розуміли потребу в моніторингу та спостереженні, а також періодичному перегляді необхідності призначення препаратів. У більш складних випадках пацієнтів потрібно оглядати частіше. Якщо завдання лікування, у тому числі контроль рівня АТ, не досягнуті протягом 6 місяців, лікар повинен оцінити доцільність звертання до спеціаліста з проблем гіпертензії. Загалом, антигіпертензивна терапія призначається пожиттєво. Припинення терапії пацієнтом, в якого правильно була діагностована гіпертензія, в подальшому звичайно супроводжується поверненням рівнів АТ до показників, які реєструвалися до початку лікування. Незважаючи на це, після досягнення тривалого контролю АТ можна спробувати обережно зменшити дозу або кількість застосованих препаратів, особливо в пацієнтів, які суворо дотримуються заходів (немедикаментозних) з корекції способу життя. Такі спроби «кроків назад» у лікуванні повинні здійснюватися під ретельним постійним контролем АТ.

Впровадження рекомендацій: зменшення дистанції між рекомендаціями експертів і поганим контролем артеріального тиску в медичній практиці

Незважаючи на значні зусилля в діагностиці та лікуванні гіпертензії, цей стан у всьому світі залишається провідною причиною серцево-судинної захворюваності і смертності, а цільові рівні АТ досягаються рідко. Тому бажано покращити незадовільний стан надання допомоги. Збільшення кількості клінічних досліджень у галузі гіпертензії дозволяє сформулювати рекомендації з метою підтримання більш ефективної стратегії. Наявність рекомендацій повинна не лише допомагати клініцистам приймати рішення у повсякденній практиці, а й ознайомлювати керівників охорони здоров'я з критичними моментами, які потрібно

брати до уваги для покращання ведення хворих із гіпертензією. Накопичений до цього часу досвід показує, що вплив рекомендацій на зміни клінічної практики досить обмежений. Необхідні комплексні втручання для успішного впровадження рекомендацій, від поширення рекомендацій до навчальних програм у місцях клінічної практики. Це вимагає участі всіх професіоналів, залучених до надання медичної допомоги, від урядового рівня до окремого лікаря. Отже, широке сприйняття цих ре-

комендацій національними товариствами з гіпертензії є передумовою сприяння змінам поведінки на практиці і покращання виходів у пацієнтів. З огляду на це дані рекомендації підготовлені разом з Третіми рекомендаціями Об'єднаної робочої групи європейських та інших товариств з профілактики серцево-судинних захворювань, з метою включення у вичерпні настанови з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці, які готуються зараз.