

УДК 616.12-008.331.1-037-085(477)

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.3.916>

# Прогностичне значення підвищення систолічного артеріального тиску та його корекції в українських пацієнтів з артеріальною гіпертензією: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2

В.Й. Целуйко від імені групи лікарів – учасників дослідження<sup>1</sup>

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Мета дослідження** – оцінити вплив зниження систолічного артеріального тиску (САТ) через 3 та 12 місяців після зміни терапії на зменшення серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень у пацієнтів віком понад 55 років з артеріальною гіпертензією та відсутністю контролю артеріального тиску (АТ) на рутинному прийомі лікарями загальної практики.

**Матеріали і методи.** У дослідженні СИСТЕМА-2 взяли участь 102 лікарі з різних регіонів України. У дослідження послідовно залучали пацієнтів віком понад 55 років, які звернулися до лікаря поліклініки з артеріальною гіпертензією (всього 2040 пацієнтів).

**Результати та обговорення.** До залучення в дослідження у хворих, що приймали антигіпертензивні препарати (91,6 %), середній САТ становив 167 мм рт. ст., а досягнення цільового рівня АТ спостерігали тільки в 6,9 % випадків. Через 3 міс лікування середній рівень САТ становив  $(138,0 \pm 1,0)$  мм рт. ст. у групі застосування фіксованої комбінації амлодипіну та індапаміду і  $(151,0 \pm 4,8)$  мм рт. ст. – у групі іншої антигіпертензивної терапії. Через рік спостереження більшість пацієнтів досягли цільового рівня САТ – у хворих, які застосовували фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду, середній САТ становив  $(132,0 \pm 0,5)$  мм рт. ст., у групі іншої терапії –  $(136,0 \pm 1,4)$  мм рт. ст. (42 % хворих використовували три і більше антигіпертензивних засобів) ( $p=0,01$ ). Неприятливий перебіг АГ був пов'язаний не з вихідним рівнем САТ, а з показником через 3 міс лікування. Кількість нефатальних інсультів у групі пацієнтів, що приймали фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду, становила 0,4 %, в групі іншої терапії – 1,9 %. Протягом року 38 (2 %) пацієнтів померли. Найчастішою причиною смерті були захворювання серцево-судинної системи – 21 (55 %) пацієнт.

**Висновки.** Ступінь зниження САТ через 3 та 12 міс у групі хворих, які приймали фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду, був статистично значуще більшим. Фактором, асоційованим зі зменшенням частоти розвитку інсульту, є раннє досягнення цільового рівня САТ, про що свідчать статистично значущі відмінності цього показника в пацієнтів з інсультом і у хворих без цього ускладнення через 3 міс після їх залучення в дослідження. Використання у пацієнтів віком понад 55 років комбінованої терапії антагоністом кальцію та діуретиком забезпечує краще досягнення контролю АТ і статистично значуще зниження кількості інсультів, навіть за наявності інших факторів несприятливого прогнозу. Низька прихильність і скасування терапії пов'язані зі значним погіршенням прогнозу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, когортне дослідження, систолічний артеріальний тиск, антигіпертензивні препарати, діуретики, антагоністи кальцію, комбінована терапія, інсульт, серцево-судинна смерть.

<sup>1</sup> Перелік лікарів – учасників дослідження наведено в кінці статті.

Згідно зі статистичними даними, щорічно в Україні реєструється близько 100 тис. інсультів, 75 тис. із яких – у населення віком від 55 років [1]. У зв'язку з високою смертністю та інвалідизацією пацієнтів, які перенесли порушення мозкового кровообігу, ця проблема безсумнівно має важливе як медичне, так і соціально-економічне значення [12]. До найголовніших чинників, зв'язок яких із ризиком розвитку інсульту на сьогодні абсолютно доведений, належать вік та артеріальна гіпертензія (АГ) [11], особливо підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) [19]. Результати досліджень свідчать, що контроль САТ сприяє статистично значущому зниженню ризику виникнення великих серцево-судинних подій (кардіоваскулярна смерть, інсульт, інфаркт міокарда (ІМ)) [7, 14]. Більше того, наявні дані вказують на те, що навіть при порівнянному зниженні САТ не всі класи антигіпертензивних препаратів чинять однаковий вплив на ризик розвитку інсульту [15]. Найбільш значуще зниження частоти розвитку інсульту отримане при використанні дигідропіридинових антагоністів кальцію [16], тiazидоподібних діуретиків [5] або їх комбінації [13]. Їхня ефективність у зниженні САТ і ризику інсульту може бути пов'язана з потужним ефектом вазодилатації і зменшенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО). Це особливо важливо в пацієнтів похилого віку, оскільки після 55 років прогресує атеросклероз, значно збільшується жорсткість судин і, відповідно, ЗПСО, що призводить до поступового зростання пульсового тиску і формування ізольованої систолічної АГ [4].

**Мета дослідження** – оцінити вплив зниження систолічного артеріального тиску через 3 та 12 місяців після зміни терапії на зменшення серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень у пацієнтів віком понад 55 років з артеріальною гіпертензією та відсутністю контролю артеріального тиску на рутинному прийомі лікарями загальної практики.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

СИСТЕМА-2 – когортне багатоцентрове відкрите обсерваційне дослідження, яке проводилося з листопада 2016 р. до грудня 2017 р. лікарями-терапевтами з різних регіонів України (табл. 1).

Усього в дослідженні взяли участь 102 терапевти і сімейні лікарі поліклінік та 2040 пацієнтів (із них 63,8 % жінок) з АГ, тривалість якої становила близько 14 років. Дизайн випробування передбачав послідовне залучення хворих віком понад 55 років (у середньому – 66 років), які звернулися на прийом до лікаря.

Таблиця 1

**Кількість лікарів та пацієнтів, залучених у дослідження, відповідно до регіонів України**

Регіон	Кількість лікарів (n=102)	Кількість пацієнтів (n=2040)
Київ	27	540 (26 %)
Харків	18	360 (18 %)
Дніпро	11	220 (11 %)
Запоріжжя	9	180 (9 %)
Львів	10	200 (10 %)
Івано-Франківськ	3	60 (3 %)
Одеса	4	80 (4 %)
Миколаїв	5	100 (5 %)
Чернігів	3	60 (3 %)
Черкаси	2	40 (2 %)
Хмельницький	5	100 (5 %)
Житомир	5	100 (5 %)

Критеріями залучення були підвищений рівень АТ (> 140/90 мм рт. ст.) на момент огляду, вік понад 55 років, згода пацієнта на участь у дослідженні (підписана форма згоди).

Контроль АТ здійснював кожен лікар через 3 та 12 міс. Серцево-судинні та судинно-мозкові ускладнення були оцінені через 12 міс після початку дослідження. Остаточне рішення щодо зміни препарату або дози препарату приймалося на розсуд лікаря. Усі заплановані візити були обов'язковими.

Візит залучення був здійснений під час стандартного візиту до лікаря пацієнта з відсутністю контролю АТ віком понад 55 років.

Перед залученням обов'язково проводили процедуру дослідження прийнятності стану пацієнта та обробки отриманої інформації (належало отримати інформацію щодо медичної/хірургічної історії пацієнта, поточного стану АГ та історії її розвитку, попереднього лікування та демографії, історії родини пацієнта, шкідливих звичок).

Призначаючи лікування, лікарі могли вибирати з 5 основних класів антигіпертензивних препаратів (діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів і β-адреноблокатори) і призначити їх у монотерапії або в комбінації (згідно з українськими рекоменда-

ціями щодо лікування АГ 2012 р.) відповідно до рутинної практики.

Кожен лікар описував профіль пацієнта, а саме: початкові базові середні рівні САТ і діастолічного АТ (ДАТ) у положенні лежачи, тривалість АГ, супутні захворювання, поточне лікування.

Контроль лікування здійснювали на двох наступних після залучення візитах: через 3 міс та через 12 міс.

Для всіх пацієнтів досягнення контролю АТ визначали як рівень САТ < 140 мм рт. ст. і рівень ДАТ < 90 мм рт. ст. Кінцевими точками дослідження були: 1) середнє зниження САТ і ДАТ через 3 міс та 2) середнє зниження САТ і ДАТ, серцево-судинні та судинно-мозкові події через 12 міс.

Серед 2040 пацієнтів, залучених у дослідження, більшість (91,6 %) застосовували антигіпертензивну терапію раніше, однак контроль АТ був у крайній незадовільній (середній САТ – 167 мм рт. ст.; у групі хворих, які не отримували лікування, – 168 мм рт. ст.). Цілком імовірно, що такий незадовільний контроль АТ не відображає ситуацію з лікуванням АГ у країні, оскільки це були пацієнти, що активно зверталися до лікаря і переважно через незадовільний контроль АТ.

Хворі, залучені в дослідження, зазвичай входили до групи високого й дуже високого ризику, оскільки 68,8 % мали супутню ішемічну хворобу серця (ІХС), причому в 20,7 % пацієнтів перебіг захворювання раніше ускладнився розвитком ІМ. Порушення мозкового кровообігу в анамнезі відзначено у 12,6 % випадків. Можливими причинами розвитку інсульту могли бути не лише АГ або атеросклеротичне ураження сонних артерій, а й фібриляція передсердь (ФП), яку відзначено у 7,6 % хворих, які брали участь у дослідженні.

Крім того, слід зазначити високу поширеність інших факторів ризику, таких як цукровий діабет (20 %), ожиріння (38,4 %), куріння (9,2 %). У пацієнтів, у яких вимірювали рівень холестерину, цей показник становив у середньому 6,1 ммоль/л.

Дослідження не було рандомізованим, у лікуванні хворих допускалося використання будь-яких антигіпертензивних препаратів 1-го ряду, зазначених в українських та міжнародних рекомендаціях із лікування АГ на момент старту випробування [2, 8, 10, 17]. 3-поміж них були переважно рекомендовані антагоніст кальцію, тіазидний (тіазидоподібний) діуретик або їхня комбінація. Таким чином, більшість лікарів призначали своїм пацієнтам фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду («Арифам», Серв'є, Франція) – як єдину в Україні на момент проведення дослідження. При цьому поєднане застосування амлодипіну й індапаміду в дозі 1,5/5 мг призначали 66 % хворих, 1,5/10 мг – 26 %, решта пацієнтів отримували інші комбінації.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel. Використовували методи описової статистики: для кількісних змінних були обчислені такі показники, як  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частота й частка (%). Також застосовували методи інтервального оцінювання, а саме було виконано побудову довірчих інтервалів для середніх арифметичних або медіан залежно від узгодження даних із нормальним законом розподілу. Для аналізу узгодженості розподілу даних із нормальним законом розподілу використовували критерій Колмогорова – Смірнова.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати проміжного контролю ефективності терапії через 3 міс були опубліковані раніше [3] і свідчать про більш значний вплив комбінації амлодипіну та індапаміду на досягнення контролю АТ порівняно з іншими схемами антигіпертензивної терапії. Так, серед пацієнтів, що приймали фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду в дозі 1,5/5 мг, САТ знизився на  $(27,6 \pm 1,3)$  мм рт. ст., 1,5/10 мг – на  $(30,0 \pm 2,2)$  мм рт. ст., а у групі хворих, які отримували інші препарати, – на  $(20,2 \pm 4,1)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). При цьому через 3 міс лікування середній рівень САТ був  $(138,0 \pm 1,0)$  мм рт. ст. у групі застосування фіксованої комбінації і  $(151,0 \pm 4,8)$  мм рт. ст. – іншої антигіпертензивної терапії. Отримані дані знаходять підтвердження і в міжнародних публікаціях, за даними яких комбінація амлодипіну та індапаміду була ефективнішою щодо зниження АТ у пацієнтів похилого віку, ніж поєднане використання валсартану/амлодипіну [6] або еналаприлу/амлодипіну [8].

Аналіз показників через 12 міс був проведений у 1942 пацієнтів (достовірну інформацію про 98 хворих отримати не вдалося), серед яких 1673 застосовували фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду, а 269 – іншу терапію (до цієї групи також віднесли пацієнтів, які не приймали фіксовану комбінацію регулярно протягом року ( $n=6$ ) або які припинили прийом препарату з будь-якої причини ( $n=3$ )). Слід зазначити, що правильно підібрана терапія (у групі порівняння 42 % хворих використовували 3 і більше антигіпертензивних засобів) і, можливо, значна прихильність сприяли кращому контролю САТ. Через рік спостереження більшість пацієнтів досягли цільового рівня САТ, і відмінності між групами були менш виразними, проте статистично значущими. Так, у хворих, які застосовували фіксовану комбінацію амлодипіну та індапаміду,

Таблиця 2

**Фактори, асоційовані з ризиком розвитку інсульту, в пацієнтів віком понад 55 років з артеріальною гіпертензією**

Фактор ризику	Загальна група (n=1922)	Хворі з інсультом в анамнезі (n=20)
Вік пацієнта (медіана), роки	65	72*
Тривалість АГ (медіана), роки	11	15
Вихідний САТ, на 1-му візиті (медіана), мм рт. ст.	160	170
Загальний холестерин (середнє значення), ммоль/л	6,05	6,45
Ожиріння, %	39,02	45
Гіпертрофія лівого шлуночка, %	86	90
↓ ШКФ, % <sup>1</sup>	9	25*
Цукровий діабет, %	16,03	25
ФП, %	4,99	30***
ІХС, %	69,98	75
Серцева недостатність, %	41,99	60
Інсульт або ТІА в анамнезі, %	9	45**

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ТІА – транзиторні ішемічні атаки. <sup>1</sup> Зниження ШКФ < 60 мл/хв. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в загальній групі пацієнтів: \* p=0,05; \*\* p=0,001; \*\*\* p=0,0001.

середній САТ становив (132,0±0,5) мм рт. ст., іншу терапію – (136,0±1,4) мм рт. ст. (p=0,01).

Проведено аналіз усіх випадків серцево-судинних подій (інсульт, ІМ, серцево-судинна смерть). Також, виходячи з даних, вказаних у анкетах пацієнтів, дослідники виділили і проаналізували низку факторів, які могли асоціюватися з підвищеним ризиком ускладнень. Для перевірки значущості впливу фактора на ризик ускладнення були використані критерій  $\chi^2$  та непараметричний критерій Уїлкоксона.

Як свідчать дані, наведені в *табл. 2*, хворі, які перенесли інсульт протягом року, були статистично значуще старшими порівняно із загальною групою (p=0,05), частіше мали хронічну хворобу нирок (p=0,05), ФП (p=0,0001) та інсульт або ТІА в анамнезі (p=0,001).

Було досліджено можливість зв'язку жорсткого контролю САТ із ризиком розвитку інсульту, а також, чи впливає вибір антигіпертензивного препарату на запобігання інсульту. Результати дослідження свідчать, що частота розвитку інсульту не залежала від вихідного рівня САТ, але статистично значущий ефект мали вибір антигіпертензивного засобу і швидке, протягом 3 міс, досягнення цільового САТ (< 140 мм рт. ст.). Так, у групі пацієнтів, які приймали фіксовану комбінацію індапаміду та амлодипіну, частота нефатальних інсультів стано-

вила 0,4 %, інші препарати – 1,9 % (p<0,05). Цілком логічно припустити, що виявлені фактори ризику розвитку інсульту в групі хворих, які застосовували фіксовану комбінацію, траплялися рідше. При перевірці ця гіпотеза не підтвердилася, оскільки статистично значущих відмінностей не виявлено. Але цікавим є той факт, що пацієнти, які перенесли інсульт, із групи прийому фіксованої комбінації індапаміду й амлодипіну початково мали тяжчий стан. Так, ФП в анамнезі у цих хворих траплялася в 43 %, у групі порівняння – у 20 % (p<0,05), перенесений інсульт в анамнезі – у 57 %, у групі порівняння – у 40 % (p<0,05). Враховуючи, що ФП може спричинити розвиток кардіоемболічного інсульту, ми проаналізували частоту розвитку цього ускладнення в підгрупах хворих без порушення ритму. Встановлено, що здатність комбінації діуретика та антагоніста кальцію знижувати ризик розвитку інсульту у хворих з АГ без ФП порівняно з групою контролю ще виразніша (0,2 і 1,5 % відповідно (p<0,05)). Дещо частіше траплялися пацієнти зі зниженою ШКФ – 14 %, у групі порівняння – 20 %, проте ці відмінності не були статистично значущими (p>0,05).

Слід зазначити, що при аналізі повноти виконання пацієнтами рекомендацій лікаря виявлено, що майже половина випадків фатальних і нефатальних інсультів розвинулися на тлі скасування

Таблиця 3

**Фактори, асоційовані з ризиком фатальних наслідків упродовж року в пацієнтів віком понад 55 років із артеріальною гіпертензією**

Фактор ризику	Загальна група (n=1904)	Група померлих (n=38)
Вік пацієнта (медіана), роки	65	81*
Тривалість АГ (медіана), роки	11	20*
Вихідний САТ, на 1-му візиті (медіана), мм рт. ст.	160	170
САТ через 3 міс, мм рт. ст.	135	145*
Загальний холестерин (середнє значення), ммоль/л	6,05	6,6*
ССЗ у сімейному анамнезі, %	67,02	55,3
Ожиріння, %	39,02	26,32*
Гіпертрофія лівого шлуночка, %	85,98	92,1
↓ ШКФ, % <sup>1</sup>	8,98	26,32*
Цукровий діабет, %	16,02	23,7
ФП, %	4,99	18,43**
ІХС, %	70,01	81,6*
Серцева недостатність, %	42,02	57,9*
Інсульт або ТІА в анамнезі, %	8,98	44,74**

ССЗ – серцево-судинні захворювання. <sup>1</sup> Зниження ШКФ < 60 мл/хв. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в загальній групі пацієнтів: \* p=0,05; \*\* p=0,01.

або порушення режиму прийому фіксованої комбінації індапаміду та амлодипіну.

При аналізі чинників, асоційованих із ризиком розвитку ІМ, встановлено, що в групі хворих, які перенесли ІМ протягом року (10 пацієнтів), статистично значуще частіше траплялися випадки інсульту або ТІА в анамнезі. Стосовно інших факторів статистично значущої різниці не виявлено, що може бути пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів, які перенесли ІМ упродовж року.

Протягом року 38 (2 %) пацієнтів померли. Провідною причиною смерті були захворювання серцево-судинної системи – 21 (55 %) випадок, онкологічні захворювання – 6 (16 %), інші причини – 11 (29 %). Структура серцево-судинної смерті була такою: 7 (18 %) хворих перенесли фатальний інсульт, 3 (8 %) – фатальний ІМ. Третю причину серцево-судинної летальності становила тромбоемболія легеневої артерії, частота якої була подібною до фатального ІМ – 3 (8 %) пацієнти. Ще 8 (21 %) хворих померли від інших серцево-судинних подій.

Був проведений аналіз чинників, можливо асоційованих із розвитком серцево-судинної смерті (табл. 3).

За даними дослідження, факторами, асоційованими з ризиком серцево-судинної смерті, були загальновідомі – вік, високий рівень холестерину, наявність ІХС або інсульту в анамнезі, ФП, хронічна хвороба нирок, серцева недостатність.

Цікавими є дані, що несприятливий перебіг був пов'язаний не з вихідним рівнем САТ, а із показником через 3 міс лікування. Це збігається з результатами досліджень про важливість якомога швидшого досягнення цільового САТ [18].

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на те, що правильний вибір антигіпертензивної терапії має важливе значення не тільки для кращого контролю АТ, а й для попередження розвитку такого грізного ускладнення, як інсульт. Дані про найбільш ефективне зниження частоти інсульту на тлі прийому тіазидних/тіазидоподібних діуретиків та антагоністів кальцію або їхньої комбінації, отримані в раніше проведених випробуваннях [5, 13, 16], знайшли переконливе підтвердження в першому дослідженні, виконаному в Україні лікарями поліклініки.

Щоб зменшити кількість інсультів у країні, необхідне проведення освітньої програми, спря-

мованої на підвищення прихильності пацієнтів до лікування АГ, гіперхолестеринемії, профілактику тромбоемболічних ускладнень при ФП. Лікарям же необхідно підходити до терапії хворих з урахуванням їхніх індивідуальних особливостей, а пацієнтам із систолічною АГ призначати ті препарати, ефективність яких у зниженні ризику інсульту є найвищою. Крім того, згідно з останніми рекомендаціями щодо лікування АГ (2018), особливу увагу слід приділяти призначенню комбінованих препаратів, що сприяє підвищенню прихильності до терапії та зниженню ймовірності розвитку серцево-судинних ускладнень. Не слід забувати, що хворі на АГ дуже часто мають високий або дуже високий ризик серцево-судинних подій і потребують проведення статинотерапії.

## ВИСНОВКИ

1. Динамічне спостереження за хворими та корегування антигіпертензивної терапії за необхідності, разом із роз'яснювальною роботою з підвищення прихильності до лікування забезпечило досягнення цільового артеріального тиску в середньому в обох групах пацієнтів через рік спостереження. Проте в групі пацієнтів, які приймали комбінацію діуретика та антагоніста кальцію в одній таблетці, досягнення цільового систолічного артеріального тиску відбувалося в коротший термін, а через рік його рівень був нижчим ((132,0±0,5)

проти (136,0±1,4) мм рт. ст. у групі порівняння;  $p=0,01$ ).

2. Упродовж року спостереження у 3,2 % пацієнтів перебіг захворювання ускладнився розвитком інсульту, у 0,5 % – інфаркту міокарда, у 1,1 % – серцево-судинною смертю. Ризик розвитку інсульту статистично значуще був пов'язаний з такими чинниками: вік, наявність фібриляції передсердь, хронічна хвороба нирок, перенесені інсульти та інфаркт міокарда в анамнезі, а також відсутність диференційованого підходу до вибору оптимального антигіпертензивного препарату в цій віковій популяції.

3. Фактором, пов'язаним зі зменшенням частоти розвитку інсульту, є раннє досягнення цільового рівня систолічного артеріального тиску, про що свідчать статистично значущі відмінності цього показника в пацієнтів з інсультом і у хворих без цього ускладнення через 3 місяці після їх залучення в дослідження. Ступінь зниження систолічного артеріального тиску через 3 місяці в групі хворих, які приймали комбінацію амлодипіну та індапаміду, був статистично значуще більшим.

4. Використання у пацієнтів віком понад 55 років комбінованої терапії антагоністом кальцію та діуретиком в одній таблетці може забезпечити краще досягнення контролю артеріального тиску і статистично значуще зниження частоти розвитку інсульту навіть за наявності інших факторів несприятливого прогнозу. Низька прихильність або відміна терапії пов'язані зі значним погіршенням прогнозу.

Висловлюємо подяку всім лікарям, які брали участь у дослідженні СИСТЕМА-2.

*Дослідження проведено за підтримки компанії «Серв'є Україна», яка забезпечувала контакт з лікарями, створення бази даних та статистичне опрацювання результатів.*

## Література

1. Дані Центру медичної статистики МОЗ України за 2017 р. // <http://medstat.gov.ua/ukr/statdov.html>
2. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». – Наказ МОЗ № 384. 24.05.2012.
3. Целуйко В.И. Реалии лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты когортного исследования СИСТЕМА-2 // Укр. кардіол. журн. – 2018. – № 1. – С. 13–20.
4. Bavishi C., Goel S., Messerli F.H. Isolated systolic hypertension: an update after SPRINT // *Amer. J. Med.* – 2016. – Vol. 129. – P. 1251–1258. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.08.032.
5. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (18). – P. 1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
6. Dominiczak A., Asmar R. et al. Systolic blood pressure-lowering efficacy and tolerability of IndapamideSR/Amlodipine vs Valsartan / Amlodipine in hypertensive patients // *J. Hypertension.* – 2016. doi: 10.1097/01.hjh.0000492131.46313.88.
7. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* – 2016. – 387. – P. 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
8. Hanon O., Bouilly C., Caillard L., Labourée F et al. Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide sr/amlodipine: Retrospective analysis of NESTOR // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28(8). – P. 1064–1071. doi: 10.1093/ajh/hpu297.
9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
10. McCormack T., Krause T., O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline // *Br. J. Gen. Pract.* – 2012. – Vol. 62 (596). – P. 163–164. doi: 10.3399/bjgp12X630232.
11. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Guidelines

- for the primary prevention of stroke // *Stroke*.– 2014.– Vol. 45 (12).– P. 3754–3832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.
12. Rajsic S., Gothe H., Borba H.H. et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care // *Eur. J. Health Economics*.– 2019.– Vol. 20 (1).– P. 107–134. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0.
  13. Rimoldi S.F., Messerli F.H., Chavez P. et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*.– 2015.– Vol. 17.– P. 193–199. doi: 10.1111/jch.12462.
  14. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials // *J. Hypertension*.– 2014.– Vol. 32.– P. 2285–2295. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
  15. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses // *J. Hypertension*.– 2015.– Vol. 32.– P. 1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
  16. Wang J.G., Li Y., Franklin S.S., Safar M. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and Angiotensin receptor blockers: a quantitative overview // *Hypertension*.– 2007.– Vol. 50 (1).– P. 181–188. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089763.
  17. Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension // *J. Hypertens.*– 2014.– Vol. 32 (1).– P. 3–15. doi: 10.1097/HJH.000000000000065.
  18. Weir M.R., Zappe D., Orloski L.A., Sowers J.R. How early should blood pressure control be achieved for optimal cardiovascular outcomes? // *J. Human Hypertension*.– 2011.– Vol. 25.– P. 211–217. doi: 10.1038/jhh.2010.64.
  19. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

## **Прогностическое значение повышения систолического артериального давления и его коррекции в украинских пациентов с артериальной гипертензией: результаты когортного исследования СИСТЕМА-2**

**В.И. Целуйко от имени группы врачей – участников исследования**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования** – оценить влияние снижения систолического артериального давления (САД) через 3 и 12 месяцев после изменения терапии на уменьшение сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых осложнений у пациентов в возрасте старше 55 лет с артериальной гипертензией и отсутствием контроля артериального давления (АД) на рутинном приеме врачами общей практики.

**Материалы и методы.** В исследовании СИСТЕМА-2 приняли участие 102 врача из разных регионов Украины. В исследование последовательно включали пациентов старше 55 лет, обратившихся к врачу поликлиники с артериальной гипертензией (всего 2040 пациентов).

**Результаты и обсуждение.** До включения в исследование у больных, принимавших антигипертензивные препараты (91,6 %), средний САТ составлял 167 мм рт. ст., а достижение целевого уровня АД наблюдали только в 6,9 % случаев. Через 3 мес лечения средний уровень САД составлял (138,0±1,0) мм рт. ст. в группе применения фиксированной комбинации амлодипина и индапамида и (151,0±4,8) мм рт. ст. – в группе другой антигипертензивной терапии. Через год наблюдения большинство пациентов достигли целевого уровня САД – у больных, получавших фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида, средний САТ составил (132,0±0,5) мм рт. ст., у получавших другую терапию – (136,0±1,4) мм рт. ст. (42 % больных использовали три и более антигипертензивных средств) (p=0,01). Неблагоприятное течение АГ было связано не с исходным уровнем САД, а с показателем через 3 мес лечения. Количество нефатальных инсультов в группе пациентов, принимавших фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида, составило 0,4 %, в группе другой терапии – 1,9 %. В течение года 38 (2 %) пациентов умерли. Наиболее частой причиной смерти были заболевания сердечно-сосудистой системы – 21 (55 %) пациент.

**Выводы.** Степень снижения САД через 3 и 12 мес в группе больных, принимавших фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида, была статистически значимо больше. Фактором, ассоциированным с уменьшением частоты развития инсульта, является раннее достижение целевого уровня САД, о чем свидетельствуют статистически значимые различия этого показателя у пациентов с инсультом и у больных без этого осложнения через 3 мес после их включения в исследование. Использование у пациентов в возрасте старше 55 лет комбинированной терапии антагонистом кальция и диуретиком обеспечивает лучшее достижение контроля АД и статистически значимое снижение количества инсультов, даже при наличии других факторов неблагоприятного прогноза. Низкая приверженность и отмена терапии связаны со значительным ухудшением прогноза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когортное исследование, систолическое артериальное давление, антигипертензивные препараты, диуретики, антагонисты кальция, комбинированная терапия, инсульт, сердечно-сосудистая смерть.

## Prognostic value of systolic blood pressure increase and its correction in Ukrainian patients with arterial hypertension: the results of cohort study СИСТЕМА-2 (Systema-2)

V.I. Tseluyko, on behalf of the group of researchers

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to assess the effect of the systolic blood pressure lowering (SBP) on the decreasing of cardiovascular and cardiocerebral complications in 3 and 12 months after the therapy change in patients aged over 55 years without blood pressure control at the routine GP management.

**Materials and methods.** 102 physicians from various regions of Ukraine took part in СИСТЕМА-2 (Systema-2) study. The study consistently involved patients over the age of 55 who had applied to a GP with an arterial hypertension (a total of 2,040 patients).

**Results and discussion.** Among patients who took antihypertensive drugs (91.6 %), the mean SBP was 167 mm Hg, and the blood pressure target level was observed only in 6.9 % of the cases. After 3 months of treatment mean SBP was  $138.0 \pm 1.0$  mm Hg in group with the combination of indapamide with amlodipine and in group with other antihypertensive treatment –  $151.0 \pm 4.8$  mm Hg. After the one year of observation the most of patients reached the target level of SBP – mean SBP in patients taking the combination of indapamide with amlodipine was  $132.0 \pm 0.5$  mm Hg and other antihypertensive therapy –  $136.0 \pm 1.4$  mm Hg (42 % of patients took 3 and more antihypertensive medicines) ( $p=0,01$ ). The unfavorable course of hypertension was not associated with the initial level of SBP, but the with level of SBP after 3 months of treatment. The number of non-fatal stroke in the group of patients taking the combination of indapamide with amlodipine was 0.4 %, in the group with other treatment was 1.9 %. Within a year 38 (2 %) patients died. The leading cause of death was cardiovascular diseases – 21 (55 %) patients.

**Conclusions.** Reduction of SBP was significantly higher in the group of patients taking the combination of amlodipine and indapamide after 3 and 12 months. The factor associated with a decrease in the incidence of stroke is the early achievement of the target level of SBP, as evidenced by statistically significant differences in this indicator in patients with stroke and in patients without this complication 3 months after their involvement in the study. The use of the recommended combination therapy for calcium antagonist and diuretic in patients aged over 55 years provides better control of blood pressure and statistically significant decreases in the number of strokes, even in the presence of other factors of an adverse prognosis. Low attachment and withdrawal therapy are associated with a significant deterioration in the prognosis.

**Key words:** arterial hypertension, cohort study, systolic blood pressure, antihypertensive drugs, diuretics, calcium antagonists, combined therapy, stroke, cardiovascular death.

### Список лікарів – учасників дослідження СИСТЕМА-2

Авілова Я.М. (Харків), Альчинський І.В. (Хмельницький), Антоненко І.Д. (Київ), Атаманова В.А. (Хмельницький), Баклай Т.А. (Київ), Білявська Е.Г. (Дніпро), Білецька О.В. (Дніпро), Боброва О.О. (Одеса), Бобрук Л.В. (Київ), Бойко Л.Л. (Одеса), Борисенко Л.М. (Харків), Вацеба А.Г. (Івано-Франківськ), Вінжанівська В.В. (Хмельницький), Винниченко Н.В. (Вишгород), Войтенко С.В. (Київ), Волошина Н.Ю. (Київ), Гаврилюк Л.М. (Хмельницький), Гергель О.В. (Миколаїв), Герус О.О. (Одеса), Глебова Т.О. (Харків), Гольцева Н.Ф. (Одеса), Гордієнко Г.І. (Харків), Григор'єва О.П. (Київ), Дегтяр'єва Т.І. (Харків), Дорофєєва А.С. (Дніпро), Дубас О.В. (Івано-Франківськ), Дубова С.О. (Харків), Завгородня І.В. (Київ), Земенкова Н.С. (Львів), Ільчівська І.В. (Дніпро), Ісаєва Н.О. (Харків), Кальдяєва О.М. (Чернігів), Камнева О.В. (Житомир), Киркач Ю.Д. (Харків), Князюк Н.Ф. (Запоріжжя), Коваль О.В. (Дніпро), Козак О.П. (Черкаси), Колесникова І.Ю. (Запоріжжя), Кондрацька О.В. (Чернігів), Котович Н.С. (Львів), Красовська Н.М. (Миколаїв), Красюк О.І. (Чернігів), Крошка Н.В. (Житомир), Куценко Н.М. (Дніпро), Лакінська О.Ю. (Харків), Лактіонова Л.О. (Харків), Логвінова В.А. (Запоріжжя), Луцик Л.М. (Львів), Лисенко Н.В. (Миколаїв), Макаренко Т.Д. (Київ), Мелешко І.С. (Львів), Мельник О.В. (Львів), Мельникова Т.В. (Київ), Мілютенко Л.В. (Харків), Міхно Н.В. (Київ), Міцкан І.В. (Запоріжжя), Мовсесян А.Т. (Миколаїв), Моцна Л.А. (Харків), Муравицька Л.Ю. (Житомир), Наумов М.О. (Київ), Нашук О.П. (Івано-Франківськ), Ніконова О.І. (Львів), Онищенко С.В. (Дніпро), Остафійчук А.С. (Київ), Паранько Д.С. (Дніпро), Попова К.С. (Дніпро), Почапський Є.І. (Львів), Радченко К.Д. (Буча), Резнікова В.Л. (Запоріжжя), Сельхо О.М. (Київ), Семенюк В.В. (Харків), Сидоренко Л.В. (Харків), Скрибантович Л.А. (Одеса), Сніжко В.О. (Київ), Снурнікова Л.О. (Харків), Солодун А.І. (Запоріжжя), Старицька О.Р. (Львів), Стець О.Р. (Дніпро), Тарабан Л.О. (Хмельницький), Тарнавська О.О. (Київ), Торба Т.О. (Харків), Трохимчук Л.М. (Бориспіль), Трошанівська Л.О. (Київ), Тюніна Н.М. (Київ), Ушакова М.В. (Харків), Фомічевська І.В. (Запоріжжя), Харковська М.В. (Київ), Харченко М.В. (Одеса), Хасанова І.В. (Київ), Цаплева О.Ю. (Київ), Цимбал К.М. (Київ), Чаур Т.А. (Черкаси), Чепинога Г.І. (Дніпро), Черненко В.В. (Запоріжжя), Черницька А.Ю. (Харків), Чижиковська Ю.О. (Київ), Чичеба А.П. (Житомир), Чумакова Т.М. (Запоріжжя), Шаповал В.С. (Миколаїв), Шевчик Е.С. (Київ), Шевчук Е.Ф. (Львів), Щербаківа Н.А. (Одеса), Ямкова Г.І. (Житомир), Ярошик Н.Я. (Львів).