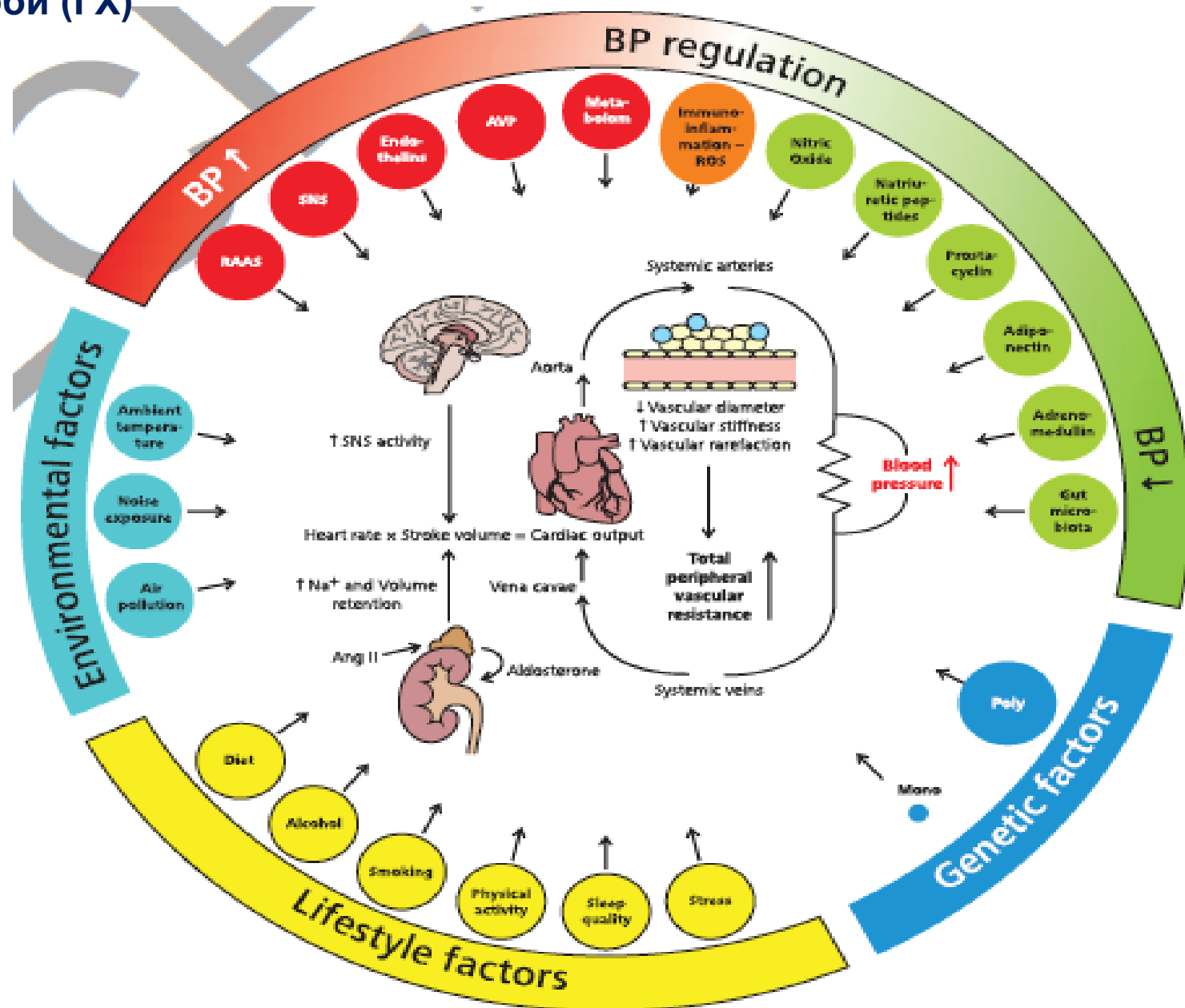


**Есенціальна артеріальна гіпертензія:
сучасні проблеми і досягнення в галузі
вивчення патогенезу; основні принципи,
підходи і методи лікування і профілактики.
Сучасні рекомендації з проблеми
есенціальної артеріальної гіпертензії**

Коваль С.М. - завідувач відділу артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень ДУ “Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України”, м. Харків, д.мед. Н., професор

Основні механізми регуляції артеріального тиску (АТ) і патогенезу есенціальної (первинної) артеріальної гіпертензії (АГ) (гіпертонічної хвороби (ГХ))



Класифікація АГ за ступенем, стадіями і СС ризиком

Класифікація АГ за ступенем підвищення АТ (ESH, ERA, ISH, 2023)

Категорії	Систолічний АТ (мм рт. ст.)		Діастолічний АТ (мм рт. ст.)
Оптимальний	< 120	та	< 80
Нормальний	120–129	та	80–84
Високий нормальний	130–139	та/або	85–89
АГ 1 ступеня	140–159	та/або	90–99
АГ 2 ступеня	160–179	та/або	100–109
АГ 3 ступеня	≥ 180	та/або	≥ 110
Ізольована систолічна АГ*	≥ 140	та	< 90
Ізольована діастолічна АГ*	<140	та	≥ 90

*Ізольовані систолічна і діастолічна АГ класифікуються за ступенем в залежності від рівнів систолічного або діастолічного АТ

Класифікація АГ за стадіями (ESH, ERA, ISH, 2023)

Додатково до ступенів виділяються і стадії АГ:

Стадія 1: Неускладнена АГ (тобто, без уражень органів, обумовлених гіпертензією (УООГ) або встановлених ССЗ, включючи ХХН 1 і 2 стадій)

Стадія 2: Наявність УООГ або ХХН 3 стадії або ЦД

Stage 3: Наявність встановлених ССЗ або ХХН 4 або 5 стадій

Фактори, які впливають на серцево-судинний ризик у хворих на гіпертензію (ESH, ERA, ISH, 2023)

Параметри, для стратифікації ризику, які включені в SCORE 2 і SCOR-OP (для похилих осіб):

Стать (чоловіки>жінки); Вік; Рівень САТ^a; Паління (в теперішній час або в анамнезі); ХС –не ЛПВЩ

Параметри, для стратифікації ризику, які включені в SCORE 2 і SCOR-OP (для похилих осіб):

Сімейний або батьківський анамнез раннього розвитку АГ; Злоякісна гіпертензія в анамнезі хвороби пацієнта; Передчасні ССЗ у сім'ї (ч<55 років, ж<65 років); ЧСС (в стані спокою>80 за хвилину); Низька маса тіла при народженні; Сидячий спосіб життя; Надмірна маса тіла або ожиріння або ЦД; Сечова кислота або Ліпопротеїн (α); Неприятливі результати вагітності (невиношування вагітності, що повторюються, передчасні пологи, гіпертензія, гестаційний діабет); Ранній початок менопаузи; Крихкість; Психосоціальні і соціо-економічні фактори; Вплив довкілля: забруднення повітря або шум

Додаткові клінічні стани або коморбідності:

РАГ; Порушення сну (обструктивне апное сну); ХОЗЛ; Подарга; Хронічні запальні захворювання; НАЖХП; Хронічні інфекції (включаючи long COVID-19); Мігрень; Депресивні синдроми; Еректильна дисфункція

Фактори, які впливають на серцево-судинний ризик у хворих на гіпертензію (ESH, ERA, ISH, 2023)

Ураження органів, обумовлені гіпертензією (УООГ)

Підвищення жорсткості великих артерій:

Пульсовий тиск (у осіб похилого віку) > 60 мм рт. ст.

Каротидно-феморальна швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) ≥ 10 м/с

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) на ЕКГ (індекс Соколова-Лайона >35 мм або R в aVL ≥ 11 мм; критерій тривалості Корнелла >2440 мм x мс (+6 мм у жінок) або критерій вольтажу Корнелла >28 мм у чоловіків або ≥ 20 мм- у жінок)

ГЛШ за даними ехокардіографії [(ІММЛШ у чоловіків > 50 г/м^{2,7} , у жінок > 47 г/м^{2,7} (зріст -у м); індексація до ППТ може використовуватися у пацієнтів з нормальною масою тіла; ІММЛШ/ППТ г/м² >115 (чоловіки) і >5 (жінки)]

Помірне підвищення альбумінурії (30-300 мг/24 год) або підвищене співвідношення альбумін/креатинін (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) переважно в ранковій сечі

ХХН 3 стадії з рШКФ 30-59 мл/хв/1.72 м² (ППТ)

Кісточно-плечовий індекс <0,9

Прогресуюча ретінопатія: крововиливи або ексудати, набрік диска зорового нерва

Фактори, які впливають на серцево-судинний ризик у хворих на гіпертензію (ESH, ERA, ISH, 2023)

Встановлені серцево-судинні захворювання і захворювання нирок

Цереброваскулярні захворювання: ішемічний інсульт, геморагія, транзиторна ішемічна атака (TIA)

Ішемічна хвороба серця: інфаркт міокарда, стенокардія, неваскуляризація міокарда

Наявність атероматозної бляшки при візуалізації

Серцева недостатність, включено із збереженою фракцією викиду

Захворювання периферичних артерій

Фібриляція передсердь

Велика альбумінурія > 300 мг/24 год або підвищене співвідношення альбумін/креатинін > 300 мг/г (34 мг/ммоль) переважно в ранковій сечі

ХХН 4 і 5 стадій, рШКФ < 30 мл/хв/1.72 м²

Серцево-судинний ризик з урахування ступеня і стадії АГ (ESH, ERA, ISH, 2023)

АГ- стадії	Інші ФР, УООГ, ССЗ або ХХН	АТ (мм рт. ст.) градації			
		Високий нормальний САТ (130–139) і ДАТ(85–89)	Ступінь1 САТ (140–159) і ДАТ (90–99)	Ступінь 2 САТ (160–179) і ДАТ (100–109)	Ступінь 3 САТ≥ 180 ДАТ≥ 110
Стадія 1	Нема ФР	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1 -2 ФР	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний-високий ризик	Високий ризик
	≥ 3 ФР	Низький-помірний ризик	Помірний-високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія 2	УООГ, ХХН 3 ступеня або ЦД	Помірний-високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
Стадія 3	Встановлені ССЗ або ХХН≥ 4 ступеня	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик

Визначення АГ згідно з офісним, амбулаторним (добовим) та домашнім рівнями АТ (ESH, ERA, ISH, 2023)

Категорія	Систолічний АТ (мм рт.ст.)		Діастолічний АТ (мм рт.ст.)
Офісний АТ	≥ 140	та/або	≥ 90
Амбулаторний АТ			
Середній денний (неспання)	≥ 135	та/або	≥ 85
Середній нічний (під час сну)	≥ 120	та/або	≥ 70
24-годинний	≥ 130	та/або	≥ 80
Домашній АТ	≥ 135	та/або	≥ 85

Лікування АГ

Рекомендації щодо корекції способу життя при АГ (Рекомендації 2018 ESC/ESH; ESH, ERA, ISH, 2023)

Рекомендації	Клас	Рівень
Обмеження солі <5 г на добу	I	A
Обмеження алкоголю: <ul style="list-style-type: none">• <14 одиниць на тиждень (для чоловіків)• < 8 одиниць на тиждень (для жінок)	I	A
Підвищити вживання овочей, свіжих фруктів, яблук, горіхів, ННЖК (олівкове масло); знизити вживання червоного м'яса; рекомендовані нежирні молочні продукти	I	A
Контроль МТ для усунення ожиріння (ІМТ >30 кг/м ² або обвод талії (ОТ)>102 см (чоловіки) і >88 см (жінки); досягнення здорових рівнів ІМТ(20–25 кг/м ²) і ОТ(<94 см (чоловіки) і <80 см(жінки)для зниження АТ і ССР	I	A
Рекомендовані регулярні аеробні фізичні вправи (30 мін помірних динамічних вправ 5–7 днів на тиждень)	I	A
Рекомендовано припинення паління та підтримуючі програми з припинення паління	I	B

Цільові рівні офісного АТ при медикаментозному лікуванні (Рекомендації ESH, ERA, ISH, 2023)

Вік пацієнтів	Рекомендації	Клас	Рівень
16-64 роки	Ціль - знизити офісний АТ до <130/80 мм рт.ст.	I	A
65-79 років	Первинна ціль - знизити офісний АТ до <140/80 мм рт.ст.	I	A
	Однак зниження АТ нижче 130/80 мм рт. може бути розглянуте при гарній переносимості	I	B
65-79 років (ISH)	Первинна ціль - знизити офісний САТ до 140-150 мм рт.ст.	I	A
	Однак зниження САТ нижче 130-139 мм рт. може бути розглянуте при гарній переносимості, особливо обережно, якщо ДАТ вже нижче 70 мм рт. ст.	II	B
≥ 80 років	Офісне САТ необхідно знизити до 140-150 мм рт.ст. і офісне ДАТ <80 мм рт.ст.	I	A
	Однак зниження САТ нижче 130-139 мм рт. може бути розглянуте при гарній переносимості, особливо обережно, якщо ДАТ вже нижче 70 мм рт. ст.	II	B
Додаткові рекомендації щодо безпеки			
У крихких пацієнтів цільові рівні офісного САТ і ДАТ повинні бути індивідуалізовані		I	C
Не знижуйте САТ нижче 120 або ДАТ нижче 70 мм рт.ст. в ході лікування		III	C
Однако у пацієнтів з низьким офісним ДАТ (<70 мм рт. ст.) САТ рекомендовано знижувати, хоча і обережно, якщо САТ на фоні лікування перевищує цільовий рівень		II	C
Зменшення лікування може бути розглянуте у пацієнтів ≥80 років з низьким САТ (< 120 мм рт.ст.) або за наявності тяжкої ортостатичної гіпотензії або високого ступеня крихкості		II	C

Антигіпертензивні препарати-основні рекомендації з їх призначення

Рекомендації:

- стартувати з подвійної комбінації (у більшості пацієнтів)
- підвищувати дози до максимальних гарно переносимих або переходити на потрібні комбінації
- застосовувати один раз на добу (переважно, вранці)
- застосовувати додаткові препарати за необхідності
- рекомендовані комбінації препаратів в одній таблетці

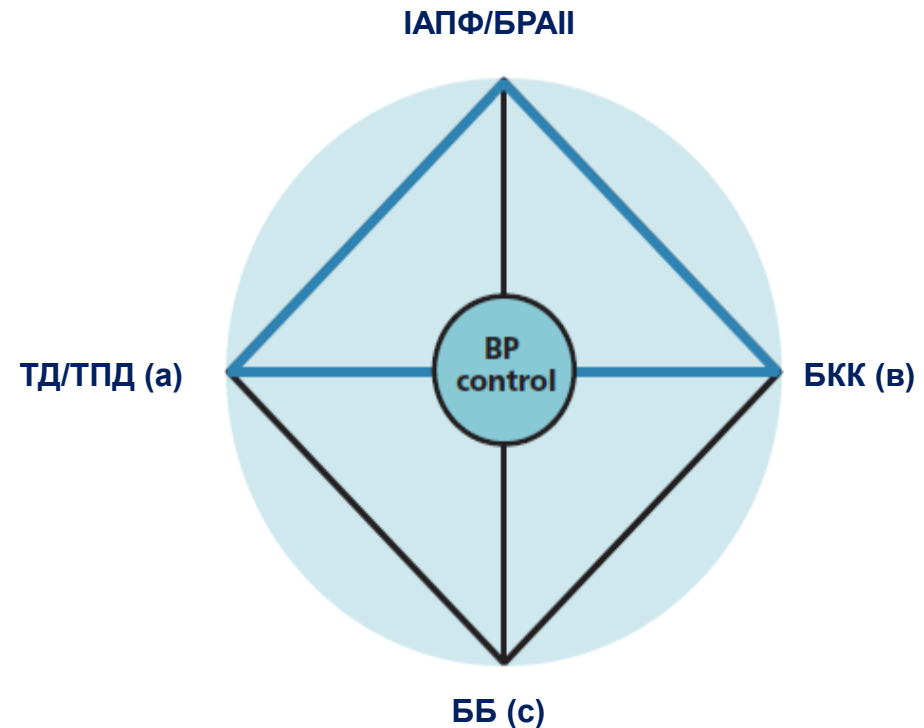
Додаткові класи препаратів:

Антигіпертензивні препарати:

- стероїдні АМР
- петльові діуретики
- α -1-АБ
- препарати центральної дії
- вазодилататори

Препарати при різних коморбідностях:

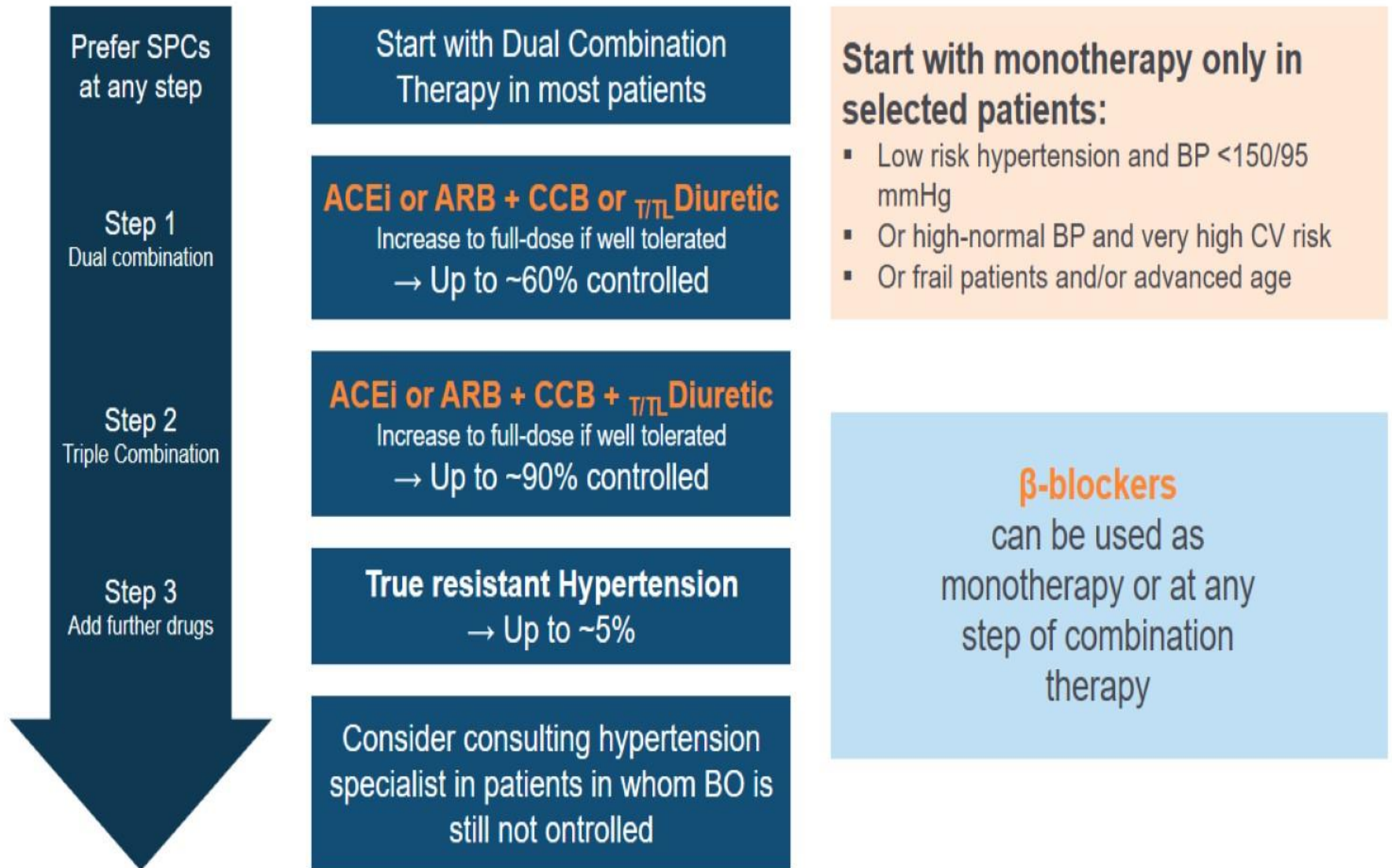
- інгібітори рецепторів ангіотензина-неприлизина (ARNI)
- ІНЗКТГ-2
- не-стероїдні АМР



(а) Використання Дуретиків (Д): Розглянути перехід на Петльові Діуретики (ПД) при рШКФ 30-45 ml/min/1.73 m². Перейти на ПД при рШКФ < 30 ml/min/1.73 m². (б) Не комбінувати Не-ДГП БКК з ББ. (с) ББ треба застосовувати при відповідних показках і ряді інших станів.

General BP-Lowering Strategy in Patients With Hypertension

2023 ESH Guidelines



Загальні рекомендації щодо медикаментозної антигіпертензивної терапії

Рекомендації	Клас	Рівень
Приоритетним є зниження АТ, а не вибір специфічного класу антигіпертензивних препаратів, оскільки користь від терапії обумовлена, перш за все, саме зниженням АТ	I	A
П'ять головних класів, до яких входять ІАПФ, БРА, ББ, БКК і ТД/ТПД, ефективно знижують АТ і СС події у РКД. Ці препарати і їх комбінації рекомендовані в якості базової антигіпертензивної терапії	I	A
Рекомендована ініціація терапії з подвійної комбінації для більшості пацієнтів. Найбільш показана комбінація блокаторів РАС(ІАПФ або БРА) з БКК або ТД/ТПД. Можливо використовувати і інші комбінації вказаних п'яти класів	I	A
Початок лікування з монотерапії можливо розглядати у пацієнтів з: - АГ 1 ступеня і низьким ССР, якщо АТ на грані АГ (САТ<150 мм рт. ст. і ДАТ<95 мм рт. ст.) -високим нормальним АТ і дуже високим ССР, -крихкістю і/або дуже похилих	I	C
Якщо АТ не контролюється за допомогою ініціальної подвійної комбінації препаратів в максимальних рекомендованих дозах при гарній переносимості, рекомендована потрійна комбінація, зазвичай, блокаторами РАС+БКК+ТД/ТПД	I	A

Загальні рекомендації щодо медикаментозної антигіпертензивної терапії (продовження)

Рекомендації	Клас	Рівень
Якщо АТ не контролюється за допомогою потрібної комбінації препаратів в максимальних рекомендованих дозах при гарній переносимості, рекомендована інтенсифікація терапії згідно з рекомендаціями щодо лікування РАГ	I	A
Перевага повинна надаватись комбінації препаратів в одній таблетці (single pill combinations (SPCs) на будь-якому етапі лікування	I	B
ББ необхідно використовувати для ініціації терапії або на будь-якому етапі терапії згідно з європейськими рекомендаціями, наприклад: -СНЗнФВ -антиішемічна терапія при ІХС -контроль ритму при ФП	I	A
Застосування ББ повинно бути розглянутим за наявності ряду станів, коли їх застосування є кращим	I	C
Комбінація двох блокаторів РАС не рекомендовано у зв'язку підвищенням ризику побічних ефектів, зокрема, АКІ	III	A

Протипоказання і застереження для АГ препаратів

Препарати	Протипокази	Використання з обережністю
ІАПФ	Вагітні/планують вагітніти Ангіоневротичний набряк в анамнезі Тяжка гіпер-К-емія (К>5.5 ммоль/л) Білатеральний стеноз н.а. або стеноз в єдиній (функціонуючій) нирці	Жінки дітородного віку без контрацепції
БРА	Вагітні/планують вагітніти Ангіоневротичний набряк в анамнезі Тяжка гіпер-К-емія (К>5.5 ммоль/л) Білатеральний стеноз н.а. або стеноз в єдиній (функціонуючій) нирці	Жінки дітородного віку без контрацепції
ББ	Тяжка БА СА або AV блокада високого ступеня Брадикардія (ЧСС <60 за 1 хв)	БА ПТГ Спортсмени/фізично активні пацієнти
ДГП-БКК		Тахіаритмія СН (СНзнФВ, клас III-IV) Тяжкий набряк н.к. в анамнезі
Не-ДГП-БКК	СА або AV блокада високого ступеня Тяжка дисфункція ЛШ (ФВЛШ <40%), СНзнФВ Брадикардія (ЧСС<60 в за 1 хв) Супутня терапія препаратами, дія яких опосередкована Р-гр або СУР3А4	Запор кишечника
ТД/ТПД	Гіпокаліємія ХХН при обструктивній уропатії Алергія до сульфаніламідів	ПТГ Ванітність Гіперкальціємія Гіпокаліємія Рак з метастазами в кістці
АМР	Тяжка гіпер-К-емія (К>5.5 ммоль/л) рШКФ<30 мл/хв/1.73м2	Супутня терапія препаратами, дія яких опосередкована Р-гр або СУР3А4 (для еплеренона)

Резистентна АГ (РАГ)- Критерії РАГ

Рекомендації	Клас	Рівень
<p>Рекомендовано визначати АГ як справжню РАГ при САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст., якщо:</p> <ul style="list-style-type: none">- використовувались максимальні (рекомендовані або переносимі) дози комбінації трьох препаратів, які включають блокатор РАС(ІАПФ/БРА) БКК і ТД/ТПД,-неадекватний контроль АТ був підтверджений за допомогою АМАТ, виключені різні причини псевдорезистентної АГ (особливо недотримання режиму лікування) і вторинні АГ	I	C
<p>Якщо підтвердження справжньої РАГ за допомогою АМАД не можливе, рекомендовано використовувати ДМАТ</p>		
<p>Рекомендовано лікувати РАГ як стан високого ризику, оскільки РАГ часто асоціюється з УООГ і підвищенням СС ризику</p>	I	B
<p>У пацієнтів з РАГ необхідно знижувати АТ до 140/90 мм рт. ст. і нижче 130/80 мм рт. ст., при гарній переносимості</p>	I	B

Рекомендації з лікування РАГ

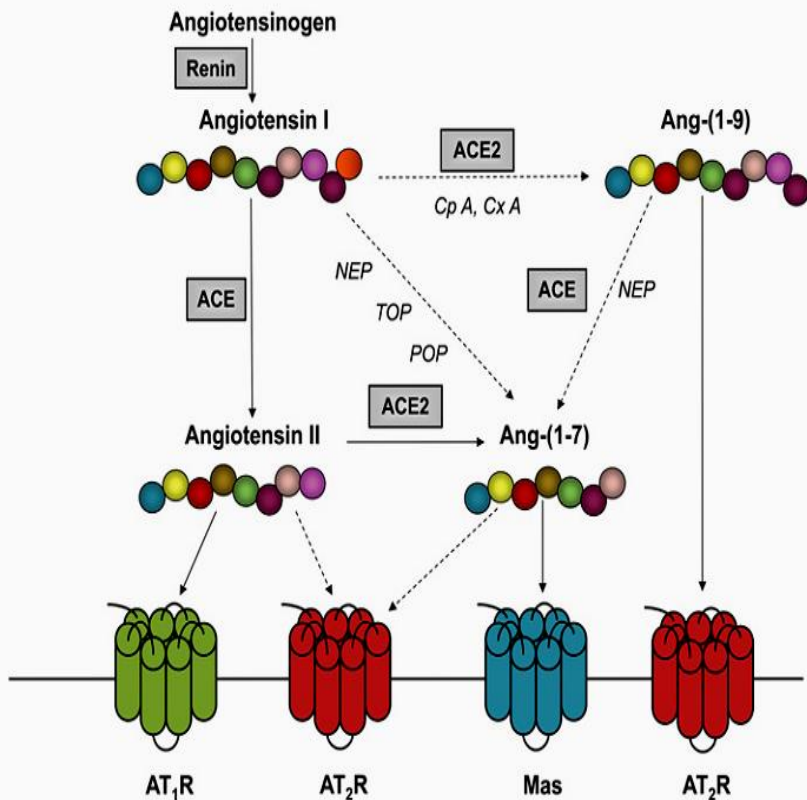
Рекомендації	Клас	Рівень
При РАГ рекомендовано підсилити заходи щодо корекції способу життя	I	B
Для додаткової терапії при РАГ можуть бути розглянуті, переважно, спіронолактон (або інші АМР) або ББ або альфа-1-блокатори або препарати центральної дії (клонідин) або амілорид (за наявності)	II	B
ТД/ТПД рекомендовані при РАГ якщо рШКФ ≥ 30 мл/хв/1.73 м ² .	I	B
Петльові діуретики можуть бути розглянуті при рШКФ <45 мл/хв/1.73 м ² і можуть застосовуватись, при рШКФ <30 мл/хв/1.73 м ²	I	C
Хлорталідон (12.5-25 мг один раз на добу) може застосовуватись з або без петльових діуретиків при рШКФ <30 мл/хв/1.73 м ²	II	B
Ренальна денервація може бути розглянута як додаткова терапія у пацієнтів з РАГ при рШКФ >40 мл/хв/1.73 м ²	II	B
Пацієнти з РАГ повинні знаходитись під пильним наглядом. Динамічне спостереження повинно включати АМАТ і оцінку УООГ, особливо, функції нирок і рівня калію в сироватці крові. Бажано регулярне використання ДМАТ і контроль за дотриманням режиму лікування	I	C

Припинення прийому речовин, які здатні підвищувати АТ: НСПЗП, Парацетамол (ацетоміфен), Естрогени і прогестіни, Глюкокортикоїди, Антидепресанти, Стимулятори еритропоєтину, інгібітори ангіогенезу, Рослинні речовини (Licorice, Ephedra), Препарати для зниження МТ (Sibutramine, Фенілпропаноламін)

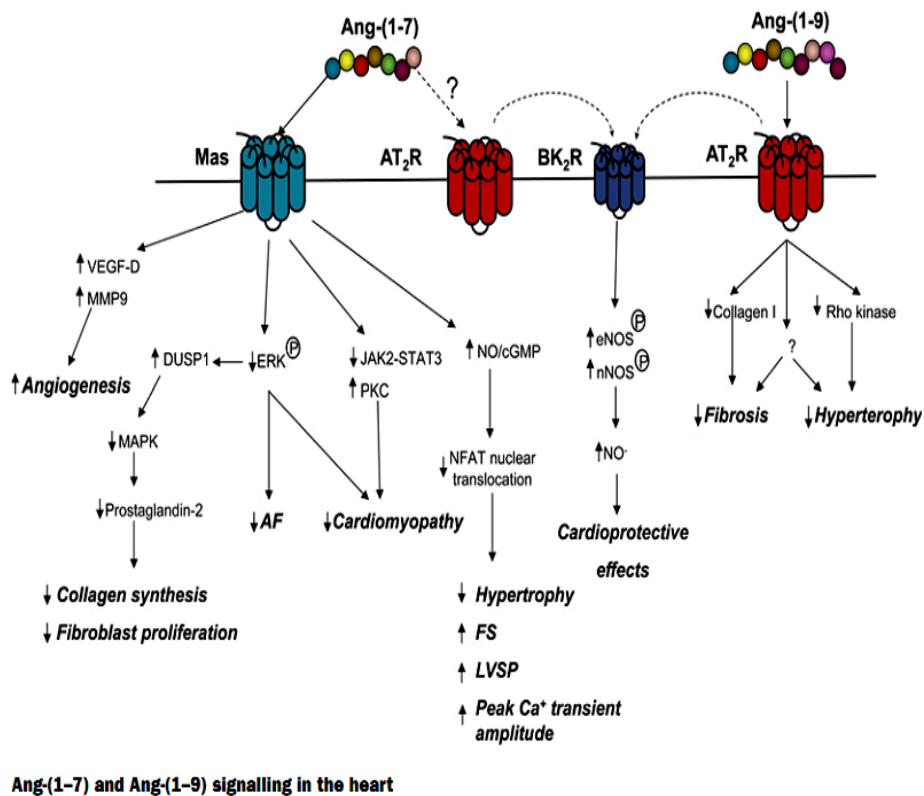
**Результати власних досліджень
з розробки нових підходів до оцінки характеру перебігу АГ
та до підвищення ефективності лікування хворих**

Можливості вибору нових інформативних критерії прогнозування перебігу АГ і патогенетично обґрунтованих варіантів антигіпертензивної терапії з урахуванням її впливу на ключові нейро-гуморальні фактори – нові компоненти РАС.

Ангіотензин (1-7) пригнічує ефекти Ангіотензина II

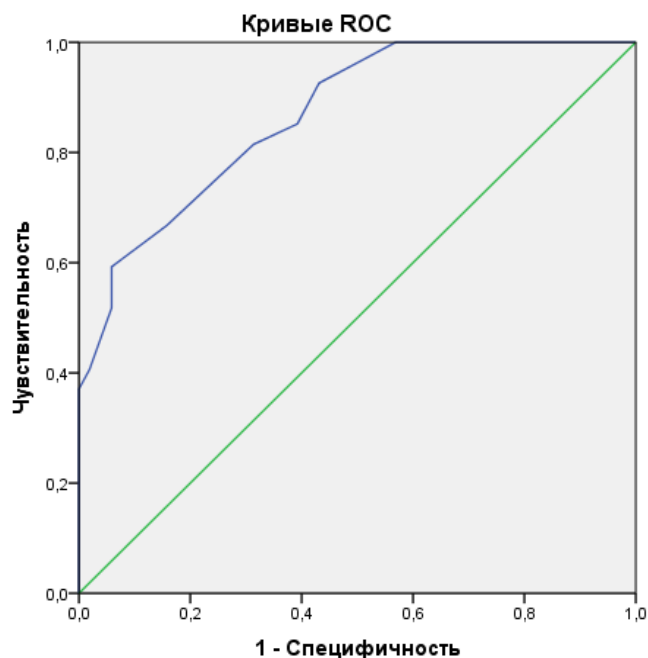


Ангіотензин-(1-7) гальмує ремоделювання серця



Ang-(1-7) and Ang-(1-9) signalling in the heart

Результати вивчення нових гуморальних факторів для підвищення інформативності прогнозування перебігу гіпертензії і гіпертензивного серця (ГЛШ) у хворих на АГ з АО за допомогою ROC-аналізу



Інформативність визначення рівня ангіотензину (1-7) в крові :
чутливість – 67%;
специфічність – 79%;
площа під ROC- кривою (AUC=0,80).

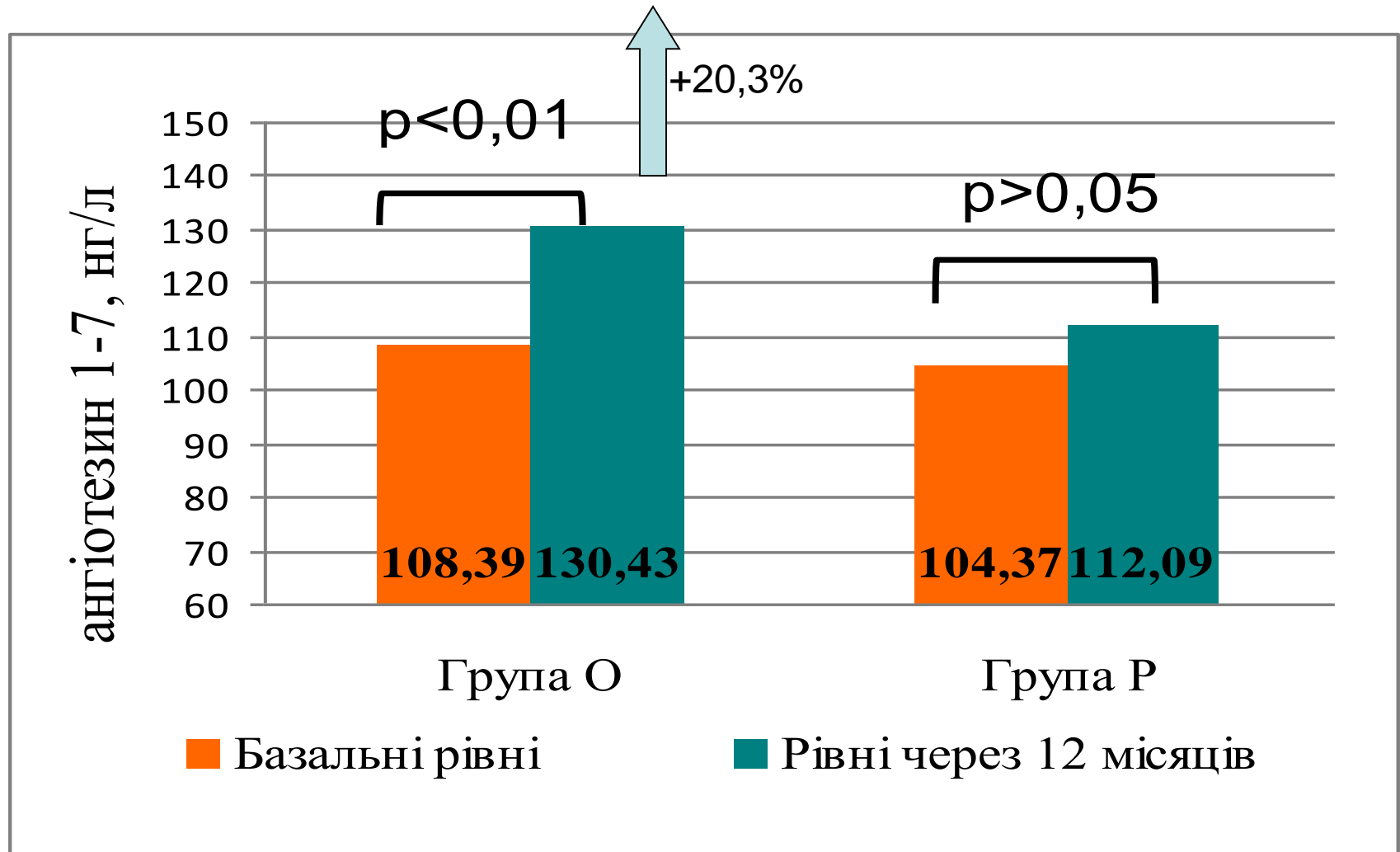
Заключення про розвиток позитивного або негативного результату (“прогресування ГЛШ” або “відсутність такого”) робилось за допомогою визначення “порогу відсічення” (баланс між чутливістю та специфічністю):

$$\text{Cutt_off} = \min | \text{чутливість} - \text{специфічність} | .$$

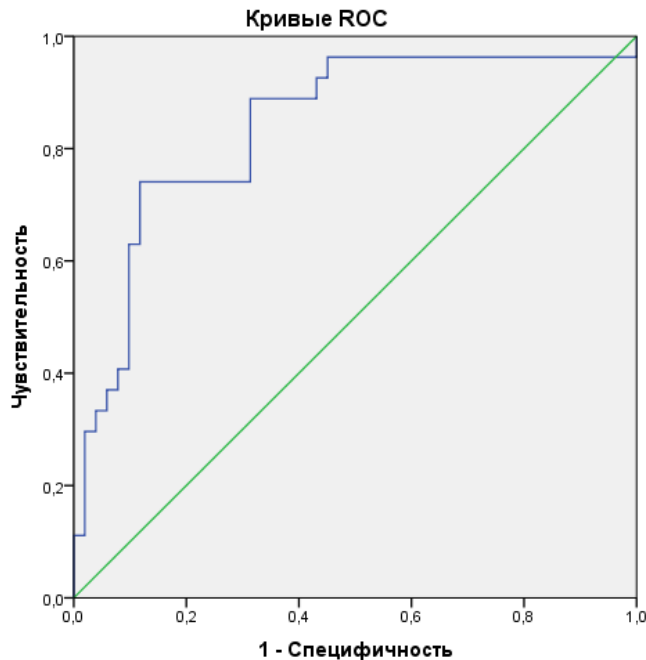
Встановлено, що значення рівня ангіотензину (1-7) в крові нижче 100 нг/л може бути додатковим прогностичним критерієм прогресування ГЛШ.

Показано, що у хворих з вихідним дефіцитом Ангіотензину (1-7) найбільш ефективною є терапія на базі БРАІІ (Олмесартан(О), ніж на базі ІАПФ (раміприлу (Р)).

Встановлено, що БРАІІ сприяє підвищенню продукції даного фактора, на відміну від ІАПФ, що і асоціюється з більш високою ефективністю терапії з застосуванням БРАІІ у даній категорії хворих



Результати розробки математичної моделі для прогнозування прогресування ураження серця- гіпертензивного серця (ГС) і підвищення ефективності терапії у хворих на АГ з АО



Математична модель розроблена за допомогою бінарної логістичної регресії:

$$P^{\wedge} = [1 + \exp(-(-2,242 * X_1 + 0,293 * X_2 + 0,093 * X_3 - 8,882))]^{-1},$$

де: X₁ – рівень мікроРНК-133а;
X₂ - рівень інсуліну в крові натще;
X₃ – варіабельність САТ.

*Чутливість – 84%; специфічність – 70%;
площа під ROC- кривою (AUC=0,86).*

Значення P[^] знаходиться в межах від 0 до 1.
Чим ближче до 1, тим вище вірогідність прогресування ГС.
Значення P[^] у діапазоні: 0-0,5 свідчить про низьку імовірність прогресування ГС.

Застосування розробленої моделі у хворих з резистентним до терапії ГС дозволило інтенсифікувати стандартну терапію ІАПФ, АК та ТПД шляхом своєчасного додавання високоселективного БАБ з NO-активністю небівололу та заміною ТПД петльовим діуретиком торасемідом, який здатний гальмувати ефекти альдостерону і ангіотензину II та апоптоз кардіоміоцитів.

Вказаний модифікований варіант терапії хворих з резистентним ГС дозволив загальмувати прогресування ГС у 85% хворих, в тому числі знизити вираженість ГС (знизити ІММЛШ) у 52 % хворих

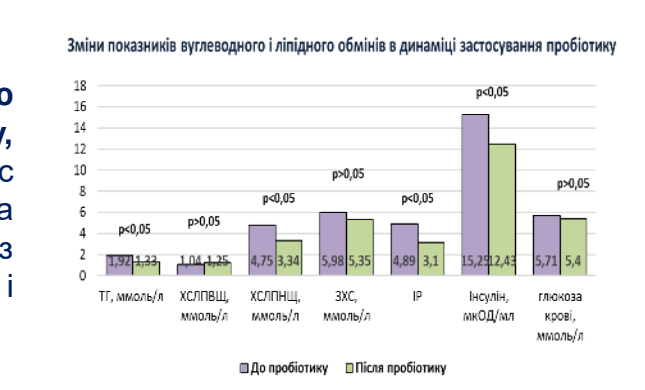
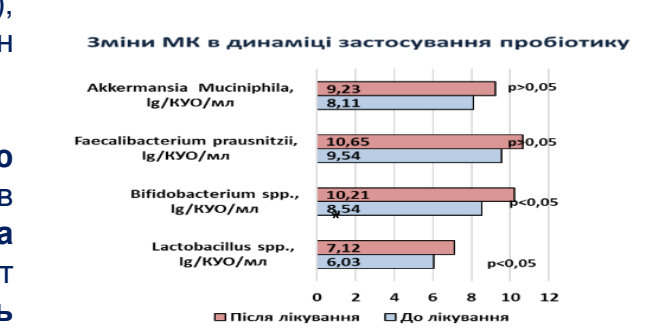
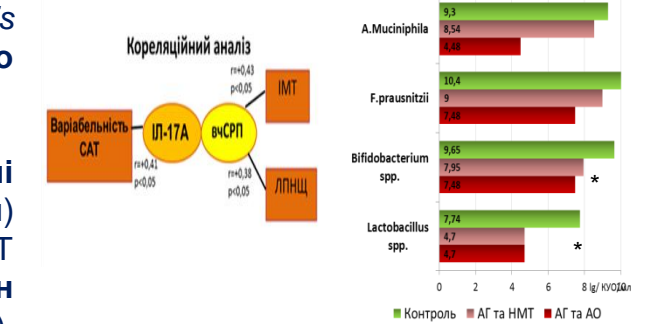
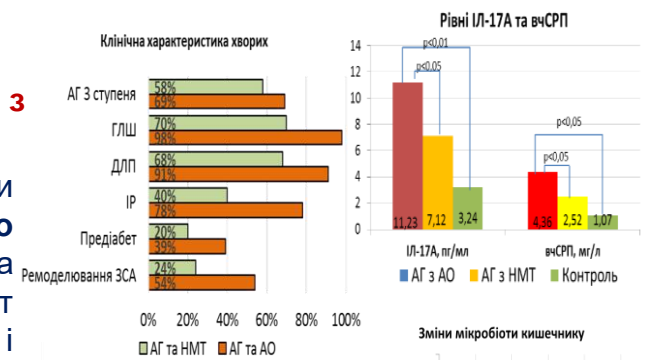
Результати НДР з вивчення прозапальних факторів, молекулярно-генетичних маркерів та порушень кишкової мікробіоти (КМ) у хворих на АГ з абдомінальним ожирінням (АО)

Хворі на АГ з АО характеризуються: **важким перебігом**, вираженими **проатерогенними та продіабетогенними змінами**, активацією **субклінічного запалення** (підвищення рівнів в крові інтерлейкіну-17А (ІЛ-17А) та високочутливого С-реактивного протеїну (вЧСРП) і **порушеннями МК** (дефіцит *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, і *Akkermansia Muciniphila* та підвищення співвідношення *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*), **що сприяє активації субклінічного запалення і розвитку метаболічних порушень**.

Стандартна антигіпертензивна терапія (ІАПФ, ТПД та БКК) на тлі середньодозової статинотерапії (згідно сучасних європейських рекомендацій) недостатньо ефективна, як в антигіпертензивному плані (цільові рівні АТ досягаються лише у 57% хворих), так і в плані корекції метаболічних змін (цільові рівні ХСЛПНЩ досягаються лише у 32%, інсулінорезистентність (ІР), рівні прозапальних маркерів не знижуються) та порушень МК (позитивних змін не виявляється).

В результаті роботи **виявлені фактори**, які асоціювались з **недостатньою ефективністю терапії**: підвищення **варіабельності систолічного АТ** і рівнів в крові **прозапального ІЛ-17А**, зниження рівнів в крові **ендогенного регулятора експресії генів мікроРНК-133а** з кардіопротекторними властивостями (Патент України № 139292) та **низька прихильність до статинів і їх здатність підвищувати ІР**

Розроблені методи оптимізації лікування хворих за допомогою додавання сенситайзеру інсуліну метформіну, пробіотичного препарату, який містить живі ліофілізовані молочнокислі бактерії (Флора Чемп Стрес Реліф) (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №116319), та агоністу рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 ліраглутиду з урахуванням особливостей гуморальних та молекулярно-генетичних факторів і стану МК, що сприяло покращенню прогнозу хворих.



ДЯКУЮ

ЗА УВАГУ !

