

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

НАСОНЕНКО ОЛЕСЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.12-008.331.1-06-07-08:[616-008.6:577.175.6]-055.1

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ II СТАДІЇ У ЧОЛОВІКІВ
З АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ

14.01.11 – кардіологія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



О.В. Насоненко

Науковий керівник – **Візір Вадим Анатолійович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2019

АНОТАЦІЯ

Насоненко О.В. Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія (22 Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2019.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення сироваткових рівнів тестостерону та пролактину, показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання.

Обстежено 113 чоловіків із ГХ, що в залежності від рівня загального тестостерону (ЗТ) були розподілені на 2 групи: концентрація ЗТ в осіб першої групи (n=59) була нижчою за 2,5 нг/мл, пацієнтів другої групи (n=54) – $\geq 2,5$ нг/мл. До контрольної групи увійшли 27 практично здорових чоловіків.

За даними імуноферментних досліджень, пацієнти з ГХ та андрогенним дефіцитом мали вірогідно нижчі сироваткові рівні ЗТ на 49,85 % ($p=0,0003$) і вільного тестостерону (ВТ) на 19,12 % ($p<0,001$), а рівень пролактину був на 26,31 % ($p=0,013$) вищим, ніж у хворих другої групи. У чоловіків із ГХ та андрогенним дефіцитом вікові зміни були вірогідними тільки щодо рівня ВТ.

Симптоми андрогенного дефіциту визначались шляхом анкетування з використанням опитувальників AMS, MASSQ, ADAM і qADAM. Зіставлення результатів скринінгових шкал та лабораторного підтвердження гіпогонадізму дозволило визначити найвищу чутливість (85,00 %), специфічність (86,79 %),

точність (85,84 %), позитивне (87,93 %) і негативне (83,63 %) прогностичне значення шкали AMS щодо ідентифікації симптомів гіпоандрогенії. Характерною для осіб першої групи була найбільша вираженість проявів, що входили до сексуальної ($p=0,010$ порівняно з другою групою) та психологічної підшкал ($p=0,024$ порівняно з другою групою).

Результати дослідження дозволяють прослідкувати зв'язок гіпоандрогенії з антропометричними показниками: чоловіки з біохімічно підтвердженою недостатністю тестостерону мали вірогідно вищі показники співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) та ОТ до зросту.

У чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту спостерігалась значна поширеність дисліпідемії, що підтверджується наявністю вірогідно вищих концентрацій загального холестерину (ЗХС) (між першою та другою групою – 11,81 %; $p=0,012$), ЛПНЩ (11,49 %; $p=0,044$) та нижчих – ЛПВЩ (18,49 %; $p=0,024$). Медіана концентрації розрахункового ремнантного холестерину (РХС) у першій групі достовірно відрізнялась від показника другої. Статистичної значущості досягли кореляції ЗТ із ЗХС ($r=-0,27$; $p=0,013$), ЛПВЩ ($r=-0,23$; $p=0,033$) та РХС ($r=-0,21$; $p=0,001$).

Вивчення факторної структури впливу на розвиток андрогенного дефіциту за методом головних компонент дозволило встановити, що у генезі гіпоандрогенії мають значний внесок порушення ліпідного спектру та вік, а підвищення показників ОТ, ОС, їх співвідношення та ІМТ сприяють подальшому зниженню рівня андрогенів.

Розрахунок кардіоваскулярного ризику за Фремінгемською шкалою, шкалами SCORE та PROCAM дав змогу визначити більшу частку осіб з високим ступенем ризику серед чоловіків з андрогенним дефіцитом порівняно з пацієнтами з ГХ та нормальним рівнем ЗТ при використанні шкали PROCAM (66,7 % пацієнтів першої групи проти 39,1 % – другої), що підтверджувалось

наявністю статистично значущого негативного зворотнього зв'язку між рівнем ЗТ та медіаною ризику за PROCAM ($r=-0,43$; $p=0,024$).

Чоловіки першої і другої груп за показниками офісного вимірювання АТ вірогідно не відрізнялись, проте за даними ДМАТ виявлені статистично значущі відмінності щодо середнього систолічного АТ вдень (серСАТа) (вищий у першій групі на 9,43 %; $p=0,010$ порівняно з другою) і середнього ПАТ за добу (серПАТ24) (вищий у першій групі на 17,02 %; $p=0,048$ порівняно з другою). Осіб із несприятливим добовим профілем АТ у першій групі було більше – 14 чол. (23,74 %) найт-пікерів та 23 чол. (38,98 %) – нон-діпперів проти 4 чол. (7,41 %) та 19 чол. (35,18 %) у другій групі відповідно.

Рівні центральних САТ, ДАТ та середнього АТ виявились найвищими у групі чоловіків із низькою концентрацією ЗТ. Особи першої групи мали також більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій у порівнянні з чоловіками з ГХ з нормальним рівнем тестостерону. Так, медіани аоШПХ, АІХао та АІХ75 у пацієнтів першої групи істотно перевищували аналогічний показник другої групи на 24,05 % ($p=0,020$), 29,82 % ($p=0,047$), 41,03 % ($p=0,036$) і 4,48 %, ($p=0,045$) відповідно.

Аналіз результатів ехокардіографічного обстеження показав, що хворі на ГХ з гіпоандрогенією мали вірогідно вищі значення ІММ ЛШ, ТМШП та ТЗСЛШ і характеризувались вірогідним порушенням переважно поздовжнього компоненту деформації (зменшення глобального поздовжнього стрейну на 19,43 %, ($p=0,002$) та його швидкості на 25,00 % ($p=0,004$) у осіб першої групи порівняно з другою). Гіпоандрогенія супроводжувалась більш вираженими змінами діастолічної функції ЛШ.

Проведений багатofакторний регресійний аналіз підтвердив негативний вплив недостатності тестостерону на підвищення показників ДМАТ, центрального аортального тиску, прогресування артеріальної жорсткості та розвиток субклінічної систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ.

Усім пацієнтам із ГХ призначали комбіновану антигіпертензивну терапію ірбесартаном 150 мг на добу і ніфедипіном пролонгованої дії 40 мг на добу. Пацієнти кожної з груп з ГХ були рандомізовані до двох підгруп: 1А підгрупа – хворі на ГХ та андрогенним дефіцитом, які додатково до антигіпертензивних засобів приймали фенібут, пацієнти 1Б підгрупи фенібут не приймали; 2А підгрупа – чоловіки з ГХ та нормальним ЗТ, яким призначали фенібут, особам 2Б підгрупи фенібут не призначався.

На тлі лікування у групі 1А рівні ЗТ та ВТ зросли (ЗТ на 29,72 %, $p=0,0002$, ВТ на 28,08 %; $p=0,0003$), а вміст пролактину істотно зменшився (на 10,7 %; $p=0,008$). При аналізі результатів AMS виявлене зменшення загального балу в підгрупі 1А на 10,0 %, 2А – на 11,1 %, 1Б – 4,9%, 2Б – 9,1%. Поліпшення оцінки за психологічною підшкалою виявилось достовірним тільки у групах чоловіків, яким призначали фенібут.

Під впливом призначеної терапії цільових офісних значень АТ досягли 76,92 % пацієнтів групи 1А, 69,70 % – 1Б, 70,97 % – 2А та 69,57 % – 2Б групи. За даними ДМАТ, рівень серСАТа в 1А групі зменшився на 14,2%, 1Б – на 11,6%, 2А – на 14,5%, 2Б – на 14,8%. Ідентична тенденція була характерна і для цифр САТ вночі і ДАТ вдень. Призначене лікування сприяло досягненню нормативних показників варіабельності як САТ, так і ДАТ. В процесі лікування частка пацієнтів, що мали несприятливий добовий профіль АТ, істотно зменшилась в усіх групах, а кількість «діперів» зросла: в 1А групі на 33,6 %, в 1Б – на 32,3 %, 2А – на 15,4 %, 2Б – 9,6 %.

При порівнянні показників ліпідограми до та після лікування статистично значущої динаміки лабораторних даних не спостерігалось, проте відзначалось вірогідне зменшення рівня розрахункового РХС у пацієнтів 2А і 2Б групи.

На тлі проведеного лікування відзначене суттєве зменшення частки пацієнтів високого ризику в 1А підгрупі: за Фремінгемською шкалою – на 11,54 %, PROCAM – на 23,07 %, SCORE – на 3,85 % та 2А підгрупі – на

6,45 %, 12,9 % і 6,45 % відповідно. Хворі 1Б і 2Б підгруп мали менш виражене зниження серцево-судинного ризику.

Показники центрального аортального тиску зазнали найбільшого зниження в 1А групі. Дослідження жорсткості артерій у динаміці лікування продемонструвало вірогідне покращення досліджуваних показників в усіх групах спостереження, найбільше знизилась АІХ та АІХао у хворих 1А (на 25,00 %; $p=0,028$ та 14,29 %; $p=0,036$ відповідно) та 1Б підгруп (на 20,69 %; $p=0,031$ та 12,28 %; $p=0,043$ відповідно).

На тлі лікування відзначалося достовірне покращення ІММ ЛШ, товщини ЗСЛШ та МШП і вірогідне збільшення показників поздовжньої деформації міокарда ЛШ, що виявилось максимально вираженим у пацієнтів з андрогенним дефіцитом: у підгрупі 1А значення глобального поздовжнього стрейну покращилось на 13,08 % ($p=0,015$), 1Б – на 8,31 % ($p=0,021$), 2А – на 4,54 % ($p=0,018$) та на 2,63 % ($p=0,022$) – в 2Б. Статистично значущими були зміни показників септальної (E' септ) та середньої (E' сер) швидкостей E' і співвідношення E/E' у хворих 1А групи (E' септ зросла на 14,29 %; $p=0,004$, E' сер на 12,50 %; $p=0,013$, значення E/E' зменшилось на 6,10 %; $p=0,032$). Вірогідне підвищення E' сер і зменшення індексу E/E' спостерігалось і в інших групах лікування.

Отже, призначення комбінованого лікування ірбесартаном, ніфедипіном і фенібутром сприяло досягненню цільових значень АТ, а також позитивно впливало на основні показники кардіоваскулярного ремоделювання на тлі вірогідного підвищення рівня ЗТ і ВТ та зниження – пролактину.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначена доцільність використання опитувальника AMS у якості оптимального інструмента скринінгу тестостеронової недостатності у чоловіків із гіпертонічною хворобою (чутливість 85,00 %, специфічність 86,79 %).

Доповнені наукові дані про негативний вплив андрогенного дефіциту у чоловіків на перебіг ГХ II стадії, що підтверджується збільшенням показників

ДМАТ, центрального аортального тиску, інтенсифікацією жорсткості артерій, порушенням поздовжньої деформації міокарда ЛШ, формуванням діастолічної дисфункції ЛШ та наявністю кореляційних зв'язків між зазначеними показниками і досліджуваними гормонами.

Вперше обгрунтовані переваги використання для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з низьким рівнем тестостерону шкали PROCAM порівняно зі SCORE та Фремінгемською шкалою.

Доведено, що додавання фенібуту до схеми лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом призводило до більш суттєвого зниження середньодобових значень АТ, його варіабельності, і, як наслідок, вірогідного зниження ризику за шкалою PROCAM, а також сприяло регресу гіпертрофії ЛШ, жорсткості артерій та покращенню показників діастолічної функції і параметрів деформації ЛШ на тлі вірогідного зменшення концентрації пролактину й підвищення рівнів обох форм тестостерону.

Практичне значення одержаних результатів. Визначена доцільність застосовування анкети AMS для скринінгу андрогенного дефіциту. Встановлено, що підвищення співвідношень ОТ/ОС та ОТ/зріст у чоловіків з ГХ II стадії може розглядатися як додаткове показання для проведення скринінгу андрогенного дефіциту. Для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків із ГХ та зниженим рівнем ЗТ запропоновано використання шкали PROCAM. Розроблено і впроваджено в практику спосіб оптимізації лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом, який полягає у призначенні в якості комбінованої антигіпертензивної терапії блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну та блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та додаванням до антигіпертензивних препаратів фенібуту (Патент України на корисну модель № 126013 від 25.05.2018 р.).

Ключові слова: гіпертензія, артеріальний тиск, тестостерон, пролактин, ірбесартан, ніфедипін, фенібут.

ABSTRACT

Nasonenko O.V. Optimization of diagnostics and treatment of stage II hypertension in men with androgen deficiency. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (PhD) in the specialty 14.01.11 – Cardiology. – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

The defense will be held at the specialized scientific council D 17.600.02 of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

Thesis is devoted to more effective diagnostics and treatment of essential hypertension stage II in men with androgen deficiency by studying serum levels of testosterone and prolactin, parameters of daily blood pressure monitoring, central aortic pressure, cardiovascular remodeling.

113 hypertensive men were examined and divided into 2 groups, depending on the level of total testosterone (TT): group 1 (n = 59) with TT concentration below 2.5 ng/ml, group 2 – ≥ 2.5 ng/ml. The control group included 27 practically healthy men, comparable by age, BMI, smoking status.

According to the ELISA results, hypertensive patients with androgen deficiency had a significantly lower level of TT of 49.85% (p = 0.0003) and free testosterone (FT) of 19.12% (p < 0.001), while prolactin (PRL) concentration was 26.31% (p=0.013) higher than in patients of group 2. In men suffering from hypertension and androgen deficiency, significant age-related changes only in the level of FT were observed.

Symptoms of androgen deficiency were assessed by interviewing using the AMS, MASSQ, ADAM, and qADAM questionnaires. Comparison of the results of screening scales and laboratory confirmation of hypogonadism allowed to determine the highest sensitivity (85.00 %), specificity (86.79 %), accuracy (85.84 %), positive

(87.93 %) and negative (83.63 %) prognostic value of the AMS scale as the optimal tool for identifying symptoms of androgen deficiency. The most pronounced manifestations of symptoms were observed in the 1st group by sexual ($p=0.010$ compared with the 2nd group) and psychological subscales ($p=0.024$ compared with the 2nd group).

The results of the study allow to establish the relationship of hypoandrogenism with anthropometric parameters: men with biochemically confirmed testosterone deficiency had significantly higher WC/HC and WC/height.

Hypertensive men with androgen deficiency were characterized by a significant prevalence of dyslipidemia, which was confirmed by significantly higher concentrations of total cholesterol (TC) (between the first and second group – 11.81 %; $p=0.012$), LDL (11.4 %; $p=0.044$) and lower – HDL (18.49 %; $p=0.024$). The median concentration of calculated remnant cholesterol (RCh) in the 1st group significantly differed from the the 2nd. The statistical significance was achieved by the correlation of TT with TC ($r=-0,27$; $p=0,013$), HDL ($r=-0,23$; $p=0,033$) and RCh ($r=-0,21$; $p=0.001$).

Factor analysis by the principal components method allowed to establish that alteration of lipid spectrum and age have a significant contribution in the development of androgen deficiency, and the increase of values of WC, HC, WC/HC and BMI contribute to a further reduction of testosterone concentrations.

Comparison of estimated cardiovascular risk using Framingham scale, SCORE and PROCAM revealed the highest proportion of high-risk patients in the group with androgen deficiency with PROCAM scale (66.7 % in 1st group vs. 39.1 % in 2nd), which was proved by a negative correlation between TT and median risk on PROCAM scale ($r=-0.43$; $p=0,024$).

Groups with hypertension did not differ significantly with regard to office BP measurements, but 24h ABPM revealed statistically significant changes with respect to meanSBP during the daytime (9.43 % higher in the 1st group, $p=0.010$ compared

to the 2nd) and average PBP per day (17.02 % higher in the 1st group, $p=0.048$ compared to the 2nd). More patients of the 1st group had unfavorable daily BP profile (by SBP): 14 subjects (23.74 %) in the 1st group were classified as night-peakers and 23 subjects (38.98 %) – as non-dippers, vs. 4 (7.41 %) and 19 (35.18 %) patients in the 2nd group respectively.

Levels of central SBP, DBP, and mean central (aortic) pressure were the highest in the group of men with low concentrations of TT. Patients with association of hypertension and androgen deficiency had more pronounced abnormalities of elastic properties of the arteries compared to men with normal TT. Thus, the medians of aoPWV, AIXao, AIX and AIX75 in patients of the 1st group significantly exceeded the same parameters of the 2nd group by 24.05 % ($p=0.020$), 29.82 % ($p=0.047$), 41.03 % ($p=0.036$) and 4.48%, ($p=0.045$), respectively.

Analysis of echocardiographic data revealed that hypertensive patients with low TT had significantly higher values of LV MMI, thickness of IVS and LV PW as well were characterized by a significantly higher reduction of global longitudinal strain by 19.43% ($p=0.002$) and its rate by 25.00% ($p=0.004$) in the 1st group compared to the 2nd. Hypoandrogenism was accompanied by a significant deterioration of diastolic function parameters.

The multivariate regression analysis confirmed negative effect of testosterone deficiency on the increase of 24h ABPM values, central aortic pressure, progression of arterial stiffness and development of subclinical systolic and diastolic LV dysfunction.

All hypertensive patients were prescribed combined antihypertensive therapy with irbesartan 150 mg per day and prolonged nifedipine 40 mg per day. Patients in each group were randomized to two subgroups: 1A subgroup – patients with hypertension and androgen deficiency who received phenibut in addition to antihypertensive agents; subgroup 1B did not take phenibut additionally; 2A

subgroup – men with hypertension and normal TT prescribed with phenibut, subjects of 2B subgroup were not assigned to additional phenibut treatment.

As a result of treatment in group 1A levels of TT and FT increased (TT by 29.72 %, $p=0.0002$, FT by 28.08 %, $p=0.0003$), and PRL decreased significantly (by 10.7 %, $p=0.008$). Analysis of AMS results revealed a decrease in the total score in subgroup 1A by 10.0 %, 2A – by 11.1 %, 1B – 4.9 %, 2B – 9.1 %. The improvement in the psychological subscale was statistically significant only in the groups of men who were prescribed with phenibut.

Among all study participants 76.92 % of patients in group 1A, 69.70 % – 1B, 70.97 % – 2A and 69.57 % – 2B reached the target values of office BP. Comparison of 24h ABPM parameters before and after treatment showed that the level of meanSBP in active hours decreased by 14.2 %, 1B – by 11.6 %, 2A – by 14.5 %, 2B – by an average of 14.8 %. The same trend was typical for mean SBP at night and DBP in the active period as well as for variability of both SBP and DBP throughout the day. The proportion of patients with unfavorable diurnal BP profile decreased significantly among all patients with hypertension, while the number of "dippers" in the 1A group increased by 33.6 %, in 1B – by 32.3 %, 2A – by 15.4 %, 2B – 9.6 %.

Comparing the lipid profile before and after treatment did not show statistically significant dynamics of laboratory data, however, there was a significant decrease in the calculated RCh in patients of group 2A and 2B.

There was a significant decrease in the proportion of high-risk patients in the 1A subgroup on all scales used: by the Framingham scale – by 11.54%, PROCAM – by 23.07%, SCORE – by 3.85%, in the subgroup 2A – by 6.45%, 12.9% and 6.45% respectively. Patients 1B and 2B subgroups who did not take phenibut had a less pronounced reduction in cardiovascular risk.

Central aortic pressure parameters also underwent statistically significant positive changes on the background of treatment. The largest decrease for PBPao, DBPao, and meanBPao was observed in group 1A. The study of arterial stiffness

showed a significant improvement in all investigated parameters among all groups, with the largest changes in AIX and aAIXao in patients of 1A (by 25.00%; $p=0.028$ and 14.29%; $p=0.036$ respectively) and 1B subgroups (by 20.69%, $p=0.031$ and 12.28%; $p=0.043$, respectively).

Allocated treatment did not influence significantly the size of the heart chambers and EF. However, MMI of the LV, the thickness of IVS and PW of LV improved significantly along with a significant increase in the parameters of LV longitudinal deformation, which appeared to be the most prominent in patients with androgen deficiency – global longitudinal strain in 1A group improved by 13.08 % ($p = 0.015$), 1B – by 8.31 % ($p=0.021$), 2A – by 4.54 % ($p=0.018$) and by 2.63 % ($p=0.022$) – in 2B. Changes of septal (E' sept) and average E' velocities as well as the ratio E/E' in patients of group 1A were also significant (E' sept increased by 14.29 %; $p=0.004$, E' average by 12.50 %; $p=0.013$, the E/E' decreased by 6.10 %; $p=0.032$). An increase in average E' and decrease in E/E' was also observed in other treatment groups.

Therefore, prescribing of combined treatment with irbesartan, long-acting nifedipine and phenibut contributed to the achievement of blood pressure target levels according to office measurement and 24h ABPM, and had a positive effect on the main parameters of cardiovascular remodeling along with a significant increase in total and free testosterone and decrease in prolactin concentrations.

Scientific novelty of the obtained results. The feasibility of using the AMS questionnaire as the optimal screening tool for testosterone deficiency in men with hypertension (sensitivity 85.00 %, specificity 86.79 %) was first determined.

Scientific data on the negative impact of androgen deficiency in men on the course of stage II hypertension were supplemented, which was confirmed by an increase in 24h ABPM, central aortic pressure, intensification of arterial stiffness, impaired longitudinal deformation of LV, formation of diastolic dysfunction

dysfunction and correlation of above-mentioned parameters with investigated hormones.

For the first time, the benefits of using PROCAM scale for cardiovascular risk stratification in men with low TT compared to SCORE and Framingham were substantiated.

It was proved that the addition of phenibut to the treatment of stage II hypertension in men with androgen deficiency led to a more significant decrease in the average daily BP values, its variability, and, as a consequence, a significant decrease in the risk on PROCAM scale, and also contributed to the regression of hypertrophy, arterial stiffness, improvement of diastolic function and LV deformation parameters along with a decrease in prolactin concentration and an increase in levels of both forms of testosterone.

The practical significance of the obtained results. The feasibility of using the AMS questionnaire to screen for androgen deficiency was determined. It was established that the increase in the WC/HC and WC/height ratios in men with stage II hypertension can be considered as an additional indication for screening for androgen deficiency. The PROCAM scale has been suggested for cardiovascular risk stratification in hypertensive men with reduced TT. A method for optimization of the treatment of stage II hypertension in men with androgen deficiency, which consisted in the prescription of the long-acting calcium channel blocker nifedipine and angiotensin receptor blocker irbesartan as a combined antihypertensive therapy with an addition of phenibut to the above-mentioned treatment scheme. was suggested (Ukrainian Patent for Utility Model No.126013 dated 25.05.2018).

Key words: hypertension, blood pressure, testosterone, prolactin, irbesartan, nifedipine, phenibut.

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Візір В.А., Насоненко О.В., Садомов А.С. Динаміка у процесі лікування концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, №4 (115). С. 428-436. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173172> (Здобувачем здійснено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

2. Prolactin in hypertensive men with androgen deficiency: an éminence grise? / V. A. Vizir, O. V. Nasonenko, O. V. Demidenko, A. S. Sadomov *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72, N 3. P. 357-361 (Здобувачу належить ідея статті, проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).

3. Візір В. А., Садомов А. С., Насоненко О. В. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 1. С.61-67. URL: <http://dx.doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475> (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

4. Візір В. А., Приходько І. Б., Насоненко О. В. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Art of Medicine*. 2018. № 3 (7). С. 22-25. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).

5. Візір В. А., Насоненко О. В. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту.

Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень. 2018. Т. 6, №2. С. 215–220. URL: [http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6\(2\):215–220](http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6(2):215–220) (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

6. Vizir V. A., Sadowov A. S., Nasonenko O. V. Features of blood pressure variability and arterial stiffness in hypertensive men with androgen deficiency. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 16–20. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.4.79893> (Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

7. Vizir V. A., Sadowov A. S., Nasonenko O. V. Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males. *Запорозж. мед. журн.* 2016. №6 (99). С. 21–24. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.6.85487> (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Візір В. А., Насоненко О. В. Пружно-еластичні властивості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою у залежності від рівня тестостерону. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 20 квіт. 2018 р.). С. 32 (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка отриманих даних, написання та оформлення тез).

9. Nasonenko O., Vizir V., Sadowov A. Lipid profile in hypertensive men with androgen deficiency. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 275. P. e222. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.699> (Здобувачеві належить ідея

тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

10. Nasonenko O., Vizir V. Left ventricular diastolic function and arterial stiffness in hypertensive men with low testosterone. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36. E-Suppl. 3. P. e240. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000648983.12481.36> (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

11. Візір В. А., Деміденко О. В., Насоненко О. В. Стан жорсткості артерій та показників добового моніторингу артеріального тиску у чоловіків із гіпертонічною хворобою різних вікових груп. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 квіт. 2017 р.). Львів, 2017. С.32-34 (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

12. Насоненко О. В. Динаміка показників жорсткості артерій та деформації міокарда під впливом комбінованої терапії ірбесартаном та ніфедипіном. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 99.

13. Nasonenko O. V. The role of aging in cardiovascular remodeling in hypertensive men *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : international research and practice conference (Lublin, Republic of Poland, April 28–29, 2017). Lublin, 2017. P.65-68.

14. Насоненко О. В. Проблема андрологічного старіння у кардіологічній практиці. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : зб. тез наук. робіт учасників наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 квіт. 2017 р.). Одеса, 2017. С.51-55.

15. Насоненко О.В. Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою. *Інновації в медицині: досягнення молодих вчених* : матеріали 40-ої ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П.Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Київ, 18 трав. 2017 р.). К., 2017. С.110-112.

16. Nasonenko O. Age-related testosterone decline and cardiovascular remodeling in hypertensive men. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (Suppl.). P.66.

17. Особливості кардіального ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту / В. А. Візір, О. В. Насоненко, А. С. Садовов, О. В. Деміденко. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези за матеріалами всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 14-15 вер. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С.9-10 (*Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез*).

18. Насоненко О. В. Добове моніторування артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії за наявності симптомів андрогенного дефіциту. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : Матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вер. 2017 р.). С. 27-28.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. Пат. 126013 Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом / В. А. Візір, О. В. Насоненко. № u2018 02135 ; заявл. 01.03.18 ; опубл. 25.05.18, Бюл. № 10 (*Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки*).

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	21
Вступ	25
Розділ 1 Огляд літератури. Артеріальна гіпертензія на тлі андрогенного дефіциту у чоловіків: особливості перебігу, механізми впливу гормонів, можливості фармакологічної корекції	35
1.1 Епідеміологія артеріальної гіпертензії	35
1.2 Поширеність андрогенного дефіциту у чоловіків	38
1.3 Роль андрогенів у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії	40
1.4 Роль пролактину у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії	46
1.5 Сучасні підходи до лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою з урахуванням андрогенного статусу	50
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	57
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих	57
2.2 Методи дослідження	68
2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження	81
Розділ 3 Скринінг андрогенного дефіциту та оцінка серцево-судинного ризику у чоловіків із гіпертонічною хворобою	83
3.1 Сироваткові рівні загального, вільного тестостерону та пролактину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	83
3.2 Результати анкетування хворих на гіпертонічну хворобу для скринінгу андрогенного дефіциту	87
3.3 Зв'язок рівня тестостерону з антропометричними параметрами, пов'язаними з серцево-судинним ризиком	94
3.4 Характеристика ліпідного профілю пацієнтів із гіпертонічною	

	19
хворобою	98
3.5 Оцінка серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу зі зниженим рівнем тестостерону	103
Розділ 4 Характеристика показників добового моніторування артеріального тиску та стан структурно-функціональної перебудови серця і судин у чоловіків з гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту	107
4.1 Показники добового моніторування артеріального тиску в обстежених групах	107
4.2 Особливості центральної гемодинаміки та васкулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою з недостатністю тестостерону	112
4.3 Особливості структурно-функціональної перебудови серця у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту	116
4.4 Взаємозв'язки між показниками добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, жорсткості артерій, ехокардіографічними параметрами та рівнями досліджуваних гормонів	122
Розділ 5 Динаміка концентрації досліджуваних гормонів, симптомів андрогенного дефіциту, показників добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, жорсткості артерій та структурно-функціональної перебудови серця в процесі лікування	131
5.1 Динаміка вмісту досліджуваних гормонів та оцінка вираженості симптомів недостатності андрогенів під впливом лікування ніфедипіном, ірбесартаном з або без додавання фенібуту	131

5.2 Динаміка показників артеріального тиску та центрального аортального тиску, жорсткості артерій і структурно-функціональної перебудови серця на тлі лікування ніфедипіном, ірбесартаном з або без додавання фенібуту	135
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	154
Висновки	178
Практичні рекомендації	182
Список використаних джерел	183
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	220
Додаток Б Апробація результатів дисертації	224
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту України на корисну модель в систему охорони здоров'я	226

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ADAM	– скринінговий опитувальник щодо андрогенного дефіциту у старіючих чоловіків (screening questionnaire for androgen deficiency in aging men)
AIX	– прямий індекс аугментації
AIX75	– стандартизований індекс аугментації
AIXao	– індекс аугментації в аорті
AMS	– шкала симптомів старіння чоловіка (The Aging Males' Symptoms (AMS) scale)
CAVIa	– аортальний кардіо-кісточковий васкулярний індекс (cardio-ankle vascular index)
DecT	– час сповільнення раннього піку наповнення (deceleration time)
(dP/dt) max	– максимальна швидкість наростання артеріального тиску
dЛП	– діаметр лівого передсердя
ED	– тривалість періоду вигнання лівого шлуночка (ejection duration)
IE	– індекс еластичності (elasticity index)
MMAS	– опитувальник симптомів андрогенного дефіциту Massachusetts Male Aging Study (Massachusetts Male Aging Study)
NO	– оксид азоту
PPA	– ампліфікація пульсового тиску (pulse pressure amplification)
PROCAM	– шкала оцінки серцево-судинного ризику ПРОспективного Кардіоваскулярного Мюнстерського дослідження (the PROspective Cardiovascular Münster study)

qADAM	– кількісний скринінговий опитувальник щодо андрогенного дефіциту у старіючих чоловіків (quantitative screening questionnaire for androgen deficiency in aging men)
RWTT	– час розповсюдження відбитої хвилі (reflected wave transit time)
SCORE	– шкала систематичної оцінки коронарного ризику (Systematic COronary Risk Evaluation)
Sdia	– діастолічний індекс площі
SEVR	– індекс ефективності субендокардіального кровотоку (subendocardial viability ratio)
Ssys	– систолічний індекс площі
АГ	– артеріальна гіпертензія
аоШПХ	– швидкість розповсюдження пульсової хвилі аортою
АПФ	– ангіотензин-перетворюючий фермент
АТ	– артеріальний тиск
БКК	– блокатори кальцієвих каналів
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину
варДАТа	– варіабельність діастолічного артеріального тиску в активний період
варДАТп	– варіабельність діастолічного артеріального тиску в пасивний період
варСАТа	– варіабельність систолічного артеріального тиску в активний період
варСАТп	– варіабельність систолічного артеріального тиску в пасивний період
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ГЛШ	– гіпетрофія лівого шлуночка
ГХ	– гіпертонічна хвороба

ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДАТао	– центральний діастолічний артеріальний тиск в аорті
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шліночка в діастолу
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шліночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІЧ ДАТа	– індекс часу підвищеного діастолічного артеріального тиску в активний період
ІЧ ДАТп	– індекс часу підвищеного діастолічного артеріального тиску в пасивний період
ІЧ САТа	– індекс часу підвищеного систолічного артеріального тиску в активний період
ІЧ САТп	– індекс часу підвищеного систолічного артеріального тиску в пасивний період
КДР	– кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
КСР	– кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка
ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
ММ ЛШ	– маса міокарда лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу
ОП	– обвід середньої третини плеча
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОТ/ОС	– співвідношення обводу талії до обводу стегон
ОТ/зріст	– співвідношення обводу талії до зросту
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ПАТао	– центральний (аортальний) пульсовий тиск

РХС	–	ремнантний холестерин
САТ	–	систоличний артеріальний тиск
САТао	–	центральний (аортальний) систоличний тиск
СерАТ	–	середній артеріальний тиск
СерАТао	–	середній центральний (аортальний) тиск
серДАТа	–	середній діастолічний артеріальний тиск в активний період
серДАТп	–	середній діастолічний артеріальний тиск в пасивний період
серПАТ24	–	середній пульсовий артеріальний тиск за добу
серСАТа	–	середній систоличний артеріальний тиск в активний період
серСАТп	–	середній систоличний артеріальний тиск в пасивний період
СН	–	серцева недостатність
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ССС	–	серцево-судинна система
ФВ	–	фракція викиду
ФШ	–	Фремінгемська шкала
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Незважаючи на значний прогрес у розумінні епідеміології, патофізіології та ризиків, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску (АТ), артеріальна гіпертензія (АГ) залишається серйозною проблемою світового рівня. Глобальна поширеність АГ станом на 2015 рік оцінюється у 1,13 млрд. випадків (40,8 %), з числа яких більше 150 000 000 фіксуються в Центральній і Східній Європі [1]. В усьому світі 10,4 млн смертей пояснюються ускладненнями АГ [2].

В Україні у 2016 р. зареєстровано 10 421 000 осіб, що страждають на АГ [3]. Поширеність АГ серед дорослого населення в Україні становить 29 %, з-поміж людей працездатного віку – 43,4 % [4], при цьому частка осіб із цільовим рівнем АТ складає приблизно 7 % [5]. За даними дослідження EUROASPIRE IV, поширеність АГ серед чоловіків є стабільно вищою порівняно з жіночою популяцією [6].

Андрогенний дефіцит вважається важливим чинником виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань. Поширеність недостатності тестостерону серед чоловіків старше 45 років складає 12-38,7 %, а серед хворих на АГ – 42,4 %. Недостатність тестостерону розглядається як предиктор майбутніх кардіоваскулярних подій у чоловіків з АГ [7]. Ідентифікація симптомів андрогенного дефіциту ґрунтується на результатах анкетування з подальшою лабораторною верифікацією гіпогонадізму, проте уніфікована шкала для скринінгу на сьогоднішній день не визначена.

Зв'язок структурно-функціональної перебудови артерій і серця з розвитком серцево-судинних подій у хворих на АГ не викликає сумніву [8]. Тестостерон позиціонується як один з маркерів кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з АГ, що асоціюється з порушенням діастолічної

функції, геометрії лівого шлуночка (ЛШ), пружно-еластичних властивостей артеріальних судин та характеризується позитивним впливом на ліпідний профіль, ендотеліальну дисфункцію і маркери запалення у чоловіків незалежно від віку, однак механізми протективної дії андрогенів залишаються невивченими [9, 10].

За результатами досліджень останніх років, гіперпролактинемія, яка часто супроводжує синдром андрогенного дефіциту, може бути пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, потовщенням інтимо-медіального комплексу та інсулінорезистентністю [11].

Відомо, що більшість антигіпертензивних препаратів здатні викликати зниження концентрації тестостерону у чоловіків. Наявність переваг антагоністів рецепторів ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів щодо впливу на еректильну функцію при еквівалентній антигіпертензивній ефективності обумовлює доцільність їх призначення у хворих з андрогенним дефіцитом [12]. Застосування сартанів також сприяє покращенню систолічної функції ЛШ і переносимості фізичних навантажень [13].

Одним з напрямків лікування сексуальної дисфункції у чоловіків є вплив на ГАМК-ергічну систему ЦНС шляхом застосування похідних γ -аміномасляної кислоти. [14, 15]. З іншого боку, існують дані щодо ефективності фенібуту у хворих на АГ для зменшення проявів вегетативного дисбалансу [16]. З огляду на це, використання даного препарату у комплексній терапії АГ у чоловіків з андрогенним дефіцитом може бути патогенетично обґрунтованим.

Отже, узагальнення наведених даних свідчить про доцільність пошуку оптимального опитувальника для скринінгу андрогенного дефіциту, вивчення змін показників ліпідного профілю, особливостей перебігу АГ, кардіоваскулярного ремоделювання залежно від сироваткових рівнів тестостерону і пролактину, визначення шкали для стратифікації серцево-

судинного ризику у чоловіків з гіпоандрогенією та розробка терапевтичної стратегії у цій категорії хворих є своєчасним та актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету «Клініко-патогенетичні, структурно-функціональні і лікувально-прогностичні аспекти перебігу серцево-судинних захворювань за наявності коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0114U001394). Автором проведена оцінка симптомів андрогенного дефіциту, рівнів загального, вільного тестостерону і пролактину, виконане дослідження показників добового моніторування АТ (ДМАТ), стану кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії з нормальним та зниженим рівнем тестостерону з аналізом ефективності антигіпертензивного лікування на основі застосування ірбесартану і ніфедипіну, а також визначенням ефекту від додаткового призначення фенібуту.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення показників добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, сироваткових рівнів тестостерону та пролактину.

Завдання дослідження:

1. Визначити оптимальні підходи до скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із застосуванням комплексного анкетування.
2. Дослідити вміст загального та вільного тестостерону, пролактину в сироватці крові у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії.
3. Вивчити особливості ліпідного профілю, антропометричних параметрів та обґрунтувати вибір оптимальної шкали для визначення серцево-

судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з низьким рівнем тестостерону.

4. З'ясувати особливості показників добового моніторингу артеріального тиску та центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі андрогенного дефіциту у чоловіків.

5. Встановити взаємозв'язок між показниками ліпідного профілю, структурно-функціональної перебудови серця та судин, показників добового моніторингу артеріального тиску і сироватковим вмістом тестостерону та пролактину у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії в поєднанні з андрогенним дефіцитом.

6. Оцінити вплив комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту на сироваткові рівні тестостерону, пролактину та показники добового моніторингу артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіального ремоделювання і жорсткості артеріальних судин.

Об'єкт дослідження: гіпертонічна хвороба II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

Предмет дослідження: показники ліпідного профілю, добового моніторингу артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіального ремоделювання, жорсткості артеріальних судин, вміст тестостерону та пролактину в сироватці крові та зміни досліджуваних показників під впливом терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту.

Методи дослідження: загальноклінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; антропометричні – для визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), стегон (ОС), середньої третини плеча, співвідношень ОТ/ОС і ОТ/зріст; анкетування – для скринінгу андрогенного дефіциту з

використанням таких опитувальників: симптомів старіння чоловіка AMS (Aging Males` Symptoms), андрогенного дефіциту при старінні чоловіка ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) та його кількісного еквіваленту qADAM (quantitative Androgen Deficiency in the Aging Male), симптомів андрогенного дефіциту на основі Массачусетського дослідження старіння чоловіка MMAS (Massachusetts Male Aging Study); біохімічні – для визначення параметрів ліпидограми; імуноферментний метод – для визначення рівня пролактину, загального (ЗТ) і вільного тестостерону (ВТ) в сироватці крові; інструментальні методи: ДМАТ – для вивчення змін середньодобових значень АТ і верифікації добового профілю АТ; осцилометрична артеріографія – для оцінки судинного ремоделювання; ехокардіографія – для аналізу структурно-функціональних характеристик серця та деформаційних властивостей міокарда ЛШ; методи статистичної обробки результатів дослідження – параметричні, непараметричні, побудова таблиць спряженості (2x2), факторний аналіз методом головних компонент, кореляційний і багатofакторний регресійний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше доведена доцільність використання опитувальника AMS у якості оптимального інструмента скринінгу тестостеронової недостатності у чоловіків із гіпертонічною хворобою (чутливість 85,00 %, специфічність 86,79 %) на підставі порівняльного аналізу чутливості, специфічності, точності, негативного та позитивного прогностичного значення традиційних опитувальників для ідентифікації симптомів андрогенного дефіциту.

Доповнені наукові дані про негативний вплив андрогенного дефіциту у чоловіків на перебіг гіпертонічної хвороби II стадії, що підтверджується збільшенням показників ДМАТ, систолічного (на 10,22 %), діастолічного (на 21,55 %) і пульсового (на 51,14 %) центрального аортального тиску, швидкості розповсюдження пульсової хвилі аортою (на 24,05 %) та індексу аугментації

(аортального на 29,82 %, стандартизованого на 41,03 %), підвищенням рівнів загального холестерину (на 11,81 %) та ліпопротеїдів низької щільності (на 11,49 %), зростанням індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) (на 5,97 %) за рахунок потовщення задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки, порушенням поздовжньої деформації міокарда ЛШ та формуванням діастолічної дисфункції ЛШ.

Вперше обґрунтовані переваги використання для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з низьким рівнем тестостерону шкали PROCAM порівняно зі SCORE та Фремінгемською шкалою.

Уточнені негативні взаємозв'язки між концентрацією ЗТ та підвищенням швидкості розповсюдження пульсової хвилі (аоШПХ) ($r=-0,54$; $p=0,032$), стандартизованим індексом аугментації (AIX75) ($r=-0,50$; $p=0,041$), систолічним (САТао) ($r=-0,62$, $p=0,007$), діастолічним (ДАТао) ($r=-0,56$; $p=0,014$) та середнім центральним аортальним тиском (серАТао) ($r=-0,64$; $p=0,011$); ВТ – з показниками структурної перебудови серця ($r=-0,44$; $p=0,004$ для ІММЛШ) та порушенням деформації міокарда ($r=-0,82$; $p=0,001$ і $r=-0,63$; $p=0,014$ для глобального поздовжнього стрейну та його швидкості відповідно), а також прямий зв'язок вмісту пролактину з підвищеною жорсткістю артерій, оціненою за показником швидкості розповсюдження пульсової хвилі ($r=+0,51$; $p=0,011$), що свідчить про негативний вплив недостатності андрогенів і підвищення рівня пролактину на перебіг АГ.

Вперше доведено, що додавання фенібуту до схеми лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом призводило до більш суттєвого зниження середньодобових значень артеріального тиску, його варіабельності, і, як наслідок, вірогідного зниження ризику за шкалою PROCAM, а також сприяло регресу гіпертрофії ЛШ, жорсткості артерій та покращенню показників діастолічної функції і параметрів деформації ЛШ на тлі вірогідного зменшення концентрації

пролактину й підвищення рівнів обох форм тестостерону.

Практичне значення одержаних результатів

Обґрунтована доцільність застосування анкети AMS для скринінгу андрогенного дефіциту як опитувальника з оптимальною чутливістю та специфічністю. Визначено, що підвищення співвідношень обводу талії до обводу стегон та обводу талії до зросту у чоловіків з ГХ II стадії може розглядатися як додаткове показання для проведення скринінгу андрогенного дефіциту. Для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків із ГХ та зниженим рівнем загального тестостерону запропоновано використання шкали PROCAM. Розроблено і впроваджено в практику спосіб оптимізації лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом, який полягає у призначенні в якості комбінованої антигіпертензивної терапії блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну та блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та додаванням до антигіпертензивних препаратів фенібуту (Патент України на корисну модель № 126013 від 25.05.2018 р.).

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КУ «Міська клінічна лікарня №6», КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», м. Запоріжжя, Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», відділення серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, відділення соматичної патології «Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, терапевтичних відділень

КЗ Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», загального терапевтичного відділення №1 КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр».

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету; кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України; кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача

Автором особисто проведений огляд літератури та патентний пошук, спільно з науковим керівником обрано напрямок наукового дослідження, сформульовані мета і завдання, розроблено дизайн дослідження. Дисертантом самостійно проведений підбір пацієнтів та клініко-інструментальне обстеження, здійснений забір крові для виконання біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводились при особистій участі автора на базі Клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ та Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ, сформована база даних з результатами дослідження. Дисертант

особисто проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Автором власноруч проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка отриманих даних, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки, практичні рекомендації. Здобувачем підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації

Результати дисертаційного дослідження висвітлені у доповідях на Літній школі Європейського товариства гіпертензії (3-6 вересня 2016 р., м. Сірміоне, Італія), Міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (28–29 квітня 2017 р., м. Люблін, Польща), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2017» (11-12 травня 2017 р., м. Запоріжжя), 40-й ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки, «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (18 травня 2017 р., м. Київ), Конгресі Європейського товариства кардіології (26-30 серпня 2017 р., м. Барселона, Іспанія), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду» (14-15 вересня 2017 року, м. Запоріжжя), XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20–22 вересня 2017 р.), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (20 квітня 2018 року, м. Харків), 27-й науковій

конференції Міжнародного товариства гіпертензії (м. Пекін, Китайська Народна Республіка, 20-23 вересня 2018 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена 28 березня 2019 року на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 і кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 7 статей, серед яких 6 – у фахових наукових виданнях України (3 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні (SCOPUS), 11 тез в матеріалах наукових конференцій та конгресів, 6 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 247 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 281 джерело (39 кирилицею і 242 латиною) і займає 37 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями і 14 рисунками. Обсяг основного тексту складає 159 сторінок.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ
НА ТЛІ АНДРОГЕННОГО ДЕФЦИТУ У ЧОЛОВІКІВ:
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ГОРМОНІВ,
МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

1.1 Епідеміологія артеріальної гіпертензії

Підвищений артеріальний тиск є основним фактором ризику низки серйозних патологічних станів, включаючи серцево-судинні хвороби [17], цереброваскулярні захворювання [18], серцеву недостатність (СН) [19] та порушення функції нирок [20]. У всьому світі 10,4 млн. смертей пояснюються ускладненнями АГ, у тому числі 45% – від ІХС та 51% – від інсульту [2]. Дослідження INTERHEART показало, що 22% інфарктів міокарда в Європі пов'язані з АГ, яка майже вдвічі збільшує ризик кардіоваскулярних подій порівняно з людьми, які не мають анамнезу АГ [21].

У 2015 році поширеність підвищеного АТ у світі серед жінок у віці 18 років і старше становила близько 20 %, тоді як у чоловіків – близько 24% [22]. За даними ВООЗ, загальна кількість хворих на АГ, що у 1980 році оцінювалась у 600 млн., зросла до 1,13 мільярда в 2015 р., а до 2025 р. за прогнозами збільшиться ще на 15-20 %. [23]. Згідно з результатами метааналізу М.Н. Fogouzanfar et al., проведеного на основі даних 844 досліджень із 154 країн (N = 8,69 мільйонів осіб), з 1990 по 2015 рік кількість осіб з систолічним АТ 140 мм рт.ст. або вище зросла з 17,3 % до 20,5 % [24]. У країнах Європи стандартизована за віком поширеність АГ у 2014 р. варіювала від 15,2 % у Великобританії до 31,7 % в Естонії. Популяційний рівень АТ також різнився між країнами. Так, середній рівень систолічного АТ у жінок у Франції

становив 115 мм рт.ст. у порівнянні з 130 мм рт.ст. у Республіці Молдова, для чоловіків – 138 мм рт.ст. у Словаччині порівняно з 121 мм рт.ст. у Туреччині [1]. Поширеність АГ у всіх країнах-членах Європейського товариства кардіології (для яких є дані) є нижчою з-поміж жінок, ніж серед чоловіків, з середнім показником 20,2 % та 28,4 % відповідно [1].

АГ є більш розповсюдженою у країнах з низьким рівнем доходу [25], де реєструється майже 80 % випадків усіх смертей від ССЗ [22]. Середній показник підвищеного АТ у жінок та чоловіків, стандартизований за віком, становив 18,3 % і 27,3 % відповідно в економічно розвинутих країнах Європи та 23,5 % і 30,3 % – у країнах з середнім рівнем доходу. Показники АТ також змінюються залежно від національного ВВП, середній рівень систолічного АТ у жінок і чоловіків становив 120 мм рт.ст. і 130 мм рт.ст. у країнах з високим рівнем доходу та 126 мм рт.ст. і 133 мм рт.ст. – з середнім. У період між 1980 і 2014 роками систолічний АТ у країнах з розвинутою економікою знизився із 134 до 120 мм рт.ст. у жінок та із 138 до 130 мм рт.ст. у чоловіків. Динаміка в країнах із середнім рівнем доходу виявила аналогічну тенденцію до зниження у жінок (з 134 до 126 мм рт.ст.), але була менш вираженою у чоловіків (із 135 до 133 мм рт.ст.) [27].

Стандартизовані за віком показники втрачених років потенційного життя DALY (Disability-adjusted life year), пов'язані з рівнем САТ, є найвищими в Океанії, країнах Східної Європи, Центральної Азії та Африки на південь від Центральної Сахари. Щодо зменшення тривалості життя, внесок САТ є порівняно високим у Східній Азії та Центральній Європі [24].

В Україні смертність від ССЗ становить у середньому 68 % [28], за оцінками Державної служби статистики МОЗ України за період з січня 2018 р. до жовтня 2018 р. від хвороб системи кровообігу померли 321 948 осіб (66,5 % від загальної смертності) [28]. За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України,

частка ССЗ та цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) за показником DALY в Україні залишається високою: у чоловіків – 27 %, у жінок – 33 %. Загальна чисельність хворих на ГХ станом на 2016 р. склала 10 421 000 осіб, серед людей працездатного віку – 43,4 % [29, 30]. За даними дослідження контролю АТ, проведеному в п'яти країнах – Алжирі, Пакистані, Україні, Єгипті та Венесуелі в 2012-2013 рр., відсоток досягнення цільових показників АТ виявився найнижчим саме в Україні і відображав вищу розповсюдженість факторів ризику ССЗ [31]. За період 2015-2016 рр. поширеність хвороб системи кровообігу в Україні зменшилась на 9,7 %, захворюваність – на 11,8 %, при цьому внесок ГХ у розповсюдженість ССЗ становить 46,6 %. Прогнозується подальше зростання показників захворюваності та первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу у Запорізькому регіоні [28].

Вагомий внесок у розвиток та прогресування серцево-судинної патології мають фактори ризику. Протягом останніх 35 років в Україні відзначається наступний тренд поширеності ключових факторів кардіоваскулярного ризику у чоловічій популяції: частка осіб з низьким рівнем фізичної активності збільшилась (з 19,7 % до 38,6 %; $p < 0,01$), відсоток курців та осіб із надмірною масою тіла зменшився (з 44,8 % до 33,8 % і з 49,9 % до 35,2 %; $p < 0,01$), а показник поширеності АГ суттєвих змін не зазнав (30,6-27,6 %). Впродовж вказаного періоду спостерігається тенденція до зростання загального ризику у чоловіків, оскільки чисельність осіб з одним фактором ризику зменшилась у 2,6 рази, а поєднання трьох і більше факторів ризику спостерігається у 5 разів частіше [30].

Отже, враховуючи значний внесок АГ як провідного фактора ризику у рівень захворюваності та смертності від ССЗ та високі показники поширеності АГ в Україні та світі, питання розробки нових підходів до модифікації кардіоваскулярного ризику та оптимізації антигіпертензивного лікування для досягнення цільових значень АТ продовжує активно вивчатися.

1.2 Поширеність андрогенного дефіциту у чоловіків

Протягом усього дорослого життя людини всі фізіологічні функції поступово знижуються [32]. Після досягнення 40 років у чоловіків спостерігається зменшення концентрації загального тестостерону в сироватці крові, при цьому її щорічне зниження становить 1,0 % [33]. В середньому за все життя рівень загального тестостерону падає на 51 % [34, 35].

Відносний внесок віку та клінічних і субклінічних супутніх захворювань щодо змін у репродуктивних гормонах у чоловіків залишається предметом дискусій [36]. Гіпогонадізм у чоловіків, що характеризується зниженою концентрацією тестостерону в сироватці крові, викликає комплекс ознак і симптомів, серед яких зниження лібідо, еректильна дисфункція, зменшення об'єму еякуляту, втрата маси тіла, сповільнення росту бороди, слабкість, зниження щільності кісткової тканини, накопичення жирових відкладень, в тому й анемія. Асоціація клінічних ознак андрогенного дефіциту з концентраціями статевих стероїдів в основному слабка, і причинно-наслідковий зв'язок прослідкувати важко. Більш того, клінічні зміни можуть частково бути причиною, а не наслідком зміни концентрації статевих стероїдів [32, 36]. Статева дисфункція асоціюється з низьким вмістом загального тестостерону, зокрема з його вільною фракцією. Гіпогонадізм негативно впливає на якість життя, і без корекції недостатності андрогенів медична допомога пацієнтам є неповноцінною [37]. Андрогенний дефіцит у чоловіків зрілого віку часто не береться до уваги, оскільки пацієнти ігнорують свої симптоми або приписують їм альтернативні причини, включаючи старіння [38].

Поширеність низького рівня тестостерону значно відрізняється в різних дослідженнях, складаючи від 2 % до 77 % [39, 40], що більшою мірою

пояснюється відмінностями у методологічних підходах для ідентифікації андрогенного дефіциту [41].

Аналіз вибірки з когорти Фремінгемського дослідження і вимірювання тестостерону методом рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією показав, що одна третина чоловіків у віці 60 років і половина чоловіків у 70 років мають субнормальну концентрацію вільного тестостерону [42], та лише у 20 % чоловіків старше 70 років визначається субнормальна концентрація загального тестостерону. Це пов'язано зі збільшенням вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), тому для оцінки андрогенного статусу у літніх чоловіків необхідно враховувати рівні обох форм тестостерону.

У дослідженні EMAS, гіпогонадизм був визначений за клінічними критеріями, що полягають у наявності трьох сексуальних симптомів (зменшення лібідо, відсутність ранкової ерекції, еректильна дисфункція), та за зниженням загального тестостерону менше 317 нг/дл і розрахункового вільного тестостерону менше 6,3 нг/дл [43]. Поширеність гіпогонадизму серед літніх чоловіків при цьому визначенні становила 4 %. У Балтиморському дослідженні старіння (Baltimore Aging Study) у 20 % чоловіків старше 60 років, 30 % старше 70 років і 50 % старше 80 років фіксувався низький рівень загального тестостерону. В разі врахування концентрації вільного тестостерону частка чоловіків з гіпогонадизмом була б ще вищою [44]. Поширеність андрогенного дефіциту у чоловіків була оцінена і в епідеміологічному дослідженні И. А. Тюзикова и соавт., проведеному в амбулаторній практиці урологів і лікарів суміжних спеціальностей [45]. При скринінговому обстеженні виявилось, що у кожного третього чоловіка незалежно від віку і характеру первинної патології виявляються клініко-лабораторні ознаки андрогенного дефіциту. Серед пацієнтів кардіологічного профілю не менше 22,7 % чоловіків мали можливі клінічні симптоми

андрогенного дефіциту, при цьому лабораторно верифікований гіпогонадізм реєструвався у 46,7 % обстежених [45].

Дані щодо поширеності андрогенного дефіциту в Україні обмежені. Так, за результатами дослідження В.П. Стуся і співавт., у 53,2 % безплідних чоловіків віком 25-50 років, що проживають у промисловому регіоні України, виявлено клінічні прояви сексуальної дисфункції, а порушення еректильної функції спостерігалось у 40 % обстежених чоловіків, питома вага яких зростає з віком в 1,4-2,8 разів [46]. Розповсюдженість андрогенного дефіциту серед чоловіків з АГ в Україні не визначена.

На відміну від жіночої менопаузи, не всі чоловіки зазнають суттєвого зниження тестостерону з віком, значний їх відсоток залишається в еугонадному стані навіть у похилому віці, хоча частота асоційованих з недостатністю андрогенів захворювань (ССЗ, депресія, остеопороз, діабет) у старшій популяції зростає [47]. Отже, проблема дефіциту андрогенів у чоловіків є надзвичайно важливою не тільки через високу поширеність, але й завдяки істотному внеску в порушення метаболізму в цілому.

1.3 Роль андрогенів у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії

Актуальним завданням сучасної науки є вивчення статевих особливостей розвитку, клінічної маніфестації та прогресування ССЗ [48-51]. Численні клінічні і епідеміологічні дослідження продемонстрували наявність статевих диморфізму при різних ССЗ. Клінічні спостереження про те, що АГ та ІХС виявляються частіше у чоловіків, ніж у жінок у пременопаузі [52] призвели до формування догматичного поняття про те, що тестостерон сприяє розвитку ССЗ у чоловіків [53]. Проте, клінічні та епідеміологічні дослідження щодо ролі тестостерону у формуванні серцево-судинної патології є, щонайменше,

суперечливими, а нещодавні поглиблені огляди та аналіз значення андрогенів у ССЗ показують, що вони не впливають на тривалість життя у чоловіків. На противагу цьому, останні дослідження показують наявність позитивного ефекту фізіологічних концентрацій тестостерону на перебіг АГ [51, 52]. Загальний ризик ССЗ протягом життя вважається аналогічним у представників обох статей, але їх дебют відбувається раніше у чоловіків [49, 50]. У віці 55 років шанс маніфестації ІХС у чоловіків є вищим, ніж у жінок, і навпаки – ризик вперше виявлених ЦВЗ або СН у жінок перевищує такий у чоловіків [50].

Увага багатьох дослідників останнім часом сконцентрувалася на впливі низького рівня андрогенів на становлення і прогресування АГ. Маніфестація АГ спостерігається раніше у чоловіків, ніж у жінок, у різних популяціях. Сприйнятливість до розвитку АГ у чоловіків та відносна стійкість у жінок відображається в переважній більшості тваринних моделей АГ, незалежно від того, АГ є індукованою або генетичною. При цьому пряма дія андрогенів на розвиток АГ розглядалась як гіпотеза [49]. Дослідження на тваринах продемонстрували каталізуючий вплив чоловічих статевих гормонів на розвиток АГ шляхом стимуляції реабсорбції натрію у проксимальних канальцях нирок [54] або збільшення синтезу ангіотензиногену в нирках [55]. Зважаючи на вищезазначені результати, автори зробили припущення, що андрогени, ймовірно, стимулюють окислювальний стрес і збільшують вироблення ендотеліну, тим самим сприяючи посиленню вазоконстрикції в нирках і призводячи до розвитку АГ у чоловіків [56]. У літніх людей рівень загального тестостерону пов'язаний за принципом зворотнього зв'язку з систолічним АТ і збільшенням ризику смерті впродовж наступних 20 років незалежно від інших факторів ризику та наявних станів здоров'я [57]. За даними Massachusetts Male Aging Study [58], на тлі поступового зменшення концентрації тестостерону у здорових чоловіків в межах від 1 % до 2 %

щороку, фізіологічний стрес здатен викликати гостре зниження рівня андрогенів. Зазначені умови є детермінантами клінічної маніфестації АГ [59]. Нижчі рівні тестостерону є предикторами серцево-судинних подій у людей похилого віку, таких як інсульт та транзиторна ішемічна атака, а також пов'язані з вищою серцево-судинною та загальною смертністю [60-62]. Проте існують і протилежні дані: наприклад, в дослідженні ARIC продемонстрована відсутність взаємозв'язку між андрогенами та ризиком виникнення інсульту, кортикальними або субкортикальними інфарктами, гіперінтенсивністю білої речовини, але зв'язок між тестостероном та ІМТ, обводом талії, цукровим діабетом, АГ, зниженим рівнем ЛПВЩ був розцінений дослідниками як статистично значущий [63]. Численні дослідження довели взаємозв'язок між низьким рівнем тестостерону та гострим коронарним синдромом (ГКС), а також зі збільшенням коронарної атероми, тому низький рівень тестостерону розцінюється як фактор ризику для розвитку ГКС [64]. Низька концентрація андрогенів асоціюється з підвищенням серцево-судинного ризику, враховуючи наявність атерогенного ліпідного профілю, інсулінорезистентності, ожиріння, протромботичного профілю та серцевої недостатності [65-67] у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

Результати досліджень R. Fogari et al. та M. Barton et al. свідчать про взаємозв'язок між наявністю ГХ та порушенням нормальної концентрації тестостерону у чоловіків [68]. Це може бути пов'язано з використанням антигіпертензивних препаратів, які впливають на рівень статевих гормонів [69]. Інші дані показують, що у чоловіків з АГ профіль реніну скоріше пов'язаний з рівнем естрадіолу [70]. Важливе застереження полягає в тому, що нижчі рівні тестостерону, що спостерігаються в вищезазначених дослідженнях, можуть бути також свідченням хронічного стресу. Відомо, що тестостерон може впливати на АГ за допомогою декількох механізмів, включаючи прямий вплив на серце, нирки і судини, а також непрямі ефекти, опосередковані

нейрогормональними чинниками [71, 72]. Незважаючи на доведений вплив андрогенів на розвиток гіпертензії, у моделях АГ на щурах [53, 73] та при деяких формах вторинної АГ у людини в епідеміологічних дослідженнях, що стосуються взаємозв'язку андрогенів і ГХ, були отримані малочисленні та неоднозначні результати. Так, деякі дослідження показали зниження рівня андрогенів у пацієнтів з АГ в порівнянні з нормотензивними суб'єктами [68], в той час як в інших роботах таких даних отримано не було. Протирічність результатів може бути пов'язана з наступними факторами: відмінності в характеристиках досліджуваних популяцій та у використовуваних методиках; відсутність контролю даних за віком, конституціональними особливостями, стажем паління, попереднім медикаментозним лікуванням та анамнезом сексуальної дисфункції [44, 74-76].

Роль статевих стероїдних гормонів в модуляції серцево-судинного ризику має першочергове значення, враховуючи, що андрогенний дефіцит тісно пов'язаний із соматичними захворюваннями, в тому числі метаболічним синдромом, ожирінням, діабетом, АГ і атеросклерозом [76-78]. Дослідження в цій галузі необхідні для визначення механізмів серцево-судинних ефектів андрогенів і розробки майбутньої терапевтичної або превентивної ролі тестостерону [79].

Знижений рівень тестостерону пов'язаний зі змінами структурно-функціональних властивостей судинної стінки. Дослідження, що вивчали взаємозв'язок рівня тестостерону та еластичність артерій, охоплювали різні популяції, як, наприклад, осіб старшого та молодого віку з наявністю кардіоваскулярних захворювань або без них [80]. За їх результатами, концентрація тестостерону розглядається як потенційно незалежна детермінанта змін еластичних властивостей артерій, при цьому негативний вплив андрогенного дефіциту на жорсткість артерій є більш вираженим у чоловіків молодого віку та у пацієнтів із вищим рівнем АТ. У дослідженні

C. Vlachopoulos та співавт. [81] підкреслюється роль низького рівня тестостерону як предиктора кардіоваскулярних подій та розвитку патології артеріальних судин поряд з віком та підвищеним АТ. Незважаючи на велику кількість досліджень значення тестостерону у серцево-судинному здоров'ї чоловіків, механізми впливу андрогенів на жорсткість артерій залишаються остаточно не з'ясованими. Не беручи до уваги зворотню кореляцію між рівнем тестостерону та багатьма відомими кардіоваскулярними факторами ризику, даний гормон може мати безпосередній вплив на біологічні властивості судинної стінки [82, 83]. Дія тестостерону як прямого вазодилататора здійснюється через специфічні ендотеліальні рецептори андрогенів (AR) та рецептор-неопосередковані негеномні механізми [84, 85]. J. Hall et al. і Y.Q. Chen et al. повідомляють про те, що тестостерон може розглядатися в якості інгібітора проліферації гладком'язових клітин та сприяти формуванню неоінтимі та відкладанню ліпідних депозитів *in vivo* [55, 85]. Низький рівень тестостерону є промотором продукції прозапальних цитокінів та експресії молекул адгезії у багатьох типах клітин, включаючи макрофаги, ендотеліальні та гладком'язові клітини [84]. Неспецифічне запалення має причинно-наслідкові зв'язки зі структурно-функціональними властивостями артеріальної стінки. Більш виражений вплив дефіциту тестостерону на жорсткість артерій у осіб молодшого віку можна пояснити тим, що судинна стінка цих пацієнтів є "наївною" та, відповідно, більш уразливою до ефекту гормональної деплеції. Синергічна дія зниженого рівня андрогенів та АГ обумовлена перехресним впливом біологічних (гормони) та механіко-гідролічних (АТ) факторів на зниження еластичності артеріальної стінки [81]. Тестостерон може бути тригером вазодилатації за рахунок ендотелій-незалежних негеномних механізмів, проте значення геномних класичних AR-опосередкованих шляхів також не виключається. В експерименті тестостерон зв'язує той самий домен потенціал-залежних кальцієвих іонних каналів (P3-CaK), що і ніфедипін,

спричиняючи вазодилатацію через їх інактивацію. Серед множинних шляхів, що лежать в основі сигналізації Ca^{2+} і гомеостазу у гладких м'язах судин, мішенню тестостерону є потенціалзалежний тік Ca^{2+} через L-тип Ca^{2+} каналів, тоді як агоністична мобілізація Ca^{2+} і, відповідно, емнісний кальцієвий тік залишаються незмінними. Даний ефект тестостерону вивчали J. Hall et al. у неінвазивних псевдофізіологічних умовах [83, 86]. Їхні висновки підтверджують концепцію походження деяких із сприятливих серцево-судинних ефектів тестостерону з його здатності діяти подібно до антигіпертензивних препаратів дигідропіридинового ряду у напрямку супресії надходження Ca^{2+} і тим самим сприяння вазодилатації, що обумовлює потенційну користь від призначення зазначених блокаторів кальцієвих каналів в умовах андрогенного дефіциту.

Альтернативною думкою є ствердження про активацію тестостероном потенціал-залежних калієвих каналів та/або активацію Ca-залежних калієвих каналів, що викликає гіперполяризацію завдяки току калію. M. Perusquía et al. припускають, що тестостерон інгібує прямий тік кальцію через деперегульовані кальцієві канали (store-operated calcium channels, SOCCs) шляхом притуплення відповіді на простагландин $\text{F}2\alpha$.

Стосовно тестостерон-опосередкованих геном-залежних механізмів вазодилатації, існують гіпотези щодо регуляції тестостероном експресії ендотеліальної NO-синтетази. NO, в свою чергу, призводить до релаксації гладких м'язів і подальшого розширення судин шляхом активації гуанілатциклази, яка виробляє цГМФ, що, в свою чергу, активує цГМФ-залежну протеїнкіназу, яка викликає збільшення рівня кальцію в саркоплазматичному ретикулумі [53, 87].

Існують нечисленні відомості щодо вазоконстрикторних властивостей тестостерону. Вважається, що тестостерон пригнічує вазодилаторні ефекти аденозину через підвищений судинний опір і конкурує з іншими

вазодилататорами [86, 87], механізм взаємодії з якими залишається невивченим.

Отже, наявність протиріч в уявленнях про участь андрогенів у виникненні і прогресуванні кардіоваскулярної патології зумовлює необхідність подальшого дослідження ролі ендогенних статевих гормонів у патогенезі АГ, розвитку ураження органів-мішеней, поряд із пошуком можливостей корекції андрогенного дефіциту за наявності ССЗ.

1.4 Роль пролактину у розвитку серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії

Пролактин є гормоном передньої частки гіпофіза, його рецептори експресуються в більшості периферичних органів [33]. N. Ven-Jonathan et al. повідомляють також про продукцію пролактину та експресію його рецептора у жировій тканині [88]. Фізіологічна роль пролактину полягає не тільки в підтримці лактації, але й участі в метаболічних, осмо- і імунорегуляторних механізмах. Гіперпролактинемія у чоловіків визначається як наявність підвищення рівня пролактину в сироватці >15 мкг/л та може бути результатом фізіологічних або патологічних станів. Стрес і фізичні навантаження можуть викликати невелике підвищення рівня пролактину і є важливими причинами фізіологічної гіперпролактинемії [89].

Зв'язок мінливості рівня пролактину з факторами ризику ССЗ залишається нез'ясованим. Гіперпролактинемію пов'язують як зі збільшенням загальної та серцево-судинної смертності у популяції, так і зі зростанням частоти кардіоваскулярних подій у пацієнтів з еректильною дисфункцією [89-92]. За даними великого когортного дослідження J. Krogh et al., концентрація пролактину понад верхню межу норми у чоловіків асоціювалася зі зростанням загальної смертності на 86 % та серцево-судинної – на 155 % [93], хоча

дослідження EPIC-Norfolk вказало на відсутність зв'язку між рівнем даного гормону та ризиком виникнення кардіоваскулярних подій у пацієнтів у майбутньому [94]. Гіперпролактинемія, що спостерігалась при стресі, прийомі певних медикаментів та деяких захворюваннях у дослідженнях R.S. Auricemma et al. та A. Ciresi et al., свідчить про відсутність етіологічної ролі пролактину відносно показників смертності [94, 95]. На противагу цьому, в декількох обсерваційних дослідженнях на менших вибірках спостерігались зниження інсулінорезистентності, маси тіла та ЛПНЩ у пацієнтів із пролактиновою на тлі зниження рівня пролактину під впливом терапії агоністами дофаміну [96-99].

Існують гіпотези про прямий регуляторний вплив пролактину на ферменти, що беруть участь у метаболізмі глюкози і ліпідів [88]. Вважається, що метаболічні ефекти пролактину реалізуються в основному у чоловіків. Так, дослідження K. Berginder et al. продемонструвало, що зміни антропометричних параметрів (маса тіла, обвід талії, та ін.) визначались виключно у хворих на пролактиному чоловічої статі [97]. У спостереженні G. Corona et al. у чоловіків з наявністю сексуальної дисфункції низькі концентрації пролактину корелювали з гіршими показниками ліпідного і глікемічного профілю, з більшою поширеністю метаболічного синдрому та артеріогенної еректильної дисфункції [100]. Повідомлялося також про спричинене гіперпролактинемією зниження рівня тестостерону у чоловіків, пов'язане з метаболічним синдромом [101].

Увагу дослідників наразі привертає вивчення зв'язку рівня пролактину з кардіальним ремоделюванням [90, 102]. Припущення про наявність негативного впливу гіперпролактинемії на процеси структурно-функціональної перебудови серця набули наукового обґрунтування на основі вивчення патогенезу перипартальної кардіоміопатії [103], що характеризується наявністю систолічної дисфункції ЛШ та серцевої недостатності [103, 104].

Запропонований механізм розвитку даного стану полягає у наявності оксидативного стресу, що призводить до активації катепсину D, який впливає на розщеплення 23 кДа пролактину до ангіостатичної і проапоптогенної форми 16 кДа [104]. Пролактин активує супресію STAT3 за допомогою його специфічних рецепторів в кардіоміоцитах. STAT3 має кілька кардіопротекторних функцій у серці, включаючи захисні ефекти від оксидативного стресу. Відповідно, відсутність кардіопротекторних систем, таких як STAT3, може сприяти фрагментації пролактину до його 16 кДа N-термінального фрагменту; тим самим, це призводить до дефектного серцевого ангіогенезу, СН і підвищення смертності [103, 105].

Взаємозв'язок артеріальної жорсткості, ендотеліальної дисфункції і АГ не викликає сумніву [106]. У дослідженні G.A. Georgopoulos et al. [107, 108], проведеному у популяції жінок в менопаузі, показана пряма асоціація концентрації пролактину з АТ та швидкістю розповсюдження пульсової хвилі (ШПХ), що дає змогу припустити його участь у прискоренні розвитку атеросклерозу в менопаузальному періоді. Про зв'язок гіперпролактинемії з АГ повідомлялося також в дослідженні Nurses Health Study на основі обстеження 874 жінок у менопаузі [109]. Результати нещодавнього дослідження G.A. Georgopoulos et al. засвідчили, що високий нормальний рівень циркулюючого пролактину викликає збільшення центрального аортального САТ і ДАТ та погіршення функції ендотелію у здорових жінок у постменопаузі [108]. При цьому прискорення розвитку артеріальної жорсткості спостерігалось переважно у молодих жінок у постменопаузі. Дослідження ролі пролактину у розвитку АГ у чоловіків поодинокі. Підвищений рівень пролактину був задокументований у пацієнтів як з інфарктом міокарда порівняно з хворими на стабільну стенокардію [110], так і у хворих з неемболічним інсультом [111]. За даними K.E. Therkelsen et al., пролактин не пов'язаний з ризиком розвитку гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії або

метаболічного синдрому; при цьому тільки у чоловіків був виявлений зв'язок між вихідним рівнем пролактину і зміною САТ [109]. У дослідженні 27 чоловіків з нелікованою гіпертензією та нормальним рівнем пролактину K. Stamatelopoulos et al. виявили, що його добові піки співпадають з погіршенням ендотеліальної функції, яка може мати роль у підвищенні АТ [112]. Підвищений рівень пролактину відображає дисбаланс в інших гормональних осях, які, як відомо, впливають на АТ і ліпідний профіль. Гіперпролактинемія може бути результатом нелікованого гіпотиреозу, оскільки гіпоталамічний тиреотропін-рилізінг гормон, який зазвичай підвищується при гіпотиреозі, стимулює як синтез пролактину, так і його вивільнення [113].

Результати, наведені в літературі щодо кореляції між гіперпролактинемією та гіпогонадізмом, є суперечливими. Припускається, що у чоловіків з надлишком пролактину андрогенний дефіцит може бути пов'язаний з функціональними порушеннями гіпоталамо-гіпофізарної осі або з модифікацією дофамінергічного тону в центральній нервовій системі, індукованою гіперпролактинемією [114]. Існує також ствердження, що надмірний рівень пролактину може інгібувати стероїдогенез безпосередньо в яєчках, але ця думка є недостатньо обґрунтованою, оскільки в яєчках рецептори пролактину не локалізовані [88]. Вважається, що гіперпролактинемія індукує надмірне вивільнення ендогенних опіатів [115], які пригнічують виділення гонадотропін-рилізінг гормону. Це, у свою чергу, зменшує продукцію лютеїнізуючого гормону і подальшого синтезу тестостерону. Основний шлях, за допомогою якого пригнічується синтез пролактину тестостероном, залишається невизначеним на біохімічному рівні. Можна припустити, що рецептори пролактину, які експресуються у гіпофізарних лактотрофних клітинах, могли б опосередкувати цей ефект [116].

Отже, беручи до уваги можливу роль пролактину в розвитку АГ, атеросклерозу, зв'язок з факторами кардіоваскулярного ризику та поодинокі дослідження щодо його кореляції з тестостероном, постає необхідність у встановленні причинно-наслідкового зв'язку між гіперпролактинемією та прогресуванням АГ, кардіоваскулярним ремоделюванням на тлі андрогенного дефіциту у чоловіків з подальшою розробкою можливих терапевтичних втручань.

1.5 Сучасні підходи до лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою з урахуванням андрогенного статусу

Антигіпертензивними засобами, які найчастіше використовуються і вважаються першою лінією в лікуванні АГ, є діуретики, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II. Наявність асоційованих клінічних станів, у свою чергу, може суттєво вплинути на вибір медикаментозної терапії. Призначення антигіпертензивних препаратів часто негативно впливає на еректильну функцію [117]. Наявність сексуальних розладів сприяє формуванню незадовільного комплаєнсу при лікуванні АГ [118]. Низька прихильність до антигіпертензивної медикаментозної терапії є важливим фактором незадовільних показників контролю АТ.

Варто звернути увагу на те, що у жодній з наявних міжнародних та вітчизняних клінічних настанов не зазначається важливість скринінгу андрогенного дефіциту та не обґрунтовується доцільність призначення замісної гормональної терапії тестостероном у чоловіків із ГХ. Літературні дані щодо динаміки рівня тестостерону під впливом антигіпертензивної терапії обмежені.

Результати щодо побічних ефектів антигіпертензивних препаратів, пов'язаних із еректильною дисфункцією у чоловіків, непереконаливі [119-126]. Відомо, що β -блокатори та тiazидні діуретики чинять несприятливий вплив на еректильну функцію [119]. Вплив блокаторів кальцієвих каналів (БКК) на статеву функцію хворих на АГ розглядається як нейтральний [122]: у програмі TOMHS амлодипін не впливав на сексуальну функцію [123], як і нікардипін [118], ніфедипін або дилтіазем в інших дослідженнях [119]. Гладком'язовий тонус статевого члена є частково збалансованим за рахунок стимульованої брадикініном релаксації і індукованого ангіотензином II скорочення. Оскільки тканинні і плазмові рівні обох пептидів регулюються ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС), її інгібітори є оптимальним вибором при лікуванні гіпертензії у пацієнтів з еректильною дисфункцією [12]. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) не асоціювалися з порушенням сексуальної активності і навіть були пов'язані з її поліпшенням порівняно з іншими антигіпертензивними засобами, однак не всі дослідження показали значні позитивні результати порівняно з плацебо [121]. Активація оксидативного стресу може бути індукована ангіотензином II через рецептор ангіотензину II першого типу. Супероксиданіон – один з компонентів активних форм кисню, що реагує з оксидом азоту. Зі зниженням концентрації оксиду азоту відбувається порушення шляху перетворення NO у цГМФ з наступним утворенням фосфогліцераткінази, що відіграє важливу роль у підтримці еректильної функції [122]. Блокування рецептора ангіотензину II першого типу дозволяє запобігти цьому процесові. На тваринних моделях мишей було показано, що ірбесартан покращує функцію ендотелію пеніса шляхом зменшення судинного та кавернозного оксидативного стресу [127, 128]. У пацієнтів з ГХ з метаболічним синдромом монотерапія ірбесартаном або комбінація його з гідрохлортiazидом була пов'язана з поліпшенням статевого потягу, частотою статевих контактів і еректильної функції. Ірбесартан також

покращив відновлення еректильної функції у хворих після простатектомії [124, 128]. Повідомляється про протизапальну активність ірбесартану шляхом інгібування активації NF-κB [129].

Таким чином, з огляду на наявність сексуальної дисфункції у чоловіків з ГХ, слід розглянути припинення прийому деяких груп антигіпертензивних препаратів, таких як діуретики, β-блокатори першого та другого покоління, засоби центральної дії, або замінити їх (за відсутності абсолютних показань до їхнього призначення) на альтернативні препарати з кращим профілем сексуальної безпеки, такі як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), БРА II і БКК [121, 130].

Fogari R. et al. зазначили, що зниження сироваткової концентрації тестостерону відбувалося на тлі тривалого лікування β-блокаторами, а саме карведилолом та атенололом [131]. Редукція рівня тестостерону під впливом антигіпертензивних препаратів показана у спостереженні Onwuika et al. (досліджували 6-тижневе застосування БКК амлодипіну у самців щурів лінії Wistar) [132], хоча в інших дослідженнях продемонстрований нейтральний вплив БКК на вміст андрогенів [122]. Про динаміку концентрації тестостерону під впливом інших груп препаратів, що призначаються для лікування АГ, не повідомлялося.

Блокатори рецепторів ангіотензину та блокатори кальцієвих каналів, окрім їх позитивного/нейтрального впливу на рівень андрогенів та сексуальну функцію, сприяють зниженню артеріальної жорсткості в артеріях як великого, так і малого калібру. Ці ефекти, ймовірно, опосередковуються через зниження регуляції експресії трансформуючого фактора росту β (TGF-β), таким чином проявляючи антифібротичний ефект. Динаміка ремоделювання в малих артеріях може бути зумовлена головним чином судинорозширювальною дією цих препаратів. При застосуванні БКК зниження АГ є найбільш очевидним наслідком тривалої блокади L-типу Ca-каналів. Потенційні механізми, що

беруть участь у довгостроковій дії антагоністів кальцію на підвищений рівень АТ, включають антиоксидантну активність, інгібування синтезу ендотеліну-1, вплив на кардіоваскулярне ремоделювання, покращення функції ендотелію та антиатеросклеротичний ефект [133]. БКК властиві протизапальні, антиоксидантні ефекти, гальмування міграції та проліферації клітин гладких м'язів судин, підвищення рівня продукції оксиду азоту, стабілізація атеросклеротичних бляшок, вазодилатація [134]. Відомо, що ніфедипін підвищує рівні адипонектину, збільшуючи експресію транскрипційних факторів, що беруть участь в диференціюванні адипоцитів [135], має антиоксидантну дію та покращує біодоступність NO, інгібує експресію моноцитарного хемотаксичного протеїну-1, що призводить до протизапальної активності, позитивного впливу на ремоделювання судин [136, 137].

Ефективність ірбесартану щодо зниження АТ також показана в численних дослідженнях [138-143], у тому числі в роботі Н. Афанасьєвої та співавт., які вказали на покращення когнітивної функції під впливом лікування на тлі досягнення цільових цифр АТ [138]. В літературі засвідчений також регрес гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з АГ внаслідок застосування БРА. В роботі С. Park et al. показано, що тривале лікування ірбесартаном може зменшити артеріальну ригідність і спричинити регресію гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на ГХ [139]. Було доведено, що ірбесартан так само, як і інгібітори АПФ, зменшує постнавантаження на ЛШ завдяки вазодилатації і послаблює несприятливі ефекти активації РААС [141]. У порівняльних клінічних дослідженнях у пацієнтів з м'якою та помірною АГ ірбесартан не поступався за ефективністю, але краще переносився в порівнянні з антигіпертензивними препаратами інших класів [142]. Цей представник БРА II спричиняв більш виражений регрес індексу маси міокарда ЛШ порівняно з амлодипіном і атенололом [143]. Крім того, в порівнянні з атенололом

ірбесартан значно зменшував інтервал QT і коригував дисперсію інтервалу QT, що, можливо, сприяє зменшенню ризику розвитку аритмій [142].

Про зміни концентрації пролактину під впливом антигіпертензивного лікування повідомлялося тільки при призначенні верапамілу [144].

Як відомо, тестостерон та його метаболіти виявляють ефекти відносно центральної нервової системи завдяки модуляції нейрональної генерації електричного імпульсу через вплив на вивільнення нейромедіаторів або взаємодію рецепторів [145]. Повідомляється про тестостерон-опосередковане залучення серотонінергічних шляхів при депресивних розладах [146-149]. Різні метаболіти тестостерону і естрогену можуть функціонувати як позитивний алостеричний модулятор рецептора γ -аміномасляної кислоти, що може призводити до швидкого анксиолітичного ефекту подібно до бензодіазепінів [150]. Ефективність замісної терапії тестостероном для лікування депресії у чоловіків з гіпогонадізмом суттєво не відрізнялась від ефекту плацебо [151], що обумовлює необхідність пошуку медикаментозних шляхів корекції неспецифічних симптомів андрогенного дефіциту.

Для нормалізації коркової нейродинаміки, порушення якої є підґрунтям для розвитку загальних неспецифічних симптомів андрогенного дефіциту, застосовують седативні і нейролептичні засоби, а також нейротрофічні засоби для поліпшення нейрорегуляції в головному і спинному мозку (пірацетам, фенібут) [152-154]. Фенібут – гідрохлорид бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти, класифікується як ГАМК-пентиноїд та характеризується здатністю до проникнення через гемато-енцефалічний бар'єр [155, 156]. Препарати групи ГАМК-пентиноїдів зв'язуються з ПЗ-Са каналами, що містять $\alpha 2\delta$ -субодиницю, та блокують їх [157]. Взаємодія з ПЗ-Са каналами призводить до зменшення концентрації різних нейротрансмітерів, а саме глутамату, речовини Р в ЦНС і гістаміну на периферії. Фенібут сприяє розвитку ейфорії в рекреаційному середовищі, аналогічно решті габапентиноїдів ($\alpha 2\delta$ -лігандам),

має властивості транквілізатора, зменшує вираженість когнітивних розладів, проявів тривожності і страху, нормалізує сон, покращує фізичну і розумову працездатність, має властивості антиконвульсанта. Діє як ГАМК-міметик, в першу чергу на ГАМК_B і певною мірою на ГАМК_A-рецептори, стимулює дофамінові рецептори і є антагоністом ендogenousного анксиогенного агенту β-фенетиламіну [155, 156]. Дозування фенібуту 100 мг/кг двічі на добу викликало збільшення експресії рецепторів для зв'язування ГАМК_A і бензодіазепінів. У дослідженні ефективності застосування фенібуту у чоловіків з еректильною дисфункцією, проведеному Горпинченко І. та співавт., зниження психопатологічної симптоматики під впливом лікування спостерігалось за різними показниками у 63,3-86,7 % пацієнтів: підвищення працездатності, нормалізація сну, що істотно поліпшило якість життя хворих [158]. У дослідженні Ігнащук О. та Серкової В. показаний відновлювальний вплив фенібуту щодо порушень вегетативного балансу, результати лікування оцінювались за показниками варіабельності серцевого ритму [159]. Про позитивний ефект фенібуту стосовно вегетативних розладів у пацієнтів з ГХ повідомляється також у роботі Князькової І.І. та спіавт. [16]. Застосування фенібуту в складі комбінованої терапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із синдромом хронічної втоми та метаболічним синдромом, за даними Каспрук Н., призводить до нормалізації емоційного стану, редукції клінічних проявів вегетативної дисфункції та сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів [160].

На основі вищевикладеного можна стверджувати про необхідність формування комплексного підходу до лікування чоловіків з ГХ та супутнім андрогенним дефіцитом, основними компонентами якого є обґрунтований вибір оптимальної комбінації антигіпертензивних препаратів та засобів для симптоматичного лікування, що сприятиме покращенню якості життя у даній когорті пацієнтів.

Незважаючи на наявність переконливих наукових даних щодо впливу недостатності тестостерону на частоту кардіоваскулярних подій, загальну і серцево-судинну смертність, у літературних джерелах бракує інформації про кореляцію низького рівня андрогенів з показниками ремоделювання серця та судин у чоловіків із ГХ II стадії і можливість фармакологічної корекції цих змін.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дисертаційне дослідження було заплановане як подвійне відкрите проспективне моноцентрове 12-тижневе з елементами рандомізації у паралельних групах і проводилось відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку використанням досягнень біології та медицини, чинного законодавства України. Дизайн роботи погоджений з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

Всі учасники випробування були проінформовані про основні процедури дослідження та можливі ризики, обумовлені прийомом досліджуваних лікарських засобів.

Для вирішення поставленої мети та завдань до дослідження включено 113 хворих на ГХ II стадії чоловічої статі, віком 45-73 років. У якості контрольної групи були залучені 27 практично здорових чоловіків. Діагноз ГХ встановлювався згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [161, 162].

На момент включення до дослідження всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя протягом 2015-2017 рр.

Загальна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика обстежених осіб, Ме [Q₂₅; Q₇₅] або абс./%

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ (n=113)	Контрольна група (n=27)
Вік, років	58 [52; 66]	57 [52; 63]
ІМТ, кг/м ²	28,08 [24,48; 28,82]	26,37 [23,89; 27,95]
ОТ, см	97 [94; 100]	95 [93; 99]
Офісний САТ, мм рт.ст.	159 [151; 169]*	122 [118; 128]
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	95 [92; 99]*	80 [76; 82]
Офісний ПАТ, мм рт.ст.	66 [60; 69]*	41 [36; 44]
Офісний серАТ, мм рт.ст.	116 [110; 125]*	95 [93; 108]
АГ 1 ст. (абс./%)	7 (6,19 %)	-
АГ 2 ст. (абс./%)	74 (65,49 %)	-
АГ 3 ст. (абс./%)	32 (28,32 %)	-
Тривалість АГ, років	9,7 [4,8; 14,6]	-
ЧСС, уд/хв.	73 [68; 76]	72 [66; 77]
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).		

Як видно з наведених даних, групи були зіставними за віком (p=0,242), ІМТ (p=0,151), ОТ (p=0,327) та ЧСС (p=0,463). Вірогідні відмінності виявлені щодо показників офісного вимірювання АТ – хворі на ГХ мали вищі рівні САТ на 23,27 % (p=0,032), ДАТ на 15,79 % (p=0,043), ПАТ на 37,88 % (p=0,012) та серАТ на 18,10 % (p=0,031), при цьому більшість пацієнтів (65,49%) із ГХ мали другий ступінь АГ.

При включенні хворих до дослідження використовували такі критерії: наявність добровільної письмової згоди на участь у дослідженні, чоловіча стать, вік старше 18 років та верифікований діагноз ГХ II стадії.

До критеріїв виключення належали:

- цукровий діабет 1 або 2 типу;
- ІМТ ≥ 30 кг/м²;
- ішемічна хвороба серця;
- порушення серцевого ритму та провідності;
- симптомні ураження периферичних артерій;
- вроджені або набуті вади серця;
- хронічна хвороба нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73м²);
- онкологічні або психічні захворювання;
- хронічне обструктивне захворювання легенів;
- ВІЛ-інфекція;
- гіпотиреоз;
- вроджений або набутий гіпогонадізм в анамнезі;
- непереносимість або підвищена чутливість до інгібіторів АПФ, блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, фенібуту;
- попереднє антигіпертензивне лікування β -адреноблокаторами або тіазидними діуретиками;
- застосування анаболічних стероїдів та антидепресантів.

Усім пацієнтам проводили обов'язкові обстеження: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження з вимірюванням АТ на обох руках, добове моніторування АТ, ЕКГ, ехокардіографію, огляд очного дна, загальноклінічні лабораторні аналізи (загальні аналізи крові та сечі, глюкоза крові натще, показники ліпідограми – ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, рівень креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації) [162]. Протоколом дослідження передбачалось також визначення концентрації ЗТ, ВТ та

пролактину методом імуноферментного аналізу. Комплексне обстеження залучених осіб проводилося на початку дослідження та через 12 тижнів лікування.

За результатами опитування скарги пацієнтів розподілились наступним чином: головний біль потиличної або скроневої локалізації мали 99 хворих на ГХ (87,61 % від загальної кількості осіб із ГХ), запаморочення – 40 чоловіків (35,39 %), відчуття «шуму у вухах» - 42 особи (37,17 %), загальну слабкість та зниження працездатності – 68 пацієнтів (60,18 %).

При об'єктивному обстеженні у всіх хворих над легенями перкуторно відзначався ясний легеневий звук, при аускультативній у 89 осіб (79 %) вислуховувалося везикулярне дихання, у решти – жорстке. Верхівковий поштовх пальпаторно був підсиленним та зміщеним вліво, перкуторно у 55 пацієнтів (49 %) відзначався зсув лівої межі відносної серцевої тупості у V міжреберному проміжку назовні від лівої середньо-ключичної лінії. Аускультативно для більшості хворих була характерною знижена звучність тонів серця, акцент II тону над аортою спостерігався у 27 хворих (24 %). Периферичні набряки не визначалися. У всіх обстежених пацієнтів при пальпації живіт був м'яким, безболісним, розміри печінки були у межах норми.

Хворі на ГХ мали верифіковані клінічні ознаки ураження органів-мішеней: гіпертрофія ЛШ (за ЕКГ-критеріями Соколова-Лайона або Корнелльським вольтажним індексом) [163-165] визначалась у 84 обстежених із ГХ (74,34 %), гіпертензивна ангіопатія сітківки – у 51 (45,13 %), незначне підвищення рівня креатиніну сироватки – у 24 пацієнтів (21,24 %).

У якості факторів ризику оцінювались: статус паління, фізична активність, сімейний анамнез, маса тіла, показники АТ і ліпідограми. За

результатами оцінки факторів ризику ССЗ в обстеженій популяції (табл. 2.2) встановлено, що за часткою курців групи суттєво не відрізнялись.

Сімейний анамнез передчасних ССЗ визначався як наявність фатальних або нефатальних серцево-судинних подій і/або встановленого діагнозу ССЗ у родичів першого ступеню спорідненості чоловічої статі у віці до 55 років або жіночої статі у віці до 65 років [166]. У 48,67 % хворих на ГХ та 14,81 % осіб контрольної групи був обтяжений сімейний анамнез.

Спосіб життя оцінювався як сидячий (більшість часу проводиться сидячи), помірно активний (помірна фізична активність – прогулянки або інша активність, що не призводить до збільшення ЧСС) або активний (задовільна фізична активність – біг, підйоми вгору або будь-яка активність у швидкому темпі) [167]. Збір інформації про фізичну активність проводився непрямим методом (шляхом опитування). Вказували на недостатню фізичну активність 64,60 % хворих на ГХ та 37,04 % практично здорових осіб. Надлишкова маса тіла, що визначалась як ІМТ 25,0-29,9 кг/м², виявлена у 44 пацієнтів з ГХ (38,93 %) та 9 обстежених контрольної групи (33,33 %).

Таблиця 2.2 – Основні фактори ризику обстежених осіб, абс./%

Показники	Хворі на ГХ (n=113)	Контрольна група (n=27)
Тютюнопаління	47 (41,59 %)	11 (40,74 %)
Обтяжений сімейний анамнез	55 (48,67 %)	4 (14,81 %)
Фізична активність:		
- задовільна	9 (7,96 %)	5 (18,52 %)
- помірна	31 (27,43 %)	12 (44,44 %)
- сидячий спосіб життя	73 (64,60 %)	10 (37,04 %)
Надлишкова маса тіла	44 (38,93 %)	9 (33,33 %)

У залежності від рівня загального тестостерону пацієнти з ГХ буди розподілені на дві групи спостереження: 1 групу склали 59 хворих (основна група), які мали рівень загального тестостерону, нижчий за референтну межу (<2,5 нг/мл), до другої групи (група порівняння) увійшли 54 пацієнти з нормальною сироватковою концентрацією тестостерону (2,5-10 нг/мл). Клінічна характеристика груп спостереження наведена у табл. 2.3.

Таблиця 2.3 – Клінічна характеристика груп спостереження, Ме [Q₂₅; Q₇₅] або абс./%

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
ІМТ, кг/м ²	28,19 [26,98; 28,82]	27,86 [24,16; 28,84]	26,37 [23,89; 27,95]
ОТ, см	97 [94,5; 100]	96 [94; 99]	95 [93; 99]
Офісний САТ, мм рт.ст.	160 [151; 169]*	157 [152; 167]*	122 [118; 128]
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	95 [92; 100]*	96 [90; 98]*	80 [76; 82]
Офісний ПАТ, мм рт.ст.	66 [60; 67]*	64 [60; 69]*	41 [36; 44]
Офісний серАТ, мм рт.ст.	118 [110; 124]*	116 [111; 121]*	95 [93; 108]
АГ 1 ст. (абс./%)	3 (5,08 %)	4 (7,41 %)	-
АГ 2 ст. (абс./%)	38 (64,41 %)	36 (66,66 %)	-
АГ 3 ст., (абс./%)	18 (30,51 %)	14 (25,93 %)	-
Тривалість АГ, років	10,4 [6,8; 15,4]	10,3 [7,3; 14,7]	-
ЧСС, уд/хв.	72 [68; 78]	74 [66; 76]	72 [66; 77]
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05)			

Перша та друга групи не мали статистично значущих відмінностей стосовно ІМТ (p=0,213), ОТ (p=0,145), показників офісного САТ (p=0,116), ДАТ (p=0,372), ПАТ (p=0,427), серАТ (p=0,329), тривалості АГ (p=0,176) та ЧСС (p=0,438).

Хворі груп спостереження та порівняння мали переважно другий ступінь АГ.

Вірогідна різниця спостерігалась між групами хворих на ГХ та контрольною вибіркою щодо САТ ($p=0,032$ між першою та контрольною групами, $p=0,044$ – між другою та контрольною), ДАТ ($p=0,036$ між першою та контрольною групами, $p=0,039$ – між другою та контрольною), ПАТ ($p=0,038$ між першою та контрольною групами, $p=0,044$ – між другою та контрольною) та серАТ ($p=0,031$ між першою та контрольною групами, $p=0,033$ – між другою та контрольною).

За антропометричними даними та ЧСС хворі на ГХ та практично здорові особи не відрізнялись.

Основні фактори ризику всіх учасників дослідження наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Фактори ризику АГ у обстежених осіб, абс./%

Показники	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
Тютюнопаління	25 (42,37 %)	22 (40,74 %)	11 (40,74 %)
Обтяжений сімейний анамнез	28 (47,45 %)	27 (50,00 %)	4 (14,81 %)
Фізична активність:			
- задовільна	4 (6,78 %)	5 (9,26 %)	5 (18,52 %)
- помірна	13 (22,03 %)	18 (33,33 %)	12 (44,44 %)
- сидячий спосіб життя	42 (71,19 %)	31 (57,41 %)	10 (37,04 %)
Надлишкова маса тіла	24 (40,68 %)	20 (37,04 %)	9 (33,33 %)

У обстежених хворих виявлені наступні фактори ризику: тютюнопаління – в першій групі курцями були 25 чоловіків (42,37 %), у другій – 22 особи (40,74 %), причому стаж паління між групами статистично не відрізнявся (індекс пачко-років у першій групі – 11 [8; 15], у другій – 10 [7; 16], у

контрольній - 10 [5; 15]); обтяжений спадковий анамнез за ССЗ мали 28 чол. (47,45 %), 27 чол. (50,00 %) та 4 чол. (14,81 %), відповідно.

Найнижчий рівень фізичної активності зареєстрований у першій групі, 71,19 % пацієнтів якої повідомили про малорухливий спосіб життя. Надлишкову вагу мали 24 хворих (40,68 %) основної групи, 20 осіб (37,04 %) – групи порівняння та 39 чоловіків (3,33 %) контрольної групи.

Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

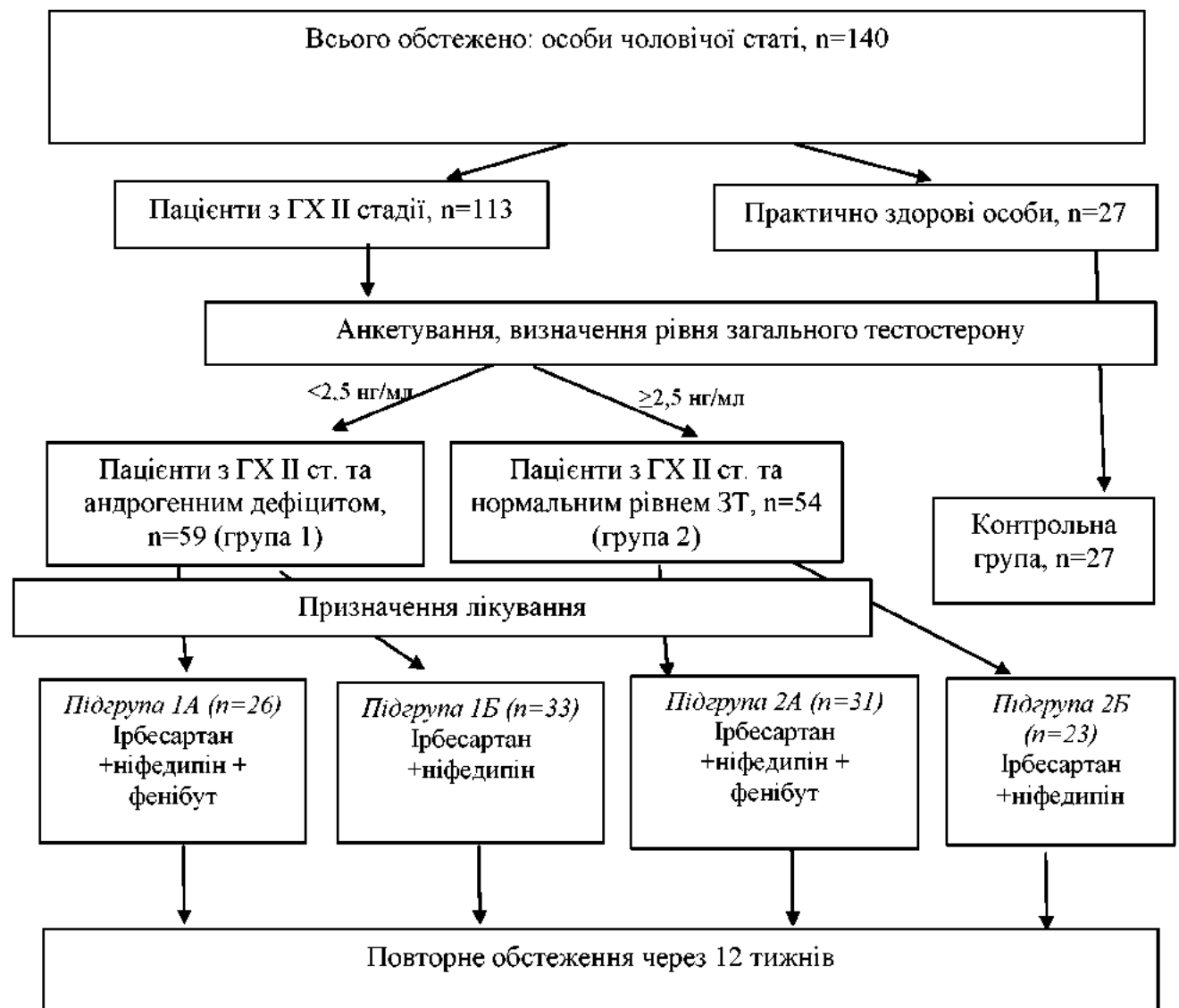


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Для реалізації мети та вирішення завдань дослідження обстеженим хворим призначали комбіновану антигіпертензивну терапію антагоністом рецепторів ангіотензину II ірбесартаном у дозі 150 мг 1 раз на добу та блокатором кальцієвих каналів ніфедипіном пролонгованої дії у добовій дозі 40 мг. Похідне γ -аміномасляної кислоти та фенілетиламіну фенібут призначався у дозі 250 мг 2 рази на добу.

Тривалість лікування складала 12 тижнів.

Залежно від призначеної медикаментозної терапії всі хворі були рандомізовані до чотирьох підгруп (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Характеристика підгруп залежно від призначеного лікування

Підгрупа	Характеристика хворих підгрупи	Схема лікування
1А	хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом	ірбесартан+ніфедипін+фенібут
1Б	хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом	ірбесартан+ніфедипін
2А	хворі на ГХ без андрогенного дефіциту	ірбесартан+ніфедипін+фенібут
2Б	хворі на ГХ без андрогенного дефіциту	ірбесартан+ніфедипін

Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії вважали досягнення цільового рівня АТ за даними офісного вимірювання (<140/90 мм рт.ст.) та/або за результатами ДМАТ (<130/80 мм рт.ст.).

Клінічна характеристика хворих на ГХ в залежності від застосованого лікування наведена в табл. 2.6.

Таблиця 2.6 – Клінічна характеристика хворих на ГХ в залежності від призначеного лікування, Ме [Q₂₅; Q₇₅] або абс./%

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1А (n=26)	Підгрупа 1Б (n=33)	Підгрупа 2А (n=31)	Підгрупа 2Б (n=23)
Вік, роки	63 [51; 67]	60 [54; 64]	56 [52; 64]	59 [51; 66]
ІМТ, кг/м ²	27,06 [25,72; 29,23]	28,32 [26,98; 28,82]	28,63 [24,63; 28,32]	27,93 [23,96; 27,88]
ОТ, см	97 [94; 100]	96 [93; 99]	96 [95; 99]	98 [94; 101]
Офісний САТ, мм рт. ст.	160 [151; 169]	162 [149; 167]	157 [150; 164]	156 [154; 166]
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	96 [92; 101]	95 [91; 100]	97 [91; 98]	96 [90; 97]
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	66 [62; 68]	63 [60; 67]	65 [61; 68]	64 [62; 69]
Офісний серАТ, мм рт.ст.	116 [110; 123]	118 [112; 124]	115 [111; 121]	117 [110; 122]
АГ 1 ст.(абс./%)	2 (7,69 %)	1 (3,03 %)	3 (9,68 %)	1 (4,35 %)
АГ 2 ст.(абс./%)	15 (57,70 %)	23 (69,70 %)	20 (64,51 %)	16 (69,56 %)
АГ 3 ст.(абс./%)	9 (34,61 %)	9 (27,27 %)	8 (25,81 %)	6 (26,09 %)
Тривалість АГ, років	10,6 [8,1; 16,2]	10,2 [6,4; 15,6]	9,8 [7,9; 14,3]	10,3 [7,3; 15,8]
ЧСС, уд. за хв.	73 [66; 79]	72 [68; 81]	74 [66; 74]	75 [65; 78]

При порівнянні всіх підгруп хворих встановлена відсутність вірогідних відмінностей за віком, антропометричними даними, показниками офісного вимірювання АТ, тривалості АГ та ЧСС.

Відносна кількість хворих з другим ступенем АГ була більшою в підгрупах 1Б та 2Б (69,70 % і 69,56 % відповідно) за рахунок зменшення числа осіб із першим ступенем АГ (3,03 % та 4,35 % відповідно). Частка пацієнтів з третім ступенем АГ виявилась найвищою в підгрупі 1А (34,61 %).

Аналіз факторів ризику у обстежених хворих у залежності від призначеного лікування (табл. 2.7) не виявив суттєвих відмінностей щодо показників поширеності тютюнопаління, наявності обтяженого сімейного анамнезу, гіподинамії та надлишкової маси тіла.

Таблиця 2.7 – Фактори ризику АГ у обстежених осіб в залежності від призначеного лікування, абс./%

Параметри	Підгрупа 1А (n=26)	Підгрупа 1Б (n=33)	Підгрупа 2А (n=31)	Підгрупа 2Б (n=23)
Тютюнопаління	11 (38,46 %)	14 (42,42 %)	13 (41,94 %)	9 (39,13 %)
Обтяжений сімейний анамнез	15 (57,69 %)	13 (39,39 %)	15 (48,39 %)	12 (52,17 %)
Фізична активність:				
- задовільна	2 (7,69 %)	2 (6,06 %)	3 (9,68 %)	2 (8,70 %)
- помірною	5 (19,23 %)	8 (24,24 %)	12 (38,70 %)	6 (26,08 %)
- сидячий спосіб життя	19 (73,07 %)	23 (69,70 %)	17 (54,84 %)	14 (60,87 %)
Надлишкова маса тіла	11 (42,31 %)	13 (39,40 %)	13 (41,94 %)	7 (30,44 %)

У підгрупі 1Б спостерігалась найбільша кількість курців – 14 чол. (42,42 %) – у порівнянні з іншими когортами, а число осіб з обтяженим сімейним анамнезом виявилось найменшим – 13 чол. (39,39 %). Найвища частка пацієнтів з несприятливим анамнезом щодо кардіоваскулярних подій

була відзначена серед рандомізованих до 1А підгрупи (15 осіб/57,69 %), але в порівнянні з 1Б підгрупою кількість курців виявилась нижчою, склавши 38,46 % від загального числа включених до 1А підгрупи.

Чоловіки, що охарактеризували свій спосіб життя як малорухливий, найчастіше зустрічалися в 1А підгрупі (19 чол., 73,07 %); відповідно, у цій же підгрупі відсоток осіб із надлишковою масою тіла був найбільшим (11 чол., 42,31 %).

2.2 Методи дослідження

Відповідно до мети та задач дослідження пацієнти з ГХ та практично здорові особи, залучені у якості контрольної групи, підлягали загальноклінічному обстеженню, що включало збір скарг та анамнезу захворювання, анамнезу життя, сімейного та алергологічного анамнезу, перевірку відповідності критеріям включення та виключення, повне фізикальне обстеження з проведенням антропометричних вимірів (зріст, маса тіла, обвід талії, обвід стегон, довжина обводу середини плеча) і наступним розрахунком ІМТ за формулою Кетле:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (2.1),$$

де m – маса тіла (кг), h – зріст (см).

Значення ІМТ 18,5-24,9 кг/м² розглядались як нормальна вага, 25-29,9 кг/м² – надмірна вага, більше 30 кг/м² – ожиріння (для осіб, що не належать до азійської раси) [168].

Довжину обводу талії вимірювали в середній точці між найнижчим ребром і гребенем клубової кістки [169]. Довжину обводу стегон на рівні

найбільшого обводу сідниць паралельно до підлоги [170]. Довжина обводу плеча вимірювалася на середині відстані між акроміальним та ліктьовим відростком, після позначення акроміона при згинанні руки під кутом 90° [171].

За результатами антропометричних вимірів аналізувався показник співвідношення обводу талії до зросту, значення якого $>0,5$ є показанням до скринінгу на предмет андрогенного дефіциту [172].

Протоколом дослідження було передбачено визначення симптомів можливого андрогенного дефіциту, проведення лабораторних (визначення рівня загального, вільного тестостерону, пролактину, параметрів ліпідограми) та інструментальних методів дослідження (добове моніторування артеріального тиску, визначення параметрів жорсткості судин, ехокардіографія).

Визначення симптомів андрогенного дефіциту методом анкетування.

З метою скринінгу симптомів можливого андрогенного дефіциту кожному суб'єкту дослідження пропонували відповісти на запитання опитувальників ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire, Опитувальник щодо андрогенного дефіциту у чоловіків у процесі старіння), AMS (Aging Male's Symptoms scale, Шкала симптомів андропаузи) та MMAS (Massachusetts Male Aging Study questionnaire, Опитувальник Массачусетського дослідження старіння чоловіків), рекомендованих Міжнародним товариством з вивчення питань старіння чоловіків (The International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM) для скринінгу щодо андрогенного дефіциту [173].

Опитувальник ADAM (чутливість $\sim 81\%-97\%$, специфічність $\sim 16-30\%$) – це 10-елементний скринінговий інструмент для визначення вікового дефіциту андрогенів у чоловіків [174]. Якщо учасник позитивно відповідає на питання про зменшення лібідо або сили ерекції або дає позитивну відповідь на будь-які 3 неспецифічних питання, включаючи втому, зменшення м'язової сили, зміни настрою та зменшення зросту, вважається, що він має ознаки, що свідчать про дефіцит андрогенів. Кількісний еквівалент анкети ADAM (quantitative ADAM,

qADAM) складається з 10 запитань оригінального ADAM, при цьому "так" і "ні" замінюються шкалою Лікерта від 1 до 5, де 5 – це відсутність даного симптому, а 1 – максимальна вираженість прояву. Всі питання мають однакову можливу кількість балів. Підсумовування відповідей є загальною оцінкою qADAM, можливий інтервал – від 10 до 50, причому 10 – це найбільш виражений симптомокомплекс, а 50 – найменш виражений.

Шкала AMS включає 17 питань для оцінки симптомів, які можуть бути пов'язані з зниженням концентрації андрогенів у чоловіків у процесі старіння [175]. На кожне запитання опитуваний повинен відповісти за шкалою від 1 до 5, при цьому 17 питань об'єднуються у 3 підшкали (домени) – психологічні, соматовегетативні та сексуальні, а сума балів за усіма трьома доменами складає загальну оцінку. Психологічний домен складається з питань щодо депресивного настрою, вигорання, підвищеної дратівливості, тривожності та нервозності; соматичний домен включає скарги щодо болю в суглобах, підвищеного потовиділення, потреби у довшій тривалості сну, порушення загального стану, посилення сонливості, м'язової слабкості, фізичного виснаження та зменшення росту бороди; сексуальний домен представлений запитаннями щодо порушень потенції, меншої кількості ранкових ерекцій, зменшення лібідо та відчуття, що життєвий пік пройдено. Загальна оцінка, що є вищою або дорівнює 27 балам, визначали як свідчення наявності дефіциту андрогенів [175].

Метою використання опитувальника MMAS було виявлення восьми пунктів, що мають сильний зв'язок з ризиком розвитку гіпогонадізму (в порядку важливості): 1) діабет; 2) ожиріння (класифіковане на три ступені відповідно до ІМТ); 3) вік старше 60 років; 4) наявність головного болю; 5) паління; 6) лікування бронхіальної астми; 7) особистісні характеристики (домінуюча особистість, особливо на роботі), 8) тривалість сну щоночі. Мінімальний бал, отриманий за допомогою цієї анкети, становить 0, тоді як

максимум дорівнює 15 балам. Результати опитувальника MMAS вважалися позитивними, коли отриманий бал був не менше п'яти [176, 177].

Лабораторні дослідження. Ґрунтуючись на тому, що діагноз гіпогонадізму вимагає наявності характерних симптомів та ознак (рівень доказовості 2, клас А) у поєднанні з зниженням концентрації тестостерону в сироватці крові [178], всім чоловікам, залученим до участі у дослідженні, проводили визначення сироваткової концентрації загального, вільного тестостерону та пролактину методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «AccuBind ELISA» виробництва фірми Monobind Inc. (США) на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

На сьогоднішній день «золотим стандартом» для визначення рівня тестостерону у чоловіків є технологія рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією (LC-MS/MS) [178], проте численними авторами продемонстрована достатня точність визначення концентрації тестостерону у чоловіків з еу- та гіпогонадізмом при порівнянні показників, визначених за допомогою мас-спектроскопії та імуноферментного аналізу, що дозволяє широко використовувати цей метод для визначення андрогенів у клінічній практиці [179, 180].

Беручи до уваги невизначеність методів розрахунків та варіацій еталонних інтервалів, рекомендується використовувати власні специфічні діапазони лабораторії для оцінки рівня тестостерону [181, 182].

У нашому дослідженні використовувались наступні референтні діапазони: для загального тестостерону – 2,5-10,0 нг/мл, вільного тестостерону – 4,0-30 пг/мл, пролактину – 1,8-17 нг/мл. Вказані інтервали передбачені інструкцією до відповідних наборів реактивів «AccuBind ELISA».

Для всіх учасників дослідження було передбачене визначення показників ліпідограми, а саме: концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів високої, низької щільності та тригліцеридів.

Рівень ремнантного холестерину (РХС) визначався розрахунковим шляхом за формулою:

$$\text{РХС} = 3\text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПНЩ} \quad (2,2).$$

Біохімічні дослідження виконувались на базі Клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ з використанням набору реактивів виробництва «Cormau» (Польща) для автоматичного біохімічного аналізатора «Prestige 24i». Взяття зразків венозної крові в усіх пацієнтів для визначення концентрації гормонів та параметрів ліпідограми виконували одночасно.

Забір крові і наступна її обробка проводилися відповідно до інструкції виробника. Зразками слугувала кров у вигляді сироватки. Всі процедури забору крові виконували натщесерце у ранкові години (8:00-10:00) для мінімізації біологічної добової мінливості рівня гормонів [183, 184]. Використовували пробірки для венепункції без добавок та антикоагулянтів. Забралим зразкам крові дозволяли згорнутись протягом 15 хвилин, потім їх центрифугували на швидкості 1500 об/хв впродовж 15 хв для відділення сироватки від формених елементів. Супернатант переміщували до мікропробірок з кришкою та охолоджували при температурі -20°C , надалі зберігали в тих самих температурних умовах. Повторних циклів розморожування/заморожування не допускали.

Визначення параметрів жорсткості судин. Для оцінки стану судинного ремоделювання всім учасникам дослідження проводилось офісне неінвазивне визначення параметрів аортальної жорсткості (ригідності) з використанням

діагностичної системи BPLab Vasotens методом осцилометричної артеріографії [185].

Метод ґрунтується на реєстрації пульсової хвилі у плечовій артерії за допомогою оклюзійної манжети. Подальший аналіз ознак розповсюдження і відображення пульсової хвилі дозволяє розрахувати за клінічно верифікованими алгоритмами показники жорсткості (ригідності) аорти та індекс посилення систолічної хвилі (рис. 2.2).

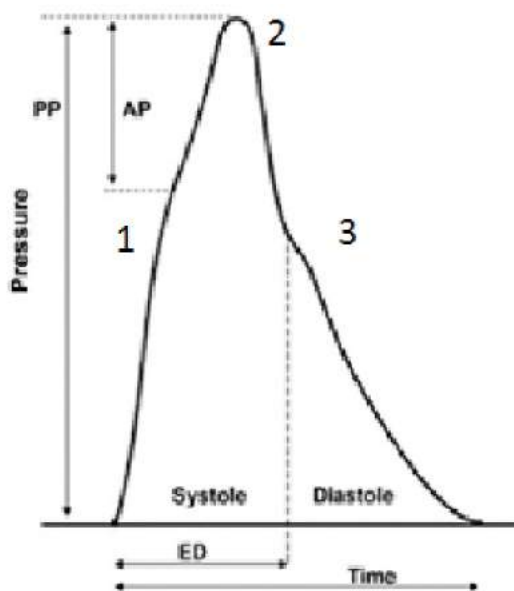


Рисунок 2.2 – Схема аналізу пульсової хвилі в аорті (1 – пряма компонента, 2 – відображення від біфуркації аорти, 3 – ехо від закриття клапану аорти, відстань 2-3 – час розповсюдження відбитої хвилі)

В автоматичному режимі визначались наступні параметри жорсткості артерій: час розповсюдження відображеної хвилі (RWTT), швидкість розповсюдження пульсової хвилі аортою (аоШПХ), індекс аугментації (прямий – AI_x , стандартизований – AI_{x75}), максимальна швидкість приросту АТ (dP/dt_{max}) та параметри центрального аортального тиску: центральний систолічний (САТао), діастолічний (ДАТао), середній (СерТао) і пульсовий АТ

в аорті (ПАТао), індекс аугментації в аорті (АІхао), тривалість періоду вигнання лівого шлуночка (ED), ампліфікація пульсового тиску (PPA), індекс ефективності субендокардіального кровотоку (SEVR), а також інші параметри гемодинаміки: систолічний (Ssys) та діастолічний (Sdia) індекси серцевого циклу, передбачені специфікацією діагностичної системи.

В програмному забезпеченні BPLab Vasotens для розрахунку аоШПХ використовується формула:

$$\text{аоШПХ} = \frac{K * (2 * L)}{RWTT} \quad (2.3),$$

де RWTT - час розповсюдження відбитої хвилі;

L – довжина аорти, що дорівнює відстані від верхнього краю грудини (sternum incisura jugularis) до лобкової кістки (symphysis pubica);

K – коефіцієнт.

Для людей молодого та середнього віку швидкість розповсюдження пульсової хвилі в аорті дорівнює 5,5-8,0 м/с.

Для визначення індексу аугментації в аорті в програмному забезпеченні використовується формула:

$$A\text{Іх} = \frac{AP}{PP} * 100\% \quad (2.4),$$

де AP – тиск аугментації (різниця амплітуди, яка визначається прямою хвилею, і амплітуди в момент максимальної суммації прямої і відображеної хвиль);

PP – амплітуда пульсової хвилі.

Ампліфікація пульсового тиску розраховується як частка від ділення величини пульсового тиску в плечовій артерії на показник центрального пульсового тиску:

$$PPA = PAT / PAT_{ao} \quad (2.5).$$

Індекс ефективності субендокардіального кровотоку визначається як відношення площ під кривою пульсації тиску в аорті, що відповідають судинній діастолі (період, коли клапан аорти закритий, DPTI) і судинній систолі (період, коли клапан аорти відкритий, TTI):

$$SEVR = \frac{DPTI}{TTI} * 100\% \quad (2.5).$$

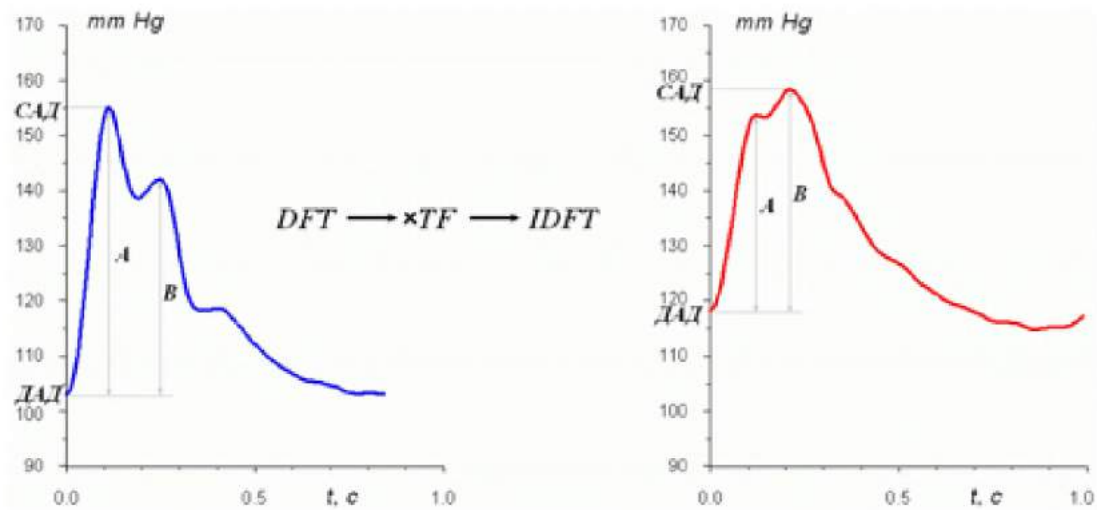


Рисунок 2.3 – Визначення показників центрального (аортального) систолічного і діастолічного тиску

Параметри центрального аортального тиску визначались неінвазивно в автоматичному режимі. Методика дослідження передбачає спочатку побудову усередненої форми зміни тиску в плечовій артерії (перша крива на рис. 2.3). До цієї функції застосовується дискретне перетворення Фур'є (DTF), отриманий

комплексний спектр помножується на функцію TF, після чого виконується зворотне дискретне перетворення Фур'є (IDTF). Одержана в результаті функція відповідає усередненій формі пульсацій у висхідній аорті (друга крива). Мінімальне і максимальне значення на кожній кривій відповідають діастолічному і систолічному АТ в конкретній судині. Оскільки значення АТ в плечовій артерії відоме за результатами вимірювання, таким чином, стає відомою величина центрального АТ (в аорті).

Добове моніторування артеріального тиску. Реєстрацію параметрів ДМАТ виконували на недомінуючій руці за допомогою плечової манжети портативного осциллометричного пристрою BPLab, аналогічного розміру з тією манжетою, що використовувалась для офісного вимірювання АТ. Монітор був запрограмований для вимірювання АТ кожні 15 хв з 06:00 до 22:00 та кожні 20 хв з 22:00 до 06:00. Для покращення якості записів АТ пацієнту були надані індивідуальні вказівки щодо процедури, рекомендувалось підтримувати свою звичайну повсякденну діяльність та уникати інтенсивних фізичних навантажень. Під час моніторування пацієнти вели щоденник подій протягом 24-годинного періоду, включаючи фіксацію подій в активні та пасивні години.

Результати ДМАТ вважались валідними за умови щонайменше 70 % вимірювань, придатних для аналізу. Аналізувались наступні показники: середній систолічний АТ в активний (серСАТа), пасивний (серСАТп) періоди, середній діастолічний АТ в активні (серДАТа) та пасивні години (серДАТп) та середній пульсовий АТ за добу (ПАТ24), варіабельність АТ, індекс навантаження тиском, добовий індекс (відсоток зміни середнього систолічного та діастолічного АТ в пасивний період). Індекс навантаження тиском визначався як відсоток вимірювань у визначений період (24-годин, активний або пасивний період), які перевищують попередньо визначене порогове значення, встановлене на пропонованому рівні норми для середніх значень АТ цього періоду. Варіабельність АТ оцінювалась за величиною стандартного

відхилення середніх значень САТ та ДАТ в активний та в пасивний період (варіабельність САТ в активний – варСАТа, пасивний період – варСАТп, варіабельність ДАТ вдень – варДАТа, вночі – варДАТп), вона вважалась високою при варСАТа та/або варДАТа більше 11,9 мм рт.ст., варСАТп та/або варДАТп більше 9,5 мм рт.ст. [186-188].

Діагностичним порогом АГ були значення середнього АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. за 24 години, $\geq 135/85$ мм рт. ст. в активний період, і $\geq 120/70$ в пасивний період [23, 161].

Відповідно до розрахованого показника добового індексу пацієнти класифікувалися як діппери, якщо різниця між серСАТа та серСАТп та/або серДАТа і серДАТп складала 10 % і більше протягом сну, суб'єкти з нічним зниженням САТ або ДАТ менше 10 % від денних розглядалися як нон-діппери, особи з вищими показниками САТ або ДАТ в пасивний період порівняно з такими в активний були віднесені до найт-пікерів, а пацієнти з надмірним зниженням АТ у нічний час (більше 20-22%) – до овер-діпперів [186].

Ехокардіографія. Конвенційну доплер-ехокардіографію, тканинну доплерографію та 2Д-спекл-трекінг ехокардіографію проводили з використанням ультразвукового діагностичного приладу MyLab50 (ESAOTE, Італія). Зображення реєстрували у латеральній декубітальній позиції пацієнта відповідно до рекомендацій EACVI [189] та Американського товариства ехокардіографії [190] з одночасною реєстрацією ЕКГ в одному відведенні. Всі стандартні виміри отримані з парастернальної позиції довгої та короткої осі, апікальних 4-, 2-камерної позиції та апікальної позиції довгої осі. Об'єми ЛШ, виміряні з апікальної 2- і 4-камерної позиції, унормовували на величину площі поверхні тіла [191]. У М-режимі вимірювались товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд, мм) та систолу (ТМШПс, мм), товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд) та систолу (ТЗСЛШс), кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний розміри ЛШ (КСР). Фракцію викиду (ФВ) оцінювали за методом Сімпсона. Розраховувались показники

маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ). Для розрахунку ММ ЛШ використовувалась формула [192]:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times \{1,04[(\text{КДР} + 3\text{СЛШд} + \text{МШПд})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6 \text{ г} \quad (2.6),$$

де КДР – кінцево-дастолічний розмір ЛШ, 3СЛШд та МШПд – товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки в діастолу відповідно [191].

Наявність гіпертрофії ЛШ діагностувалась при індексі маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) $>115 \text{ г/м}^2$ (для чоловіків), розрахованим за формулою:

$$\text{ІММ ЛШ} = \text{ММ ЛШ} / \text{ППТ} \quad (2.7),$$

де ММ ЛШ – маса міокарда ЛШ, ППТ – площа поверхні тіла.

Фіксувалися показники трансмітрального діастолічного кровотоку - піки E і A , їх співвідношення (E/A) та час сповільнення раннього піку наповнення (DecT). За допомогою тканинного доплера в апікальній 4-камерній позиції оцінювали швидкість раннього діастолічного руху мітрального кільця в септальному та латеральному сегментах, середню швидкість E' та розраховували співвідношення E/E' . Тиск наповнення ЛШ оцінювався за співвідношенням трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення E до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця E' (індекс E/E'). Нормою показника E' вважалось середнє значення ± 2 стандартних відхилень для даної вікової групи [190, 193].

Оцінка глобального поздовжнього стрейну здійснювалась за допомогою методу автоматичної функціональної візуалізації з 4- та 2-камерної позиції. На кожному зображенні ідентифікували мітральне кільце та верхівку ЛШ. Циркулярна деформація, швидкість циркулярної деформації та радіальна

деформація вимірювались у парастернальній позиції на рівні папілярних м'язів. Інтерпретація результатів виконувалась онлайн. Трекінг та розподіл ЛШ на сегменти відбувався автоматично на основі стандартної моделі сегментації. До аналізу включались тільки зображення з $>4/6$ сегментами адекватної трекінгової якості. При необхідності, граничні точки міокарду були відредаговані або переглянуті. Кінець діастолі визначався початком сегмента QRS, а кінець систоли – як найменший об'єм ЛШ. Стрейн розраховувався як зміна довжини сегмента в пік систоли відносно довжини на кінець діастолі, виражена у відсотках (%). Параметри швидкості деформації аналізувались у пік систоли, ранньої діастолі та пізньої діастолі і виражались як деформація на секунду (1/с) [189]. Аналізувались показники сегментарної та глобальної деформації та швидкість поздовжньої деформації у систолу, що розраховуються як середнє значення глобальної деформації та швидкості поздовжньої деформації усіх сегментів ЛШ та відображають стан систолічної функції ЛШ. У всіх випадках середній поздовжній, циркулярний і радіальний стрейн для кожного суб'єкта розраховувався як сума стрейнів, виміряних у кожній анатомічній області, поділений на кількість проаналізованих сегментів [194].

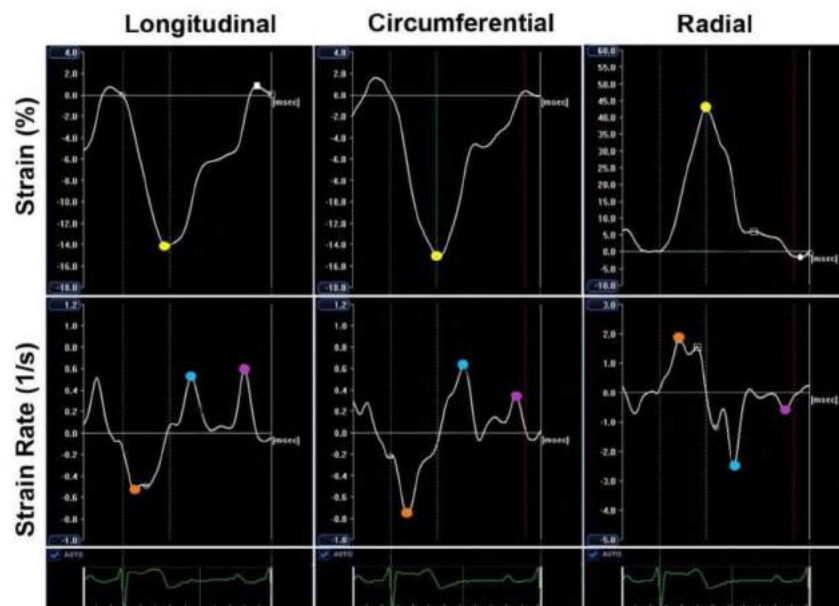


Рисунок 2.4 – Глобальна деформація (стрейн) та швидкість деформації ЛШ

Параметри поздовжньої та циркулярної деформації та швидкості деформації відображають вкорочення, тому під час систоли більш негативні значення є свідченням підвищеної деформації, а під час діастоли підвищена швидкість деформації представлена більш позитивними значеннями. Радіальна деформація та параметри швидкості деформації відображають потовщення, тому під час систоли більш позитивні значення свідчать про підвищену деформацію, а під час діастоли підвищена швидкість деформації представлена більш негативними значеннями (рис. 2.4) [194].

Стрейн вимірювали як максимальну систолічну деформацію; швидкість деформації була оцінена у пік систоли, ранньої та пізньої діастоли.

Стратифікація ризику серцево-судинних подій. Для усіх обстежених основної групи та групи спостереження розраховували показники серцево-судинного ризику за шкалами SCORE, PROCAM та Фремінгемською шкалою.

Ризик за Фремінгемською шкалою (ФШ) розраховували за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [166]. Для розрахунку ризику використовувались наступні змінні: стать, вік, рівні загального холестерину, ЛПВЩ, тригліцеридів, статус паління, цифри АТ та попереднє антигіпертензивне лікування. Ризик за ФШ визначався за допомогою онлайн-ресурсу <https://www.framinghamheartstudy.org>. Відповідно до ФШ, чоловіки з ризиком ≤ 11 були віднесені до групи низького ризику (10-річна ймовірність кардіоваскулярних подій 8%), з ризиком 12-14 – до групи середнього ризику (10-річна ймовірність кардіоваскулярних подій 10-16%), а чоловіки з ≥ 15 – до групи високого ризику (10-річна ймовірність кардіоваскулярних подій $\geq 20\%$) [195].

Для розрахунку серцево-судинного ризику за шкалою PROCAM враховували стать, вік, концентрацію ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів, цифри АТ, наявність цукрового діабету, анамнез кардіоваскулярних захворювань у родичів у віці до 60 років. Низький, середній та високий ризик передбачали

можливість виникнення серцево-судинних подій у наступні 10 років з імовірністю <10%, 10-20% та $\geq 20\%$ відповідно. Шкала використовувалася в інтерактивному вигляді (<http://cmd-taskforce.org/risk-assessment/>) [196].

Модель SCORE враховує стать, вік, систолічний АТ, рівень загального холестерину і статус паління. Ризик смерті, спричиненої серцево-судинними подіями, впродовж наступних 10 років 0-4 % оцінюється як низький, 5-9 % – як середній, вище 10 % – як високий. Для визначення ризику за шкалою SCORE застосовувався онлайн-калькулятор HeartScore, рекомендований Європейським товариством кардіології та Європейською асоціацією превентивної кардіології (<https://heartscore.escardio.org>) [197].

2.3 Методи статистичної обробки результатів дослідження

Результати дослідження оброблялись з використанням пакету STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Відповідність характеру розподілу показників Гауссовому оцінювали візуально за допомогою побудови гістограми та шляхом використання критеріїв нормальності розподілу (критерій Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса, критерій Шапіро-Уїлка), нормальним вважався розподіл при значущості вказаних критеріїв $p > 0,05$ [198]. У випадку нормального розподілу показники представлені у вигляді середнього арифметичного та середньоквадратичного відхилення, у разі ненормального розподілу – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху. Параметричні статистичні методи (t-тест) застосовувались у випадку нормального розподілу. При невпевненості в однакових дисперсіях вибірок використовувався модифікований t-тест Уелча (Welch's t-test) для незалежних вибірок [199]. Якщо розподіл у вибірках відхилявся від нормального, для визначення достовірності відмінностей між групами використовували критерії Манна-Уїтні (тест рангових сум Вілкоксона). При порівнянні змінних більше ніж у

двох незалежних групах для співставлення їх медіан застосовували тест Крускала-Уолліса. Значущість різниці між парними групами оцінювали за допомогою тесту знакових рангів Вілкоксона [200].

Діагностичну значущість опитувальників для скринінгу андрогенного дефіциту визначали за результатами побудови таблиць спряженості (2x2), порівняльний аналіз проводили за допомогою коефіцієнту Крамера. Визначали показники чутливості, специфічності, точності, позитивного та негативного прогностичного значення всіх застосованих анкет [201].

Для оцінки узгодженості між двома змінними проводили кореляційний аналіз. Оскільки для більшості показників розподіл відрізнявся від нормального, для аналізу кореляції застосовували коефіцієнт Спірмена r , де $r=+1$ – максимально сильний позитивний лінійний зв'язок, $r=-1$ – максимальний негативний лінійний взаємозв'язок між змінними. Також визначали достовірність кореляції (статистично значуща при $p<0,05$) [202].

Для визначення факторного впливу досліджуваних показників на розвиток андрогенного дефіциту використовували дисперсійний аналіз методом головних компонент. Мета аналізу полягає у зменшенні лінійних комбінацій коваріат, які не корелюють і мають максимальну дисперсію, тобто мають осі на перпендикулярних максимумах кореляційних еліпсоїдів. Антропометричні та лабораторні дані аналізувались шляхом створення кореляційної матриці з наступним застосуванням методу головних компонент та варімакс-ротації. Рівні факторного навантаження оцінювались відповідно до стандартної практики [203].

Для визначення взаємного впливу параметрів, що вивчалися, застосовували багатофакторний регресійний аналіз з обчисленням β -коефіцієнту та його рівня значущості p .

РОЗДІЛ 3
СКРИНІНГ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ
ТА ОЦІНКА СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ
У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

3.1 Сироваткові рівні загального, вільного тестостерону та пролактину у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Результати визначення ЗТ, ВТ та пролактину наведено у табл. 3.1. Сироватковий рівень ЗТ у хворих першої групи у порівнянні з пацієнтами другої групи та практично здоровими особами був нижчим на 49,85 % ($p=0,0003$) та 61,15 % ($p=0,0002$) відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалась і відносно ВТ, концентрація якого у хворих з андрогенним дефіцитом виявилась вірогідно меншою, ніж у другій групі (на 19,12 %, $p<0,001$) та у практично здорових осіб (на 27,12 %, $p=0,0001$).

Таблиця 3.1 – Сироваткові рівні загального, вільного тестостерону і пролактину в обстежених осіб, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
ЗТ, нг/мл	1,69 [1,20; 1,89]*#	3,37 [2,51; 3,99]*	4,35 [2,97; 4,90]
ВТ, пг/мл	6,26 [3,19; 7,38]*#	7,74 [7,10; 8,83]	8,59 [7,55; 13,86]
Пролактин, нг/мл	10,85 [8,83; 12,78]*#	8,59[5,59;11,11]	9,40 [4,22; 12,46]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою ($p<0,05$).			

Всі групи спостереження відрізнялись також за рівнем пролактину, який у чоловіків з андрогенним дефіцитом на 26,31 % ($p=0,013$) та 15,43 % ($p=0,024$) перевищував аналогічний показник у хворих другої та контрольної груп. Статистично значущої різниці щодо рівнів ВТ та пролактину між контрольною і другою групою не виявлено ($p=0,161$ та $p=0,236$ відповідно).

Як відомо, циркулюючі рівні андрогенів в сироватці крові у чоловіків зменшуються з віком. У численних дослідженнях продемонстроване зниження концентрації тестостерону у чоловіків старше 40 років приблизно на 2 % щороку [204]. При цьому вік ≥ 65 років, за даними дослідження R. Golan et al., асоціюється зі зниженням чутливості клітин Лейдига до гормональної стимуляції [205].

Отже, доцільним вбачалося проаналізувати сироваткові рівні ЗТ, ВТ та пролактину в обстежених хворих у залежності від віку. Для порівняння концентрацій досліджуваних гормонів обстежені пацієнти першої, другої та контрольної груп були розподілені за віковими періодами 45-59 років та старше за 60 років (згідно класифікації ВООЗ, особи середнього та похилого віку відповідно).

В нашому дослідженні прослідковувалась тенденція до зниження вмісту обох форм тестостерону з віком (табл. 3.2). Так, концентрація ЗТ у чоловіків з андрогенним дефіцитом середнього віку виявилась на 8,14 % ($p=0,072$) вищою, ніж у осіб похилого віку даної групи. Для пацієнтів другої групи, що належали до вікової категорії 45-59 років, також були характерними вищі показники ЗТ порівняно зі старшими хворими (на 5,07 %; $p=0,081$). Рівень ЗТ у практично здорових осіб середнього віку на 3,60 % ($p=0,160$) перевищував вміст ЗТ здорових обстежених, старших за 60 років.

Відмінності щодо концентрації ЗТ залежно від віку не набули статистичної значущості в жодній із груп. Рівень ЗТ чоловіків середнього та похилого віку, включених до першої групи, був вірогідно нижчим порівняно з

показником ЗТ обстежених відповідного віку, які належали до другої та контрольної груп: для осіб 45-59 років – на 48,66 % ($p=0,031$) та 61,35 % ($p=0,024$), серед старших за 60 років – 49,69 % ($p=0,037$) та 63,17 % ($p=0,044$) відповідно. Відмінності у концентрації ЗТ виявлені і між чоловіками з ГХ без дефіциту андрогенів та здоровими особами: у віковому проміжку 45-59 років різниця між групами склала 24,72 % ($p=0,043$), серед обстежених похилого віку – 25,87 % ($p=0,039$).

Таблиця 3.2 – Сироваткові рівні загального, вільного тестостерону та пролактину в обстежених осіб залежно від віку, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Вік, років	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
Загальний тестостерон, нг/мл			
45-59	1,72 [1,34; 2,11]#§	3,35 [2,81; 4,18]§	4,45 [4,01; 5,52]
Старше 60	1,58 [1,20; 1,79]#§	3,18 [2,51; 3,79] §	4,29 [2,85; 4,63]
Вільний тестостерон, пг/мл			
45-59	6,61 [4,56; 8,73] #§	8,31 [7,84; 9,67]	8,78 [7,74; 14,03]
Старше 60	5,96 [3,03; 7,44]*#§	7,22 [7,03; 8,63]*§	8,51 [7,51; 13,80]
Пролактин, нг/мл			
45-59	10,98 [8,71; 13,60]#§	8,01 [5,03; 10,66]	8,72 [4,18; 11,96]
Старше 60	11,68 [7,43; 13,86]#§	8,51 [5,85; 11,48]	8,04 [3,14; 11,02]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з особами віком 45-59 років тієї ж групи ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою аналогічного вікового діапазону ($p<0,05$).			
Примітка 3. § – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою аналогічного вікового діапазону ($p<0,05$).			

У чоловіків, що страждали на ГХ та мали андрогенний дефіцит, спостерігались вірогідні зміни стосовно рівня ВТ, який у хворих 45-59 років перевищував показник чоловіків похилого віку на 9,83 % ($p=0,033$). У групі

порівняння різниця у концентрації ВТ в різні вікові періоди склала 6,86 % і також була статистично значущою ($p=0,04$). Зниження вмісту ВТ з віком у практично здорових осіб (на 3,07 %) виявилось лише тенденцією ($p=0,771$). Рівень ВТ у чоловіків 45-59 років з андрогенним дефіцитом був вірогідно нижчим порівняно з результатом осіб групи порівняння (на 20,45 %; $p=0,035$) та контрольної групи (24,72 %; $p=0,029$) аналогічного віку. Старші за 60 років пацієнти першої групи також мали менший вміст ВТ, ніж хворі другої групи (на 17,45 %; $p=0,030$) та здорові особи (на 29,96 %; $p=0,019$) того самого вікового діапазону. Різниця між рівнем ВТ чоловіків другої та контрольної груп продемонструвала статистичну значущість тільки в обстежених похилого віку (15,16 %; $p=0,045$).

Вірогідних закономірностей змін концентрації пролактину з віком як у пацієнтів із ГХ, так в обстежених контрольної групи не виявлено. Рівень цього гормону був вірогідно вищим у чоловіків з андрогенним дефіцитом обох вікових категорій: у хворих 45-59 років – на 37,08 % ($p=0,018$) порівняно з другою групою та на 25,91 % ($p=0,022$) з контрольною, у пацієнтів похилого віку – на 37,25 % ($p=0,027$) і 45,27 % ($p=0,017$) відповідно. Різниця у концентрації пролактину обстежених другої та контрольної груп не досягла статистичної значущості.

Таким чином, рівні загального та вільного тестостерону у чоловіків з ГХ II ст. за наявності андрогенного дефіциту були вірогідно нижчими порівняно з особами без гіпогонадізму, при цьому концентрація пролактину статистично значуще перевищувала відповідні показники обстежених другої та контрольної груп. Спостерігалось вірогідне зниження концентрації ВТ з віком, у той час як вікові зміни рівня ЗТ мали лише характер тенденції, а вміст пролактину від віку не залежав.

3.2 Результати анкетування хворих на гіпертонічну хворобу для скринінгу андрогенного дефіциту

Характерним для андрогенного дефіциту є кластер симптомів, що з'являються у чоловіків з віком на тлі зниження рівня тестостерону в сироватці крові. Пошук оптимального інструменту скринінгу з високим рівнем чутливості та специфічності для прогнозування недостатності андрогенів серед великої кількості наявних шкал залишається актуальним та своєчасним.

Для визначення симптомів андрогенного дефіциту в обстежених пацієнтів ми використовували опитувальники AMS, MMAS, ADAM та qADAM. Дані анкетування наведені в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Результати анкетування, проведеного для ідентифікації симптомів андрогенного дефіциту в обстежених групах, абс./%

Опитувальники	Результат	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
AMS	позитивний	53 (89,83 %)	24 (45,44 %)	4 (14,81 %)
	негативний	6 (10,17 %)	30 (55,56 %)	23 (85,19 %)
MMAS	позитивний	53 (89,83 %)	26 (48,15 %)	5 (18,52 %)
	негативний	6 (10,17 %)	28 (51,85 %)	22 (81,48 %)
ADAM	позитивний	45 (76,27 %)	33 (61,11 %)	8 (29,63 %)
	негативний	14 (23,73 %)	21 (38,89 %)	19 (70,37 %)
qADAM	позитивний	47 (79,66 %)	34 (62,96 %)	7 (25,93 %)
	негативний	12 (20,34 %)	20 (37,04 %)	20 (74,07 %)

Результати опитування стосовно наявності недостатності тестостерону за кожною анкетною розглядалися як позитивні або негативні. Оцінка за опитувальником AMS вважалася негативною за умови суми балів менше 27, та

позитивною, якщо пацієнт набрав 27 балів і більше. Результати анкетування за ADAM оцінювались як позитивні при стверджувальній відповіді на перше, третє чи сьоме запитання або на три будь-яких інших запитань анкети. Тест MMAS розглядався як негативний за суми балів 0-39 та позитивний, якщо сума була вище 40. Результат qADAM зараховувався як позитивний при загальній оцінці менше 30.

Аналіз стверджень опитувальника AMS показав, що серед пацієнтів першої групи 34 особи (57,63 %) мали симптоми андропаузи середнього ступеню вираженості (37-49 балів) та 19 чоловіків (32,20 %) – виражені прояви андрогенного дефіциту (>49 балів). Серед включених до другої групи 24 чол. (45,44 %) мали симптоми тестостеронової недостатності легкого та середнього ступеню тяжкості. В групі контролю прояви гіпогонадізму спостерігалися у 4 чол. (14,81 %).

Анкетування з використанням опитувальника MMAS також передбачало кількісну оцінку вираженості симптомів андропаузи. Максимальну кількість балів або загальну оцінку >85 балів, що передбачає призначення замісної гормональної терапії, жоден з опитаних не набрав. Серед пацієнтів першої групи 53 чол. (89,83 %) мали симптоми андрогенного дефіциту слабкої або середньої вираженості (40-84 бали), в інших 6 чол. (10,17 %) симптомів гіпогонадізму не виявлено. У 28 обстежених групи порівняння (51,85 %) та 22 чоловіків групи контролю (81,48 %) не було проявів недостатності тестостерону.

Результати опитувальника ADAM виявилися позитивними у 45 чоловіків основної групи (76,27 %), 13 обстежених групи порівняння (24,07 %) та 8 практично здорових осіб (29,63 %). Оскільки опитувальники qADAM та ADAM містять ідентичні запитання, а відмінність їх полягає тільки у кількісній оцінці симптомів у qADAM, то розподіл результатів анкетування при аналізі відповідей за обома шкалами був зіставним. Прояви андрогенного

дефіциту згідно з анкетною qADAM мали 47 чол. (79,66 %) першої групи, 34 чол. (62,96 %) – другої та 7 чол. (25,93 %) з групи контролю.

Після оцінки симптомів гіпогонадізму шляхом анкетування та визначення сироваткової концентрації загального та вільного тестостерону для оцінки валідності опитувальників для скринінгу андрогенного дефіциту будували таблицю спряженості 2x2 (табл. 3.4) з подальшим розрахунком V-коефіцієнта Крамера (ϕ_c).

Таблиця 3.4 – Таблиця спряженості (2x2), що використовувалась для оцінки прогностичної цінності опитувальників для скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків із ГХ, абсолютна кількість

Опитувальник	Істинно позитивний	Хибно позитивний	Істинно негативний	Хибно негативний
AMS	50	7	44	9
MMAS	49	9	43	12
ADAM	40	30	27	16
qADAM	44	23	33	13

Змінним присвоювали номінальні значення, тобто класифікували результат анкетування як позитивний або негативний. Складові таблиці визначались таким чином: істинно позитивний результат – за наявності лабораторного підтвердження позитивного результату анкетування щодо андрогенного дефіциту; істинно негативний – за відсутності симптомів недостатності тестостерону та нормальних рівнях ЗТ і ВТ; хибно позитивний – при позитивному результаті анкетування та нормальних концентраціях ЗТ і ВТ; хибно негативний – при відсутності суб’єктивних проявів андрогенного дефіциту і знижених рівнях ЗТ і ВТ.

Аналіз відповідності результатів анкетування рівню тестостерону наведений графічно на рис. 3.1.

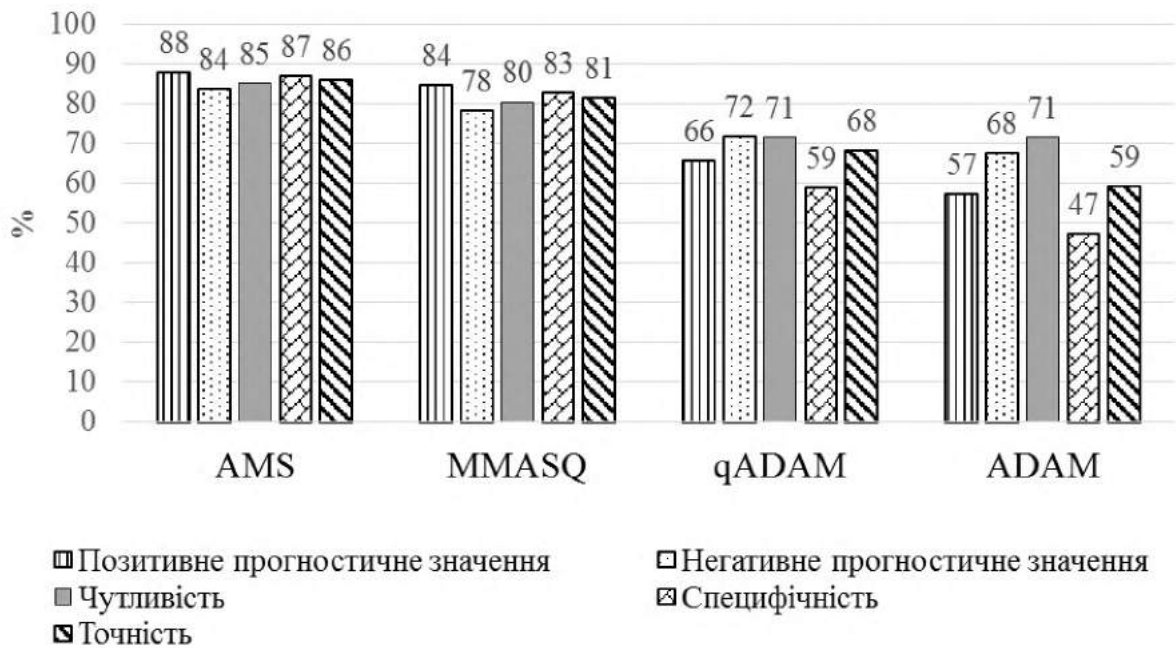


Рисунок 3.1 – Прогностичне значення, чутливість, специфічність та точність опитувальників для скринінгу андрогенного дефіциту

Позитивне прогностичне значення шкали AMS стосовно лабораторного підтвердження гіпогонадізму склало 87,93 %, анкети MMAS – 84,48 %. опитувальників qADAM та ADAM – 65,67 % та 57,14 % відповідно. Негативне прогностичне значення шкал склало 83,63 %, 78,18 %, 71,74 % та 67,50 % відповідно. Чутливість використовуваних інструментів щодо виявлення симптомів гіпогонадізму розподілилась подібно до показників прогностичного значення: найвища чутливість виявилась у опитувальника AMS – 85,00 %, у шкали MMAS – 80,32 %, найнижча – у ADAM – 71,42 % та qADAM – 71,43 %. Специфічність шкал AMS та MMAS виявилась доволі високою – 86,79 % і 82,69 % відповідно, в той час як цей показник для qADAM й ADAM склав 58,93 %, та 47,36 %. Для усіх застосовуваних опитувальників

визначали також рівень точності стосовно ідентифікації проявів андрогенного дефіциту. Найвищою точністю характеризувався результат анкетування за шкалою AMS (85,84 %). Решта опитувальників у порядку зниження точності розподілились таким чином: MMAS (81,41 %), qADAM (68,14 %), ADAM (59,29 %).

Крім того, для визначення взаємозамінності опитувальників оцінювались асоціативні зв'язки безпосередньо між анкетами за V-коефіцієнтом Крамера (ϕ_c , міра асоціації між двома номінальними змінними) (табл. 3.5), не продемонстрував статистичної вірогідності, що свідчить про відсутність взаємозв'язку між даними анкетування за усіма досліджуваними шкалами.

Таблиця 3.5 – Розрахований V-коефіцієнт Крамера (ϕ_c) між досліджуваними опитувальниками

	AMS	MMAS	ADAM	qADAM
AMS	-	0,03	0,16	0,13
MMAS	0,03	-	0,16	0,11
ADAM	0,16	0,16	-	0,05
qADAM	0,13	0,11	0,05	-

Отримані результати свідчать про те, що опитувальник AMS характеризується найбільшими чутливістю, специфічністю і точністю та може використовуватися у подальшому як найбільш валідний інструмент скринінгу симптомів андрогенного дефіциту.

Для визначення проявів гіпогонадізму були проаналізовані окремі компоненти опитувальника AMS (табл. 3.6). Як видно з наведених даних, загальна оцінка за шкалою AMS у першій групі спостереження (41 [38; 46]) вірогідно відрізнялась від показника у другій (33 [28; 37]; $p=0,031$) та контрольній групі (28 [22; 30]; $p=0,022$).

Характерною для осіб основної групи була найбільша вираженість проявів, що входили до сексуальної (13 [8; 17]; $p=0,010$ порівняно з другою групою та $p=0,001$ – з контрольною) та психологічної підшкал (13 [9; 17]; $p=0,024$ порівняно з другою групою і $p=0,011$ – з контрольною). Оцінки за цими доменами виявились вірогідно більшими у хворих першої групи, при тому, що різниця стосовно соматовегетативних проявів між групами статистично не відрізнялась.

Таблиця 3.6 – Результати анкетування, проведеного для ідентифікації симптомів андрогенного дефіциту в обстежених групах за шкалою AMS, Me [Q25; Q75]

Показники	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
Загальна оцінка за AMS, бали	41 [38; 46]*#	33 [28; 37]*	28 [22; 30]
Соматовегетативна підшкала, бали	7 [4; 9]	6 [4; 8]	5 [4; 8]
Психологічна підшкала, бали	13 [9; 17]*#	10 [8; 13]*	9 [7; 12]
Сексуальна підшкала, бали	13 [8; 17]*#	11 [8; 14]*	9 [6; 13]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою ($p<0,05$).			

Результати проведеного кореляційного аналізу між рівнями досліджуваних гормонів та проявами дефіциту андрогенів за окремими доменами (соматовегетативна, сексуальна, психологічна) та за загальним балом AMS наведені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Кореляційні зв'язки між оцінками за опитувальником AMS та сироватковими концентраціями ЗТ, ВТ і пролактину, коефіцієнт кореляції r

Показники, одиниці вимірювання	ЗТ	ВТ	Пролактин
Загальна оцінка за AMS, бали	-0,49*	-0,51*	0,32
Соматовегетативна підшкала, бали	-0,38*	-0,32*	0,40
Психологічна підшкала, бали	-0,54*	-0,58*	0,54*
Сексуальна підшкала, бали	-0,60*	-0,69*	0,41
Примітка. * – статистично значуща кореляція ($p < 0,05$).			

Аналіз кореляційних зв'язків рівня ЗТ та наявності симптомів андропаузи продемонстрував негативну кореляцію загального балу AMS та проявів, що належать до сексуального домену, з концентрацією ЗТ ($r = -0,49$; $p = 0,011$ та $r = -0,60$; $p = 0,003$ відповідно).

Концентрація ЗТ у чоловіків з патологічною оцінкою соматовегетативних проявів та високою кількістю балів за психологічним доменом була нижчою, ніж у чоловіків без відповідних симптомів, що підтверджується вірогідними кореляціями ($r = -0,38$; $p = 0,011$ і $r = -0,54$; $p = 0,002$), така ж динаміка прослідковувалась і для ВТ ($r = -0,32$; $p = 0,041$ та $r = -0,58$; $p = 0,006$ відповідно).

Загальна оцінка AMS виявилась обернено пов'язаною з вмістом ВТ ($r = -0,51$; $p = 0,005$), який у чоловіків з патологічними оцінками за сексуальним доменом виявився значно нижчим, ніж у чоловіків без сексуальних порушень, і

продемонстрував наявність статистично значущого негативно спрямованого зв'язку ($r=-0,69$; $p=0,007$).

Дослідження кореляції між сироватковою концентрацією пролактину та показниками AMS за різними підшкалами дозволило виявити статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем пролактину та патологічною оцінкою за психологічною шкалою ($r=+0,54$; $p=0,039$).

Кореляції між загальним балом за іншими доменами та концентрацією пролактину не продемонстрували статистичної значущості.

3.3 Зв'язок рівня тестостерону з антропометричними параметрами, пов'язаними з серцево-судинним ризиком

У якості додаткових параметрів, що опосередковано свідчать про наявність вісцерального ожиріння та сприяють розвитку андрогенного дефіциту, оцінювались показники обводу талії, стегон, середньої третини плеча та співвідношення обводу талії до обводу стегон та обводу плеча до зросту.

Звертає на себе увагу вірогідно вищий індекс ОТ/ОС у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту (на 26,04 %; $p=0,033$ порівняно з другою групою та на 28,72 %; $p=0,029$ – з контрольною).

Чоловіки першої групи характеризувались також більшими значеннями співвідношення ОТ/зріст, що на 7,38 % ($p=0,042$) і 11,68 % ($p=0,038$) перевищували аналогічні показники обстежених другої та контрольної груп.

Чоловіки з ГХ без андрогенного дефіциту і практично здорові особи за індексами ОТ/ОС та ОТ/зріст вірогідно не відрізнялись.

Групи спостереження та контрольна група були зіставними за ІМТ, ОТ, ОС, ОП, статистично значущих відмінностей між групами за цими показниками не виявлено.

Основні показники антропометричних вимірів обстежених осіб наведені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Антропометричні параметри обстежених пацієнтів, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
ІМТ, кг/м ²	28,19 [26,98; 28,82]	27,86 [24,16; 28,84]	26,37 [23,89; 27,95]
ОТ, см	97 [94,5; 100]	96 [94; 99]	95 [93; 99]
ОС, см	97 [92,5; 98]	98 [93; 99]	96 [93,5; 97]
ОП, см	35 [34; 36]	33 [31; 35]	31 [29; 34]
Співвідношення ОТ/ОС	1,21 [0,98; 1,35]*#	0,96 [0,95; 1,01]	0,94 [0,90; 1,00]
Співвідношення ОТ до зросту	55,00 [53,05; 56,25]*#	51,05 [48,05; 52,75]	49,25 [46,74; 51,40]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою (p<0,05).			

Для визначення зв'язку між антропометричними параметрами і рівнями досліджуваних гормонів у сироватці крові проведений кореляційний аналіз (табл. 3.9).

За результатами наведеного кореляційного аналізу визначена наявність статистично значущих зв'язків рівня ЗТ з обводом плеча ($r=-0,62$; $p=0,03$), зі співвідношенням ОТ/зріст ($r=-0,44$; $p=0,02$). Зв'язки ВТ з ОП та індексом ОТ до зросту мали більшу силу, ніж ЗТ ($r=-0,86$; $p=0,04$ і $r=-0,61$; $p=0,03$, відповідно). Кореляції ЗТ і ВТ з ІМТ, ОТ, ОС не досягли статистичної

значущості, а з індексом ОТ/ОС були вірогідними для ВТ. Вірогідного зв'язку пролактину з антропометричними параметрами не виявлено.

Таблиця 3.9 – Взаємозв'язки антропометричних параметрів та досліджуваних гормонів, коефіцієнт кореляції r

Антропометричні показники	Загальний тестостерон	Вільний тестостерон	Пролактин
ІМТ	0,30	0,01	0,09
ОТ	-0,24	-0,32	-0,25
ОС	0,02	0,01	-0,09
ОП	-0,62*	-0,86*	-0,16
Співвідношення ОТ/ОС	-0,34	-0,35*	-0,17
Співвідношення ОТ/зріст	-0,44*	-0,61*	-0,37
Примітка. * – статистично значуща кореляція ($p < 0,05$).			

Антропометричні параметри і вік були використані для подальшого факторного аналізу, що проводився з використанням методу головних компонент з варімакним обертанням факторної матриці з метою ідентифікації факторів впливу.

До аналізу за методом головних компонент включали 7 факторів, що могли б опосередковано вплинути на розвиток андрогенного дефіциту в обстежених пацієнтів. Графічний аналіз проекції змінних на факторну площину (рис. 3.2) дозволяє зробити припущення про найбільший вплив віку, ОТ, індексу ОТ/ОС на першу головну компоненту, а ІМТ і ОС – на другу головну компоненту, що підтверджується даними таблиці факторних координат змінних, які ґрунтуються на кореляціях.

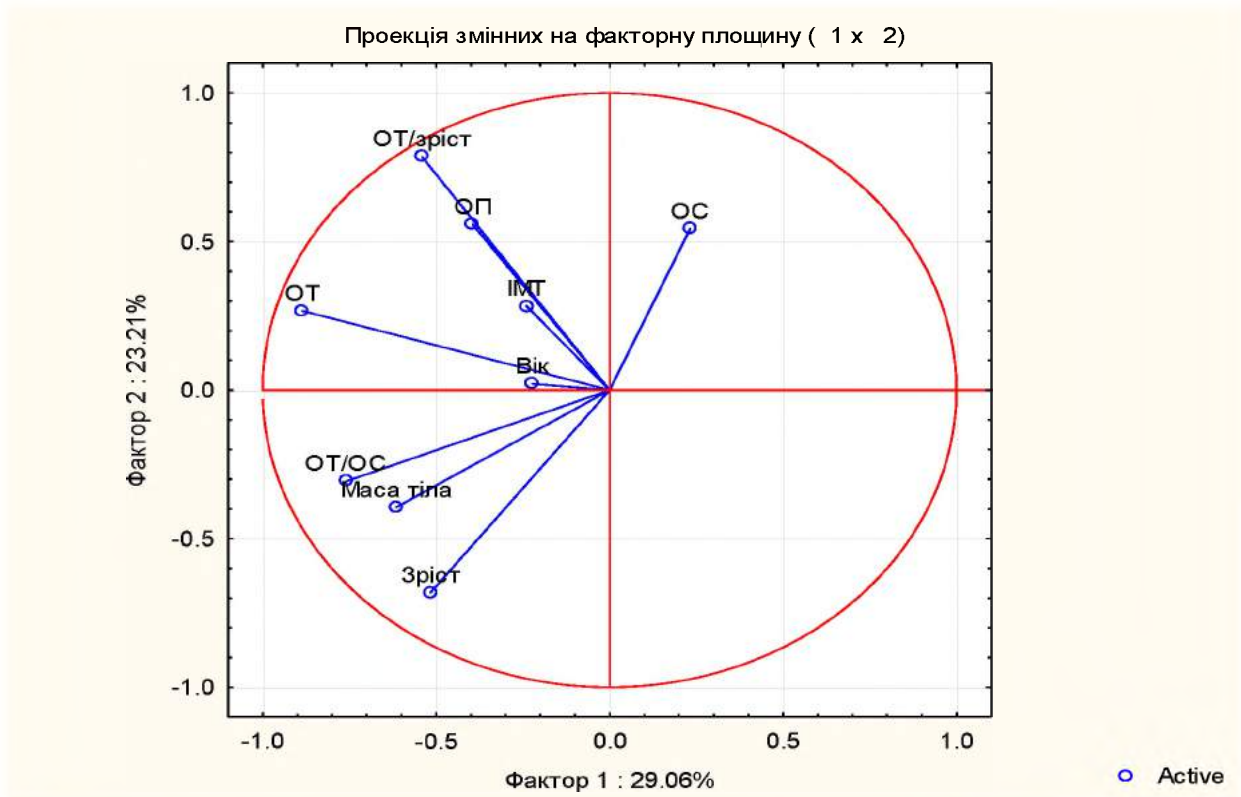


Рисунок 3.2 – Графічне зображення проекції змінних на факторну площину

Отже, перша головна компонента, відповідальна за максимальну частку дисперсії (29,06 %) (рис. 3.3), продемонструвала сильну кореляцію з віком ($r=0,63$) і відношенням ОТ до ОС ($r=0,68$). Найщільнішими кореляціями, характерними для фактору 2, були зв'язки з ІМТ ($r=0,73$), ОТ ($r=0,71$), ОС ($r=0,66$) та індексом ОТ/зріст ($r=0,63$). Третій фактор мав високе факторне навантаження із співвідношенням ОТ до ОС ($r=-0,57$). На частку чотирьох основних факторів із власними значеннями (eigenvalue) більше 1 припадало 83,73 % від усієї дисперсії вибірки з найвищою часткою у першій головній компоненті (29,06 %) та найменшою – у четвертій (12,81 %).

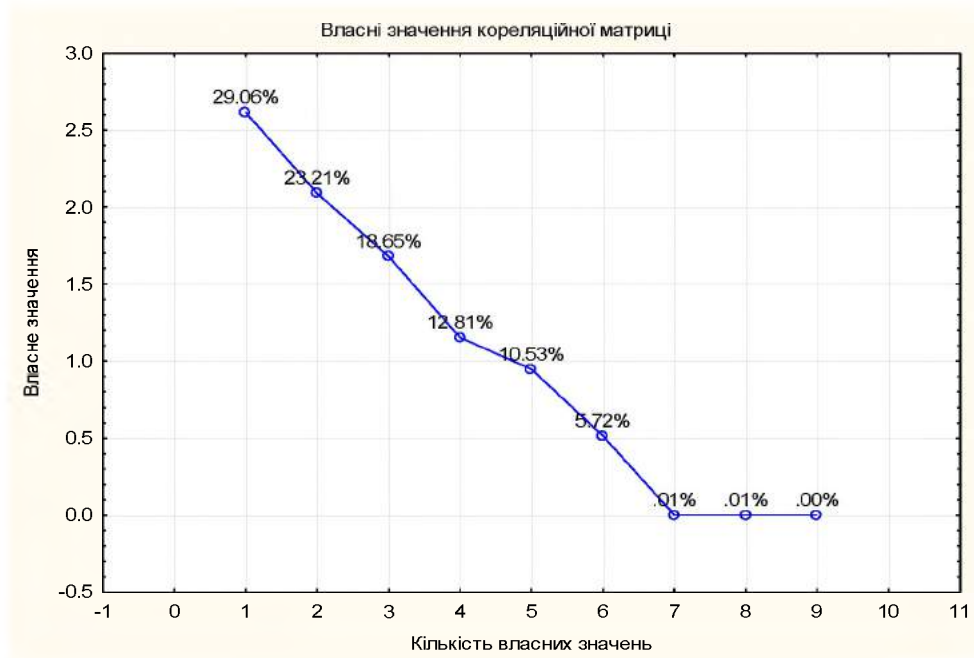


Рисунок 3.3 – Графік власних значень кореляційної матриці

Таким чином, використання методу головних компонент дозволило визначити, що основний внесок у факторній структурі розвитку андрогенного дефіциту має вік, а підвищення показників ОТ, ОС та їх співвідношення сприяють подальшому зниженню рівня андрогенів. Найбільший факторний вплив серед усіх проаналізованих антропометричних параметрів характерний для індексу ОТ/ОС.

3.4 Характеристика ліпідного профілю пацієнтів із гіпертонічною хворобою

Докази, що стосуються впливу тестостерону на ліпідний профіль, суперечливі. Незважаючи на неузгодженість висновків, більшість дослідників вказують на те, що низька концентрація ендogenous тестостерону у чоловіків незалежно пов'язана з дисліпідемією та атерогенним ліпідним профілем [206].

При аналізі параметрів ліпідограми встановлено, що формування несприятливого ліпідного профілю спостерігалось у пацієнтів з наявністю андрогенного дефіциту (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Показники ліпідограми обстежених груп, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
ЗХ, ммоль/л	5,25 [4,40; 5,89]*#	4,63 [4,16; 5,84]	4,35 [3,89; 4,95]
ЛПНЦ, ммоль/л	3,83 [3,03; 4,24]*#	3,39 [2,86; 4,08] #	2,92 [2,47; 3,80]
ЛПВЦ, ммоль/л	1,19 [0,94; 1,46]*#	1,41 [1,04; 1,78]	1,33 [1,02; 1,61]
ТГ, ммоль/л	2,42 [1,88; 3,04]	2,46 [2,05; 3,09]	2,49 [1,66; 2,71]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою (p<0,05). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Статистично значущою виявилась різниця у концентрації ЗХ як між першою та другою групою – 11,81 % (p=0,012), так і між першою та контрольною групою – 17,14 % (p=0,001). Рівень ЛПНЦ у чоловіків з андрогенним дефіцитом на 11,49 % (p=0,044) перевищував показник у другій групі та на 23,76 % (p=0,004) – у контрольній. Вміст ЛПВЦ у хворих основної групи був на 18,49 % (p=0,024) більшим за аналогічний показник хворих групи порівняння та на 11,76 % (p=0,043) – практично здорових осіб.

Друга група статистично значуще відрізнялась від контрольної лише за показником ЛПНЦ на 16,10 % (p=0,033). Відмінності стосовно концентрації

тригліцеридів між групами та у порівнянні з контрольною вибіркою виявились не значущими.

Ремнантний холестерин пов'язаний з підвищеним ризиком ІХС та розвитком хронічного запалення [207]. Рівень ремнантного холестерину вірогідно відрізнявся серед обстежених осіб: медіана його концентрації у першій групі склала 0,01 [0; 0,05] ммоль/л, у другій – 0,01 [0,01; 0,04] ммоль/л, у контрольній – 0 [0; 0,01], рівень значущості різниці між першою та другою групами склав $p=0,011$, між першою та контрольною – $p=0,001$, між другою та контрольною групами – $p=0,002$ (рис. 3.4).

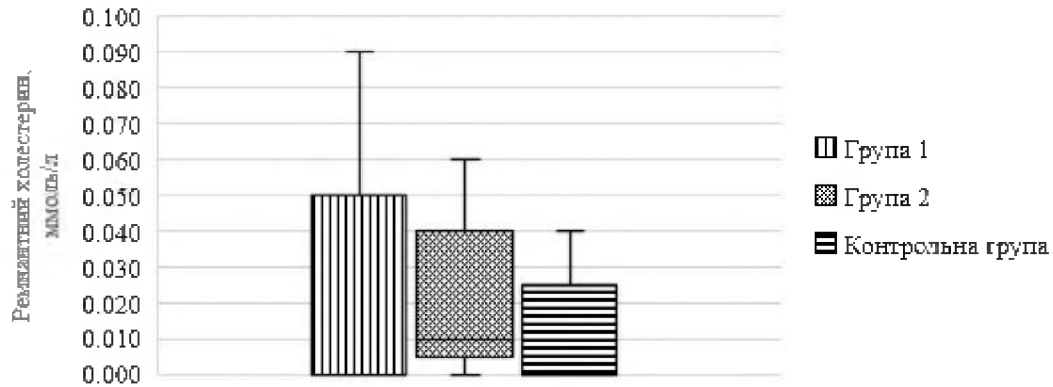


Рисунок 3.4 – Розрахунковий рівень ремнантного холестерину в обстежених групах

Для оцінки зв'язку порушень ліпідного профілю та ЗТ чоловіки з андрогенним дефіцитом розподілялись на чотири квартали відповідно до рівня ЗТ (табл. 3.11): перший кuartиль (Q1) – до 1,15 нг/мл ($n=14$), другий (Q2) – 1,16-1,58 нг/мл ($n=15$), третій (Q3) – 1,59-1,85 нг/мл ($n=17$), четвертий (Q4) – більше 1,86 нг/мл ($n=13$).

Таблиця 3.11 – Параметри ліпідограми у чоловіків з андрогенним дефіцитом залежно від рівня загального тестостерону, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Q1 (n=14)	Q2 (n=15)	Q3 (n=17)	Q4 (n=13)
ЗХ, ммоль/л	5,35 [4,64; 5,71]	5,35 [4,54; 6,21]	5,25 [4,58; 5,62]	4,49 [4,31; 5,51]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 [0,94; 1,41]	1,74 [1,35; 1,84]*	1,45 [1,22; 1,72]	1,58 [1,36; 1,81]*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,99 [3,21; 4,16]	3,83 [3,02; 4,47]*	3,75 [3,34; 4,02]*	2,86 [2,57; 3,90]*
Тригліцериди, ммоль/л	2,42 [1,91; 3,43]	2,71 [1,93; 3,04]	2,38 [1,98; 2,84]	2,24 [1,95; 3,09]
РХ, ммоль/л	0,01 [0; 0,07]	0,01 [0; 0,05]*	0,01 [0; 0,02]*	0,01 [0; 0,01]
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з Q1 (p<0,05).				

Вірогідною виявилась різниця у показниках ЛПВЩ між Q1 і Q2 (p=0,041), між Q1 і Q4 (p=0,030), а різниця між Q1 і Q3 не досягла статистичної достовірності (p=0,152). Концентрація ЛПНЩ також значуще змінювалась залежно від рівня ЗТ, у пацієнтів Q1 вона була більшою на 4,01 % порівняно з Q2 (p=0,039), на 6,02 % – з Q3 (p=0,041) та на 28,32 % – Q4 (p=0,013). Рівень ремнантного холестерину також був найвищим у Q1 та найнижчим – у Q4, вірогідні відмінності спостерігались між Q1 і Q2 (p=0,033), Q1 і Q3 (p=0,020), Q1 і Q4 (p=0,034), Q2 і Q3 (p=0,038). Різниця між квантилями виявилась статистично не значущою стосовно рівня загального холестерину та ТГ.

Отже, у міру зниження рівня ЗТ у популяції чоловіків із андрогенним дефіцитом спостерігалось формування агресивного типу дисліпідемії: для осіб

із нижчими показниками ЗТ були характерні вірогідно вищі концентрації ЛПНЩ та ремнантного холестерину на тлі вірогідного зниження ЛПВЩ.

Для оцінки взаємозв'язку параметрів ліпідного профілю з рівнем вільного і загального тестостерону проведений кореляційний аналіз, результати якого наведені у табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Взаємозв'язки параметрів ліпідограми та гормонального профілю обстежених чоловіків (коефіцієнти кореляції r)

Показ- ники	ЗТ	ВТ	Прола- ктин	ЗХ	ЛПНЩ	ЛПВЩ	ТГ	РХ
ЗТ	-	0,52*	-0,20	-0,27*	-0,20	-0,23*	-0,10	-0,21*
ВТ	0,52*	-	-0,03	-0,07	-0,00	-0,07	-0,06	-0,20
Пролак- тин	-0,20	-0,03	-	0,16	0,22	0,11	-0,04	-0,03
ЗХ	-0,27*	-0,07	0,16	-	0,44*	0,96*	0,50*	-0,00
ЛПНЩ	-0,20	-0,00	0,22	0,44*	-	0,17	-0,10	-0,17
ЛПВЩ	-0,23*	-0,07	0,11	0,96*	0,17	-	0,58*	0,05
ТГ	-0,10	-0,06	-0,04	0,50*	-0,10	0,58*	-	0,03
РХ	-0,21*	-0,20	-0,03	-0,00	-0,17	0,05	0,03	-
Примітка. * – статистично значуща кореляція (p<0,05).								

Статистичну значимість продемонстрували кореляції загального тестостерону з загальним холестерином (r=- 0,27; p=0,013), ЛПВЩ (r=-0,23; p=0,033) та ремнантним холестерином (r=-0,21; p=0,001), в той час як значущих зв'язків між рівнем вільного тестостерону, пролактину та показниками ліпідограми не виявлено.

3.5 Оцінка серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу зі зниженим рівнем тестостерону

Модель SCORE ґрунтується на статистичних даних щодо смертності кожної з країн Європи та рекомендована для використання Європейським товариством кардіології [23, 161, 197]. Враховуючи особливості ліпідного профілю у чоловіків з ГХ за наявності андрогенного дефіциту, ми вважали за доцільне включити у розрахунок кардіоваскулярного ризику рівень ЛПНЩ. Оскільки алгоритмом SCORE передбачене тільки введення показників ЗХ і ЛПВЩ, виникає необхідність у пошуку оптимального інструменту для оцінки ймовірності серцево-судинних подій у цій категорії пацієнтів, тому, окрім системи SCORE, для оцінки ймовірності кардіоваскулярних подій усім пацієнтам, включеним до дослідження додатково розраховували показники серцево-судинного ризику за алгоритмом PROCAM та Фремінгемською шкалою.

Для оцінки сумарного серцево-судинного ризику використовували дані анамнезу стосовно обтяженої спадковості, вік обстежуваних, статус куріння, параметри ліпідограми, показники офісного артеріального тиску.

За результатами розрахунку кардіоваскулярного ризику у обстежених осіб за Фремінгемською шкалою (табл. 3.13) встановлено, що 33 чол. (55,93 %) з гіпогонадизмом та 23 пацієнти (42,59 %) з нормальним рівнем тестостерону мали високу ймовірність виникнення фатальних серцево-судинних подій, в той час як 26 чол. (44,07 %) і 31 чол. (57,41 %) були віднесені до групи помірному ризику.

За шкалою PROCAM до групи високого ризику належали 39 хворих першої групи (66,10 %) та 21 пацієнт другої групи (38,89%) спостереження, помірному ризику – 20 чол. (33,90 %) і 33 чол. (61,11 %) відповідно.

За шкалою SCORE високий кардіоваскулярний ризик мали 30 чол. (50,84 %) з низьким та 19 чол. (35,19 %) – з нормальним рівнем ЗТ, помірний ризик – 29 чол. (49,16 %) і 35 чол. (64,81 %) відповідно. До групи низького та дуже високого кардіоваскулярного ризику жоден із пацієнтів із ГХ віднесений не був.

Таблиця 3.13 – Розподіл хворих на ГХ за ступенем кардіоваскулярного ризику, абс./%

Шкала	Ступінь ризику	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)
ФШ	Помірний ризик	26 (44,07 %)	31 (57,41 %)
	Високий ризик	33 (55,93 %)	23 (42,59 %)
PROCAM	Помірний ризик	20 (33,90 %)	33 (61,11 %)
	Високий ризик	39 (66,10 %)	21 (38,89 %)
SCORE	Помірний ризик	29 (49,16 %)	35 (64,81 %)
	Високий ризик	30 (50,84 %)	19 (35,19 %)

Значущих відмінностей між розрахунковим ризиком за ФШ та SCORE між основною групою та групою порівняння виявлено не було, в той час як різниця між чоловіками зі зниженим рівнем тестостерону та без дефіциту андрогенів була статистично вірогідною лише за шкалою PROCAM (медіана ризику 42,13 [23,45; 47,14] % та 8,05 [6,47; 26,91] %; $p=0,021$ у першій та другій групі відповідно) (рис. 3.5).

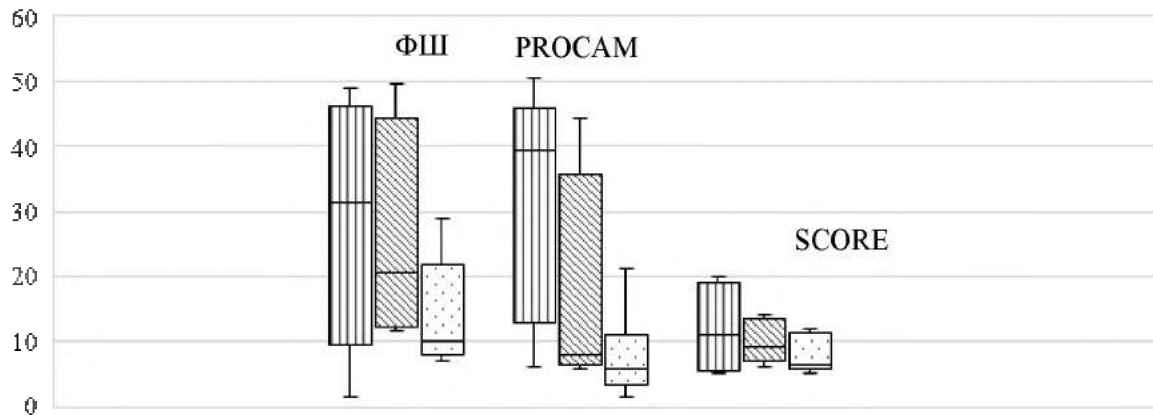


Рисунок 3.5 – Оцінка серцево-судинного ризику в досліджуваних групах

Дослідження кореляційних зв'язків між загальним тестостероном та ризиком серцево-судинних подій продемонструвало наявність негативного зворотного зв'язку між вказаними параметрами, що виявився статистично значущим лише для кореляції між рівнем ЗТ та ризиком за шкалою PROCAM ($r=-0,43$; $p=0,024$), тоді як інші інструменти для оцінки ризику не мали значущого зв'язку з концентрацією ЗТ ($r=-0,36$; $p=0,056$ зі ступенем ризику за SCORE, $r=-0,28$; $p=0,061$ – за Фремінгемською шкалою). Отримані результати можна пояснити відмінностями у використовуваних для розрахунків змінних: шкала PROCAM, окрім віку, статі, куріння, наявності цукрового діабету та показників АТ враховує також сімейний анамнез та параметри ліпідограми (ЛПНЩ, ЛПВЩ і тригліцериди). Варто також звернути увагу, що алгоритм PROCAM був валідований для оцінки ризику ССЗ саме у чоловіків віком від 35 до 65 років.

Отже, використання шкали PROCAM для стратифікації ризику у чоловіків із ГХ за наявності андрогенного дефіциту є обґрунтованим та може бути рекомендованим для використання у повсякденній клінічній практиці.

Таким чином, чоловіки з ГХ II ст. на тлі андрогенного дефіциту мали вірогідно нижчі концентрації загального і вільного тестостерону та підвищений вміст пролактину у сироватці крові в порівнянні з хворими на ГХ

без недостатності андрогенів, при цьому тільки рівень вільного тестостерону зазнавав статистично значущих вікових змін і залежав від величини обводу талії, стегон та їх співвідношення. Характерною для пацієнтів із ГХ на тлі гіпогонадізму була вираженість сексуальних і психологічних симптомів, наявність яких може бути встановлена за допомогою валідного опитувальника AMS. Зважаючи на те, що поєднаний перебіг ГХ і андрогенного дефіциту сприяв формуванню несприятливого ліпідного профілю, а саме підвищенню рівня ЛПНЩ і ремнантного холестерину і зниженню концентрації ЛПВЩ, виправданим є використання шкали PROCAM для стратифікації серцево-судинного ризику у таких хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [208-212].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО

МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА СТАН

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЯ І СУДИН У

ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ЗА НАЯВНОСТІ

АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ

4.1 Показники добового моніторингу артеріального тиску в обстежених групах

Результати офісного вимірювання АТ наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Результати офісного вимірювання АТ в обстежених групах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
САТ, мм рт.ст.	160 [151; 169]*	157 [152; 167]*	122 [118; 128]
ДАТ, мм рт.ст.	95 [92; 100]*	96 [90; 98]*	80 [76; 82]
ПАТ, мм рт.ст.	66 [60; 67]*	64 [60; 69]*	41 [36; 44]
серАТ, мм рт.ст.	118 [110; 124]*	116 [111; 121]*	95 [93; 108]
Примітка. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).			

Як видно з представлених даних, перша та друга групи не мали статистично значущих відмінностей щодо офісних показників АТ: САТ між основною групою і групою порівняння відрізнявся на 1,88 % (p=0,739), ДАТ – на 1,04 % (p=0,691), ПАТ – на 3,03 % (p=0,504), серАТ – на 1,69 % (p=0,497). Різниця САТ між першою і контрольною групою склала 23,75 % (p=0,032), між другою і контрольною – 22,29 % (p=0,044), ДАТ – між першою і контрольною

групою – 15,79 % ($p=0,036$), між другою і контрольною – 16,67 % ($p=0,039$). Показники серАТ і ПАТ також вірогідно різнились між пацієнтами з ГХ та здоровими особами: ПАТ між першою і контрольною групою – на 37,88 % ($p=0,038$), між другою і контрольною – 35,94 % ($p=0,044$), серАТ між першою і контрольною групою – 19,49 % ($p=0,031$), між другою і контрольною – 18,10 % ($p=0,033$).

Добове моніторування артеріального тиску доповнює результати офісних вимірювань АТ шляхом кількісної оцінки амбулаторного АТ, що характеризується сильнішим зв'язком з виникненням серцево-судинних подій порівняно з офісним АТ [186]. У табл. 4.2 наведені параметри ДМАТ осіб, включених до дослідження. Чоловіки зі зниженим рівнем андрогенів мали вірогідно вищі показники серСАТа (на 9,43 %; $p=0,010$) і середнього ПАТ за добу (на 17,02 %; $p=0,048$) у порівнянні з пацієнтами з ГХ без супутнього андрогенного дефіциту. Різниця між першою і другою групами стосовно серСАТп склала 10,94 % ($p=0,081$). За показниками ДАТ як в активний, так і в пасивний період основна група і група порівняння суттєво не відрізнялись, різниця між ними склала 5,12 %; $p=0,520$ і 1,80 %; $p=0,238$ для серДАТа і серДАТп відповідно.

При порівнянні показників ДМАТ пацієнтів із ГХ з практично здоровими особами встановлені статистично значущі відмінності у значеннях серСАТа (18,98 %; $p=0,002$ між першою і контрольною та 8,73 %; $p=0,048$ між другою і контрольною групами), серДАТа (17,49 %; $p=0,042$ між першою і контрольною та 11,47 %; $p=0,016$ між другою і контрольною групами), серСАТп (22,69 %; $p=0,001$ між першою і контрольною та 9,26 %; $p=0,018$ між другою і контрольною групами), серДАТп (10,56 %; $p=0,002$ між першою і контрольною та 7,04 %; $p=0,017$ між другою і контрольною групами).

Показники варіабельності АТ продемонстрували суттєву різницю між усіма трьома групами стосовно тільки варіабельності САТ у денний час, що

виявилась більшою на 24,32 % ($p=0,004$) у чоловіків з ГХ на тлі андрогенного дефіциту у порівнянні з другою групою і на 29,73 % ($p=0,003$) з групою контролю. Різниця у варСАТа між другою і контрольною групою склала 7,14 % ($p=0,342$). Показник варДАТа хворих основної групи на 15,38 % ($p=0,010$) перевищував аналогічний показник осіб із ГХ без андрогенного дефіциту і на 30,77 % ($p=0,028$) – практично здорових осіб, розбіжність між другою та контрольною групою – 18,18 % ($p=0,115$). За показниками варСАТп відмінності розраховані як 4,00 %, ($p=0,728$), 20,00 % ($p=0,021$) та 16,67 % ($p=0,312$) відповідно, щодо варДАТп – 11,16 % ($p=0,072$), 13,30 % ($p=0,081$) і 2,41 % ($p=0,510$) відповідно.

Індекс часу гіпертензії був найбільшим у хворих основної групи, у яких ІЧ САТа був на 61,54 % ($p=0,032$) вищим у порівнянні з пацієнтами з ГХ без супутнього андрогенного дефіциту. Суттєвих відмінностей відносно інших індексів часу гіпертензії між першою і другою групою не виявлено: ІЧ САТа між групами відрізнявся на 38,10 % ($p=0,061$), ІЧ ДАТа – на 5,81 % ($p=0,072$), ІЧ САТп – на 59,35 % ($p=0,051$). Показник ІЧ САТа основної групи переважав показник контрольної на 92,06 % ($p=0,031$), ІЧ ДАТа – на 92,60 % ($p=0,034$), ІЧ САТп – на 85,37 % ($p=0,031$), ІЧ ДАТп – на 20,93 % ($p=0,072$). Обстежені другої групи також мали статистично значущі відмінності стосовно індексу часу гіпертензії порівняно з контрольною групою: ІЧ САТа пацієнтів другої групи був вищим на 87,18 % ($p=0,037$), ІЧ ДАТа – на 93,02 % ($p=0,013$), ІЧ САТп – на 64,00 % ($p=0,028$), але різниця стосовно ІЧ ДАТп виявилась статистично не значущою – 58,82 % ($p=0,066$).

За ступенем нічного зниження АТ розбіжності між групами досягли статистичної значущості за САТ, найменший відсоток зниження якого спостерігався у першій групі (для САТ – на 66,31 % ($p=0,007$) між першою і контрольною, на 52,85 % ($p=0,018$) між першою і другою, на 28,57 % ($p=0,009$) між другою і контрольною групами).

Таблиця 4.2 – Характеристика параметрів добового моніторування АТ в обстежених групах, Me [Q₂₅; Q₇₅] або M±m

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
серСАТа, мм рт.ст.	148,05±18,59 *#	135,29±14,98*	124,43±8,99
серДАТа, мм рт.ст.	92,15±13,77*	87,43±11,23*	78,43±3,36
серСАТп, мм рт.ст.	132,5 [117; 151]*	118 [109; 137]*	108 [100; 122]
серДАТп, мм рт.ст.	83,5 [68,5; 92]*	82 [70; 90]*	71 [68; 77]
серПАТ24,мм рт.ст.	55 [43,5; 67]*#	47 [43; 51]	44 [40; 46]
варСАТа, мм рт.ст.	18,5 [15; 20]*#	14 [11; 16]	13 [10; 15]
варДАТа, мм рт.ст.	13 [10,5; 15]*	11 [10; 13]	9 [8; 11]
варСАТп, мм рт.ст.	12,5 [10; 15]	12 [12; 14]	10 [10; 14]
варДАТп, мм рт.ст.	11,20±2,82	9,95±3,43	9,71±2,29
ІЧ САТа, %	63 [30; 76]* #	39 [8; 56]*	5 [3; 17]
ІЧ ДАТа, %	40,5 [7; 81]*	43 [21; 68]*	3 [0; 7]
ІЧ САТп, %	61,5 [12; 99]*	25 [4; 82]	9 [3; 40]
ІЧ ДАТп, %	64,5 [17; 91]	51 [24; 81]	21 [12; 36]
Ступінь нічного зниження САТ, %	7,70±11,07* #	16,33±6,68*	22,86±2,41
Ступінь нічного зниження ДАТ, %	9,15±9,79	10,67±6,51	12,29±3,90
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою (p<0,05).			

За ступенем зниження ДАТ вірогідних відмінностей між групами не спостерігалось, даний показник був нижчим на 25,55 % (p=0,969) у першій групі порівняно з контрольною та на 14,25 % (p=0,836) – з другою, а між другою і контрольною групами відрізнявся на 13,18 % (p=0,808).

Враховуючи, що відмінності у ступенях нічного зниження САТ виявились статистично значущими, був проаналізований розподіл обстежених хворих саме за цим показником. Так, осіб із несприятливим добовим профілем АТ у першій групі було більше – 14 осіб (23,74 %) класифікувались як найт-пікери та 23 особи (38,98 %) – як нон-діппери, тоді як частка відповідних добових профілів АТ серед обстежених другої групи склала 4 особи (7,41 %) та 19 осіб (35,18 %) (рис. 4.1).

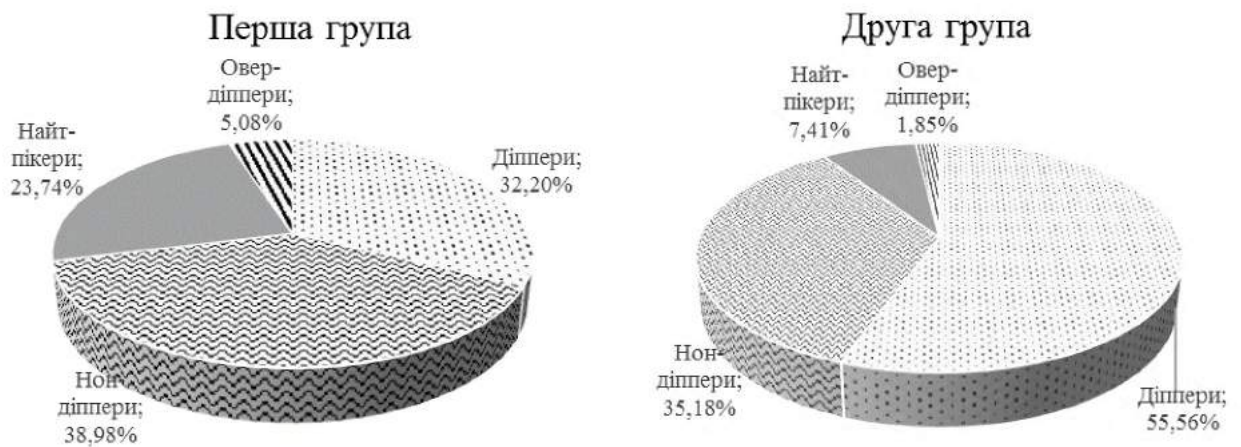


Рисунок 4.1 – Розподіл обстежених хворих за ступенем нічного зниження САТ

Таким чином, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей щодо результатів офісного вимірювання АТ, пацієнти першої та другої групи вірогідно відрізнялись між собою за показниками середнього САТ, його варіабельності й індексом часу САТ в активний період. Характерним для пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту було формування несприятливого добового профілю АТ у вигляді переважання «нон-діперів» та «найт-пікерів».

4.2 Особливості центральної гемодинаміки та васкулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою з недостатністю тестостерону

Швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШПХ) є «золотим стандартом» для оцінки жорсткості аорти [213], а підвищений центральний аортальний тиск та індекс аугментації є важливими предикторами ССЗ [214]. Групи чоловіків з нормальним та низьким рівнем ЗТ вірогідно відрізнялись між собою та від практично здорових осіб за значеннями серАТ, САТ, ДАТ і ПАТ в аорті (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Характеристика показників центрального аортального тиску в обстежених групах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
САТао, мм рт.ст.	137 [121; 150]* #	123 [119; 126,5]*	114 [113; 116]
ДАТао, мм рт.ст.	116 [97; 118]*#	91 [85; 94,5]*	81 [80; 90]
ПАТао, мм рт.ст.	65,5 [32; 86]* #	32 [30; 34]	33 [22; 38]
СерАТао, мм рт.ст.	130 [123; 152]*#	121 [101; 137]*	92 [91; 101]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05). Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою (p<0,05).			

Рівень САТао хворих з андрогенним дефіцитом перевищував аналогічний показник пацієнтів другої групи на 10,22 % (p=0,037), контрольної – на 16,79 % (p=0,028), друга і контрольна групи відрізнялись на 7,32 % (p=0,029). ДАТ в аорті також виявився найвищим у хворих основної групи (на 21,55 % (p=0,046) порівняно з другою, на 30,17 % (p=0,039) – з контрольною групою, розбіжність між другою і контрольною групами досягла 10,99 %; p=0,047). Щодо рівня ПАТ в аорті спостерігалась подібна динаміка: ПАТао першої

групи переважав на 51,14 % ($p=0,022$) другу групу і на 49,61 % ($p=0,012$) – контрольну, відмінність другої і контрольної групи була 3,03 % ($p=0,519$). Щодо серАТао, то у чоловіків першої групи він був на 6,92 % ($p=0,034$) вищим, ніж у другій, та на 29,23 % ($p=0,018$) порівняно з контрольною групою, різниця між другою і контрольною групами склала 23,97 % ($p=0,011$).

Характеристика показників жорсткості артерій обстежених наведена у табл. 4.4.

Таблиця 4.4 – Характеристика параметрів жорсткості артерій в обстежених групах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
аоШПХ, м/с	9,8 [8,5; 11,8]*#	7,9 [7,3; 9,95]*	7,0 [6,5; 7,5]
АІХао, %	28,5 [18,5; 45,5]*	20 [12; 24]*	12 [5; 13]
АІХ75, %	-23 [-42,5; -14,5]*#	-39 [-42; -28,5]*	-43 [-56; -42]
АІХ, %	-32 [-35,5; -19]*#	-33,5 [-36; -31]*	-43 [-55; -39]
РРА, %	138 [132; 142]	133 [118; 137]	139 [136; 145]
ED, мс	301 [291; 326]	312 [309; 374,5]	291 [278; 330]
ASI, мм рт.ст.	110 [103; 133]	120,5 [115,5; 150]	103 [97; 142]
RWTT, мс	128 [119; 158] *#	141 [125; 153,5]*	151 [143; 152]
dPdt, мм рт.ст./с	624 [505; 1140]	582 [488,5; 684]	615 [438; 671]
SEVR, %	138 [127; 168]	129,5 [84; 153]	141 [134; 154]
IE, мс/см	0,69 [0,58; 0,90]	0,8 [0,69; 0,86]	0,86 [0,83; 0,87]
Ssys, %	59 [52; 59]*	51 [51; 57]	48 [43; 52]
Sdia, %	41 [35; 48]*	49 [43; 49]	52 [48; 57]
CAVIa, од.	11,33[7,17;13,23]*#	8,70 [7,45; 8,72]	8,09 [6,60; 8,47]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою ($p<0,05$).			

Медіани швидкостей розповсюдження пульсової хвилі у пацієнтів із ГХ істотно перевищували аналогічний показник у групі контролю (40,00 %; $p=0,004$ між першою та контрольною групою і 12,86 %; $p=0,015$ між другою та контрольною групою), а також вірогідно відрізнялись безпосередньо між першою та другою групами (24,05 %; $p=0,02$), складаючи, відповідно, 9,8 м/с та 7,9 м/с.

Індекси аугментації – прямий (AIX), стандартизований (AIX75) та визначений в аорті (AIX_{ao}) – також продемонстрували статистично значущі відмінності між групами. У всіх обстежених хворих спостерігалось підвищення AIX і AIX75 та зниження AIX_{ao}, при цьому більша вираженість цих змін спостерігалась у чоловіків з андрогенним дефіцитом. Так, показник AIX в аорті в осіб першої групи був на 57,89 % ($p=0,009$) вищим порівняно з контрольною і на 29,82 % ($p=0,047$) – з другою групою, у свою чергу різниця між другою і контрольною групою склала 40,0 % ($p=0,037$). Стандартизований на ЧСС 75 за хвилину індекс аугментації у пацієнтів з гіпогонадізмом на 48,89 % ($p=0,017$) перевищував значення, отримане у контрольній групі, та на 41,03 % ($p=0,036$) – у другій, при цьому показник AIX75 другої групи вірогідно відрізнявся від контрольної (на 9,3 %; $p=0,018$). Для прямого індексу аугментації розподіл за групами був подібним: розбіжності між першою і контрольною групами виявились вірогідними, склавши 25,58 % ($p=0,024$), як і між першою і другою (4,48 %; $p=0,045$) та другою і контрольною (22,09 %; $p=0,003$).

За результатами обстеження хворі з андрогенним дефіцитом характеризувались меншим часом розповсюдження відбитої хвилі (RWTT), різниця між усіма групами досягла статистичної значущості: показник першої групи був на 9,22 % ($p=0,040$) нижчим порівняно з другою і на 15,23 %

($p=0,037$) – з контрольною, а RWTГ другої групи відрзнявся від здорових осіб на 6,62 % ($p=0,044$).

Виявлені відмінності між групами щодо PPA, ED, ASI, dPdt, SEVR, ІЕ статистичної значущості не набули. Показник PPA у першій, другій і контрольній групі склав 138 [132; 142], 133 [118; 137] та 139 [136; 145] % відповідно, вірогідність відмінностей між першою і другою групами $p=0,711$, між першою і контрольною – $p=0,091$, між другою і контрольною – $p=0,088$.

Значення ED в обстежених групах становило 301 [291; 326], 312 [309; 374,5] і 291 [278; 330] мс відповідно при $p=0,231$ між першою і другою групою, $p=0,419$ між першою і контрольною, $p=0,091$ між другою і контрольною.

Показник ASI складав 110 [103; 133], 120,5 [115,5; 150] і 103 [97; 142] мм рт.ст. відповідно, вірогідність різниці між першою і другою групами $p=0,187$, між першою і контрольною $p=0,221$, між другою і контрольною $p=0,081$.

Для функції dPdt при значеннях у групах 624 [505; 1140], 582 [488,5; 684] і 615 [438; 671] мм рт.ст./с значущість відмінностей становила $p=0,417$, $p=0,741$ і $p=0,383$ між першою і другою, першою і контрольною, другою і контрольною групами відповідно.

Індекс SEVR досягав значень 138 [127; 168], 129,5 [84; 153] і 141 [134; 154] %, відрізняючись не значуще між першою і другою ($p=0,081$), першою і контрольною ($p=0,095$), другою і контрольною групами ($p=0,185$).

Показник ІЕ виявився найнижчим серед осіб з андрогенним дефіцитом (0,69 [0,58; 0,90] проти 0,8 [0,69; 0,86] у другій та 0,86 [0,83; 0,87] в контрольній групі), вірогідність різниці між групами дорівнювала $p=0,087$, $p=0,238$ і $p=0,613$ відповідно.

Пацієнти з ГХ за наявності андрогенного дефіциту мали вірогідно вищі показники систолічного і діастолічного індексу: різниця щодо Ssys між першою і контрольною групами склала 18,64 % ($p=0,028$), щодо Sdia – 21,15 %

($p=0,033$), в той час як відмінності між першою і другою та другою і контрольною групами виявились не достовірними.

Кардіо-кісточковий васкулярний індекс (CAVIa) найвищим виявився у пацієнтів з андрогенним дефіцитом (на 23,21 %; $p=0,017$ порівняно з аналогічним показником другої групи та 28,60 %; $p=0,011$ – контрольною). Різниця між другою і контрольною групами не досягла рівня статистичної значущості (7,01 %; $p=0,791$).

Таким чином, чоловіки з ГХ і недостатністю тестостерону мали вірогідно вищі показники центрального аортального тиску порівняно з пацієнтами без гіпогонадізму. При порівнянні основних параметрів жорсткості артерій, а саме швидкості розповсюдження пульсової хвилі та індексів аугментації, у обстежених із ГХ на тлі андрогенного дефіциту виявлене більш виражене погіршення пружно-еластичних властивостей артеріальних судин.

4.3 Особливості структурно-функціональної перебудови серця у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту

Змін розмірів порожнин серця у обстежених не спостерігалось. Як видно з наведених даних, за діаметром ЛП ($d_{\text{ЛП}}$), КДР ЛШ і ФВ групи хворих на ГХ між собою статистично значуще не відрізнялись.

Діаметр ЛП між першою та другою групою різнився на 1,05 % ($p=0,118$), між першою і контрольною – на 1,83 % ($p=0,213$), між другою і контрольною – на 0,79 % ($p=0,614$), для КДР ЛШ різниця складала 0,41 % ($p=0,714$), 4,36 % ($p=0,095$) і 4,75 % ($p=0,116$) відповідно, для величини ФВ – 1,64 % ($p=0,312$), 9,09 % ($p=0,062$) і 7,58 % ($p=0,056$) відповідно.

При порівнянні медіан товщини МШП та ЗСЛШ, ІММЛШ виявлені вірогідні розбіжності між групами, найбільшими ці показники виявились у

хворих з андрогенним дефіцитом. Товщина МПШ пацієнтів першої групи на 9,30 % ($p=0,036$) від ТМШП другої групи, на 31,01 % ($p=0,002$) – контрольної, а ТМШП другої і контрольної групи різнились на 23,93 % ($p=0,004$). Товщина ЗСЛШ обстежених першої групи перевищувала на 9,38 % ($p=0,012$) показник другої і на 29,69 % ($p=0,001$) – контрольної, різниця між другою групою і практично здоровими особами склала 22,41 % ($p=0,002$). Значення ІММЛШ у хворих першої групи були вищими на 5,97 % ($p=0,022$) порівняно з другою групою, на 33,58 % ($p=0,001$) – з контрольною, показник другої і контрольної груп відрізнявся на 29,37 % ($p=0,003$).

За результатами проведеного ехокардіографічного обстеження учасників дослідження побудована табл. 4.5.

Таблиця 4.5 – Основні ехокардіографічні параметри в обстежених групах, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
dЛП (сист.), мм	38,2 [34,5; 42,5]	37,8 [34,3; 43,5]	37,5 [34,5; 40,5]
КДР ЛШ, мм	48,2 [44,3; 56,5]	48,4 [45,3; 55,0]	46,1 [43,5; 56,0]
ТМШП, мм	12,9 [11,3; 13,2]*#	11,7 [11,2; 12,7]*	8,9 [8,6; 9,8]
ТЗСЛШ, мм	12,8 [11,3; 13,3]*#	11,6 [11,7; 12,8]*	9,0 [8,8; 10,1]
ІММЛШ, г/м ²	134 [126; 193]*#	126 [106; 156]*	89 [72; 99]
ФВ, %	60 [54,25; 62,5]	61 [56; 62]	66 [60; 68]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою ($p<0,05$).			

Аналіз деформаційних процесів в обстеженій популяції (табл. 4.6) показав, що майже всі показники сегментарного та глобального стрейну та їхніх швидкостей у поздовжньому та циркулярному напрямках відповідали

ідентичному патерну: найвищими перераховані параметри були у осіб контрольної групи з їх зменшенням у чоловіків першої та другої групи.

Таблиця 4.6 – Глобальні стрейни та їхні швидкості, зафіксовані за допомогою двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії в обстежених групах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
Глобальний поздовжній стрейн, %	-14,68 [-11,66; -16,75]*#	-18,22 [-13,68; -20,42]*	-22,39 [-17,82; -24,64]
Швидкість глобального поздовжнього стрейну, с ⁻¹	-0,88 [-0,90; -0,75]*#	-1,10 [-1,14; -0,88]*	-1,41 [-1,51; -0,96]
Глобальний циркулярний стрейн, %	-21,6 [-23,2; -20,8]*#	-25,9 [-26,4; -24,3]*	-31,6 [-35,2; -28,5]
Швидкість глобального циркулярного стрейну, с ⁻¹	-1,4 [-1,9; -1,3]*#	-1,6 [-1,9; -1,4]*	-2,2 [-2,3; -1,8]
Глобальний радіальний стрейн, %	36,4 [33,3; 36,8]	37,5 [34,2; 38,5]	39 [33,3; 39,8]
Швидкість глобального радіального стрейну, с ⁻¹	1,9 [1,7; 2,0]	2,1 [1,9; 2,2]	2,2 [1,9; 2,4]
Базальна ротація ЛШ, °	3,7 [3,4; 3,9]*	4,1 [3,9; 4,3]	4,3 [3,9; 4,4]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою (p<0,05).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою (p<0,05).			

Дослідження деформації міокарда у чоловіків з андрогенним дефіцитом дозволило виявити статистично значуще порівняно з другою та контрольною групами порушення переважно поздовжнього компонента деформації. У першій групі спостерігалось вірогідне зменшення глобального поздовжнього стрейну (на 34,44 %; $p=0,001$) порівняно зі здоровими особами та на 19,43 %; $p=0,002$ – з хворими на ГХ з нормальним рівнем тестостерону, різниця між другою і контрольною групами – 18,62 %; $p=0,021$).

Швидкість глобального поздовжнього стрейну також була зменшеною у осіб з андрогенним дефіцитом (різниця у 25,00 %; $p=0,004$ між першою і другою групами, у 60,23 %; $p=0,001$ – між першою і контрольною, 28,18 %; $p=0,016$ – між другою і контрольною).

Істотними також виявились відмінності між першою та другою групою стосовно показників циркулярного стрейну та його швидкості. Так, глобальний циркулярний стрейн був нижчим у першій групі на 16,60 % ($p=0,034$) порівняно з другою групою, на 31,65 % ($p=0,012$) – з контрольною, у другій групі відрізнявся на 18,04 % ($p=0,005$) від здорових осіб. Швидкість циркулярного стрейну вірогідно зменшувалась у чоловіків з андрогенним дефіцитом на 12,5 % ($p=0,036$) у порівнянні з другою групою і на 36,36 % ($p=0,005$) – з контрольною, показники другої і контрольної групи різнились на 27,27 % ($p=0,007$).

Статистично значущої різниці величини радіального стрейну, його швидкості і базальної ротації між групами не виявлено. Радіальний стрейн був найменшим у першій групі (показник на 2,93 %; $p=0,115$ порівняно з другою, на 6,67 %; $p=0,208$ – з контрольною групою, різниця між другою і контрольною 3,85 %; $p=0,184$), подібна тенденція спостерігалась для швидкості радіального стрейну (9,52 %; $p=0,121$ між першою і другою, 13,64 %; $p=0,117$ між першою і контрольною, 4,55 %; $p=0,214$ між другою і контрольною групами) і базальної ротації (9,76 %; $p=0,228$ між першою і

другою, 13,95 %; $p=0,163$ між першою і контрольною, 4,65 %; $p=0,271$ між другою і контрольною групами).

Основні параметри діастолічної функції ЛШ наведені у табл. 4.7.

Таблиця 4.7 – Показники діастолічної функції ЛШ в обстежених групах, Ме [Q_{25} ; Q_{75}]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n=59)	Група 2 (n=54)	Контрольна група (n=27)
E, м/с	0,65 [0,49; 0,77]*#	0,91 [0,82; 0,97]	0,89 [0,88; 0,94]
A, м/с	0,77 [0,60; 0,88]	0,64 [0,62; 0,74]	0,74 [0,71; 0,86]
E/A	0,94 [0,64; 1,11]*	1,16 [1,12; 1,33]	1,30 [1,08; 1,32]
E` септ, м/с	0,06 [0,05; 0,07]*#	0,08 [0,07; 0,12]*	0,10 [0,09; 0,12]
E` лат, м/с	0,08 [0,05; 0,10]*	0,08 [0,07; 0,11]*	0,10 [0,09; 0,12]
E` сер, м/с	0,07 [0,05; 0,08]*#	0,10 [0,08; 0,13]	0,11 [0,09; 0,13]
E/E'	9,83 [6,12; 13,28]* #	8,03 [6,41; 10,47]*	6,60 [5,07; 7,88]
DecT, мс	219 [194; 227]*	195 [192; 217]*	173 [151; 195]
IVRT, мс	108 [98; 109]	93 [89; 98]	89 [85; 92]
Примітка 1. * – вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p<0,05$).			
Примітка 2. # – вірогідність різниці показників порівняно з другою групою ($p<0,05$).			

Доплерографічні показники у чоловіків, чий рівень ЗТ виходив за нижню межу референтних значень, характеризувались суттєвим зниженням середньої швидкості E' (на 30,00 %, $p=0,012$ порівняно з другою та на 36,37 %; $p=0,002$ – з контрольною групою, друга і контрольна групи вірогідно не відрізнялись – 9,09 %; $p=0,285$) і збільшенням середніх значень E/E' (на 18,31 %; $p=0,038$ та на 32,86 %; $p=0,001$ вищі у першій групі порівняно з другою та контрольною відповідно, різниця між другою і контрольною групами склала 17,81 %; $p=0,021$), причому істотно нижчими були септальна (0,06 [0,05; 0,07] у першій групі проти 0,08 [0,07; 0,12] у другій та 0,10 [0,09;

0,12] в контрольній, між першою і другою групами $p=0,044$, між першою і контрольною $p=0,032$, між другою і контрольною $p=0,034$) і середня швидкість мітрального кільця (0,07 [0,05; 0,08] у першій групі проти 0,10 [0,08; 0,13] у другій та 0,11 [0,09; 0,13] в контрольній, між першою і другою групами $p=0,037$, між першою і контрольною $p=0,042$, між другою і контрольною $p=0,112$), а відмінності у показниках латеральної швидкості між першою і другою групами не мали статистичної значущості (0,08 [0,05; 0,10] у першій групі проти 0,08 [0,07; 0,11] у другій та 0,10 [0,09; 0,12] в контрольній, між першою і другою групами $p=0,213$, між першою і контрольною $p=0,039$, між другою і контрольною $p=0,042$).

У першій групі 20,34 % пацієнтів (12 осіб) мали значення коефіцієнту E/E' вище за 15, тоді як у другій групі тільки 9,26 % (5 осіб).

Показник часу сповільнення (DecT) виявився істотно вищим у пацієнтів з андрогенним дефіцитом – на 10,96 % ($p=0,042$) порівняно з другою групою, на 21,00 % ($p=0,011$) – з контрольною, друга і контрольна групи відрізнялись між собою на 11,28 % ($p=0,026$).

Величини швидкості A та IVRT виявились зіставними серед обстежених осіб. Показник A у першій групі складав 0,77 [0,60; 0,88] м/с, у другій 0,64 [0,62; 0,74] м/с, у контрольній - 0,74 [0,71; 0,86] м/с, вірогідність різниці між першою і другою групами $p=0,112$, між першою і контрольною $p=0,089$, між другою і контрольною $p=0,074$.

Час IVRT у хворих першої групи перевищував аналогічний показник другої на 13,89 % ($p=0,072$), контрольної – на 17,59 % ($p=0,066$), друга і контрольна групи відрізнялись між собою на 4,30 % ($p=0,082$).

Отже, асоційований перебіг ГХ та андрогенного дефіциту передбачав погіршення систолічної функції ЛШ, що полягало у зменшенні глобального поздовжнього, циркулярного стрейну і їхніх швидкостей, та наявність діастолічної дисфункції зі зниженням середньої швидкості E' і збільшенням

значень E/E' за збереженої ФВ ЛШ і нормальних геометричних характеристик камер серця.

4.4 Взаємозв'язки між показниками добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, жорсткості артерій, ехокардіографічними параметрами та рівнями досліджуваних гормонів

Для оцінки зв'язку між досліджуваними гормонами та показниками ДМАТ проведений кореляційний аналіз (табл. 4.8).

Статистично значущі кореляції виявлені між рівнем серСАТ в активний період та концентрацією ЗТ ($r=-0,39$; $p=0,014$), ВТ ($r=-0,48$; $p=0,002$) та пролактину ($r=0,36$; $p=0,024$). Крім того, рівень ВТ зворотно корелював із серСАТ у нічний час ($r=-0,45$; $p=0,003$) та середнім пульсовим АТ за добу ($r=-0,36$; $p=0,022$), а також впливав на показники варіабельності САТ переважно в активний період ($r=-0,29$; $p=0,050$). Спостерігався зв'язок ВТ з ІЧ САТ та ІЧ ДАТ удень ($r=-0,39$; $p=0,013$ та $r=-0,28$; $p=0,028$ відповідно) і вночі ($r=-0,35$; $p=0,025$ та $r=-0,36$; $p=0,022$ відповідно).

Рівень пролактину вірогідно корелював тільки з серСАТ ($r=+0,36$; $p=0,013$), варСАТп ($r=+0,32$; $p=0,010$) і варДАТп ($r=+0,42$; $p=0,016$).

Таблиця 4.8 – Результати кореляційного аналізу для показників ДМАТ та досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту, коефіцієнт кореляції r

Показники, одиниці вимірювання	Загальний тестостерон	Вільний тестостерон	Пролактин
1	2	3	4
серСАТ, мм рт.ст.	-0,39*	-0,48*	0,36*
серДАТ, мм рт.ст.	-0,24	-0,22	0,26

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
серСАТп, мм рт.ст.	-0,29	-0,45*	0,21
серДАТп, мм рт.ст.	-0,14	-0,22	0,20
серПАТ24, мм рт.ст.	-0,30	-0,39*	0,12
варСАТа, мм рт.ст.	-0,19	-0,36*	0,15
варДАТа, мм рт.ст.	-0,09	-0,30	0,06
варСАТп, мм рт.ст.	0,06	-0,01	0,32*
варДАТп, мм рт.ст.	-0,003	-0,06	0,42*
ІЧ САТа, %	-0,28	-0,39*	0,31
ІЧ ДАТа, %	-0,24	-0,28*	0,20
ІЧ САТп, %	-0,21	-0,35*	0,17
ІЧ ДАТп, %	-0,23	-0,36*	0,03
Ступінь нічного зниження САТ, %	0,05	0,20*	0,01
Ступінь нічного зниження ДАТ, %	-0,01	0,17	-0,14
Примітка. * – статистично значуща кореляція ($p < 0,05$).			

Показники центрального аортального тиску були взаємопов'язаними з гормонами, що вивчались (табл. 4.9).

Середній аортальний тиск продемонстрував наявність істотної негативно спрямованої кореляції з загальним та вільним тестостероном ($r = -0,64$; $p = 0,011$ для ЗТ і $r = -0,53$; $p = 0,014$ для ВТ), для пролактину ця кореляція не виявила статистичної сили ($r = 0,43$; $p = 0,625$). Зв'язки пульсового аортального тиску з андрогенами мали ту саму спрямованість, але їхня сила виявилась дещо меншою ($r = -0,53$; $p = 0,021$ для ЗТ і $r = -0,54$; $p = 0,019$ для ВТ), а пролактин не мав впливу на цей показник ($r = +0,26$; $p = 0,692$). З обома формами тестостерону

виявився пов'язаним і систолічний аортальний тиск ($r=-0,62$; $p=0,007$ та $r=-0,60$; $p=0,001$ для ЗТ і ВТ відповідно), в той час як діастолічний аортальний тиск статистично значуще корелював тільки з вмістом ЗТ ($r=-0,56$; $p=0,014$).

Таблиця 4.9 – Результати кореляційного аналізу для параметрів жорсткості артерій, центрального аортального тиску та рівнів досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту, коефіцієнти кореляції r

Параметри	ЗТ	ВТ	Пролактин
аоШПХ, м/с	-0,54*	-0,49	0,51*
AIX, %	-0,59*	-0,59*	0,42
AIX _{ао} , %	-0,53*	-0,52*	0,41
AIX ₇₅ , %	-0,50*	-0,39	0,50
PPA, %	0,13	0,28	-0,003
ED, мс	0,07	-0,16	-0,09
ASI, мм рт.ст.	-0,51	-0,57*	0,17
RWTT, мс	0,46	0,40	-0,48
SEVR, %	-0,22	0,045	0,06
dPdt, мм рт.ст./с	-0,46	-0,36	0,26
Ssys, %	-0,40	-0,46	0,15
Sdia, %	0,40	0,46	-0,15
CAVI _a , од.	-0,42	-0,36	0,48
IE, мс/см	0,48	0,38	-0,52
серАТ _{ао} , мм рт.ст.	-0,64*	-0,64*	0,43
ПАТ _{ао} , мм рт.ст.	-0,53*	-0,54*	0,26
САТ _{ао} , мм рт.ст.	-0,62*	-0,60*	0,38
ДАТ _{ао} , мм рт.ст.	-0,56*	-0,51	0,42

Примітка. * – статистично значуща кореляція ($p<0,05$).

Інші параметри центрального аортального тиску не показали статистично значущого зв'язку ні з андрогенами, ні з пролактином, але напрям кореляцій для тестостерону був зворотнім, а для пролактину – прямим.

Проведений аналіз дозволив виявити статистично значущі кореляції між швидкістю розповсюдження пульсової хвилі та ЗТ і пролактином, в даному випадку звертає на себе увагу різноспрямованість зв'язку: ЗТ був пов'язаний з аоШПХ зворотним зв'язком середньої сили ($r=-0,54$; $p=0,032$), в той час як між пролактином та аоШПХ кореляція мала таку ж силу, але була прямою ($r=+0,51$; $p=0,011$). Індекс аугментації (прямий та аортальний) корелювали з ЗТ та ВТ (зворотний зв'язок середньої сили) (для ЗТ з АІХ $r=-0,59$; $p=0,032$, з АІХао $r=-0,53$; $p=0,027$, для ВТ з АІХ $r=-0,59$; $p=0,013$, з АІХао $r=-0,52$; $p=0,024$), а стандартизований за ЧСС 75 на хв. індекс аугментації – тільки з ЗТ ($r=-0,50$; $p=0,041$). Зв'язок вказаних індексів із пролактином мав меншу силу та не досяг статистичної значущості.

Розрахунок кореляцій проводився і між концентраціями гормонів та ехокардіографічними параметрами (табл. 4.10).

Аналіз показав наявність сильного негативного зв'язку концентрації ВТ з показниками міокардіальної деформації (з величиною глобального поздовжнього стрейну $r=-0,82$; $p=0,001$, швидкості поздовжньої деформації $r=-0,63$; $p=0,014$).

Статистично значущі кореляції знайдені між концентрацією вільного тестостерону та E' септ ($r=0,62$; $p<0,001$), а також індексом E/E' ($r=-0,54$; $p<0,001$). Також розрахована наявність позитивно спрямованого менш сильного зв'язку між E' септ та вмістом загального тестостерону ($r=+0,45$; $p=0,005$). Індекс E/E' вірогідно корелював також із показниками деформації міокарда (з глобальним поздовжнім стрейном $r=-0,45$; $p=0,005$).

Таблиця 4.10 – Результати кореляційного аналізу для ехокардіографічних параметрів та досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту, коефіцієнти кореляції r

Параметри	ЗТ	ВТ	Пролактин
dЛП (сист.), мм	0,14	0,16	0,15
КДР ЛШ, мм	0,12	0,14	0,11
ТМШП, мм	-0,38	-0,42	0,21
ТЗСЛШ, мм	-0,32	-0,38	0,20
ІММЛШ, г/м ²	-0,41	-0,44	0,22
ФВ, %	-0,28	-0,32	0,13
Глобальний поздовжній стрейн, %	-0,42	-0,82*	0,33
Швидкість глобального поздовжнього стрейну, с ⁻¹	-0,55	-0,63*	0,21
Глобальний циркулярний стрейн, %	-0,49	-0,51	0,40
Середня швидкість E'	0,43	0,52	-0,12
E' септ.	0,45*	0,62*	-0,32
Співвідношення E/E'	-0,42	-0,54*	-0,25
Примітка. * – статистично значуща кореляція (p<0,05).			

Додатково проведений кореляційний аналіз для визначення взаємозв'язків досліджуваних інструментальних показників. Так, офісний ПАТ був пов'язаним з серПАТ24 та ПАТао за допомогою прямої кореляції середньої сили ($r=+0,61$; $p=0,034$ і $r=+0,59$; $p=0,041$), як і з стандартизованим індексом аугментації ($r=+0,67$; $p=0,032$). Показник швидкості розповсюдження пульсової хвилі вірогідно корелював із офісним ПАТ ($r=+0,42$; $p=0,028$), серСАТа ($r=+0,74$; $p=0,026$), серДАТа ($r=+0,85$; $p=0,015$), серСАТп ($r=+0,92$; $p=0,047$), серДАТп ($r=+0,87$; $p=0,012$),

індексами часу гіпертензії за САТ і ДАТ в активний ($r=+0,87$; $p=0,013$, $r=+0,86$; $p=0,013$ відповідно) та пасивний періоди ($r=+0,90$; $p=0,010$ і $r=+0,81$; $p=0,019$ відповідно). Ступінь нічного зниження САТ і ДАТ асоціювалася з середньою швидкістю E' ($r=-0,64$; $p=0,032$ і $r=-0,66$; $p=0,026$), а співвідношення E/E' негативно корелювало з ПАТао ($r=-0,89$; $p=0,011$). З параметрами ДМАТ, центрального аортального тиску і жорсткості артерій виявились взаємопов'язаними показники деформації міокарда: глобальний поздовжній стрейн корелював з варіабельністю САТ в активний період ($r=+0,74$; $p=0,014$), САТао ($r=+0,54$; $p=0,016$), ДАТао ($r=+0,73$; $p=0,041$), аоШПХ ($r=+0,71$; $p=0,048$), АІХ75 ($r=+0,85$; $p=0,008$), RWTТ ($r=-0,76$; $p=0,028$). Циркулярний стрейн корелював із серСАТа ($r=+0,68$; $p=0,042$), варСАТа ($r=+0,70$; $p=0,034$), варДАТа ($r=+0,76$; $p=0,017$), ДАТао ($r=+0,83$; $p=0,022$), аоШПХ ($r=+0,81$; $p=0,028$), АІХ75 ($r=+0,86$; $p=0,014$), RWTТ ($r=-0,88$; $p=0,008$), РРА ($r=-0,82$; $p=0,024$). Розраховані також негативні кореляції глобального поздовжнього стрейну з товщиною МШП ($r=-0,28$; $p=0,004$) та ЗСЛШ ($r=-0,25$; $p=0,007$). Зв'язки подібної сили та того ж напрямку спостерігались між показником глобального циркулярного стрейну, ТМШП ($r=-0,25$; $p=0,007$) і ЗСЛШ ($r=-0,16$; $p=0,031$). Величина циркулярного стрейну зворотно залежала від віку ($r=+0,34$; $p=0,029$).

Для визначення внеску загального, вільного тестостерону і пролактину у розвиток процесів кардіоваскулярного ремоделювання та порушень центральної гемодинаміки побудована модель багатофакторного регресійного аналізу із введенням параметрів ДМАТ, центрального аортального тиску, жорсткості артерій та структурно-функціональних параметрів міокарда у якості залежних змінних, а концентрацій загального, вільного тестостерону і пролактину – у якості незалежних детермінант (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Модель багатofакторного регресійного аналізу з залученням параметрів ДМАТ, центральної гемодинаміки та кардіоваскулярного ремоделювання у якості залежних змінних та ЗТ, ВТ та пролактину як незалежних детермінант у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту

Показники, одиниці вимірювання	β	P
1	2	3
Загальний тестостерон		
серАТао, мм рт.ст.	-0,42	<0,05
САТао, мм рт.ст.	-0,43	0,04
AIX%	-0,39	0,05
Глобальний поздовжній стрейн, %	-0,52	0,03
Швидкість глобального поздовжнього стрейну, s^{-1}	0,48	0,04
Середня швидкість E'	0,36	0,04
E' септ.	0,38	0,03
Співвідношення E/E'	0,65	0,02
Вільний тестостерон		
серСАТа, мм рт.ст.	-0,42	0,01
серСАТп, мм рт.ст.	-0,44	0,02
ІЧ САТа, %	-0,37	0,04
варСАТа, мм рт.ст.	-0,38	<0,05
серАТао, мм рт.ст.	-0,44	<0,05
САТао, мм рт.ст.	-0,41	0,05
аоШПХ, м/с	-0,51	0,05
ASI	-0,45	0,04
AIX%	-0,39	0,04

Продовження таблиці 4.11

1	2	3
Глобальний поздовжній стрейн, %	-0,51	0,03
Швидкість глобального поздовжнього стрейну, s^{-1}	0,54	0,04
Глобальний циркулярний стрейн, %	-0,50	<0,05
Середня швидкість E'	0,46	0,04
E' септ.	0,44	0,03
Співвідношення E/E'	0,69	0,04
Пролактин		
серСАТа, мм рт.ст.	0,33	0,02
ІЧ САТа, %	0,30	<0,05
варСАТп, мм рт.ст.	0,35	0,04
варДАТп, мм рт.ст.	0,44	<0,01
AIX75	0,35	0,05
RWTT	-0,34	0,02
CAVIa	0,35	0,04

Таким чином, проведення кореляційного та багатофакторного регресійного аналізу дозволило встановити, що найбільший вплив на показники ДМАТ, а саме значення САТ в активний та пасивний періоди, його варіабельності вдень та ступінь нічного зниження САТ, має рівень вільного тестостерону, в той же час концентрація пролактину пов'язана з серСАТа та з показниками варіабельності АТ в пасивному періоді, а вміст загального тестостерону з параметрами ДМАТ не пов'язаний. Дефіцит андрогенів корелює зі систолічним і середнім центральним аортальним тиском та, відповідно, сприяє підвищенню швидкості розповсюдження пульсової хвилі аортою та індексу аугментації. Рівень пролактину у хворих на ГХ також має внесок у розвиток жорсткості артерій, що підтверджується наявністю

вірогідних кореляцій із стандартизованим індексом аугментації, часом розповсюдження відбитої хвилі і кардіо-кісточковим васкулярним індексом. Статистично значущою є асоціація обох форм тестостерону з порушенням систолічної функції ЛШ у вигляді зменшення глобального поздовжнього стрейну, його швидкості і глобального циркулярного стрейну та діастолічною дисфункцією, оціненою за середньою швидкістю E' і середніми значеннями E/E' .

Отже, наявність андрогенного дефіциту у чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії сприяла вірогідному погіршенню показників ДМАТ, передусім впливаючи на величину АТ в пасивний період, та впливала на розвиток порушень пружно-еластичних властивостей артерій, систолічної і діастолічної дисфункції міокарда ЛШ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях [210, 211, 215-222].

РОЗДІЛ 5
ДИНАМІКА КОНЦЕНТРАЦІЇ ДОСЛІДЖУВАНИХ ГОРМОНІВ,
СИМПТОМІВ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ, ПОКАЗНИКІВ
ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ,
ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ТИСКУ, ЖОРСТКОСТІ АРТЕРІЙ
ТА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЯ В
ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

5.1 Динаміка вмісту досліджуваних гормонів та оцінка вираженості симптомів недостатності андрогенів під впливом лікування ніфедипіном, ірбесартаном з або без додавання фенібуту

Лікування всіма пацієнтами добре переносилось, серед побічних явищ на тлі прийому антигіпертензивних препаратів у одного хворого, рандомізованого до групи 1А, виникло прискорене серцебиття та у одного пацієнта з групи 2Б – набряк гомілок. Вказані побічні реакції були минущими, не потребували специфічного лікування і не призвели до припинення лікування та участі хворих у дослідженні.

Зміни рівнів гормонів, що вивчалися, на тлі призначеного лікування представлені на рис. 5.1-5.2. Так, у групі 1А спостерігався статистично значущий тренд стосовно концентрації всіх досліджуваних гормонів: під впливом лікування зросли рівні загального (на 29,72 %; $p=0,0002$) та вільного тестостерону (на 28,08 %; $p=0,0003$), а вміст пролактину істотно зменшився (на 10,68 %; $p=0,008$). Пацієнти з ГХ та андрогенним дефіцитом, яким не призначали фенібут, мали обернену статистично значущу динаміку концентрації пролактину: у групі 1Б медіана вмісту пролактину на тлі лікування зросла на 10,26 % ($p=0,003$), тоді як рівні обох форм тестостерону не досягли статистичної значущості: концентрація 3Т підвищилась на 10,83 % ($p=0,325$), а ВТ зменшилась на 2,41 % ($p=0,580$) (рис. 5.1).

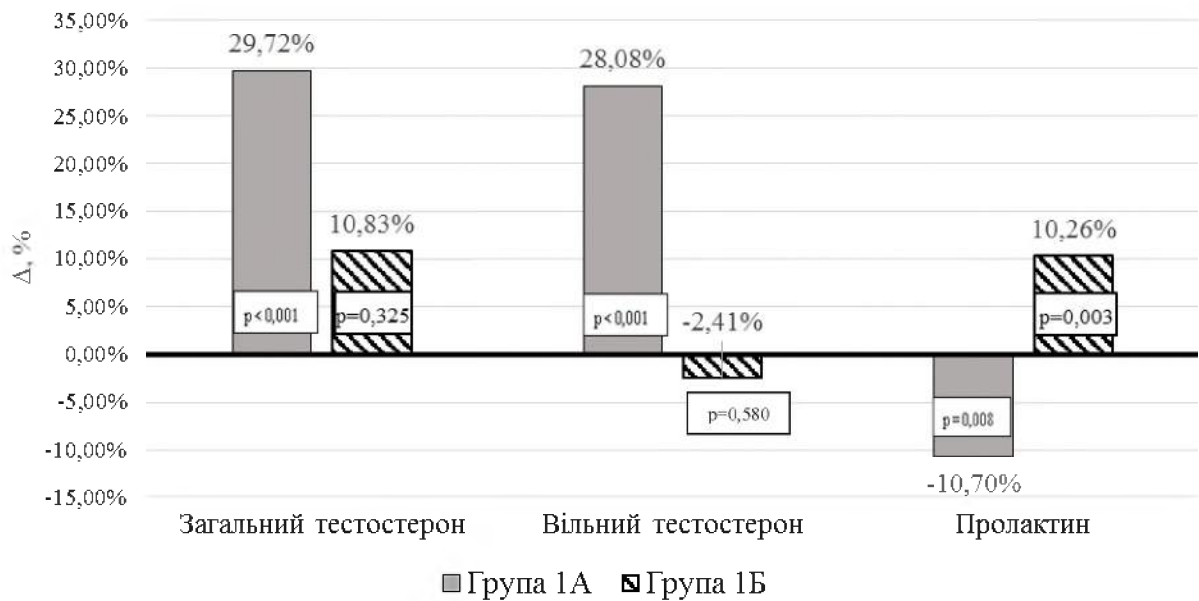


Рисунок 5.1 – Динаміка рівнів досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ та андрогенним дефіцитом під впливом лікування

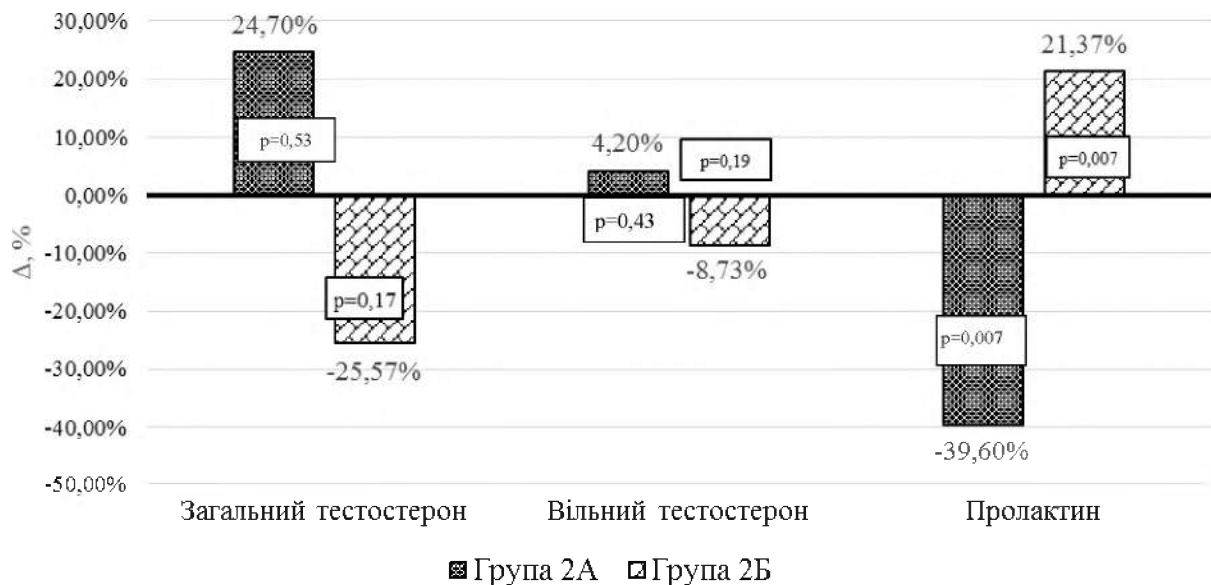


Рисунок 5.2 – Динаміка рівнів досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ та нормальним рівнем тестостерону під впливом лікування

Динаміка вмісту досліджуваних гормонів серед чоловіків 2А групи, що приймали фенібут, але мали вихідний рівень 3Т у межах референтних значень, була подібною до групи 1А. Медіана вмісту 3Т після лікування у цій групі зросла на 24,70 %, але різниця між його концентрацією на початку і в кінці дослідження виявилась статистично незначущою ($p=0,530$), як і для рівня ВТ (збільшення на 4,20 %; $p=0,43$). Що стосується пролактину, то його рівень після лікування вірогідно знизився на 39,60 % ($p=0,007$). У хворих групи 2Б відзначалося не значуще зменшення концентрацій 3Т (на 25,57 %; $p=0,171$) і ВТ (на 8,73 %, $p=0,190$) на тлі вірогідного підвищення вмісту пролактину (на 21,37 %; $p=0,007$) (рис. 5.2).

Динаміку вираженості симптомів андрогенного дефіциту визначали за опитувальником AMS (табл. 5.1). Загальний бал у всіх чоловіків із ГХ суттєво знизився на тлі лікування (в усіх групах $p<0,05$). Найбільш виражена позитивна динаміка симптомокомплексу за загальним балом AMS спостерігалась у чоловіків, що приймали фенібут: у групі 1А він зменшився на 10,0 %, $p=0,005$, у групі 2А – на 11,1 % ($p=0,011$). Зниження сумарної оцінки AMS виявилось клінічно значущим і в групі 1Б та 2Б (4,9 %; $p=0,026$ та 9,1 %; $p=0,019$ відповідно). Серед пацієнтів 1А групи 65,38 % чоловіків завершили анкетування з загальним балом ≥ 3 бали нижчим за початковий, 1Б групи – 39,39 %, 2А групи – 83,87 %, 2Б групи – 47,83 % обстежених.

Зміна кількості балів за сексуальною підшкалою в результаті лікування виявилась вірогідною у пацієнтів, яким додатково призначали фенібут, та була більше вираженою у хворих з андрогенним дефіцитом: у групі 1А оцінка зменшилась на 23,08 % ($p=0,009$), 2А – на 18,18 % ($p=0,012$). Істотне зниження балу спостерігалось навіть за відсутності прийому фенібуту у групі 1Б, де оцінка за цим доменом мала позитивний тренд (знизилась на 7,69 %; $p=0,410$), але динаміка не досягла рівня статистичної значущості.

Таблиця 5.1 – Динаміка вираженості симптомів андрогенного дефіциту за результатами опитувальника AMS під впливом лікування, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Оцінка за AMS, бали	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
Загальна оцінка за AMS	40 [38; 44,5]	36 [34; 39]*	41 [37; 47]	39 [34; 42]*
Соматовегетативна підшкала	7 [4; 9]	6 [3; 9]	7 [4; 9]	6 [3; 8]
Психологічна підшкала	13 [9; 17]	11 [7; 13]*	13 [9; 17]	13 [8; 14]
Сексуальна підшкала	13 [8; 17]	10 [7; 13]*	13 [8; 17]	12 [9; 14]
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
Загальна оцінка за AMS	31,5 [27; 38]	28 [23; 34]*	33 [29; 36]	30 [27; 34]
Соматовегетативна підшкала	6 [4; 8]	6 [4; 7]	6 [4; 8]	6 [3; 7]
Психологічна підшкала	10 [8; 13]	9 [7; 11]*	10 [8; 13]	9 [8; 12]
Сексуальна підшкала	11 [8; 14]	9 [7; 12]*	11 [8; 14]	11 [8; 14]
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p<0,05).				

Поліпшення оцінки за психологічною підшкалою виявилось статистично значущим тільки у групах чоловіків, яким призначали фенібут: у групі 1А сума балів знизилась на 15,4 % (p=0,018), у групі 2А – на 10,0 % (p=0,037). У групі 1Б медіана балу за психологічним доменом не змінилась (13 [9; 17] до лікування, 13 [8; 14] після лікування), а в групі 2Б знизилась на 10,0 % (p=0,091).

Динаміка за соматовегетативним доменом була позитивною в групах з андрогенним дефіцитом, у хворих 2А і 2Б груп медіана залишилась незмінною ($p > 0,05$).

Отже, найбільш виражена позитивна динаміка загального балу AMS та результатів за психологічною і сексуальною підшкалами спостерігалась у чоловіків із андрогенним дефіцитом, які додатково до антигіпертензивної терапії приймали фенібут, та відповідала трендові рівня досліджуваних гормонів: в результаті лікування рівні загального і вільного тестостерону вірогідно підвищились на тлі дискордантних статистично значущих змін концентрації пролактину.

5.2 Динаміка показників артеріального тиску та центрального аортального тиску, жорсткості артерій і структурно-функціональної перебудови серця на тлі лікування ніфедипіном, ірбесартаном з або без додавання фенібуту

На тлі 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної терапії офісні значення АТ досягли цільових рівнів у 76,92 % пацієнтів групи 1А, 69,70 % – 1Б, 70,97 % – 2А та 69,57 % – 2Б.

Відзначалась статистично значуща динаміка САТ, ДАТ, ПАТ і серАТ в усіх групах лікування.

Офісний САТ знизився у групі 1А на 16,77 % ($p=0,005$), 1Б – на 10,76 % ($p=0,007$), 2А – на 13,38 % ($p=0,035$), 2Б – на 12,74 % ($p=0,006$), офісний ДАТ – на 5,38 % ($p=0,012$), 5,21 % ($p=0,020$), 7,29 % ($p=0,011$) і 6,25 % ($p=0,008$) відповідно.

Рівень ПАТ також суттєво зменшився на тлі лікування – на 22,05 % ($p=0,001$) в 1А групі, на 12,31 % ($p=0,017$) – в 1Б, на 20,31 % ($p=0,004$) – у 2А

та на 17,19 % ($p=0,002$) у 2Б групі, серАТ знизився на 14,75 % ($p=0,015$), 8,47 % ($p=0,016$), 9,48 % ($p=0,022$) і 8,62 % ($p=0,031$) відповідно.

Динаміка показників офісного вимірювання артеріального тиску наведена у табл. 5.2.

Таблиця 5.2 – Динаміка офісного АТ під впливом лікування, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
САТ, мм рт.ст.	161 [149; 169]	134 [129; 144]*	158 [152; 167]	141 [135; 147]*
ДАТ, мм рт.ст.	93 [90; 99]	88 [86; 96]*	96 [93; 101]	91 [90; 98]*
ПАТ, мм рт.ст.	68 [61; 70]	53 [48; 60]*	65 [60; 66]	57 [51; 63]*
серАТ, мм рт.ст.	122 [114; 124]	104 [101; 121]*	118 [110; 121]	108 [104; 119]*
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
САТ, мм рт.ст.	157 [152; 167]*	136 [127; 143]*	157 [152; 167]*	137 [132; 144]*
ДАТ, мм рт.ст.	96 [90; 98]*	89 [86; 92]*	96 [90; 98]*	90 [85; 94]*
ПАТ, мм рт.ст.	64 [60; 69]*	51 [46; 59]*	64 [60; 69]*	53 [46; 56]*
серАТ, мм рт.ст.	116 [111; 121]*	105 [100; 114]*	116 [111; 121]*	106 [101; 116]*
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування ($p<0,05$).				

Порівняння параметрів ДМАТ до та після лікування дозволило визначити позитивну динаміку більшості цих показників, що продемонстровано у табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Динаміка параметрів ДМАТ під впливом лікування, Me [Q₂₅; Q₇₅] або M±m

Показники, одиниці вимірювання	1А група (n=26)		1Б група (n=33)		2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	7	8	9
серСАТа, мм рт.ст.	156,25± 18,72	134,06± 11,43*	154,22± 21,38	136,31± 12,82*	149,70± 15,35	128,03± 11,74*	148,70± 17,82	126,68± 15,63*
серДАТа, мм рт.ст.	86,33± 13,34	78,31± 9,21*	92,11± 13,58	80,13± 8,52*	90,30± 12,73	84,13± 7,27*	87,41± 7,48	83,50± 7,73*
серСАТп, мм рт.ст.	143 [116; 155,5]	118 [107; 136]*	135 [118; 138]	116 [103; 135]*	124 [115; 141]	112 [109; 136]*	126 [108; 135]	109 [106; 131]*
серДАТп, мм рт.ст.	75 [65,5; 86,5]	71 [61; 81]*	80 [73; 87]	77 [70; 85]	79 [71; 95]	73 [72; 80]*	77 [71; 79]	75,5 [70; 79]
серПАТ24, мм рт.ст.	65,5 [43; 77]	47,5 [41; 61]*	58 [44; 63]	43 [39; 54]*	47 [46; 51]	44 [39; 50]*	48,5 [39; 51]	41 [36; 49]*
варСАТа, мм рт.ст.	19 [15; 20]	11 [7; 12]*	17 [15; 19]	13 [11; 17]*	13 [11; 18]	11 [8; 15]*	12,5 [11; 14]	10 [9; 13]*
варСАТп, мм рт.ст.	13,5 [10,5;16]	11 [8; 13]*	12 [10; 15]	9 [10; 11]*	12,5 [12; 14]	11 [8; 13]*	12 [8; 13]	8 [6; 10]*

Продовження таблиці 5.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
варДАТп, мм рт.ст.	11,50±2,84	8,32±2,21*	10,67±2,74	8,78±2,14*	11,1±3,57	9,21±3,36*	8,9±3,25	8,12±2,54*
ІЧ САТа, %	54,5 [28;78]	14,5 [12;28]*	68 [55; 76]	21 [18; 35]*	52 [36; 95]	20 [16; 34]*	49 [34; 56]	21 [15; 36]*
ІЧ ДАТа, %	28,5 [9; 71]	15 [5; 27]*	68 [7; 90]	18 [9; 38]*	56,5 [37; 95]	14 [7; 31]*	27 [19; 52]	13 [10; 23]*
ІЧСАТп, %	58 [10; 100]	22 [10; 36]*	68 [31; 91]	24 [13; 37]*	31,5 [24; 89]	18 [13; 27]*	28 [13; 74]	19 [12; 29]*
ІЧДАТп, %	51,5 [7,5; 89]	11 [7; 31]*	66 [38; 91]	14 [9; 24]*	67 [37; 95]	14 [11; 31]*	51 [24; 64]	12 [10; 28]*
Ступінь ніч- ного зниже- ння САТ, %	4,58 ±12,15	10,75±4,52*	12,11 ±6,23	13,13±4,54	8,30±7,99	10,50±3,45*	9,70±5,40	11,12±4,38*
Ступінь ніч- ного зниже- ння ДАТ, %	7,50±11,03	9,50±3,42*	12,44±7,00	12,15±5,34	9,60±6,22	12,34±4,34*	11,30±7,20	11,46±5,25
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p<0,05).								

Значення САТ в активний період під впливом терапії зазнало істотних змін у бік зменшення в усіх групах спостереження: в 1А групі рівень серСАТа зменшився на 14,2 % ($p=0,012$), 1Б – на 11,6 % ($p=0,017$), 2А – на 14,5 % ($p=0,007$), 2Б – на 14,8 % ($p=0,006$). Ідентичний тренд був характерним і для цифр САТ, зафіксованих у нічний час: відсоток зниження їхніх середніх значень склав 7,8 % ($p=0,004$), 14,1 % ($p=0,002$), 9,7 % ($p=0,010$) та 13,5 % ($p=0,011$) для груп відповідно.

Що стосується показників ДАТ, зафіксованих в активний період доби, то відсоток їхнього зниження в обстежених групах був дещо меншим порівняно з серСАТа, проте залишалось статистично достовірним в усіх групах: у 1А групі – на 9,29 % ($p=0,022$), 1Б – на 13,01 % ($p=0,024$), 2А – на 6,83 % ($p=0,033$), 1Б групі – на 4,47 % ($p=0,028$).

Вірогідних змін значень серДАТп в обстежених групах, що не приймали фенібут, не спостерігалось: в 1А групі продемонстроване зниження серДАТп на 5,33 % ($p=0,037$), 1Б – на 3,75 % ($p=0,068$), 2А – на 7,59 % ($p=0,030$), 2Б – на 1,95 % ($p=0,089$).

Середні показники ПАТ також зазнали суттєвих позитивних змін під впливом антигіпертензивної терапії в усіх групах лікування, відмінності медіан ПАТ24 між вихідними значеннями та результатами, отриманими після 12 тижнів терапії, варіювали між групами від 3 до 18 мм рт.ст., зазнавши найбільшого зниження у групі 1А (27,48 %; $p=0,007$), у групі 1Б відсоток зниження ПАТ24 склав 25,86 % ($p=0,018$), 2А – 6,38 % ($p=0,029$), 2Б – на 15,46 % ($p=0,020$).

Важливим показником контролю над перебігом ГХ є варіабельність АТ в активний і пасивний період. Призначена комбінація антигіпертензивних препаратів сприяла досягненню нормативних показників варіабельності як САТ, так і ДАТ і в денні, і в нічні години: у групі 1А значення варСАТа знизилось на 42,11 % ($p=0,023$), 1Б – на 23,53 %

($p=0,031$), 2А – на 15,38 % ($p=0,035$), 2Б – на 20,00 % ($p=0,021$). Зменшення варСАТп також виявилось вагомим, склавши 18,52 % ($p=0,033$), 25,00 % ($p=0,016$), 12,00 % ($p=0,031$) та 33,33 % ($p=0,012$) у групах лікування відповідно.

Варіабельність ДАТ удень і вночі в процесі лікування знизилась у межах 20 % по всіх групах спостереження, а максимальний відсоток зменшення вказаного показника спостерігався в підгрупі 1А (23,1 %; $p=0,004$ та 27,7 %; $p=0,003$ для варДАТа та варДАТп відповідно). У групі 1Б варДАТа знизилась на 13,01 %; $p=0,011$, варДАТп – на 3,75 %; $p=0,820$, 2А – на 6,83 %; $p=0,028$ і 7,59 %; $p=0,010$ відповідно, 2Б – на 4,47 %; $p=0,018$ і 1,95 %; $p=0,701$ відповідно.

На тлі проведеного антигіпертензивного лікування статистично значуща позитивна динаміка була характерною і для показників індексу часу гіпертензії. Медіани ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний та пасивний період після лікування досягли нормативних значень (ІЧ САТ <25 %, ІЧ ДАТ <15 %).

У групі 1А значення ІЧ САТа знизилось на 73,39 % ($p=0,002$), 1Б – на 69,12 % ($p=0,033$), 2А – на 61,54 % ($p=0,029$), 2Б – на 57,14 % ($p=0,034$), ІЧ ДАТа – на 47,37 % ($p=0,037$), 73,54 % ($p=0,022$), 75,22 % ($p=0,027$) і 51,85 % ($p=0,041$).

Аналогічні показники в пасивний період також зазнали змін після лікування: ІЧ САТп в 1А групі зменшився на 62,07 % ($p=0,007$), 1Б – на 64,71 % ($p=0,009$), 2А – на 42,86 % ($p=0,011$), 2Б – на 32,14 % ($p=0,023$), ІЧ ДАТп – на 78,64 % ($p=0,003$), 78,79 % ($p=0,003$), 79,10 % ($p=0,002$) і 76,47 % ($p=0,010$) відповідно.

Призначене лікування позитивно відобразилось на показниках нічного зниження САТ і ДАТ у обстежених хворих, динаміка виявилась статистично значущою у групах пацієнтів, що приймали фенібут. Ступінь нічного зниження САТ підвищився у групі 1А на 57,39 % ($p=0,003$), 2А – на 20,95 %

($p=0,007$), а аналогічний показник для ДАТ – на 21,05 % ($p=0,012$) і 22,20 % ($p=0,018$) відповідно.

Частка пацієнтів, що мали несприятливий добовий профіль АТ, істотно зменшилась серед усіх пацієнтів із ГХ: у результаті лікування кількість «діперів» серед чоловіків з андрогенним дефіцитом 1А групи зросла до 68,2 %, а профілі «найт-пікер» після проведеного лікування у цій підгрупі реєструвалися значно рідше (7,7 % після лікування проти 23,1 % до лікування). У групі 1Б «діперів» також стало більше на 32,3 %, а «найт-пікерів» – вдвічі менше.

Частка «нон-діпперів» серед пацієнтів, що мали нормальний вихідний рівень андрогенів, на тлі лікування також знизилась (з 38,6% до 26,9% в 2А підгрупі та з 34,5% до 32,1% у 2Б), кількість «найт-пікерів» зменшилась у 2 рази (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Розподіл пацієнтів за добовим профілем артеріального тиску під впливом лікування, абс./%

Добовий профіль	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
Діпери	9 (34,6 %)	18 (68,2 %)	11 (33,3 %)	22 (65,6 %)
Нон-діпери	10 (38,3 %)	6 (24,1 %)	12 (36,4 %)	7 (22,2 %)
Найт-пікери	6 (23,1 %)	2 (7,7 %)	8 (24,2 %)	4 (12,1 %)
Овер-діпери	1 (3,8 %)	0 (0 %)	2 (6,1 %)	0 (0 %)
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
Діпери	17 (53,8 %)	22 (69,3 %)	12 (55,1 %)	15 (64,7 %)
Нон-діпери	12 (38,6 %)	8 (26,9 %)	8 (34,5 %)	7 (32,1 %)
Найт-пікери	2 (7,7 %)	1 (3,8 %)	2 (7,1 %)	1 (3,6 %)
Овер-діпери	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (3,6 %)	0 (0 %)

На 12-му тижні спостереження всім обстеженим хворим повторно визначались параметри ліпідограми (табл. 5.5). Статистично значущої динаміки лабораторних даних не спостерігалось.

Вірогідне зменшення рівня розрахункового РХС виявлене у хворих 2А і 2Б групи, медіани РХС після лікування склали 0,01 [0,00; 0,01] ммоль/л ($p=0,020$) і 0,00 [0,00; 0,01] ммоль/л ($p=0,002$) відповідно. У групах пацієнтів з андрогенним дефіцитом зміни концентрації РХС не досягли статистичної значущості, а медіани рівнів РХС після лікування у групах 1А і 1Б не відрізнялись.

Таблиця 5.5 – Показники ліпідограми обстежених хворих на тлі лікування, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	1А група (n=26)	1Б група (n=33)	2А група (n=31)	2Б група (n=23)
ЗХС, ммоль/л	4,94 [4,26; 5,67]	4,61 [4,25; 6,08]	5,27 [4,20; 5,78]	4,81 [4,39; 5,32]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,58 [1,17; 1,74]	1,20 [0,98; 1,69]	1,25 [0,80; 1,50]	1,23 [0,91; 1,55]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,53 [2,97; 4,20]	3,65 [2,64; 4,55]	3,82 [3,39; 4,23]	3,62 [3,11; 4,22]
ТГ, ммоль/л	2,16 [1,79; 2,93]	2,44 [1,91; 3,62]	2,38 [2,19; 2,97]	2,47 [2,00; 3,03]
РХС, ммоль/л	0,00 [0; 0,01]	0,00 [0; 0,01]	0,01 [0; 0,01]*	0,00 [0; 0,01]*
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування ($p<0,05$).				

Призначена терапія сприяла зменшенню ступенів кардіоваскулярного ризику в усіх хворих (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Розподіл хворих на ГХ за ступенем кардіоваскулярного ризику у результаті лікування, абс./%

Шкала	Ступінь ризику	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
		1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
ФШ	Помірний	12 (46,15 %)	15 (57,69 %)	14 (42,42 %)	15 (45,45 %)
	Високий	14 (53,85 %)	11 (42,31 %)	19 (57,58 %)	18 (54,55 %)
PROCAM	Помірний	9 (34,62 %)	15 (57,69 %)	11 (33,33 %)	16 (48,49 %)
	Високий	17 (65,38 %)	11 (42,31 %)	22 (66,67 %)	17 (51,51 %)
SCORE	Помірний	13 (50,00 %)	14 (53,85 %)	16 (48,48 %)	19 (57,58 %)
	Високий	13 (50,00 %)	12 (46,15 %)	17 (51,52 %)	14 (42,42 %)
		2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
ФШ	Помірний	16 (51,1 %)	18 (58,06 %)	13 (56,52 %)	16 (69,57 %)
	Високий	15 (48,39 %)	13 (41,94 %)	10 (43,48 %)	7 (30,43 %)
PROCAM	Помірний	17 (54,84 %)	21 (67,74 %)	16 (69,57 %)	18 (82,61 %)
	Високий	14 (45,16 %)	10 (32,26 %)	15 (30,43 %)	4 (17,39 %)
SCORE	Помірний	19 (61,29 %)	21 (67,74 %)	16 (69,57 %)	18 (78,26 %)
	Високий	12 (38,71 %)	10 (32,26 %)	7 (30,43 %)	5 (21,74 %)

Найбільш виражена динаміка зменшення частки хворих, які належали до групи високого ризику, спостерігалась у групах пацієнтів, яким призначали фенібут, причому в групі 1А за Фремінгемською шкалою кількість хворих високого ризику до та після лікування відрізнялась на 11,54 %, за шкалою PROCAM – на 23,07 %, за SCORE – на 3,85 %, у групі 2А – на 6,45 %, 12,9 % і 6,45 % відповідно. У групі 1Б частка пацієнтів високого ризику знизилась на 3,03 % за Фремінгемською шкалою, на 15,16 % за PROCAM та на 9,1 % за

SCORE, серед осіб 2Б групи – на 13,05 % за Фремінгемською шкалою і PROCAM та на 8,69 % – за SCORE.

Отже, призначення комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту хворим на ГХ із супутнім андрогенним дефіцитом дозволяло досягти цільових значень офісного АТ у більшості пацієнтів, призводило до вірогідного покращення основних показників ДМАТ, сприяло нормалізації добового профілю АТ, що позитивно позначилось на ступені кардіоваскулярного ризику навіть за відсутності статистично значущих змін параметрів ліпідограми.

Всі показники центрального аортального тиску також зазнали статистично значущої позитивної динаміки в процесі лікування (рис. 5.3). Найбільш виражені зміни спостерігались стосовно ПАТао (зменшення на 21,00 %; $p=0,003$ в групі 1А, 18,20 %; $p=0,006$ – 1Б, 19,40 %; $p=0,004$ – 2А та 16,70 %; $p=0,007$ – 2Б). Рівень САТ в аорті знизився у 1А групі на 9,79 % ($p=0,011$), 1Б – 9,09 % ($p=0,012$), 2А – 10,80 % ($p=0,008$), 2Б – 9,35 % ($p=0,017$), ДАТ – на 5,10 % ($p=0,031$), 4,08 % ($p=0,038$), 4,39 % ($p=0,041$) і 3,29 % ($p=0,042$) відповідно, серАТ – на 6,92 % ($p=0,022$), 6,15 % ($p=0,023$), 3,96 % ($p=0,027$) і 2,97 % ($p=0,041$) відповідно.

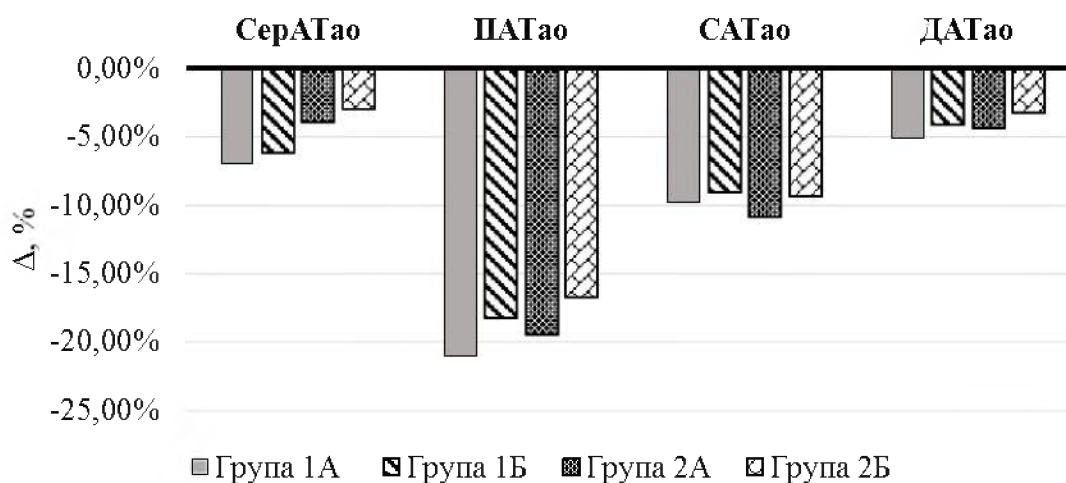


Рисунок 5.3 – Динаміка показників центрального аортального тиску під впливом лікування

Статистично значуща динаміка під впливом лікування стосовно показників жорсткості артерій спостерігалась в усіх групах щодо аоШПХ, АІХ75, РРА, RWTТ, dPdt та САVІа (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 – Динаміка показників жорсткості артерій під впливом лікування, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці ви- мірювання	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
1	2	3	4	5
аоШПХ,м/с	9,9 [8,3; 11,7]	9,1 [8,0; 10,9]*	9,7 [8,6; 11,9]	9,2 [8,3; 11,0]*
АІХао, %	28 [17; 44]	24 [14; 38]*	28,5 [19; 47]	25 [16; 39]*
АІХ75, %	-21 [-43; -15]	-28 [-46; -19]*	-23 [-41; -13]	-29 [-44; -16]*
АІХ, %	-33 [-35,5; -18]	-35 [-36; -21]	-30 [-33; -17]	-32 [-34; -19]
РРА, %	136 [130; 144]	130 [129; 140]*	138 [132; 140]	134 [128; 137]*
ED, мс	300 [289; 324]	308 [296; 334]	304 [293; 327]	307 [299; 332]
ASI, мм рт.ст.	112 [100; 136]	114 [102; 139]	109 [103; 132]	111 [106; 136]
RWTТ, мс	126 [117; 159]	118[110; 141]*	128 [119; 156]	120[111; 142]*
dPdt, мм рт.ст./с	619 [504; 1141]	604 [498; 842]*	628 [506; 1138]	601 [489; 891]*
SEVR, %	136 [124; 169]	131 [120; 162]	138 [127; 167]	129 [121; 159]
ІЕ, мс/см	0,67 [0,59; 0,91]	0,71 [0,62; 0,98]	0,69 [0,57; 0,90]	0,72 [0,57; 0,96]
Ssys, %	57 [51; 58]	59 [51; 62]	58 [53; 59]	59 [52; 61]

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5
Sdia, %	40 [36; 49]	42 [35; 51]	41 [34; 48]	44 [34; 50]
CAVIa, од.	11,24 [7,10; 13,29]	10,21 [7,77; 11,92]*	11,30 [7,07; 13,41]	10,32 [7,01; 11,91]*
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
aoШПХ,м/с	8,8 [7,0; 9,8]	7,9 [7,0; 9,5]*	8,9 [7,3; 9,9]	8,0 [7,1; 9,9]*
AIXao, %	21 [12; 22]	20 [12; 20]	20 [11; 24]	19 [11; 21]
AIX75, %	-38 [-41; -27]	-41 [-44; -29]*	-39 [-42; -26]	-40 [-44; -30]*
AIX, %	-35 [-37; -31]*	-36 [-37; -33]*	-33 [-36; -30]	-33 [-36; -33]
PPA, %	130 [117; 136]	127 [116; 131]*	134 [118; 138]	131 [117; 137]*
ED, мс	312 [309; 375]	313 [309; 380]	314 [311; 370]	316 [312; 378]
ASI, мм рт.ст.	120 [114; 152]	121 [116; 154]	122 [111; 149]	123 [114; 149]
RWTT, мс	140 [121; 155]*	136 [124; 150]*	143 [125; 153]*	141 [120; 151]*
dPdt, мм рт.ст./с	584 [488; 680]	577 [481; 593]*	582 [476; 688]	574 [470; 596]*
SEVR, %	129 [82; 150]	127 [82; 149]	131 [84; 156]	132 [86; 154]
IE, мс/см	0,81 [0,68; 0,85]	0,84 [0,69; 0,95]	0,79 [0,71; 0,86]	0,82 [0,74; 0,97]
Ssys, %	50 [51; 56]	51 [50; 57]	51 [51; 57]	51 [51; 57]
Sdia, %	48 [43; 49]	49 [44; 49]	50 [44; 51]	52 [46; 54]
CAVIa, од.	8,74 [7,39; 8,70]	8,60 [7,31; 8,64]*	8,69 [7,43; 8,79]	8,59 [7,40; 8,70]*
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p<0,05).				

Швидкість розповсюдження пульсової хвилі аортою зменшилась у групі 1А на 8,08 % ($p=0,022$), 1Б – на 5,15 % ($p=0,038$), 2А – на 10,23 % ($p=0,014$), 2Б – на 10,11 % ($p=0,018$). Стандартизований індекс аугментації також зазнав вірогідних змін, знизившись у хворих 1А групи на 25,00 % ($p=0,028$), 1Б – на 20,69 % ($p=0,031$), 2А – на 7,32 % ($p=0,040$), 2Б – на 2,5 % ($p=0,047$). Статистично значуща динаміка $AI\text{Xa}_0$ спостерігалась тільки у групах 1А (зменшення на 14,29 %; $p=0,036$) та 1Б (12,28 %; $p=0,043$). Показник ампліфікації пульсового тиску в результаті лікування у 1А групі став нижчим на 4,41 % ($p=0,038$), 1Б – на 2,90 % ($p=0,042$), 2А – на 2,31 % ($p=0,045$), 2Б – на 2,24 % ($p=0,038$). Час розповсюдження відбитої хвилі продемонстрував статистично значуще зменшення на 12-му тижні лікування у 1А групі – на 6,35 % ($p=0,033$), 1Б – на 6,25 % ($p=0,045$), 2А – на 2,86 % ($p=0,041$), 2Б – на 1,40 % ($p=0,048$). Максимальна швидкість приросту АТ (dP/dt) вірогідно знизилась на 2,42 % ($p=0,031$), 4,30 % ($p=0,028$), 1,20 % ($p=0,043$), 1,37 % ($p=0,044$) відповідно. Кардіо-кісточковий васкулярний індекс під впливом лікування також зменшився на 9,16 % ($p=0,022$), 8,67 % ($p=0,027$), 1,60 % ($p=0,041$) і 1,15 % ($p=0,043$) відповідно.

Таким чином, у результаті проведеного лікування в усіх хворих спостерігалась вірогідна позитивна динаміка показників центрального аортального тиску і жорсткості артерій, при цьому у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, що додатково приймали фенібут, відсоток зниження центрального систолічного, діастолічного, пульсового і середнього АТ та індексу аугментації, часу розповсюдження відбитої хвилі, ампліфікації пульсового тиску і кардіо-кісточкового васкулярного індексу виявився найбільшим.

Динаміка ехокардіографічних показників на тлі призначеного лікування наведена у табл. 5.8.

Таблиця 5.8 – Динаміка основних ехокардіографічних параметрів під впливом лікування, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
dЛП, мм	38,5 [34,5;42,0]	38,0 [34,0;42,0]	38,0 [34,1; 44,5]	38,0 [34,0; 43,0]
КДР ЛШ, мм	47,2 [43,6; 56,3]	46,9 [43,1; 56,0]	48,2 [44,3; 56,5]	47,6 [43,8; 56,1]
ТМШП, мм	12,8 [11,1; 13,4]	12,6 [11,0; 13,0]*	12,9 [11,2; 13,2]	12,8 [11,1; 13,2]
ТЗСЛШ,мм	12,8 [11,3; 13,3]	12,7 [11,3; 13,3]*	12,8 [11,3; 13,3]	12,8 [11,2; 13,2]
ІММЛШ	133 [124; 195]	132[121;192]*	135 [122; 191]	134 [120; 190]
ФВ, %	61 [55; 65]	61 [57; 67]	60 [55; 62]	60 [57; 63]
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
dЛП, мм	37,9 [34,3; 43,5]	37,7 [34,1; 43,6]	37,6 [34,0; 43,1]	37,5 [34,1; 43,4]
КДР ЛШ, мм	48,1 [45,3; 55,0]	48,0 [45,0; 55,2]	48,6 [45,3; 55,0]	48,4 [45,1; 55,0]
ТМШП, мм	11,8 [11,3; 12,7]	11,7 [11,2; 12,5]*	11,7 [11,2; 12,9]	11,7 [11,2; 12,9]
ТЗСЛШ,мм	11,6 [11,5; 12,8]	11,6 [11,3; 12,7]	11,7 [11,6; 12,9]	11,6 [11,6; 12,7]
ІММЛШ	126 [106; 153]	123 [105; 150]	125 [108; 157]	124 [106; 157]
ФВ, %	61 [56; 63]	60 [57; 63]	61 [57; 62]	61 [57; 63]
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p<0,05).				

На тлі лікування статистично значущої динаміки розмірів камер серця та ФВ ЛШ в жодній із груп не спостерігалось, проте достовірні відмінності зафіксовані щодо ТМШП, ТЗСЛШ та ІММЛШ у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, яким призначали фенібут: перераховані показники вірогідно зменшились в 1А групі на 1,17% ($p=0,024$), 1,16% ($p=0,041$) та 2,23% ($p=0,017$) відповідно. У хворих групи 2А значущим виявилось тільки зменшення ТМШП на 0,85 % ($p=0,047$). Динаміка ТМШП, ТЗСЛШ та ІММЛШ у пацієнтів груп 1Б і 2Б була не вираженою і не досягла рівня статистичної значущості.

В результаті лікування спостерігалось вірогідне збільшення показників поздовжньої деформації міокарда ЛШ (рис. 5.4). У цілому, значення глобального поздовжнього стрейну у відповідь на призначену 12-тижневу комбіновану антигіпертензивну терапію зазнало статистично значущої позитивної динаміки, збільшившись у групі чоловіків з андрогенним дефіцитом, що приймали фенібут, на 13,08 % ($p=0,015$), у обстежених з гіпоандрогенією, які ГАМК-похідні не приймали – на 8,31 % ($p=0,021$), у чоловіків з нормальним рівнем тестостерону – на 4,54 % ($p=0,018$) в 2А групі та на 2,63 % ($p=0,022$) – в 2Б (рис. 5.3). Поліпшення вказаного показника було найбільш характерним для пацієнтів, чий рівень вільного тестостерону був вірогідно вищим на 12-му тижні лікування порівняно з тими, чиї рівні гормонів зазнали подальшого зниження або суттєво не змінилися. Швидкість глобального поздовжнього стрейну зросла в 1А групі на 5,68 % ($p=0,028$), 1Б – на 3,41 % ($p=0,033$), 2А – на 3,73 % ($p=0,031$), 2Б – на 2,30 % ($p=0,039$).

Ще однією механічною характеристикою ЛШ, що зазнала суттєвих змін у процесі лікування, став поздовжній циркулярний стрейн. Динаміка його в результаті призначеної терапії була менш вираженою, проте також досягла статистичної значущості в жодній із груп: в 1А групі виявлене підвищення показника циркулярного стрейну на 10,19 % ($p=0,054$), 1Б – на 5,55 % ($p=0,068$), 2А – на 8,49 % ($p=0,059$), 2Б – на 4,63 % ($p=0,066$).

Швидкість глобального циркулярного стрейну та величина радіального стрейну після 12 тижнів лікування суттєво не змінились у жодній із груп.

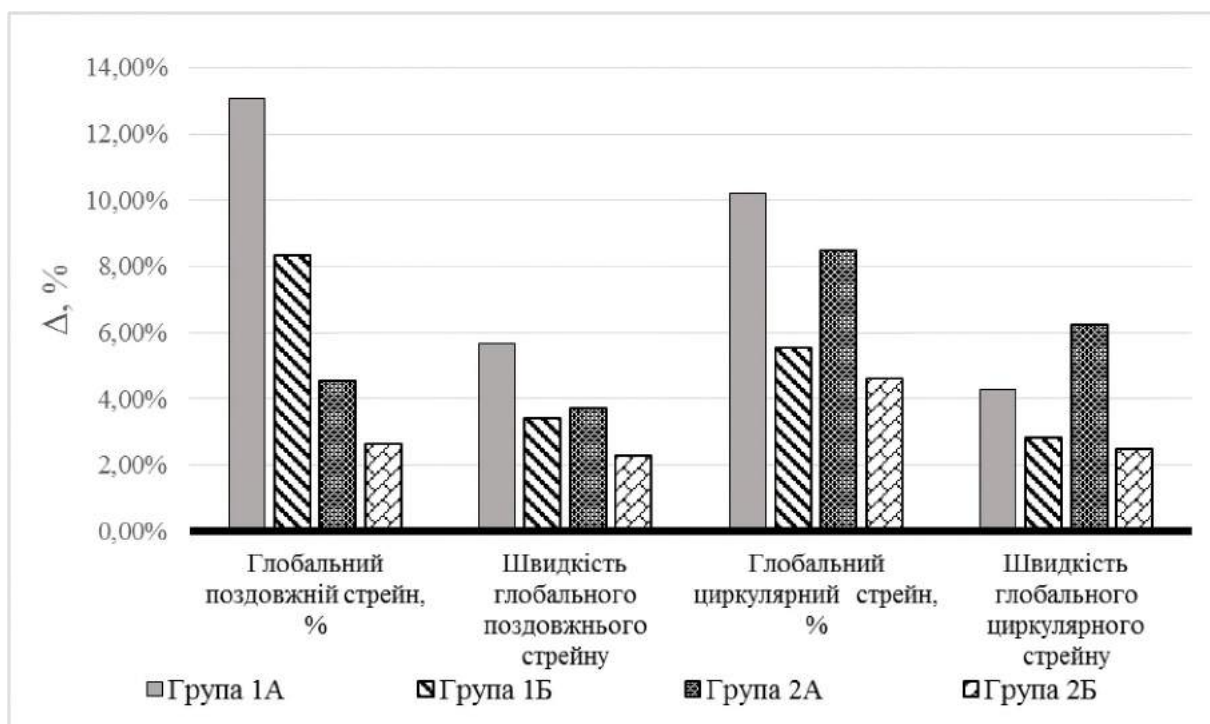


Рисунок 5.4 – Динаміка показників деформації міокарда ЛШ під впливом 12-тижневого антигіпертензивного лікування

Параметри діастолічної функції ЛШ також змінились у процесі лікування (табл. 5.9).

Статистично значущими були зміни показників септальної та середньої швидкостей E' і співвідношення E'/E' у хворих 1А групи (E' септ зросла на 14,29 %; $p=0,004$, E' сер на 12,50 %; $p=0,013$, значення E'/E' зменшилось на 6,10 %; $p=0,032$). Вірогідне підвищення E' сер спостерігалось і в інших групах лікування (1Б – на 12,5 %; $p=0,014$, 2А – на 9,09 %; $p=0,022$, 2Б – на 8,33 %; $p=0,039$).

Значення індексу E'/E' зменшилось у 1Б групі на 5,29 % ($p=0,033$), 2А групі – на 5,84 % ($p=0,030$), 2Б групі на 1,87 % ($p=0,045$).

Динаміка щодо інших параметрів діастолічної функції носила лише характер тенденції.

Таблиця 5.9 – Динаміка показників діастолічної функції під впливом лікування, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показники, одиниці ви- мірювання	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1А група (n=26)		1Б група (n=33)	
1	2	3	4	5
E, м/с	0,70 [0,49; 0,77]	0,74 [0,51; 0,79]	0,68 [0,49; 0,77]	0,69 [0,50; 0,77]
A, м/с	0,79 [0,60; 0,88]	0,81 [0,64; 0,89]	0,78 [0,60; 0,88]	0,79 [0,62; 0,89]
E/A	0,94 [0,64; 1,11]	0,96 [0,66; 1,13]	0,94 [0,64; 1,11]	0,95 [0,64; 1,14]
E` септ, м/с	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,08]*	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,07]
E` лат, м/с	0,08 [0,05; 0,10]	0,08 [0,06; 0,10]	0,08 [0,05; 0,10]	0,08 [0,06; 0,11]
E` сер, м/с	0,07 [0,05; 0,08]	0,08 [0,06; 0,10]*	0,07 [0,05; 0,08]	0,08 [0,06; 0,09]*
E/E`	9,83 [6,12; 13,28]	9,23 [6,09; 11,12]*	9,83 [6,12; 13,28]	9,31 [6,10; 12,04]*
DecT, мс	219 [194; 227]	218 [191; 225]	222 [194; 227]	219 [190; 226]
IVRT, мс	111 [98; 112]	109 [97; 111]	111 [98; 113]	111 [98; 113]

Продовження таблиці 5.9

1	2	3	4	5
	2А група (n=31)		2Б група (n=23)	
E, м/с	0,93 [0,82; 0,97]	0,94 [0,84; 0,97]	0,92 [0,82; 0,97]	0,93 [0,82; 0,99]
A, м/с	0,69 [0,62; 0,74]	0,69 [0,65; 0,75]	0,68 [0,62; 0,74]	0,69 [0,62; 0,75]
E/A	1,17 [1,12; 1,33]	1,19 [1,11; 1,31]	1,16 [1,12; 1,33]	1,21 [1,12; 1,32]
E` септ, м/с	0,08 [0,07; 0,11]	0,11 [0,08; 0,12]	0,08 [0,06; 0,12]	0,11 [0,07; 0,13]
E` лат, м/с	0,08 [0,07; 0,12]	0,09 [0,08; 0,12]	0,07 [0,08; 0,11]	0,07 [0,08; 0,12]
E` сер, м/с	0,10 [0,08; 0,12]	0,11 [0,08; 0,12]*	0,11 [0,08; 0,12]	0,12 [0,08; 0,14]*
E/E'	8,05 [6,44; 10,47]	7,58 [6,34; 9,07]*	8,01 [6,40; 10,47]	7,86 [6,32; 9,74]*
DecT, мс	196 [192; 215]	195 [192; 210]	193 [191; 214]	191 [190; 212]
IVRT, мс	93 [87; 99]	91 [87; 97]	98 [89; 101]	96 [89; 99]
Примітка. * – статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p<0,05).				

Отже, додавання фенібуту до антигіпертензивної терапії чоловікам із ГХ, що мали знижений рівень тестостерону, сприяло вірогідному зменшенню товщини стінок та індексу маси міокарда лівого шлуночка за відсутності вірогідних змін розмірів порожнин серця і фракції викиду, позитивно позначалося на систолічній функції за результатами вимірювання величини глобального поздовжнього стрейну і його швидкості, а також чинило позитивний вплив на стан діастолічної функції лівого шлуночка.

Таким чином, призначення комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту у чоловіків з андрогенним дефіцитом сприяло досягненню цільових значень АТ як за результатами офісного вимірювання, так і при добовому моніторингу артеріального тиску, вірогідному зниженню варіабельності АТ в активний і пасивний період та статистично значущому зменшенню індексу часу гіпертензії впродовж доби. На тлі лікування у даній групі хворих спостерігалось більш виражене покращення всіх показників центрального аортального тиску і жорсткості артерій, а саме швидкості розповсюдження пульсової хвилі, стандартизованого індексу аугментації, ампліфікації пульсового тиску, часу відображення відбитої хвилі і кардіо-кісточкового васкулярного індексу. Використання запропонованої схеми лікування у пацієнтів з недостатністю тестостерону позначилось і на параметрах структурно-функціональної перебудови серця шляхом вірогідного зменшення товщини стінок та індексу маси міокарда лівого шлуночка, збільшення глобального поздовжнього стрійну і його швидкості незважаючи на відсутність вірогідної динаміки щодо фракції викиду ЛШ, сприяло статистично значущому збільшенню септальної і середньої швидкостей мітрального кільця та зниженню індексу E/E' як основних проявів діастолічної дисфункції.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в публікаціях [223-225].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Артеріальна гіпертензія є визнаним фактором ризику серцево-судинних подій і зберігає за собою провідне місце в структурі глобального тягаря захворювань. В Україні за даними офіційної статистики проживає більше 10 млн осіб, що страждають на АГ [3], при цьому прогнозується подальше зростання чисельності хворих на АГ у світі на 15-20 % до 2025 року [22].

Андрогенний дефіцит у процесі фізіологічного старіння чоловіків є додатковим чинником несприятливого впливу на смертність від усіх причин та від ССЗ, зокрема [226]. Відомо, що недостатність андрогенів є більш поширеною серед чоловіків старшого віку, при цьому у віці 60 років цей стан зустрічається у 34 %, а у осіб понад 80 років – у 91 % випадків [44]. Хронічні соматичні захворювання, насамперед ССЗ, сприяють подальшому зниженню рівня статевих гормонів, а дефіцит тестостерону, у свою чергу, пов'язаний з розвитком кардіоваскулярних подій і прогресуванням наявних хвороб серцево-судинної системи [227].

Низький рівень тестостерону пов'язаний як зі структурно-функціональними змінами артеріального русла, так і з порушеннями скоротливої здатності міокарда [83]. Гіперпролактинемія, що може супроводжувати андрогенний дефіцит, також має опосередковану дію на гемодинамічні показники, обумовлює погіршення функції ендотелію та прискорення розвитку артеріальної жорсткості. Літературні дані щодо визначення комплексного впливу недостатності тестостерону й підвищення концентрації пролактину у чоловіків, що страждають на ГХ, обмежені і стосуються переважно частоти виникнення кардіоваскулярних подій [227, 228], тоді як взаємозв'язки андрогенного дефіциту з показниками АТ,

ремоделювання серця і судин у цій групі хворих залишаються мало вивченими.

На сьогоднішній день нижня межа “нормального діапазону” для загального тестостерону та рівень, що передбачає призначення замісної гормональної терапії, залишається невизначеним. В Україні бракує статистичних даних щодо епідеміології андрогенного дефіциту.

Важливою проблемою у кардіологічній практиці залишається визначення оптимальної стратегії лікування ГХ у чоловіків з урахуванням рівня статевих гормонів. Існують дані про те, що деякі класи антигіпертензивних препаратів, такі як діуретики та бета-адреноблокатори, мають більш виражений негативний вплив на концентрацію тестостерону чоловіків і статеву функцію у представників обох статей, ніж інші класи, такі як блокатори кальцієвих каналів та інгібітори АПФ [121, 229]. Деякі автори говорять про те, що антагоністи рецепторів АТ II не тільки не порушують статеву функцію у чоловіків, але навіть покращують її [121, 130], проте відомості щодо динаміки рівня андрогенів, пролактину і зміни сексуальної функції при застосуванні певних представників антигіпертензивних засобів у клінічних настановах з лікування АГ досить обмежені.

Отже, визначення підходів до скринінгу андрогенного дефіциту, вивчення змін показників ліпідного профілю, особливостей перебігу АГ, кардіоваскулярного ремоделювання залежно від сироваткових рівнів тестостерону і пролактину, обґрунтований вибір шкали для стратифікації серцево-судинного ризику у чоловіків із ГХ і гіпоандрогенією та розробка терапевтичної стратегії у цій групі хворих є своєчасним та актуальним завданням сучасної кардіології, що обумовило доцільність проведення даного дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом

на підставі вивчення сироваткових рівнів тестостерону та пролактину, показників добового моніторингу артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Визначити оптимальні підходи до скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із застосуванням комплексного анкетування.

2. Дослідити вміст загального та вільного тестостерону, пролактину в сироватці крові у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії.

3. Вивчити особливості ліпідного профілю, антропометричних параметрів та обґрунтувати вибір оптимальної шкали для визначення серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з низьким рівнем тестостерону.

4. З'ясувати особливості показників добового моніторингу артеріального тиску та центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі андрогенного дефіциту у чоловіків.

5. Встановити взаємозв'язок між показниками ліпідного профілю, структурно-функціональної перебудови серця та судин, показників добового моніторингу артеріального тиску і сироватковим вмістом тестостерону та пролактину у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії в поєднанні з андрогенним дефіцитом.

6. Оцінити вплив комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту на сироваткові рівні тестостерону, пролактину та показники добового моніторингу артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіального ремоделювання і жорсткості артеріальних судин.

Дизайном було передбачене проведення подвійного відкритого проспективного моноцентрового 12-тижневого дослідження з елементами рандомізації у паралельних групах, до якого увійшли 113 пацієнтів чоловічої статі віком 45-73 років із встановленим діагнозом ГХ II стадії, що в залежності від рівня ЗТ були розподілені на дві групи: включені до першої групи (n=59) мали рівень ЗТ, нижчий за нижню референтну межу (2,5 нг/мл), а для хворих, що увійшли до другої групи (n=54), була характерною нормальна концентрація ЗТ (2,5-10 нг/мл). На момент включення до дослідження всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя протягом 2015-2017 рр. У якості контрольної групи до дослідження були залучені 27 практично здорових чоловіків, співставних за віком, ІМТ, статусом паління.

Критеріями включення до дослідження були: наявність добровільної письмової згоди на участь у дослідженні, чоловіча стать, вік старше 18 років та верифікований діагноз гіпертонічної хвороби II стадії. До критеріїв виключення відносились: наявність клінічних станів, що можуть вплинути на рівень статевих гормонів, структурно-функціональні параметри серця і судин або комплаєнс – цукровий діабет 1 або 2 типу, $ІМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму та провідності, симптомні ураження периферичних артерій, вроджені або набуті вади серця, хронічна хвороба нирок ($ШКФ < 30 \text{ мл/хв/1,73м}^2$), онкологічні або психічні захворювання, хронічне обструктивне захворювання легенів, ВІЛ-інфекція, гіпотиреоз, вроджений або набутий гіпогонадізм в анамнезі, непереносимість або підвищена чутливість до інгібіторів АПФ, блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, фенібуту, попереднє антигіпертензивне лікування β -адреноблокаторами або тіазидними діуретиками, застосування анаболічних стероїдів та антидепресантів.

Усім хворим на ГХ призначали комбіновану антигіпертензивну терапію антагоністом рецепторів ангіотензину II ірбесартаном у дозі 150 мг 1 раз на добу та блокатором кальцієвих каналів ніфедипіном пролонгованої дії у добовій дозі 40 мг з або без додавання фенібуту.

Всі пацієнти, включені до дослідження, на початку спостереження і через дванадцять тижнів лікування підлягали комплексному обстеженню згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 р. № 384) [162], яке включало загальноклінічні, біохімічні (визначення показників ліпідограми в сироватці крові), імуноферментні (оцінка сироваткових концентрацій ЗТ, ВТ, пролактину), інструментальні методи, серед яких ДМАТ – для встановлення добового профілю АТ, аналізу середньодобових значень АТ і його варіабельності; осцилометрична артеріографія для дослідження жорсткості артерій і центрального аортального тиску; трансторакальна ехокардіографія з метою оцінювання стану кардіального ремоделювання; визначення симптомів андрогенного дефіциту шляхом анкетування (з використанням опитувальників ADAM, qADAM, MASSQ, AMS), а також статистичні методи – параметричні, непараметричні, кореляційний, факторний і регресійний аналіз.

Отримані дані оброблялись статистично з використанням пакету "Statistica 6.0 for Windows" (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу підтверджували або спростовували за критерієм Колмогорова-Смирнова та Лілієфорса. Кількісні дані наведені у вигляді $M \pm m$ (середнього арифметичного \pm стандартна похибка) у випадку нормального розподілу та Me (Q25; Q75) (медіана, 25 і 75 перцентиль) при відсутності нормального розподілу. Якщо розподіл у вибірках відрізнявся від нормального, для визначення достовірності відмінностей між групами використовували критерії Манна-Уїтні, при порівнянні змінних більше ніж у

двох незалежних групах для співставлення їх медіан застосовували тест Крускала-Уолліса.

Для дослідження кореляційних зв'язків між показниками розраховували кореляції Спірмена. Діагностична цінність опитувальників для ідентифікації симптомів андрогенного дефіциту визначалася за результатами побудови таблиць спряженості (2x2). Для визначення взаємного впливу параметрів, що вивчалися, застосовували багатофакторний регресійний аналіз з обчисленням β -коефіцієнту та його рівня значущості p . З метою оцінки внеску досліджуваних показників у розвиток андрогенного дефіциту використовувався факторний аналіз за методом головних компонент. Рівень значущості відмінностей встановлений на рівні $p < 0,05$.

За результатами імуноферментних досліджень сироваткові рівні ЗТ і ВТ у хворих першої групи були вірогідно нижчими порівняно з показниками пацієнтів другої групи та практично здорових осіб (ЗТ – на 49,85 %; $p = 0,0003$, та 61,15 %; $p = 0,0002$, відповідно, ВТ – на 19,12 %; $p < 0,001$, та 27,12 %; $p = 0,0001$, відповідно). Отримані дані щодо вмісту ЗТ і ВТ співвідносяться з результатами, описаними Fogari R. et al., що також повідомляли про зниження рівня андрогенів у чоловіків з АГ переважно похилого віку [230]. Відповідно до одержаних нами даних, рівень пролактину у чоловіків з андрогенним дефіцитом на 26,31 % ($p = 0,013$) та 15,43 % ($p = 0,024$) перевищував аналогічний показник обстежених другої та контрольної груп, тоді як друга і контрольна групи за вмістом пролактину вірогідно не відрізнялись. При цьому в дослідженні Zarotsky V. et al. отримані результати, відповідно до яких у чоловіків з гіпогонадізмом на тлі метаболічного синдрому спостерігалось зменшення вмісту пролактину, але дизайн нашого дослідження не передбачав включення пацієнтів, ІМТ яких перевищував 30 кг/м², що пояснює розбіжності в отриманих даних [101].

На основі проведеного анкетування з застосуванням опитувальників AMS, MASSQ, ADAM, qADAM була встановлена висока діагностична цінність AMS для виявлення симптомів недостатності тестостерону (чутливість 85,0 %, специфічність 86,8 %), в той час як інші анкети поступалися в показниках чутливості, специфічності, точності, негативного та позитивного прогностичного значення, що обумовлює доцільність використання цього опитувальника як основного інструменту для первинного скринінгу симптомів гіпогонадізму. Отримані дані співпадають з результатами дослідження Daig I. et al. [231], що засвідчили достатньо високу критерій-орієнтовану валідність анкети AMS, порівняну з цінністю інших опитувальників. З іншого боку, Chen W. et al. дійшли висновку [232], що анкети AMS та ADAM не мали достатньої чутливості та специфічності, незважаючи на високу кореляцію результатів анкетування з рівнем статевих гормонів, що спостерігалось і в нашому дослідженні. Так, виявлена негативна кореляція концентрації ЗТ з загальним балом за шкалою AMS ($r=-0,49$; $p=0,011$), проявами, що належать до сексуального ($r=-0,60$; $p=0,003$), соматовегетативного ($r=-0,38$; $p=0,011$) та психологічного ($r=-0,54$; $p=0,002$) доменів. Подібна закономірність прослідковувалась і для ВТ. Взаємозв'язок між сироватковою концентрацією пролактину та показниками AMS за різними підшкалами був вірогідним тільки відносно психологічної шкали ($r=+0,54$; $p=0,039$). Liu Z.Y. et al. [233] встановили наявність зв'язку кількості балів за сексуальною підшкалою AMS з концентрацією ВТ та ЗТ за результатами обстеження популяції чоловіків середнього та похилого віку в Китаї. Отримані авторами дані були подібними до результатів нашого дослідження, проте дослідниками не враховувалась наявність АГ у чоловіків.

Аналіз одержаних даних продемонстрував зв'язок гіпоандрогенії з антропометричними показниками: чоловіки з біохімічно підтвердженою недостатністю тестостерону мали вірогідно вищі показники співвідношення

ОТ/ОС та ОТ до зросту, подібно до результатів дослідження SHIP [234], в той час як різниця стосовно ІМТ, ОТ, ОС, ОП виявилась статистично не значущою.

У чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту спостерігались порушення ліпідного обміну. Так, у міру зниження рівня ЗТ відзначалось формування агресивного типу дисліпідемії: для осіб із нижчими показниками ЗТ були характерні вірогідно вищі концентрації ЛПНЩ та ремнантного холестерину на тлі достовірного зниження ЛПВЩ. Аналіз даних останніх рандомізованих клінічних досліджень щодо зв'язку гіпогонадизму з дисліпідемією продемонстрував неоднозначні результати. Так, Harris K. et al. [235] за результатами обробки бази даних дослідження REDUCE (8043 пацієнти) зробили висновок про негативний вплив зниження тестостерону на параметри ліпідного спектру, що проявлялось у вигляді індукції андрогенами підвищення рівня загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів на тлі зменшення ЛПВЩ. У роботі Zhang N. et al. [236] показана наявність лінійної негативної кореляції загального тестостерону з загальним холестерином, ЛПНЩ і тригліцеридами та лінійної позитивної – з ЛПВЩ. Наведені дані частково відповідають результатам нашого дослідження з відмінністю щодо значущості змін у вмісті тригліцеридів. На даний час триває дискусія щодо механізмів впливу андрогенів на показники ліпідного профілю: Schleich F. et al. встановили, що два гени, які беруть участь у катаболізмі ЛПВЩ, регулюються ЗТ, а саме печінкова ліпаза та рецептор В1 (SR-B1) [237]. SR-B1 опосередковує селективне поглинання ліпідів ЛПВЩ у гепатоцити і стероїдогенні клітини, включаючи клітини Сертолі та Лейдіга яєчок, а також вихід холестерину з периферичних клітин [237]. ЗТ регулює SR-B1 в гепатоцитах і макрофагах, тим самим стимулюючи селективне поглинання та вивільнення холестерину. Печінкова ліпаза гідролізує фосфоліпіди на поверхні ЛПВЩ, полегшуючи селективне поглинання ліпідів ЛПВЩ SR-B1.

Збільшення як активності SR-B1, так і печінкової ліпази відповідає механізмові впливу ЗТ на зниження холестерину [238].

Стратифікація кардіоваскулярного ризику за Фремінгемською шкалою, шкалами SCORE та PROCAM дала змогу визначити вищу частку осіб з високим ступенем ризику серед чоловіків з андрогенним дефіцитом порівняно з пацієнтами з ГХ та нормальним рівнем тестостерону при використанні шкали PROCAM (66,7 % учасників першої групи проти 39,1 % пацієнтів другої групи). Дослідження кореляційних зв'язків між загальним тестостероном та ризиком серцево-судинних подій продемонструвало тенденцію до негативного зворотнього зв'язку між вказаними параметрами, що виявився статистично значущим лише для кореляції між рівнем ЗТ та ризиком за шкалою PROCAM ($p < 0,05$), тоді як інші інструменти для оцінки ризику не мали значущого зв'язку з досліджуваними андрогенами. Про асоціацію зниження концентрації ЗТ з підвищеним ризиком загальної та серцево-судинної смертності повідомлялося у двох незалежних метааналізах Corona G. et al. та Araujo A.V. et al. [227, 228], а у ретроспективному дослідженні хворих із сексуальною дисфункцією показано, що рівні тестостерону обернено пов'язані з ризиком ССЗ [239]. В роботі Lee W.C. et al. [240] доведена наявність кореляції між вмістом ЗТ і ступенем ризику за Фремінгемською шкалою, що спостерігалось і в нашому дослідженні.

Вивчення факторної структури впливу на розвиток андрогенного дефіциту за методом головних компонент дозволило встановити, що у генезі гіпоандрогенії мають значний внесок порушення ліпідного спектру та вік. В свою чергу, підвищення показників ОТ, ОС та їх співвідношення й ІМТ асоціюються із подальшим зниженням рівня андрогенів, що підтверджується цілою низкою досліджень [241, 242]. В огляді de Maddalena C. et al. показаний зв'язок недостатності тестостерону з антропометричними параметрами, а

безпосередньо тестостерон позиціонується як важливий тригерний механізм у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та ІХС [243].

Результати офісного вимірювання АТ засвідчили, що перша та друга групи спостереження не мали статистично значущих відмінностей щодо таких офісних показників АТ як: САТ, ДАТ, ПАТ та серАТ, але вірогідно перевищували аналогічні показники в групі контролю.

При аналізі параметрів ДМАТ встановлено, що для чоловіків зі зниженим рівнем андрогенів у порівнянні з пацієнтами з ГХ без супутнього андрогенного дефіциту характерними були вищі показники серСАТа (на 9,43 %; $p=0,010$) і середнього ПАТ за добу (на 17,02 %; $p=0,048$). За показниками ДАТ суттєвих відмінностей між групами не виявлено. Показники варіабельності АТ продемонстрували суттєву різницю тільки стосовно варіабельності САТ у денний час, що виявилась більшою на 24,32 % ($p=0,004$) у чоловіків з ГХ на тлі андрогенного дефіциту у порівнянні з другою групою. Індекс часу гіпертензії був вищим у хворих основної групи на 61,54 % ($p=0,032$) у порівнянні з пацієнтами з ГХ без супутнього андрогенного дефіциту.

Таким чином, незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей щодо результатів офісного вимірювання АТ, пацієнти першої та другої групи вірогідно відрізнялись між собою за показниками середнього САТ, його варіабельності й індексом часу САТ в активний період.

У літературних джерелах наявні суперечливі дані щодо впливу андрогенного дефіциту на рівень АТ. Так, у моделях на тваринах хронічний вплив додавання екзогенного тестостерону сприяв розвитку АГ у самців спонтанно гіпертензивних щурів, і ця несприятлива реакція АТ була в основному обумовлена активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [244].

Низка досліджень підтверджують негативну асоціацію зниження тестостерону з підвищенням АТ, проте питання причинно-наслідкових зв'язків залишається дискусійним. При обстеженні здорових чоловіків віком 25 років і старше, передбаченому дизайном дослідження Tromsø, вплив тестостерону на АТ виявився неоднозначним, а в роботі Yassin A. et al. тривала замісна терапія тестостероном асоціювалась із значущим зниженням САТ і ДАТ [245]. За даними Jones T.H. et al. лікування екзогенним тестостероном не впливало на АТ у гіпогонадних чоловіків із цукровим діабетом 2 типу або метаболічним синдромом [246], але призводило до значущого збільшення АТ у літніх чоловіків з гіпогонадізмом [247].

У нашому дослідженні частка осіб із несприятливим добовим профілем АТ у першій групі виявилась більшою (23,74 % найт-пікерів та 38,98 % нон-діперів у першій групі проти 7,41 % та 35,18 % відповідно у другій групі). Отже, характерними для пацієнтів з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту було формування несприятливого добового профілю АТ у вигляді переважання «нон-діперів» та «найт-пікерів». В роботі Sołtysiak M. і співавт. встановлено, що 33,9 % хворих на ГХ молодого віку з андрогенним дефіцитом мали порушення циркадного ритму АТ. Така розбіжність у частоті виявлення несприятливого добового профілю АТ порівняно з результатами нашого дослідження (62,72 %) може пояснюватися віковими особливостями обстежених осіб [248].

Для оцінки впливу андрогенів та пролактину на параметри ДМАТ був проведений кореляційний аналіз, який довів наявність значущих зв'язків між серСАТ в активні години та рівнем ЗТ ($r=-0,39$; $p=0,014$), ВТ ($r=-0,48$; $p=0,002$) та пролактину ($r=+0,36$; $p=0,024$). Крім того, концентрація ВТ корелювала з серСАТ у нічний час ($r= - 0,45$; $p=0,003$) та серПАТ24 ($r=- 0,36$; $p=0,022$), ІЧ САТ та ІЧ ДАТ удень ($r=-0,39$; $p=0,013$ та $r=- 0,28$; $p=0,028$ відповідно) та вночі ($r=-0,35$; $p=0,025$ та $r=- 0,36$; $p=0,022$ відповідно), а також впливала на

показники варіабельності САТ переважно в активні години ($r=-0,29$; $p=0,050$). Схожих висновків дійшов Fogari R. et al., у дослідженні якого була виявлена сильна негативна кореляція між рівнями ЗТ та САТ у нормотензивних чоловіків ($r=-0,35$; $p<0,001$), осіб з ізольованою систолічною АГ ($r=-0,67$; $p <0,001$) та пацієнтів з ГХ чоловічої статі ($r=-0,19$; $p<0,05$), тоді як негативний зв'язок з ДАТ спостерігався лише у нормотензивних обстежених ($r=-0,19$; $p<0,05$). Застосувавши регресійний аналіз із використанням АТ у якості залежної змінної, автори підтвердили сильний взаємозв'язок між рівнями ЗТ та САТ у всіх трьох групах, тоді як значущу залежність між рівнями ЗТ і ДАТ було виявлено лише у чоловіків з нормальним АТ [230]. Статистично достовірну зворотну кореляцію між концентрацією ЗТ та САТ ($r=-0,42$; $p=0,02$); ЗТ і ДАТ ($r=-0,38$; $p=0,04$) спостерігали й Agbecha A. та Anwana U. I. при аналізі результатів обстеження чоловіків із прегіпертензією [249].

Згідно з отриманими нами даними, рівні центрального САТ, ДАТ та середнього центрального (аортального) тиску виявились найвищими у групі чоловіків із низькою концентрацією загального тестостерону. Так, рівень САТао пацієнтів з андрогенним дефіцитом був вищим на 10,22 % ($p=0,037$), ДАТао – на 21,55 % ($p=0,046$), ПАТао – на 51,14 % ($p=0,022$), серАТао – на 6,92 % ($p=0,034$) порівняно з особами з ГХ з нормальним вмістом андрогенів. При проведенні кореляційного аналізу встановлена наявність статистично значущого негативного зв'язку серАТао з ЗТ ($r=-0,64$; $p=0,011$) і ВТ ($r=-0,53$; $p=0,014$), кореляції дещо меншої сили ПАТао з ЗТ ($r=-0,53$; $p=0,021$) і ВТ ($r=-0,54$; $p=0,019$). З обома формами тестостерону виявився пов'язаним і САТао ($r=-0,62$; $p=0,007$ та $r=-0,60$; $p=0,001$ для ЗТ і ВТ відповідно), тоді як ДАТао статистично значуще корелював тільки з вмістом ЗТ ($r=-0,56$; $p=0,014$). Подібні результати отримані і Vlachopoulos C. et al., що також продемонстрував наявність вірогідних негативних кореляцій рівня тестостерону з параметрами центральної гемодинаміки [250]. Результати

нашого дослідження також співпадають з даними Kumagai H. et al., що засвідчили наявність значущої негативної кореляції між рівнем тестостерону в сироватці крові та змінами в центральному САТ ($r = -0,33$; $p < 0,05$) і ПАТ ($r = -0,32$; $p < 0,05$) [251].

Дослідження параметрів васкулярного ремоделювання встановило, що групи чоловіків з нормальним та низьким рівнем тестостерону статистично значуще відрізнялись між собою за значеннями аоШПХ (9,8 [8,5; 11,8] м/с у першій групі та 7,9 [7,3; 9,95] м/с – у другій) та стандартизованого індексу аугментації (-23 [-42,5; -14,5] у першій групі та -39 [-42; -28,5] – у другій). У всіх обстежених хворих з андрогенним дефіцитом спостерігалось підвищення АІХ (4,48 %; $p=0,045$ між першою і другою групами) і АІХ75 (на 41,03 %; $p=0,036$ у порівнянні з другою групою) та зниження АІХао (на 29,82 %; $p=0,047$ порівняно з другою групою). Пацієнти з недостатністю тестостерону мали на 9,22 %; $p=0,040$ нижчий показник часу розповсюдження відбитої хвилі у порівнянні з особами з нормальним рівнем андрогенів, а кардіо-кісточковий васкулярний індекс (CAVІa) у першій групі виявився найвищим (на 23,21 %; $p=0,017$ порівняно з аналогічним показником другої групи та 28,60 %; $p=0,011$ – контрольної).

При проведенні кореляційного аналізу виявлене погіршення пружно-еластичних властивостей артеріальних судин при зменшенні рівня тестостерону та підвищенні концентрації пролактину (для аоШПХ $r=-0,54$; $p=0,032$ із ЗТ та $r=+0,51$; $p=0,011$ з пролактином; для АІХ $r=-0,59$; $p=0,032$ із ЗТ та $r=-0,59$; $p=0,013$ з ВТ; для АІХ75 $r=-0,50$; $p=0,041$ із ЗТ).

Отримані результати збігаються з даними інших дослідників: у роботі Vlachopoulos C. et al., доведений незалежний зв'язок рівня ЗТ із жорсткістю аорти, причому вплив низької концентрації тестостерону на жорсткість аорти виявився більш помітним у молодих чоловіків і у суб'єктів з вищим АТ, що дозволило ідентифікувати тестостерон як маркер артеріального ураження і

визначити його роль як предиктора серцево-судинних подій [81]. Подібного висновку дійшов і Kyriazis J. et al., який довів наявність негативного впливу гіпогонадізму на розвиток артеріальної жорсткості у популяції чоловіків, що отримували замісну ниркову терапію методом програмного гемодіалізу [252].

Посилення артеріальної ригідності на тлі андрогенного дефіциту можна пояснити зменшенням прямого вазодилатуючого впливу тестостерону за рахунок пригнічення ендотелій-незалежних механізмів, впливу на калієві канали і антагоністичні ефектів щодо іонів кальцію [253].

Окремими дослідниками пролактин розглядається як предиктор старіння судин, який призводить до підвищення жорсткості артерій [108]. Подібні дані отримані і у нашому дослідженні.

Аналіз результатів ехокардіографічного обстеження не виявив статистично значущих відмінностей між чоловіками в залежності від рівня тестостерону стосовно ФВ та розмірів камер серця, в той час як ІММЛШ та товщина стінок міокарда ЛШ вірогідно відрізнялись та виявились найбільшими у групі хворих з андрогенним дефіцитом: ТМШП пацієнтів першої групи на 9,30 % ($p=0,036$) перевищувала показник другої групи, товщина ЗСЛШ – на 9,38 % ($p=0,012$), значення ІММ ЛШ – на 5,97 % ($p=0,022$). При дослідженні деформаційних характеристик міокарду в обстеженій вибірці найнижчими виявились показники глобального поздовжнього стрейну та швидкостей деформації у поздовжньому та циркулярному напрямках у чоловіків з андрогенним дефіцитом. Так, порівняно з другою групою хворих спостерігалось статистично значуще порушення переважно поздовжнього компонента деформації (зменшення глобального поздовжнього стрейну (на 19,43 %; $p=0,002$) та його швидкості (на 25,00 %; $p=0,004$)). Істотними також виявились відмінності між першою та другою групою стосовно показників циркулярного стрейну та його швидкості: глобальний циркулярний стрейн був нижчим у першій групі на 16,60 %;

$p=0,034$ порівняно з другою групою, швидкість циркулярного стрейну відрізнявся на 12,5 %; $p=0,036$ у чоловіків з андрогенним дефіцитом від показника другої групи.

В численних дослідженнях засвідчене порушення систолічної функції ЛШ, визначене за зниженням показників поздовжнього та циркулярного стрейну, в осіб з ГХ навіть за відсутності гіпертрофії ЛШ [254, 255], а також виявлені кореляційні зв'язки концентрації ЗТ з параметрами кардіального ремоделювання та скоротливості ЛШ [256-258]. В літературі наявні дані про підвищення серцевого викиду у чоловіків із серцевою недостатністю під впливом тестостерону [259].

За даними порівняння показників діастолічної функції ЛШ у чоловіків з та без андрогенного дефіциту встановлено, що гіпоандрогенія супроводжувалась суттєвим зниженням середньої швидкості E' (на 30,00 %; $p=0,012$) і збільшенням середніх значень E/E' (на 18,31 %; $p=0,038$), причому істотно нижчими були септальна і середня швидкість мітрального кільця, а відмінності у показниках латеральної швидкості не мали статистичної значущості. В дослідженнях останніх років наголошується на ролі андрогенів у патогенезі діастолічної дисфункції, що підтверджується позитивним впливом замісної гормональної терапії тестостероном на процеси міокардіального фіброзу [260, 261].

Проведений регресійний аналіз підтвердив негативний вплив недостатності тестостерону на підвищення центрального (аортального) АТ, прогресування артеріальної жорсткості та розвиток субклінічної систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ, що може мати важливе прогностичне значення стосовно підвищення ризику майбутніх серцево-судинних подій.

У відповідності до мети і завдань дослідження пацієнти з ГХ були рандомізовані до чотирьох підгруп: 1А підгрупа ($n=26$) – хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом, які додатково до антигіпертензивних засобів

(ірбесартан і ніфедипін) приймали фенібут 250 мг 2 рази на добу, пацієнтам 1Б підгрупи (n=33) – хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом – призначали тільки ірбесартан і ніфедипін; 2А підгрупа (n=31) – чоловіки з ГХ без дефіциту андрогенів, яким призначали фенібут 250 мг 2 рази на добу додатково до антигіпертензивних препаратів (ірбесартан і ніфедипін), хворі 2Б підгрупи (n=23, хворі на ГХ без андрогенного дефіциту) отримували тільки ірбесартан і ніфедипін впродовж 12 тижнів.

При вивченні динаміки досліджуваних гормонів під впливом лікування у хворих з андрогенним дефіцитом, що приймали фенібут додатково до антигіпертензивної терапії, відзначене збільшення рівнів ЗТ на 29,72 % (p=0,0002), ВТ на 28,08 % (p=0,0003) та зменшення вмісту пролактину на 10,68 % (p=0,008), в той час як у групі пацієнтів, яким не призначали фенібут, медіана концентрації пролактину на тлі лікування зросла на 10,26 % (p=0,003) за відсутності статистично значущих змін рівнів обох форм тестостерону. Вміст пролактину у підгрупах 2А і 2Б під впливом лікування зазнав подібних змін до хворих 1А і 1Б підгруп, вірогідно зменшуючись при прийомі фенібуту.

На тлі лікування в усіх чоловіків із ГХ суттєво знизилась загальна оцінка вираженості симптомів андрогенного дефіциту за опитувальником AMS з найбільш вираженою позитивною динамікою у пацієнтів, що приймали фенібут: у групі 1А загальний бал знизився на 10,0 %, p=0,005, у групі 2А – на 11,1 %; p=0,011, хоча в групах 1Б і 2Б зміни також виявились статистично значущими (4,9 %; p=0,026 та 9,1 %, p=0,019 відповідно). Кількість балів за сексуальним доменом достовірно зменшилась лише в підгрупах 1А (на 23,08 %; p=0,009) та 2А (на 18,18 %; p=0,012). За даними літератури, БКК не впливають на статеву функцію у хворих на АГ [12, 117]: у дослідженні ТОМНС амлодипін не впливав на сексуальну функцію [123], як і ніфедипін або дилтіазем [119]. У пацієнтів з ГХ на тлі метаболічного синдрому монотерапія ірбесартаном або комбінація його з гідрохлортіазидом сприяла посиленню

статевого потягу, збільшенню частоти статевих контактів і покращенню еректильної функції. Ірбесартан також покращив відновлення еректильної функції у хворих після простатектомії [124, 128], що також підтверджується результатами нашого дослідження.

Позитивна динаміка оцінки за психологічною підшкалою виявилась статистично значущою тільки у групах чоловіків, яким призначали фенібут. Так, у групі 1А відзначене зниження суми балів за даним доменом на 15,4 % ($p=0,018$), у групі 2А – на 10 % ($p=0,037$). Зважаючи на кореляцію рівня пролактину з оцінкою за психологічною підшкалою AMS, зниження сироваткового вмісту даного гормону в процесі антигіпертензивного лікування з додаванням фенібуту пояснює зменшення балу за вказаним доменом. За даними Gomes J. et al. [262], гіперпролактинемія сприяє розвитку тривожності і депресії як у жінок, так і у чоловіків, та може бути скоригована шляхом призначення препаратів ГАМК [263]. У дослідженні ефективності застосування фенібуту у чоловіків з еректильною дисфункцією, проведеному Горпинченко І. та співавт., зниження психопатологічної симптоматики під впливом лікування спостерігалось за різними показниками у 63,3-86,7 % пацієнтів у вигляді підвищення працездатності, нормалізації сну, що істотно поліпшило якість життя хворих [152]. За результатами нашого дослідження також відзначалось достовірне покращення як загальної оцінки AMS, так і суми балів за психологічною і сексуальною підшкалою у хворих з андрогенним дефіцитом.

Під впливом призначеної терапії цільових офісних значень АТ досягли 76,92 % пацієнтів групи 1А, 69,70 % – 1Б, 70,97 % – 2А та 69,57 % – 2Б групи. Порівняння параметрів ДМАТ до та після лікування дозволило визначити позитивну динаміку більшості цих показників: значення серСАТ_а в 1А групі знизилось на 14,2 % ($p=0,012$), 1Б – на 11,6 % ($p=0,017$), 2А – на 14,5 % ($p=0,007$), 2Б – на 14,8 % ($p=0,006$), серСАТ_п – на 7,8 % ($p=0,004$), 14,1 %

($p=0,002$), 9,7 % ($p=0,010$) та 13,5 % ($p=0,011$) у групах відповідно. Що стосується показників ДАТ, зафіксованих в активний період доби, то відсоток їхнього зниження в обстежених групах був дещо меншим порівняно з серСАТа, проте залишався достовірним в усіх групах за відсутності вірогідних змін значень серДАТп. Призначена комбінація антигіпертензивних препаратів сприяла досягненню нормативних показників варіабельності як САТ, так і ДАТ і в денні, і в нічні години: у групі 1А значення варСАТа знизилось на 42,11 % ($p=0,023$), 1Б – на 23,53 % ($p=0,031$), 2А – на 15,38 % ($p=0,035$), 2Б – на 20,00 % ($p=0,021$). Зменшення варСАТп також виявилось вагомим, склавши 18,52 % ($p=0,033$), 25,00 % ($p=0,016$), 12,00 % ($p=0,031$) та 33,33 % ($p=0,012$) у групах лікування відповідно. Варіабельність ДАТ удень і вночі в процесі лікування знизилась у межах 20% по всіх групах спостереження, максимальний відсоток зменшення вказаного показника спостерігався в підгрупі 1А (23,1 % та 27,7 % для варДАТа та варДАТп відповідно). На тлі проведеного антигіпертензивного лікування статистично значуща позитивна динаміка була характерною і для показників індексу часу гіпертензії ($p<0,05$ в усіх групах).

В процесі лікування частка пацієнтів, що мали несприятливий добовий профіль АТ, істотно зменшилась серед усіх пацієнтів із ГХ. Так, кількість «діперів» серед чоловіків з андрогенним дефіцитом 1А групи зросла до 68,2 %, а профілі «найт-пікер» у цій підгрупі реєструвалися значно рідше (7,7 % після лікування проти 23,1 % до лікування). У групі 1Б «діперів» також стало більше на 32,3 %, а «найт-пікерів» – вдвічі менше. В групі хворих без андрогенного дефіциту спостерігалася аналогічна динаміка щодо покращення добового профілю АТ: частка «нон-діпперів» серед пацієнтів, що мали нормальний вихідний рівень андрогенів, на тлі лікування також знизилась (з 38,6% до 26,9% в 2А підгрупі та з 34,5% до 32,1% – у 2Б), кількість «найт-пікерів» зменшилась у 2 рази за рахунок антигіпертензивного компоненту лікування.

Отже, призначення комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту у чоловіків з андрогенним дефіцитом сприяло досягненню цільових значень АТ як за результатами офісного вимірювання, так і при добовому моніторингу артеріального тиску, вірогідному зниженню варіабельності АТ в активний і пасивний період та статистично значущому зменшенню індексу часу гіпертензії впродовж доби.

Ефективність комбінованого призначення ірбесартану та БКК, подібна до результатів нашої роботи, отримана в дослідженнях I-ADD, I-COMBINE і Кобалава Ж.Д. , проте в якості БКК вивчався амлодипін [264-266]. Зниження амбулаторного САТ за результатами I-ADD та I-COMBINE було більш виражене у хворих, що застосовували комбінацію ірбесартану 300 мг та амлодипіну 5 мг. За даними Кобалава Ж.Д. [250], більше 40% пацієнтів досягали цільових рівнів АТ при мінімальному дозуванні фіксованої комбінації амлодипін 5 мг/ірбесартан 150 мг і більше 90% без застосування максимальної – амлодипін 10 мг/ірбесартан 300 мг. В нашому дослідженні також використовувались максимальні дози ірбесартану й ніфедипіну, чим можна пояснити досягнення контролю АТ приблизно у 70 % хворих в усіх групах. У роботі Yagi S. et al. [267] комбінований препарат, що містить 10 мг амлодипіну і 100 мг ірбесартану, мав більший ефект щодо зниження АТ, ніж призначення окремо БРА і БКК в низьких або звичайних терапевтичних дозах. Нами не вивчався ефект монотерапії досліджуваними препаратами на рівень АТ, оскільки рекомендованою є ініціальна комбінована антигіпертензивна терапія. Крім того, за даними авторів комбінація мала більш сприятливий вплив на ЛПНЩ і ЛПВЩ у пацієнтів з АГ, що було характерним і для обстеженої нами вибірки на тлі підвищення концентрації ЗТ. Подібних до Yagi S. et al. результатів дійшов Ishimitsu T. et al. при дослідженні комплексного лікування ірбесартаном і діуретиками [268].

При порівнянні показників ліпідограми до та після лікування статистично значущої динаміки лабораторних даних не спостерігалось, проте відзначалось вірогідне зменшення рівня розрахункового РХС у пацієнтів 2А і 2Б групи, медіани РХС після лікування склали 0,01 [0,00; 0,01] ммоль/л ($p=0,020$) і 0,00 [0,00; 0,01] ммоль/л ($p=0,002$) відповідно.

Розрахунок кардіоваскулярного ризику на дванадцятому тижні спостереження дозволив прослідкувати суттєве зменшення частки пацієнтів високого ризику в 1А підгрупі за всіма використовуваними шкалами: за Фремінгемською шкалою – на 11,54 %, PROCAM – на 23,07 %, SCORE – на 3,85 %, у групі 2А – на 6,45 %, 12,9 % і 6,45 % відповідно. На противагу цьому, хворі, яким додатково не призначали фенібут, мали менш виражене зниження серцево-судинного ризику.

Зважаючи на те, що САТ є одним із компонентів для визначення серцево-судинного ризику, досягнення контролю АТ має першочергове значення для його зменшення. У дослідженні POWER використання шкали SCORE для оцінки ефективності лікування епросартаном дозволило визначити зниження ймовірності кардіоваскулярних подій і смертності в середньому на 38 % незалежно від віку та статі [269]. Всупереч наведеним результатам, за нашими даними відсоток зменшення ризику за шкалою SCORE в обстежених пацієнтів виявився значно меншим, але був подібним за шкалою PROCAM.

Роль андрогенів у розвитку кардіоваскулярних подій впродовж тривалого часу залишалась предметом дискусій. Так, при аналізі впливу екзогенного тестостерону, що призначався в якості замісної гормональної терапії чоловікам з гіпогонадізмом, Finkle W.D. et al. дійшли висновку про суттєве підвищення ймовірності нефатального інфаркту міокарда у пацієнтів, що отримували тестостерон [270], подібні результати описані також Vigen R. et al. [271]. Настання серцево-судинних подій в обох дослідженнях фіксувалось переважно в осіб, що страждали на ССЗ до призначення гормонального

лікування. На противагу існуючим протиріччям стосовно замісної терапії, роль низького рівня ендогенного тестостерону як фактора кардіоваскулярного ризику не викликає сумнівів [272], відповідно, нормалізація вмісту ЗТ сприяє зменшенню ймовірності виникнення серцево-судинних подій і смертності [273]. У нашому дослідженні на дванадцятому тижні спостереження спостерігалось достовірне підвищення рівнів ЗТ і ВТ у чоловіків з андрогенним дефіцитом поряд із досягненням контролю АТ при призначенні комбінованого антигіпертензивного лікування з додаванням фенібуту, що дозволяє припустити покращення віддаленого прогнозу в даній групі хворих.

На тлі проведеного лікування показники центрального аортального тиску також зазнали статистично значущих позитивних змін. Найбільше зниження для величин ПАТао, ДАТао і серАТао спостерігалось в 1А групі. Динаміка зменшення САТао була максимально вираженою у групах хворих на ГХ з та без андрогенного дефіциту, яким додатково призначали фенібут, склавши 9,79 % і 10,80 % відповідно.

Дослідження пружно-еластичних властивостей артерій у динаміці лікування продемонструвало статистично значуще покращення показників аоШПХ, АІХ75, РРА, RWTT, dPdt та САVІа в усіх групах спостереження. Значення аоШПХ знизилось найменше (на 5,15 %) у групі чоловіків з недостатністю тестостерону, які приймали виключно антигіпертензивні препарати, тоді як редукція даного показника у 2А і 2Б підгрупах була співставною і складала близько 10 %, а у хворих з андрогенним дефіцитом при додатковому призначенні фенібуту – 8,08 %. Стандартизований індекс аугментації зазнав найбільшого зниження саме у хворих 1А (на 25,00 %; $p=0,028$) та 1Б підгруп (на 20,69 %; $p=0,031$), як і АІХао, який зменшився на 14,29 % ($p=0,036$) та 12,28 % ($p=0,043$), відповідно. Відсоток зменшення РРА був закономірно вищим в 1А підгрупі, склавши 4,41 %, тоді як в інших групах – 2,2-2,9 %. Час RWTT у пацієнтів з гіпогонадізмом обох підгруп лікування

знизився у межах 6 %, при тому що відсоток його редукції у 2А і 2Б підгрупах не перевищував 3 %. Максимальна швидкість приросту АТ (dP/dt) продемонструвала незначне зниження на тлі лікування, проте динаміка зменшення даного показника виявилась достовірною в усіх групах – 2,42 % ($p=0,031$), 4,30 % ($p=0,028$), 1,20 % ($p=0,043$), 1,37 % ($p=0,044$) відповідно. Для значення САVІа у групах з андрогенним дефіцитом спостерігалось зменшення у межах 9 %, але у чоловіків з нормальним рівнем тестостерону також достовірно відрізнялось від вихідного показника.

Отже, у результаті проведеного лікування в усіх хворих спостерігалась вірогідна позитивна динаміка показників центрального аортального тиску і жорсткості артерій, при цьому у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, що додатково приймали фенібут, відсоток зниження центрального систолічного, діастолічного, пульсового і середнього АТ та індексу аугментації, часу розповсюдження відбитої хвилі, ампліфікації пульсового тиску і кардіо-кісточки вазкулярного індексу виявився найбільшим.

При тривалому спостереженні Yagi S. et al. встановили, що БКК зменшують артеріальну ригідність шляхом розслаблення гладких м'язів артерій, а комбінація БРА II і БКК має сприятливий вплив на жорсткість артерій також за рахунок досягнення контролю АГ [267].

При оцінці ефективності антигіпертензивних препаратів щодо редукції артеріальної жорсткості має значення також динаміка рівня статевих гормонів, зважаючи на наявність взаємозв'язку андрогенів з показниками судинного ремоделювання. Так, у дослідженні Yaron M. et al. продемонстроване зниження ШПХ, оціненої за допомогою апланатійної тонометрії, у чоловіків похилого віку з гіпогонадізмом вже через 48 год з подальшим її покращенням через 3 місяці лікування екзогенним тестостероном ($p=0,03$) [274]. У роботі Shoskes D.A. et al. описане достовірне покращення індексу аугментації при збільшенні рівня тестостерону під впливом замісної терапії в усіх обстежених

[275]. У нашому дослідженні на тлі підвищення концентрації ендогенних андрогенів і зниження пролактину у хворих, яким призначали антигіпертензивну терапію з додаванням фенібуту, отримані подібні результати.

На тлі лікування статистично значущої динаміки розмірів камер серця та ФВ ЛШ в жодній із груп не спостерігалось, проте достовірні відмінності зафіксовані щодо ТМШП, ТЗСЛШ та ІММ ЛШ у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, яким призначали фенібут. На дванадцятому тижні спостереження відзначалося також вірогідне збільшення показників поздовжньої деформації міокарда ЛШ, що виявилось максимально вираженим у пацієнтів з недостатністю тестостерону, які приймали фенібут. У цілому, значення глобального поздовжнього стрейну у відповідь на призначену 12-тижневу комбіновану антигіпертензивну терапію зазнало вірогідної позитивної динаміки, збільшившись у підгрупі 1А на 13,08 % ($p=0,015$), 1Б – на 8,31 % ($p=0,021$), 2А – на 4,54 % ($p=0,018$) та на 2,63 % ($p=0,022$) – в 2Б. Докази позитивного впливу ірбесартану щодо зменшення ІММЛШ у пацієнтів з АГ описані у двох порівняльних дослідженнях Gaudio C. et al. [276] та Malmqvist K. et al. (за даними випробування SILVHIA) [277]. У першому з них показаний більш значущий регрес ІММЛШ при лікуванні ірбесартаном 150-300 мг 1 раз на добу порівняно з амлодипіном 5-10 мг 1 раз на добу на тлі подібного контролю АТ впродовж 6 місяців, у другому – покращення діастолічної функції, геометрії ЛШ та контролю АТ під впливом ірбесартану. В цьому ж дослідженні описані сприятливі ефекти ірбесартану щодо зниження товщини комплексу інтима-медіа [278].

У дослідженні Kusunoki H. також продемонстрована редукція кардіального фіброзу та гіпертрофії кардіоміоцитів під впливом ірбесартану за рахунок PPAR γ -агоністичних ефектів поряд із блокадою рецепторів АТ1а [279].

Статистично значущими в процесі лікування було і покращення показників діастолічної функції, а саме септальної та середньої швидкостей E' і співвідношення E/E' у пролікованих хворих, максимально виражені в 1А підгрупі. Подібних висновків дійшли і Toh N. et al., що спостерігали вірогідне покращення релаксації ЛШ (підвищення E' та зниження E/E') на тлі призначення комбінованого антигіпертензивного лікування БРА II та діуретика або БРА II та блокатора кальцієвих каналів [280]. Позитивний вплив ірбесартану на параметри діастолічної функції спостерігали Müller- Brunotte R. et al. [281].

Отже, додавання фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном у чоловіків з ГХ на тлі андрогенного дефіциту в нашому дослідженні сприяло зниженню концентрації пролактину і підвищенню рівня обох форм тестостерону та, відповідно, зменшенню вираженості суб'єктивних проявів андрогенного дефіциту. Призначення запропонованої схеми лікування дозволяло досягти значущого покращення середньодобових показників АТ, нормалізації добового профілю АТ, зниження кардіоваскулярного ризику і редукції структурно-функціональних змін серця та судин.

ВИСНОВКИ

1. В Україні гіпертонічна хвороба відіграє провідну роль у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій шляхом впливу на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість та якість життя населення. Андрогенний дефіцит у чоловіків обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії, призводить до підвищення серцево-судинного ризику та погіршує прогноз. На сьогодні залишаються невирішеними питання щодо ролі статевих гормонів у становленні та прогресуванні гіпертонічної хвороби, їх впливу на показники артеріального тиску, ліпідного профілю, ремоделювання серця і судин. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та оптимізоване вирішення актуального завдання сучасної кардіології, що полягає в удосконаленні підходів до діагностики та лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення сироваткових рівнів тестостерону та пролактину, показників добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання.

2. На підставі порівняння результатів скринінгу андрогенного дефіциту за анкетами AMS, MMAS, ADAM і qADAM та за рівнем загального тестостерону у чоловіків із ГХ II стадії продемонстровані переваги використання анкети AMS для виявлення симптомів гіпогонадизму як інструмента з оптимальною чутливістю (85,00 %), специфічністю (86,79 %), точністю (85,84 %), позитивним (87,93 %) та негативним (83,63 %) прогностичними значеннями.

3. У чоловіків з ГХ II стадії за наявності андрогенного дефіциту на тлі вірогідного зниження рівнів загального (на 49,85 %; $p < 0,001$) і вільного (на 19,12 %; $p < 0,001$) тестостерону спостерігається підвищення концентрації пролактину (на 26,31 %; $p = 0,013$) порівняно з пацієнтами з ГХ без гіпоандрогенії, при цьому тільки вміст вільного тестостерону статистично

значуще залежить від віку ($r=-0,63$; $p=0,04$), величини співвідношень ОТ/ОС ($r=-0,86$; $p=0,04$) та ОТ/зріст ($r=-0,61$; $p=0,03$), що узгоджується з результатами факторного аналізу.

4. Встановлено, що пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту, порівняно з хворими на ГХ з нормальним рівнем андрогенів, мають вищі рівні загального холестерину ($p=0,012$), ЛПНЩ ($p=0,044$), ЛПВЩ ($p=0,024$) та ремнантного холестерину ($p=0,011$), при цьому порушення ліпідного обміну прогресують зі зниженням концентрації загального тестостерону, що підтверджується наявністю його статистично значущих кореляцій із загальним холестерином ($r=-0,27$; $p=0,013$), ЛПВЩ ($r=-0,23$; $p=0,033$) та ремнантним холестерином ($r=-0,21$; $p=0,001$).

5. Наявність андрогенного дефіциту у чоловіків із ГХ II стадії асоціюється з більшою часткою осіб з високим кардіоваскулярним ризиком за Фремінгемською шкалою (55,93 %), шкалами SCORE (50,84 %) та PROCAM (66,10 %) у порівнянні з чоловіками з нормальним вмістом тестостерону (42,59 %, 38,89 % та 35,19 % відповідно). Разом з тим, рівень загального тестостерону негативно корелює з медіаною ризику серцево-судинних подій лише за шкалою PROCAM ($r=-0,43$; $p=0,024$), що дає можливість розглядати її в якості пріоритетної для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

6. Визначено, що у чоловіків поєднаний перебіг ГХ II стадії та андрогенного дефіциту супроводжується вірогідно більшими показниками середнього САТ (на 9,43 %; $p=0,010$) та варіабельності САТ (на 24,32 %; $p=0,004$) в активний період, середнього ПАТ за добу (на 17,02 %; $p=0,048$), що сприяло формуванню прогностично несприятливих добових профілей АТ у вигляді переважання «нон-діперів» (38,98 %) та «найт-пікерів» (23,74 %). Рівні центрального аортального тиску: САТао, ДАТао, ПАТао та СерАТао також є вірогідно вищими в осіб з ГХ та гіпоандрогенією.

7. Доведено, що інтенсивність процесів кардіоваскулярного ремоделювання при ГХ II стадії зростає за наявності андрогенного дефіциту, що виражається у вірогідних змінах як показників пружно-еластичних властивостей артерій: підвищенні аоШПХ (на 24,05 %; $p=0,020$), зниженні стандартизованого (на 41,03 %; $p=0,036$) і прямого (на 4,48 %; $p=0,045$) індексів аугментації та меншим часом розповсюдження відбитої хвилі (на 9,22 %; $p=0,040$), так і параметрів структурно-функціональної перебудови серця: потовщенні МШП і ЗСЛШ, збільшенні ІММ ЛШ, розвитку систолічної дисфункції ЛШ у вигляді редукції глобального поздовжнього (на 19,43 %; $p=0,002$), циркулярного (на 16,60 %; $p=0,034$) стрейнів і їхніх швидкостей та порушенні діастолічної функції, визначеної за зниженням середньої швидкості E' (на 30,00 %; $p=0,012$) і зростанням співвідношення E/E' (на 18,31 %; $p=0,038$).

8. Встановлена наявність статистично значущих взаємозв'язків рівня ВТ з показниками ДМАТ: серСАТа ($r=-0,48$; $p=0,002$), серСАТп ($r=-0,45$; $p=0,003$) та варСАТа ($r=-0,36$; $p=0,050$), тоді як вміст ЗТ з параметрами ДМАТ не пов'язаний. Дефіцит андрогенів корелює з параметрами жорсткості артерій: серАТао та САТао , прямим та аортальним індексами аугментації. Статистично значущою є асоціація обох форм тестостерону з порушенням систолічної (зменшення глобального поздовжнього стрейну, його швидкості і глобального циркулярного стрейну) та діастолічної функції ЛШ. Рівень пролактину вірогідно корелював з серСАТа ($r=+0,36$; $p=0,013$), варСАТп ($r=+0,32$; $p=0,010$) і варДАТп ($r=+0,42$; $p=0,016$) та аоШПХ ($r=+0,51$; $p=0,011$). Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив вплив ЗТ, ВТ та пролактину на перебіг артеріальної гіпертензії та процеси структурно-функціональної перебудови серця і судин.

9. Додавання фенібуту до 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном має переваги у пацієнтів із ГХ за наявності

андрогенного дефіциту, що асоціюється з досягненням цільових рівнів АТ у переважної більшості хворих (76,92 %) за даними офісного вимірювання, більш суттєвим покращенням показників ДМАТ, кардіоваскулярного ремоделювання, супроводжується більш значним зниженням серцево-судинного ризику за шкалою PROCAM на тлі статистично значущого підвищення рівнів загального (на 29,72 %, $p=0,0002$), вільного тестостерону (на 28,08 %, $p=0,0003$) та достовірного зниження концентрації пролактину (на 10,68 %, $p=0,008$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У чоловіків із ГХ II стадії для скринінгу андрогенного дефіциту слід використовувати опитувальник AMS. За сумарної оцінки вище 27 балів рекомендовано подальше визначення концентрації загального тестостерону сироватки крові для лабораторного підтвердження гіпогонадізму.

2. Підвищення співвідношень обводу талії до обводу стегон та обводу талії до зросту у чоловіків з ГХ II стадії може розглядатися як додаткове показання для проведення скринінгу андрогенного дефіциту.

3. Для стратифікації серцево-судинного ризику у чоловіків з ГХ II стадії на тлі зниження рівня тестостерону доцільно використовувати шкалу PROCAM.

4. З метою підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, корекції показників кардіоваскулярного ремоделювання та позитивного впливу на сироваткові рівні загального, вільного тестостерону та пролактину чоловікам з ГХ II стадії за наявності андрогенного дефіциту рекомендовано додавати до комбінованого антигіпертензивного лікування ірбесартаном і ніфедипіном фенібут по 250 мг двічі на добу протягом 12 тижнів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale et al. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 39, N 7. P. 508–579. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>.
2. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. Lim, T. Vos, A. Flaxman et al. *Lancet.* 2012. Vol. 380, N 9859. P. 2224–2260. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61766-8).
3. Свіщенко Є. Є., Міщенко Л. А. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 6. С. 14–23.
4. Стрес і хвороби системи кровообігу / А. П. Дорогой, А. Г. Кириченко, І. Л. Ревенько та ін. ; за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К., 2015. 354 с.
5. Tseluyko V. Systolic arterial hypertension in Ukraine. *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35. P. e97. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000523227.64604.28>.
6. Гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов Украины и Европы по данным EUROASPIREIV: общая практика / В. М. Коваленко, М. Н. Долженко, Е. Г. Несукай и др. *Укр. кардіол. журн.* 2016. (Дод. 3). С. 15–23.
7. Ruige J., Ouwens D., Kaufman J. Beneficial and Adverse Effects of Testosterone on the Cardiovascular System in Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, N 11. P. 4300–4310. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1970>.
8. Фуштей І. М., Гура Е. Ю. Зв'язок ремоделювання міокарда лівого шлуночка та ендотеліальної функції у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Вісник наук. досліджень.* 2015. № 2. С. 7–12.

9. Unfavorable effect of androgen deficiency on aortic stiffness in hypertensive males at low and moderate cardiovascular risk / C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, A. Aggelis et al. *Artery Res.* 2013. Vol. 7, N 3-4. P. 128. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.artres.2013.10.093>.

10. Effects of androgens on cardiovascular remodeling / Y. Ikeda, K. Aihara, S. Yoshida et al. *J. Endocrinol.* 2012. Vol. 21, N 1. P. 1–10. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-12-0126>.

11. Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction / G. Corona, G. Rastrelli, V. Boddi et al. *Int. J. Androl.* 2010. Vol. 34, N 3. P. 217–224. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01076.x>.

12. Doumas M., Viigimaa M., Papademetriou V. Combined Antihypertensive Therapy and Sexual Dysfunction: Terra Incognita. *Cardiology.* 2013. Vol. 125, N 4. P. 232–234. DOI : <http://dx.doi.org/10.1159/000351696>.

13. Курята О. В., Мухаммад М., Митрохіна О. С. Стан кардіогемодинаміки та функції нирок при хронічній серцевій недостатності у хворих з артеріальною гіпертензією і фібриляцією передсердь. *Семейная медицина.* 2017. № 2. С. 72–79.

14. Хайтович Н. ГАМКв-нейропротекция: клиническое применение. *ЛікиУкраїни.* 2016. № 1-2 (198). С. 33-38.

15. Коррекция копулятивной дисфункции психогенного и смешанного генеза у мужчин / И. А. Бабюк, С. Н. Шамраев, П. Д. Цветкова та ін. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.* 2011. № 1 (4). С. 155–159.

16. Кузьминова Н. Вегетативные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью: диагностика и медикаментозная коррекция. *Укр. терапевт. журн.* 2009. № 2 (70). С. 37–39.

17. Franklin S., Wong N. Hypertension and Cardiovascular Disease: Contributions of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013. Vol. 8, N 1. P. 49–57. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.004>.
18. Aiyagari V., Gorelick P. Hypertension And Stroke. Pathophysiology And Management. 2nd ed. Humana Press, 2011. 353 p.
19. Little W. Hypertension, Heart Failure, and Ejection Fraction. *Circulation*. 2008. Vol. 118, N 22. P. 2223–2223. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.108.819318>.
20. Blood Pressure Predicts Risk of Developing End-Stage Renal Disease in Men and Women / M. Tozawa, K. Iseki, C. Iseki .*Hypertension*. 2003. Vol. 41, N 6. P. 1341–1345. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.0000069699.92349.8c>.
21. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. *Lancet*. 2014. Vol. 364. P. 937–952.
22. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare et al. *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10064. P. 37–55. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31919-5).
23. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
24. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015 / M. H. Forouzanfar, P. Liu, G. A. Roth et al. *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 2. P. 165–182. DOI : <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.
25. Chow C. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013. Vol. 310, N 9. P. 959. DOI : <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.184182>.

26. Global Status Report On Noncommunicable Diseases 2014 / S. Mendis, T. Armstrong, D. Bettcher, F. Branca. Geneva : WHO, 2015. 302 p.
27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of Different Blood Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus: Results of Prospectively Designed Overviews of Randomized Trials. *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165, N 12. P. 1410–1419. DOI : <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.12.1410>.
28. Про соціально-економічне становище України" за січень-листопад 2018 року / ред. І. Є. Вернера. К. : Держ. служба статистики України, 2019. 78 с.
29. Хвороби системи кровообігу в Україні як одна з характеристик суспільного здоров'я / І. В. Дроздова, А. А. Бабець, Л. Г. Степанова, Л. В. Омельницька. *Укр. терапевт. журн.* 2017. № 1 (52). С. 5–14.
30. Коваленко В. М., Несукай О. Г. Country of the month - Ukraine. Escardio.org. URL : [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/Advocacy/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-ukraine](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/Advocacy/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-ukraine). Published 2017. (дата звернення: 24.01.2019).
31. Prevalence and management of hypertensive patients in clinical practice: Cross-sectional registry in five countries outside the European Union / S. Ragot, M. Beneteau, F. Guillou-Bonnici, D. Herpin. *BloodPress.* 2016. Vol. 25, N 2. P. 104–116. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2015.1110922>.
32. The physiology of endocrine systems with ageing / A. van den Beld, J. Kaufman, M. Zillikens, S. Lamberts. *Lancet Diabetes Endocrino..* 2018. Vol. 6, N 8. P. 647–658. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30026-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30026-3).
33. Williams Textbook Of Endocrinology / S. Melmed, K. Polonsky, P. Larsen, H. Kronenberg. Elsevier, 2017. 830 p.

34. Щеплев П. А, Гарин Н. Н. Андропоуза - актуальная проблема современной андрологии. *Международ. эндокринологич. журн.* 2008. № 4(16). С. 93–96.
35. Dhindsa S. S., Irwig M. S., Wyne K. Gonadopenia and aging in men. *Endocrine Practice.* 2018. Vol. 24, N 4. P. 375–385. DOI : <http://dx.doi.org/10.4158/ep-2017-0131>.
36. Basaria S. Reproductive aging in men. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. Vol. 42. P. 255–270.
37. Пашкова Е. Ю., Рождественская О. А. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрология и генитальная хирургия.* 2015. № 16 (1). С. 95–99. DOI : <http://dx.doi.org/10.17650/2070-9781-2015-1-95-101>.
38. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline / J. Mulhall, L. Trost, R. Brannigan et al. *J. Urol.* 2018. Vol. 200, N 2. P. 423–432. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.115>.
39. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study / A. B. Araujo, A. B. O'Donnell, D. J. Brambilla et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 5920–5926.
40. Composite screener for androgen deficiency related to the Aging Males' Symptoms Scale / C. Kratzik, L. A. Heinemann, F. Saad et al. *Aging Male.* 2005. Vol. 8. P. 157–161.
41. Predicting low testosterone in aging men: a systematic review / A. Millar, A. Lau, G. Tomlinson et al. *CMAJ.* 2016. Vol. 188, N 13. P. E321–E330. DOI : <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.150262>.
42. The third generation cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination /

G. L. Splansky, D. Corey, Q. Yang et al. *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P. 1328–1335.

43. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men / F. C. Wu, A. Tajar, J. M. Beynon et al. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 123–135.

44. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. M. Harman, E. J. Metter, J. D. Tobin et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86, N 2. P. 724–731.

45. Тюзиков И. А. Результаты пилотного эпидемиологического исследования распространенности андрогенного дефицита у мужчин в амбулаторной практике врачей различных специальностей (Ярославское исследование). *Андрология и генитальная хирургия.* 2013. № 3. С. 23–28.

46. Клініко-епідеміологічна характеристика сексуальних розладів безплідних чоловіків / В. П. Стусь, Е. М. Білецька, Н. М. Онул, М. Ю. Поліон. *Урологія.* 2014. № 18 (1). С. 25–30.

47. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study/ T. Mulligan, M. Frick, Q. Zuraw et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60. P. 762–769. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x>.

48. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Sex Differences Research in Cardiovascular Disease / C. Maric-Bilkan, A. Arnold, D. Taylor et al. *Hypertension.* 2016. Vol. 67, N 5. P. 802–807. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06967>.

49. Maranon R., Reckelhoff J. Sex and gender differences in control of blood pressure: Figure 1. *Clin. Sci.* 2013. Vol. 125, N 7. P. 311–318. DOI : <http://dx.doi.org/10.1042/cs20130140>.

50. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study / M. Leening, B. Ferket, E.

Steyerberg et al. *BMJ*. 2014. Vol. 349 (9). P. g5992–g5992. DOI : <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5992>.

51. Liu P., Death A., Handelsman D. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, N 3. P. 313–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2003-0005>

52. Wu F., von Eckardstein A. Androgens and Coronary Artery Disease. *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24, N 2. P. 183–217. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/er.2001-0025>.

53. Perusquía M., Stallone J. Do androgens play a beneficial role in the regulation of vascular tone? Nongenomic vascular effects of testosterone metabolites. *Am. J. Physiol.-Heart and Circulatory Physiology*. 2010. Vol. 298, N 5. P. H1301–H1307. DOI : <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00753.2009>.

54. Kienitz T., Quinkler M. Testosterone and Blood Pressure Regulation. *Kidney and Blood Pressure Res.* 2008. Vol. 31, N 2. P. 71–79. DOI : <http://dx.doi.org/10.1159/000119417>.

55. Chen Y., Naftilan A., Oparil S. Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension*. 1992. Vol. 19, N 5. P. 456–463. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.19.5.456>.

56. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease / J. Sartori-Valinotti, R. Iliescu, L. Fortepiani et al. *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 34, N 9. P. 938–945. DOI : [10.1111/j.1440-1681.2007.04643.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04643.x).

57. Laughlin G., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2008. Vol. 93, N 1. P. 68–75. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1792>.

58. O'Donnell A., Araujo A. B., McKinlay J. The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987-2004). *Exp. Gerontol.* 2004. Vol. 39, N 7. P. 975–984. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2004.03.023>.

59. Moulana M., Lima R., Reckelhoff J. Metabolic Syndrome, Androgens, and Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2011. Vol. 13, N 2. P. 158–162. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-011-0184-0>.
60. Yeap B., Araujo A.B., Wittert G. Do low testosterone levels contribute to ill-health during male ageing? *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2012. Vol. 49, N 5-6. P. 168–182. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/10408363.2012.725461>.
61. Late-Onset Hypogonadism and Mortality in Aging Men / S. Pye, I. Huhtaniemi, J. Finn et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2014. Vol. 99, N 4. P. 1357–1366. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2052>.
62. High Serum Testosterone Is Associated With Reduced Risk of Cardiovascular Events in Elderly Men / C. Ohlsson, E. Barrett-Connor, S. Bhasin et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 16. P. 1674–1681. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.019>.
63. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / R. Srinath, R. Gottesman, S. Hill Golden et al. *Stroke.* 2016. Vol. 47, N 11. P. 2682–2688. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.116.014088>.
64. Helaly M., Daoud E., El-Mashad N. Does the Serum Testosterone Level Have a Relation to Coronary Artery Disease in Elderly Men? *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2011. P. 1–6. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2011/791765>.
65. The vasodilatory action of testosterone: a potassium-channel opening or a calcium antagonistic action? / R. Jones, P. Pugh, T. Jones, K. Channer. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 138, N 5. P. 733–744. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0705141>.
66. Anabolic Deficiency in Men With Chronic Heart Failure / E. Jankowska, B. Biel, J. Majda et al. *Circulation.* 2006. Vol. 114, N 17. P. 1829–1837. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.649426>.

67. Clinical and Biochemical Assessment of Hypogonadism in Men With Type 2 Diabetes: Correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity / D. Kapoor, H. Aldred, S. Clark et al. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, N 4. P. 911–917. DOI : <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1426>.

68. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males / R. Fogari, A. Zoppi, P. Preti, A. Rinaldi. *Am. J. Hypertens*. 2002. Vol. 15, N 3. P. 217–221. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02280-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02280-4).

69. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men / M. Muller, Y. van der Schouw, J. Thijssen, D. Grobbee. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003. Vol. 88, N 11. P. 5076–5086. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030611>.

70. Serum sex hormone levels and renin-sodium profile in men with hypertension / G. Phillips, T. Jing, J. Laragh, J. Sealey. *Am. J. Hypertens*. 1995. Vol. 8, N 6. P. 626–629. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)00056-u](http://dx.doi.org/10.1016/0895-7061(95)00056-u).

71. Sex hormones and hypertension / R. Dubey, S. Oparil, B. Imthurn, E. Jackson. *Cardiovasc. Res*. 2002. Vol. 53, N 3. P. 688–708. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363\(01\)00527-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0008-6363(01)00527-2).

72. Reckelhoff J. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. *Hypertension*. 2001. Vol. 37, N 5. P. 1199–1208. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1199>.

73. Possible Involvement of Androgen in Increased Norepinephrine Synthesis in Blood Vessels of Spontaneously Hypertensive Rats / T. Kumai, M. Tanaka, M. Watanabe et al. *Jap. J. Pharmacol*. 1994. Vol. 66, N 4. P. 439–444. DOI : <http://dx.doi.org/10.1254/jjp.66.439>.

74. Halmenschlager G., Rhoden E., Riedner C. The influence of age on bioavailable and free testosterone is independent of body mass index and glucose levels. *World. J. Urol*. 2011. Vol. 29, N 4. P. 541–546. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-011-0724-x>.

75. A Population-Level Decline in Serum Testosterone Levels in American Men / T. Travison, A. Araujo, A. O'Donnell et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 92, N 1. P. 196–202. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-1375>.

76. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes / C. Wang, G. Jackson, T. Jones et al. *Diabet. Care.* 2011. Vol. 34, N 7. P. 1669–1675. DOI : <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-2339>.

77. Shamim M., Ali Khan F., Arshad R. Association between serum total testosterone and Body Mass Index in middle aged healthy men. *Pak. J. Med. Sci.* 2015. Vol. 31, N 2. DOI : <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.312.6130>.

78. Testosterone is negatively associated with the severity of coronary atherosclerosis in men / L. Li, C. Guo, E. Jia et al. *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14, N 6. P. 875–878. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2012.95>.

79. Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Stefanadis C. Biomarkers, erectile dysfunction, and cardiovascular risk prediction: the latest of an evolving concept. *Asian J. Androl.* 2015. Vol. 17, N 1. P. 17–21. DOI : <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682x.143250>.

80. Impaired aortic elastic properties in patients with adult-onset hypogonadism / U. Canpolat, L. Tokgözoğlu, K. Aydin et al. *Blood Press.* 2012. Vol. 22, N 2. P. 114–119. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2012.732777>.

81. Testosterone deficiency: A determinant of aortic stiffness in men / C. Vlachopoulos, N. Ioakeimidis, M. Miner et al. *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 233, N 1. P. 278–283. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.010>.

82. Kaushik M., Sontineni S., Hunter C. Cardiovascular disease and androgens: A review. *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 142, N 1, P. 8–14. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.10.033>.

83. Kelly D., Jones T. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 2013. Vol. 217, N 3. P. R47–R71. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/joe-12-0582>.

84. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss / F. Saad, A. Haider, G. Doros, A. Traish. *Obesity.* 2013. Vol. 21, N 10. P. 1975–1981. DOI : <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20407>.

85. Selective Inhibition of L-Type Ca²⁺Channels in A7r5 Cells by Physiological Levels of Testosterone / J. Hall, R. Jones, T. Jones et al. *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, N 6. P. 2675–2680. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005-1243>.

86. Tambo A., Roshan M., Pace N. Testosterone and Cardiovascular Disease. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2016. Vol. 10, N 1. P. 1–10. DOI : <http://dx.doi.org/10.2174/1874192401610010001>.

87. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Basic Science Literature / M. Herring, P. Oskui, S. Hale, R. Kloner. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 4. P. e000271.

88. Focus on prolactin as a metabolic hormone / N. Ben-Jonathan, E. Hugo, T. Brandebourg, C. LaPensee. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 17, N 3. P. 110–116. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2006.02.005>.

89. Majumdar A., Mangal N. Hyperprolactinemia. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2013. Vol. 6, N 3, P. 168–174. DOI : <http://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.121400>.

90. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality / R. Haring, N. Friedrich, H. Volzke et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 35, N 18. P. 1215–1221. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs233>.

91. Prolactin Levels, Endothelial Dysfunction, and the Risk of Cardiovascular Events and Mortality in Patients with CKD / J. Carrero, J. Kyriazis,

A. Sonmez et al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 7, N 2. P. 207–215. DOI : <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.06840711>.

92. Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure / J. Parissis, D. Farmakis, K. Fountoulaki et al. *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15, N 10. P. 1122–1130. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hft070>.

93. Hyperprolactinemia and the Association with All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality / J. Krogh, C. Selmer, C. Torp-Pedersen et al. *Horm. Metab. Res.* 2017. Vol. 49, N 06, P. 411–417. DOI : <http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-107243>.

94. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas / R. S. Auriemma, L. Granieri, M. Galdiero et al. *Neuroendocrinology.* 2013. Vol. 98. P. 299–310.

95. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels / A. Cirese, M. C. Amato, V. Guarnotta et al. *Clin. Endocrinol.* 2013. Vol. 79. P. 845–852.

96. Prolactin Levels and the Risk of Future Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Men and Women / A. Reuwer, M. Twickler, B. Hutten et al. *Circulation: Cardiovasc. Genet.* 2009. Vol. 2, N 4. P. 389–395. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.109.853572>.

97. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy / K. Berinder, T. Nyström, C. Höybye et al. *Pituitary.* 2010. Vol. 14, N 3. P. 199–207. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-0277-9>.

98. BMI and Metabolic Profile in Patients With Prolactinoma Before and After Treatment With Dopamine Agonists / C. dos Santos Silva, F. Barbosa, G.

Lima et al. *Obesity*. 2010. Vol. 19, N 4. P. 800–805. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.150>.

99. Treatment of hyperprolactinaemia reduces total cholesterol and LDL in patients with prolactinomas / V. Schwetz, R. Librizzi, C. Trummer et al. *Metab. Brain Dis.* 2016. Vol. 32, N 1. P. 155–161. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9882-2>.

100. Original research-endocrinology: Hypoprolactinemia: A New Clinical Syndrome in Patients with Sexual Dysfunction / G. Corona, E. Mannucci, E. Jannini et al. *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6, N 5. P. 1457–1466. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x>.

101. Systematic Literature Review of the Epidemiology of Nongenetic Forms of Hypogonadism in Adult Males / V. Zarotsky, M. Huang, W. Carman et al. *J. Hormones*. 2014. P. 1–17. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/190347>.

102. Kim J. Serum Prolactin and Cardiac Remodeling in Subjects with Prediabetes. *Diabetes Metab. J.* 2017. Vol. 41, N 3. P. 168. DOI : <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2017.41.3.168>.

103. Prolactin: a new therapeutic target in peripartum cardiomyopathy / H. Yamac, I. Bultmann, K. Sliwa, D. Hilfiker-Kleiner. *Heart*. 2010. Vol. 96, N 17. P. 1352–1357. DOI : <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.179218>.

104. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy / D. Hilfiker-Kleiner, K. Kaminski, E. Podewski et al. *Cell*. 2007. Vol. 128, N 3. P. 589–600. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.12.036>.

105. Hilfiker-Kleiner D., Hilfiker A., Drexler H. Many good reasons to have STAT3 in the heart. *Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 107, N 1. P. 131–137. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.02.003>.

106. Pathophysiology of hypertension: interactions between macro and microvascular alterations through endothelial dysfunction / A. Yannoutsos, B. Levy

M., Safar et al. *J. Hypertens.* 2014. Vol. 32, N 2. P. 216–224. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000000021>.

107. Prolactin and Preclinical Atherosclerosis in Menopausal Women With Cardiovascular Risk Factors / G. Georgiopoulos, K. Stamatelopoulos, I. Lambrinouadaki et al. *Hypertension.* 2009. Vol. 54, N 1. P. 98–105. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.132100>.

108. Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause / G. Georgiopoulos, I. Lambrinouadaki, F. Athanasouli et al. *J. Hum. Hypertens.* 2017. Vol. 31, N 8. P. 520–524. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.15>.

109. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study / K. Therkelsen, T. Abraham, A. Pedley et al. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. Vol. 5, N 2. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.115.002640>.

110. Increased Prolactin in Acute Coronary Syndromes as Putative Co-activator of ADP-stimulated P-Selectin Expression / D. Raaz, H. Wallaschofski, C. Stumpf et al. *Hormone Metabol. Res.* 2006. Vol. 38, N 11. P. 767–772. DOI : <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-955090>.

111. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke / T. Lohmann, E. Hild, A. Kobsar et al. *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96, N 07. P. 38–44. DOI : <http://dx.doi.org/10.1160/th05-09-0634>.

112. Pilot Study of Circulating Prolactin Levels and Endothelial Function in Men With Hypertension / K. Stamatelopoulos, G. Georgiopoulos, P. Sfikakis et al. *Am. J. Hypertens.* 2011. Vol. 24, N 5. P. 569–573. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/ajh.2011.16>.

113. Role of thyrotropin-releasing hormone in prolactin-producing cell models / H. Kanasaki, A. Oride, T. Mijiddorj, S. Kyo. *Neuropeptides.* 2015. Vol. 54. P. 73–77.

114. Hyperprolactinemia: An often missed cause of male infertility / P. Singh, M. Singh, G. Cugati, A. K. Singh. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2011. Vol. 4, N 2. P. 102–103. DOI : <http://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.86094>.

115. The effects of mu-, delta- and kappa-opioid receptor activation on in vitro prolactin secretion by anterior pituitary cells of cyclic gilts / K. Kościukiewicz, B. Wylot, W. Czelejewska et al. *J. Anim. Feed Sci.* 2018. Vol. 27, N 2. P. 114–122. DOI : <http://dx.doi.org/10.22358/jafs/91395/2018>.

116. Gill-Sharma M. Prolactin and Male Fertility: The Long and Short Feedback Regulation. *Int. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 1. P. 1–13. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2009/687259>.

117. Manolis A., Doumas M. Antihypertensive Treatment and Sexual Dysfunction. *Curr. Hypertens. Rep.* 2012. Vol. 14, N 4. P. 285–292. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0276-5>.

118. Ogihara T., Kuramoto K. Effect of Long-Term Treatment with Antihypertensive Drugs on Quality of Life of Elderly Patients with Hypertension: A Double-Blind Comparative Study between a Calcium Antagonist and a Diuretic. *Hypertens. Res.* 2000. Vol. 23, N 1. P. 33–37. DOI : <http://dx.doi.org/10.1291/hypres.23.33>.

119. Kroner B., Mulligan T., Briggs G. Effect of Frequently Prescribed Cardiovascular Medications on Sexual Function: A Pilot Study. *Ann. Pharmacother.* 1993. Vol. 27, N 11. P. 1329–1332. DOI : <http://dx.doi.org/10.1177/106002809302701103>.

120. Břegová B., Vrablová Y. The effect of antihypertensive therapy on human sexuality. *Cent. Eur. J. Nurs. Midw.* 2015, Vol. 6, N 2. P. 237–244. DOI : <http://dx.doi.org/10.15452/CEJNM.2015.06.0010>.

121. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice / M. Nicolai, S. Liem, S.

Both et al. *Netherlands Heart J.* 2013. Vol. 22, N 1. P. 11–19. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s12471-013-0482-z>.

122. The Effect of Combined Antihypertensive Treatment (Felodipine with Either Irbesartan or Metoprolol) on Erectile Function: A Randomized Controlled Trial / L. Yang, J. Yu, R. Ma et al. *Cardiology.* 2013. Vol. 125, N 4. P. 235–241. DOI : <http://dx.doi.org/10.1159/000350955>.

123. Long-term Effects on Sexual Function of Five Antihypertensive Drugs and Nutritional Hygienic Treatment in Hypertensive Men and Women / R. Grimm, G. Grandits, R. Prineas et al. *Hypertension.* 1997. Vol. 29, N 1. P. 8–14. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.29.1.8>.

124. Segal R., Bivalacqua T., Burnett A. Irbesartan promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective long-term analysis. *B.J.U. Int.* 2012. Vol. 110, N 11. P. 1782–1786. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11098.x>.

125. Angiotensin II receptor blocker irbesartan attenuates cardiac dysfunction induced by myocardial infarction in the presence of renal failure / R. Watanabe, J. Suzuki, K. Wakayama et al. *Hypertens. Res.* 2015. Vol. 39, N 4. P. 237–244. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2015.141>.

126. Dézsi C. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2016. Vol. 16, N 4. P. 255–266. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-016-0165-4>.

127. Improvement of Endothelial Function of the Corpus Cavernosum in Apolipoprotein E Knockout Mice Treated with Irbesartan / M. Baumhäkel, F. Custodis, N. Schlimmer et al. *J. Pharmacol. Experim. Ther.* 2008. Vol. 327, N 3. P. 692–698. DOI : <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.140533>.

128. Baumhäkel M., Schlimmer N., Böhm M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int. J. Impot. Res.* 2008. Vol. 20, N 5. P. 493–500. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2008.28>.

129. A study showing the effectiveness of irbesartan in the treatment of benign prostatic hyperplasia / Z. Hussein, R. Abou El-Naga, M. Tolba, E. El-Demerdash. *Al-Azhar J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 54, N 2. P. 137–147. DOI : <http://dx.doi.org/10.21608/ajps.2018.6639>.

130. Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction / K. Al Khaja, R. Sequeira, A. Al Khaja, A. Damanhori. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 21, N 3. P. 233–244. DOI : <http://dx.doi.org/10.1177/1074248415598321>.

131. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men / R. Fogari, P. Preti, G. Derosa et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002. Vol. 58, N 3. P. 177–180.

132. Effect of amlodipine, a calcium channel antagonist, on gonadal steroid of male wistar albino rats / F. Onwuka, P. Iwuanyanwu, C. Nnodu, O. Erhabor. *Maturitas.* 2015. Vol. 81, N 1. P. 208. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.02.314>.

133. Godfraind T. Calcium Channel Blockers in Cardiovascular Pharmacotherapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 19, N 6. P. 501–515. DOI : <http://dx.doi.org/10.1177/1074248414530508>.

134. Nifedipine prevents vascular endothelial dysfunction in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, by improving eNOS dysfunction and dephosphorylation / E. Yamamoto, T. Nakamura, K. Kataoka et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 403, N 3-4. P. 258–263. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.11.008>.

135. Effect of nifedipine on adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / S. Nomura, N. Inami, Y. Kimura et al. *J. Hum. Hypertens.* 2006. Vol. 21, N 1. P. 38–44. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1002100>.

136. Subudhi B., Sahoo S. Synthesis and Evaluation of Antioxidant, Anti-inflammatory and Antiulcer Activity of Conjugates of Amino Acids with Nifedipine.

Chem. Pharm. Bull. 2011. Vol. 59, N 9. P. 1153–1156. DOI : <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.59.1153>.

137. Sueta D., Tabata N., Hokimoto S. Clinical roles of calcium channel blockers in ischemic heart diseases. *Hypertens. Res.* 2017. Vol. 40, N 5. P. 423–428. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.183>.

138. Afanasyeva N., Mordovin V. The effect of irbesartan and losartan on blood pressure and cognitive function in hypertensive patients: PP.33.345. *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28, N. e553. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000379883.80231.0d>.

139. Efficacy of Irbesartan on Left Ventricular Mass and Arterial Stiffness in Hypertensive Patients / C. Park, J. Ahn, S. Hong et al. / *Korean J. Intern. Med.* 2006. Vol. 21, N 2. P. 103. DOI : <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2006.21.2.103>.

140. Журавльова Л. В, Філоненко М. В. Роль та місце фіксованих комбінацій препаратів у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії. *Ліки України.* 2013. № 7 (173). С. 32–37.

141. Поливода С. Н., Черепок А. В., Рекалов Д. Г. Антагонисты рецепторов ангиотензина II - клинические аспекты применения. M-l.com.ua. URL : <http://m-l.com.ua/?aid=269>.

142. Фиксированная комбинация ирбесартана с гидрохлортиазидом в кардиологической практике / С. Н. Кожухов, Е. А. Ярынкина, Н. В. Довганич и др. *Здоров'я України.* 2017. № 5. С. 54–55.

143. Comparison of actions of irbesartan versus atenolol on cardiac repolarization in hypertensive left ventricular hypertrophy: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation Versus Atenolol (SILVHIA) / K. Malmqvist, T. Kahan, Edner M., L. Bergfeldt. *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90, N 10. P. 1107–1112. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02777-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02777-7).

144. Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men / J. Romeo, R. Dombrowski, Y. Kwak et al.

Clin. Endocrinol. 1996. Vol. 45, N 5. P. 571–575. DOI : <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.00859.x>.

145. Is Testosterone a Food for the Brain? / G. Ciocca, E. Limoncin, E. Carosa et al. *Sex. Med. Rev.* 2016. Vol. 4, N 1. P. 15–25. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.10.007>.

146. Reddy D. Neurosteroids. Sex Differences in the Human Brain, their Underpinnings and Implications. *Prog. Brain Res.* 2010. Vol. 186. P. 113–37. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-53630-3.00008-7>.

147. Robichaud M., Debonnel G. Oestrogen and Testosterone Modulate the Firing Activity of Dorsal Raphe Nucleus Serotonergic Neurones in Both Male and Female Rats. *J. Neuroendocrinol.* 2005. Vol. 17, N 3. P. 179–185. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2826.2005.01292.x>.

148. Testosterone levels in healthy men correlate negatively with serotonin 4 receptor binding / E. Perfalk, S. Cunha-Bang, K. Holst et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2017. Vol. 81. P. 22–28. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.018>.

149. Smith J., Rosen J., Colbert A. Low Serum Testosterone in Outpatient Psychiatry Clinics: Addressing Challenges to the Screening and Treatment of Hypogonadism. *Sex. Med. Rev.* 2018. Vol. 6, N 1. P. 69–76. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.08.007>.

150. Fernández-Guasti A., Martínez-Mota L. Anxiolytic-like actions of testosterone in the burying behavior test: role of androgen and GABA-benzodiazepine receptors. *Psychoneuroendocrinology.* 2005. Vol. 30, N 8. P. 762–770. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.006>.

151. Orengo C., Fullerton L., Kunik M. Safety and Efficacy of Testosterone Gel 1% Augmentation in Depressed Men With Partial Response to Antidepressant Therapy. *J. Geriatr.PsychiatryNeurol.* 2005. Vol. 18, N 1. P. 20–24. DOI : <http://dx.doi.org/10.1177/0891988704271767>.

152. Горпинченко И. И., Гурженко Ю. Н. Современный комплексный подход в лечении мужчин с эректильной дисфункцией. *Здоровье мужчины*. 2015. № 2(53). С. 18–23.
153. Горпинченко И. И., Спиридоненко В. В. Частичный возрастной андрогенный дефицит. *Здоровье мужчины*. 2017. № 1(60). С. 8–14.
154. Спиридоненко В. В., Козлов В. В. Возрастной частичный андрогенный дефицит у мужчин. *Здоров'я України*. Тематич. номер «Урологія Нефрологія Андрологія». 2017. № 2 (9). С. 154–157.
155. Lapin I. Phenibut (β -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. *CNS Drug Rev.* 2006. Vol. 7, N 4. P. 471–481. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x>.
156. Van Hout M. A narrative review of the naturally occurring inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) called phenibut in dietary supplements. *Perform. Enhanc. Health.* 2018. Vol. 6, N 1. P. 33–35. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.peh.2018.02.001>.
157. Agenda for the 60th MCC Meeting. Medsafe.govt.nz. URL : <https://www.medsafe.govt.nz/profs/class/Agendas/Agen60/agen60.htm>.
158. Горпинченко И. И., Гурженко Ю. М., Соколова М. Н. Аналіз ефективності використання препарату Ноофен для лікування еректильної дисфункції. *Здоровье мужчины*. 2014. № 4(51). С.71–74.
159. Ігнащук О.В., Серкова В. К. Вплив терапії ноофеном на стан автономної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. *Медичні перспективи*. 2010. № 4. С. 52–56.
160. Каспрук Н. М. Імуномодуюча терапія синдрому хронічної втоми з метаболічним синдромом. *Международ. эндокринологич. журн.* 2016. № 2(74). С. 76–79.

161. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 28. P. 2159–2219. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh151>.

162. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 р. № 384. URL : http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html.

163. Combining ECG Criteria for Left Ventricular Hypertrophy Improves Risk Prediction in Patients With Hypertension / P. Okin, D. Hille, S. Kjeldsen, R. Devereux. *J. Am. Heart Assoc.* 2017. Vol. 6, N 11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.007564>.

164. Sokolow M., Lyon T. Ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am. Heart J.* 1949. Vol. 37. P. 161–186.

165. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings / P. N. Casale, R. B. Devereux, D. R. Alonso et al. *Circulation.* 1987. Vol. 75. P. 565–572

166. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall et al. *Int. J. Behav. Med.* 2017. Vol. 24, N 3. P. 321–419. DOI : <http://dx.doi.org/10.1007/s12529-016-9583-6>.

167. Increase in Physical Activity Sustained 1 Year After Playground Intervention / M. Frost, E. Kuo, L. Harner et al. *Am. J. Prev. Med.* 2018. Vol. 54, N 5S2. P. S124–S129. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.01.006>.

168. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W. Garvey, J. Mechanick, E. Brett et al. *Endocrine Pract.* 2016. Vol. 22 (suppl. 3). P. 1–203. DOI : <http://dx.doi.org/10.4158/ep161365.gl>.

169. Shi W., Neubeck L., Gallagher R. Measurement matters: A systematic review of waist measurement sites for determining central adiposity. *Collegian*. 2017. Vol. 24, N 5. P. 513–523.

170. Nishida C., Ko G., Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 64, N 1. P. 2–5. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2009.139>.

171. Use of Cutoffs for Mid-Upper Arm Circumference (MUAC) as an Indicator or Predictor of Nutritional and HealthRelated Outcomes in Adolescents and Adults: A Systematic Review / A. Tang, K. Dong, M. Deitchler et al. *Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA)*. Washington, DC: FHI 360/FANTA, 2013. P. 5–26.

172. Waist-to-height ratio as a predictor of serum testosterone in ageing men with symptoms of androgen deficiency / C. Allan, R. Peverill, B. Strauss et al. *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13, N 3. P. 424–431. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2011.13>.

173. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men / B. Lunenfeld, G. Mskhalaya, M. Zitzmann et al. *Aging Male*. 2015. Vol. 18, N 1. P. 5–15. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>.

174. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males / J. Morley, E. Charlton, P. Patrick et al. *Metabolism*. 2000. Vol. 49, N 9. P. 1239–1242. DOI : <http://dx.doi.org/10.1053/meta.2000.8625>.

175. The Comparison of the Aging Male Symptoms (AMS) Scale and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) Questionnaire to Detect Androgen Deficiency in Middle-Aged Men / K. Chueh, S. Huang, Y. Lee et al. *J. Androl.* 2012. Vol. 33, N 5. P. 817–823. DOI : <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.111.015628>.

176. Performance of Massachusetts Male Aging Study (MMAS) and androgen deficiency in the aging male (ADAM) questionnaires in the prediction of free testosterone in patients aged 40 years or older treated in outpatient regimen / R. Cabral, L. Busin, T. Rosito, W. Koff. *Aging Male*. 2014. Vol. 17, N 3. P. 147–154. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2014.908460>.

177. Late-onset hypogonadism or ADAM: diagnosis / Martits A., Costa E., Nardi A. et al. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2014. Vol. 60, No. 4. P. 286–294. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.04.003>

178. Handelsman D., Wartofsky L. Requirement for Mass Spectrometry Sex Steroid Assays in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, N 10. P. 3971–3973. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3375>.

179. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men / I. Huhtaniemi, A. Tajar, D. Lee et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 166, N 6. P. 983–991. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/eje-11-1051>.

180. Taylor A., Keevil B., Huhtaniemi I. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173, N 2. P. D1–D12. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/eje-15-0338>.

181. Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe / T. Travison, H. Vesper, E. Orwoll et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2017. Vol. 102, N 4. P. 1161–1173. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-2935>.

182. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Bhasin, J. Brito, G. Cunningham et al. *J.*

Clin. Endocrinol. Metabol. 2018. Vol. 103, N 5, P. 1715–1744. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.

183. The Laboratory Diagnosis of Testosterone Deficiency / D. Paduch, R. Brannigan, E. Fuchs et al. *Urology*. 2014. Vol. 83, N 5. P. 980–988. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.12.024>.

184. Morgentaler A. Testosterone reference ranges and diagnosis of testosterone deficiency. *Nature Rev. Urol.* 2017. Vol. 14, N 5. P. 263–264. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2017.35>.

185. Монитор BPL ab. Petrtelegin.ru. URL : <http://petrtelegin.ru/%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D0%B3/item/bplab-standard.html>.

186. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, N 12. P. 2467. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.000000000000017>.

187. Mancia G. Short- and Long-Term Blood Pressure Variability. *Hypertension*. 2012. Vol. 60, N 2. P. 512–517. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.194340>.

188. Do level and variability of systolic blood pressure predict arterial properties or vice versa? / Y. Liu, Y. Gu, L. Thijs et al. *J. Hum. Hypertens.* 2013. Vol. 28, N 5. P. 316–322. DOI : <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.106>.

189. The EACVI Textbook Of Echocardiography / P. Lancellotti, J. Zamorano, G. Habib, L. Badano. 2nd ed. Oxford : University Press, 2016. 672 p.

190. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. Nagueh, O. Smiseth, C. Appleton et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29, N 4. P. 277–314. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.

191. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imag.* 2016. Vol. 17, N 4. P. 412–412. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jew041>.

192. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977. Vol. 55, N 4. P. 613–618. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.55.4.613>.

193. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка / В. Коваленко, О. Сичов, М. Долженко та ін. URL : <http://www.webcardio.org>.

194. Reference Ranges and Regional Patterns of Left Ventricular Strain and Strain Rate Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in a Healthy Middle-Aged Black and White Population: The CARDIA Study / H. Moreira, C. Nwabuo, A. Armstrong et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2017. Vol. 30, N 7. P. 647–658.e2. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2017.03.010>.

195. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care / R. D'Agostino, R. Vasan, M. Pencina et al. *Circulation.* 2008. Vol. 117, N 6. P. 743–753. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.107.699579>.

196. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation.* 2002. Vol. 105, N 3. P. 310–315. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/hc0302.102575>.

197. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, N 11. P. 987–1003. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).

198. Ghasemi A., Zahediasl S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int. J. Endocrinol. Metabol.* 2012. Vol. 10, N 2. P. 486–489. DOI : <http://dx.doi.org/10.5812/ijem.3505>.
199. Fang J. Handbook of medical statistics. Singapore : World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2018. 647 p.
200. Peacock J., Peacock P. Oxford handbook of medical statistics. Oxford : Oxford University Press, 2013. 544 p.
201. Sauerbrei W., Blettner M. Interpreting results in 2 x 2 tables: part 9 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009. Vol. 106, N 48. P. 795–800. DOI : <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0795>.
202. Mukaka M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med. J.: The Journal Of Medical Association Of Malawi.* 2012. Vol. 24, N 3. P. 69–71.
203. Rao C., Miller J., Rao D. Epidemiology and Medical Statistics. 1st ed. North Holland, 2008. 870 p.
204. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study / H. Feldman, C. Longcope, C. Derby et al. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2002. Vol. 87, N 2. P. 589–598. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>.
205. Golan R., Scovell J., Ramasamy R. Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function. *Aging Male.* 2015. Vol. 18, N 3. P. 201–204. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2015.1052392>.
206. Webb C., Collins P. Testosterone and coronary artery disease in men. *Maturitas.* 2010. Vol. 67, N 1. P. 15–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.029>.
207. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease / A. Jepsen, A.

Langsted, A. Varbo et al. *Clin. Chem.* 2016. Vol. 62, N 4. P. 593–604. DOI : <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757>.

208. Візір В. А., Насоненко О. В., Садомов А. С. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту. *Здобутки клінічної і експерим. медицини.* 2018. № 1. С. 61–67.

209. Візір В. А., Насоненко О. В. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту. *Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень.* 2018. Т. 6, № 2. С. 215–220.

210. Prolactin in hypertensive men with androgen deficiency: an eminence grise? / V. A. Vizir, O. V. Nasonenko, O. V. Demidenko, A. S. Sodomov. *Wiadomości Lekarskie.* 2019. Vol. 72, N 3. P. 357–361.

211. Nasonenko O. V. Age-related testosterone decline and cardiovascular remodeling in hypertensive men. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (suppl.). P. 66.

212. Nasonenko O., Vizir V., Sodomov A. Lipid profile in hypertensive men with androgen deficiency. *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 275. P. e222. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.699>.

213. O'Rourke M., Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. London : Edward Arnold, 2011. P. 1–755.

214. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M. J. Roman, R. B. Devereux, J. R. Kizer et al. *Hypertension.* 2007. Vol. 50, N 1. P. 197–203. DOI : <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078>.

215. Vizir V. A., Sodomov A. S., Nasonenko O. V. Features of blood pressure variability and arterial stiffness in hypertensive men with androgen deficiency. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 16–20. URL : <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.4.79893>.

216. Vizir V. A., Sadomov A. S., Nasonenko O. V. Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 6 (99). С. 21–24. URL : <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.6.85487>.

217. Візір В. А., Приходько О. Б., Насоненко О. В. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андоренним дефіцитом. *Art of Medicine*. 2018. № 3 (7). С. 22–25.

218. Візір В. А., Деміденко О. В., Насоненко О. В. Стан жорсткості артерій та показників добового моніторингу артеріального тиску у чоловіків із гіпертонічною хворобою різних вікових груп. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 квіт. 2017 р.). Львів, 2017. С. 32–34.

219. Насоненко О. В. Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою. *Інновації в медицині: досягнення молодих вчених* : матеріали 40-дої ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П.Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Київ, 18 трав. 2017 р.). К., 2017. С. 110–112.

220. Особливості кардіального ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту / В. А. Візір, О. В. Насоненко, А. С. Садовов, О. В. Деміденко. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези за матеріалами всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 14-15 вер. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 9–10

221. Насоненко О.В. Добове моніторингу артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії за наявності симптомів андрогенного дефіциту. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-22 вер. 2017 р.). С. 27–28.

222. Візір В. А., Насоненко О. В. Пружно-еластичні властивості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою у залежності від рівня тестостерону. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 20 квіт. 2018 р.). С. 32.

223. Візір В. А., Насоненко О. В., Садовов А. С. Динамика в процессе лечения концентрации тестостерона и пролактина, показателей артериального давления и кардиоваскулярного ремоделирования у мужчин с гипертонической болезнью и андрогенным дефицитом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 4 (97). С. 428–436.

224. Пат. 126013 Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом / В. А. Візір, О. В. Насоненко. № u2018 02135 ; заявл. 01.03.18 ; опубл. 25.05.18, Бюл. № 10.

225. Насоненко О. В. Динаміка показників жорсткості артерій та деформації міокарда під впливом комбінованої терапії ірбесартаном та ніфедипіном. Сучасні аспекти медицини та фармації-2017 : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 99.

226. Testosterone and All-Cause Mortality in Older Men: The Role of Metabolic Syndrome / N. Laouali, S. Brailly-Tabard, C. Helmer et al. *J. Endocr. Soc.* 2018. Vol. 2, N 4. P. 322–335. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/js.2018-00005>.

227. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study / G. Corona, G. Rastrelli, M. Monami et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 165, N 5. P. 687–701. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/eje-11-0447>.

228. Endogenous Testosterone and Mortality in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Araujo, J. Dixon, E. Suarez et al. *J. Clin. Endocrinol.*

Metabol. 2011. Vol. 96, N 10. P. 3007–3019. DOI : <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1137>.

229. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension / R. Ma, Yu J. , Xu D. et al. *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30, N 1. P. 210–216. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e1e2e>.

230. Serum Testosterone Levels and Arterial Blood Pressure in the Elderly / R. Fogari, P. Preti, A. Zoppi et al. *Hypertens. Res.* 2005. Vol. 28, N 8. P. 625–630. DOI : <http://dx.doi.org/10.1291/hypres.28.625>.

231. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics / I. Daig, L. Heinemann, S. Kim et al. *Health Qual. Life Outcomes.* 2003. Vol. 1, N 1. P. 77–81. DOI : <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-1-77>.

232. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men? / W. Chen, Z. Liu, L. Wang et al. *Aging Male.* 2013. Vol. 16, N 3. P. 92–96. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/13685538.2013.805319>.

233. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men from a community of China / Z. Y. Liu, R. Y. Zhou, X. Lu e tal. *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18, N 5. P. 747–753. DOI : <http://dx.doi.org/10.4103/1008-682X.160883>.

234. Associations of Anthropometric Parameters with Serum TSH, Prolactin, IGF-I, and Testosterone Levels: Results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) / N. Friedrich, D. Roskopf, G. Brabant et al. *Experim. Clin. Endocrinol. Diabet.* 2009. Vol. 118, N 04. P. 266–273. DOI : <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1225616>.

235. MP85-20 Relationship between endogenous testosterone and lipid parameters: insight from REDUCE study group database / K. Harris, A. Herati, G.

Andriole et al. *J. Urol.* 2018. Vol. 199, N 4s. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.2880>.

236. The relationship between endogenous testosterone and lipid profile in middle-aged and elderly Chinese men / N. Zhang, H. Zhang, X. Zhang et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 170, N 4. P. 487–494. DOI : <http://dx.doi.org/10.1530/eje-13-0802>.

237. Schleich F., Legros J. J. Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male. *Eur. J. Endocrinol.* 2004. Vol. 151, N 4. P. 415–424.

238. Testosterone-induced effects on lipids and inflammation S. Vodo, N. Bechi, A. Petroni et al. / *Mediat. Inflamm.* 2013. Vol. 183041. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/183041>.

239. Testosterone and cardiovascular risk in patients with erectile dysfunction / G. Corona, G. Rastrelli, G. Balercia et al. *J. Endocrinol. Invest.* 2012. Vol. 35, N 9. P. 809–816. DOI : <http://dx.doi.org/10.3275/8063>.

240. Relationship between Serum Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Determined Using the Framingham Risk Score in Male Patients with Sexual Dysfunction / W. C. Lee, M. T. Kim, K. T. Ko et al. *World J. Mens Health.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 139–144. DOI : <http://dx.doi.org/10.5534/wjmh.2014.32.3.139>.

241. Association between androgens, intimate-media thickness and the metabolic syndrome in obese adolescent girls / G. de Sousa, C. Brodoswki, M. Kleber et al. *Clin. Endocrinol.* 2010. Vol. 72, N 6. P. 770–774.

242. The relationship between testosterone, metabolic syndrome, and mean carotid intima media thickness in aging men / H. Kwon, D. G. Lee, H. C. Kang, J. H. Lee. *Aging Male.* 2014. Vol. 17, N 4. P. 211–215.

243. Impact of testosterone on body fat composition / C. De Maddalena, S. Vodo, A. Petroni, A. Aloisi. *J. Cell Physiol.* 2012. Vol. 227, N 12. P. 3744–3748. DOI : <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.24096>.

244. Testosterone Increases BP in Male SHR by Activating the Renin-angiotensin System: A Cautionary Tale for «Low T» Supplements / R. Maranon, L. Yanes Cardozo, C. Dalmaso et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66 (suppl. 1). P. AP039.

245. Effects of continuous long-term testosterone therapy (TTh) on anthropometric, endocrine and metabolic parameters for up to 10 years in 115 hypogonadal elderly men: real-life experience from an observational registry study A. Yassin, J. Nettleship, Y. Almeahmedi et al. / *Andrologia*. 2016. Vol. 48, N 7. P. 793–799. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/and.12514>.

246. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2study) / T. Jones, S. Arver, H. Behre et al. *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 828–837.

247. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial / M. Emmelot-Vonk, H. Verhaar, H. Nakhai Pour et al. *JAMA*. 2008. Vol. 299. P. 39–52.

248. Testosterone association with blood pressure profile and left ventricular mass in a young hypertensive population / M. Soltysiak, J. Głowala, J. Ziemak et al. *Arterial Hypertens.* 2016. Vol. 20, N 4. P. 200–205. DOI : <http://dx.doi.org/10.5603/ah.2016.0022>.

249. Agbecha A., Anwana U. Testosterone and Blood Pressure Levels in Prehypertensive Men in Calabar, Nigeria. *J. Appl. Life Sci. Int.* 2018. Vol. 18, N 2. P. 1–9. DOI : <http://dx.doi.org/10.9734/JALSI/2018/41456>.

250. Inverse association of total testosterone with central haemodynamics and left ventricular mass in hypertensive men / C. Vlachopoulos, P. Pietri, N. Ioakeimidis et al. *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 250. P. 57–62. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.018>.

251. Lifestyle modification increases serum testosterone level and decrease central blood pressure in overweight and obese men / H. Kumagai, A. Zempo-Miyaki, T. Yoshikawa et al. *Endocrine J.* 2015. Vol. 62, N 5. P. 423–430.

252. Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male haemodialysis patients / J. Kyriazis, I. Tzanakis, K. Stylianou et al. *Nephrol. Dialysis Transpl.* 2011. Vol. 26, N 9. P. 2971–2977. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq847>.

253. Testosterone and vascular function in aging / R. A. M. Lopes, K. Neves, F. Carneiro, R. Tostes. *Front. Physiol.* 2012. Vol. 3, N 89. P. 1–9. DOI : <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00089>.

254. Cardiac Mechanics In Patients With Systemic Hypertension With Normal EF: A Speckle - Strain Imaging Study. / R. Choudhary, D. Maheshwari, P. Rijhwani, M. Rathore. *J. Hypertens. Cardio.* 2013. Vol. 1, N 2. P. 11–20. DOI : <http://dx.doi.org/10.14302/issn.2329-9487.jhc-13-272>.

255. Bshiebish H. A. H., Al-Musawi A. H., Khudeir S. A. Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J. Saudi Heart Assoc.* 2019. Vol. 31, N 2. P. 100–105. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsha.2018.12.002>.

256. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction / X. Wang, X. Qu, T. Zhang, J. Zhang. *Exp. Ther. Med.* 2015. Vol. 9, N 4. P. 1283–1291. DOI : <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2269>.

257. Testosterone: a natural tonic for the failing heart? / P. Pugh, K. English, T. Jones, K. Channer. *QJM: An Int. J. Med.* 2000. Vol. 93, N 10. P. 689–694. DOI : <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.10.689>.

258. Minaee S., Hasanpour P., Ghareh S. Correlation between Serum Testosterone Levels and Functional Capacity in Males with Congestive Heart

Failure. *Res. J. Cardiol.* 2017. Vol. 10, N 2. P. 8–12. DOI : <http://dx.doi.org/10.3923/rjc.2017.8.12>.

259. Pugh P. J., Jones T. H., Channer K. S. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24, N 10. P. 909–15.

260. Čulić V., Bušić Ž. Testosterone may influence left ventricular diastolic function depending on previous myocardial infarction and smoking. *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 186. P. 67–71. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.238>.

261. Lower free testosterone level is correlated with left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic middle-aged men with type 2 diabetes mellitus / Q. Jin, Y. Lou, H. Chen et al. *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68, N 12. P. 1454–1461. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12481>.

262. Gomes J., Sousa A., Lima G. Hyperprolactinemia: Effect On Mood? *Eur. Psychiatry.* 2015. Vol. 30. P. 714. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338\(15\)30564-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-9338(15)30564-2).

263. Gullu S. Prolactin: an underestimated hormone. *Endocrine Abstr.* 2008. Vol. 16. P. ME9.

264. Bobrie G. I-ADD Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartan Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartan 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded–End Point Evaluation Study. *Clin. Ther.* 2012. Vol. 34, N 8. P. 1720–1734. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.07.001>.

265. Bobrie G. I-COMBINE Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Amlodipine Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Amlodipine 5 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label

With Blinded-End Point Evaluation Study. *Clin. Ther.* 2012. Vol. 34, N 8. P. 1705–1719. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.06.026>.

266. Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014. № 6. С. 15–20.

267. Effect of combination tablets containing amlodipine 10 mg and irbesartan 100 mg on blood pressure and cardiovascular risk factors in patients with hypertension / S. Yagi, A. Takashima, M. Mitsugi et al. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2015. Vol. 83. P. 83–88. DOI : <http://dx.doi.org/10.2147/term.s72299>.

268. Combination of Angiotensin II Receptor Antagonist with Calcium Channel Blocker or Diuretic as Antihypertensive Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease / T. Ishimitsu, E. Ohno, N. Nakano et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2011. Vol. 33, N 6. P. 366–372. DOI : <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2010.503299>.

269. Effect of Antihypertensive Therapy on SCORE-Estimated Total Cardiovascular Risk: Results from an Open-Label, Multinational Investigation-The POWER Survey / G. De Backer, R. J. Petrella, A. R. Goudev et al. *Int. J. Hypertens.* 2013. Vol. 2013, N 165789. DOI : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165789>.

270. Increased Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction Following Testosterone Therapy Prescription in Men / W. Finkle, S. Greenland, G. Ridgeway et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9, N 1. P. e85805. DOI : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085805>.

271. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C. I. O'Donnell, A. E. Barón et al. *JAMA*. 2013. Vol. 310. P. 1829–1836.

272. Gagliano-Jucá T., Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. Vol. 16. P. 555–574.

273. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Not Associated With Reduced Myocardial Infarction in Smokers / O. A. Oni, R. Sharma, G. Chen et al. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 2017. Vol. 1, N 1. P. 57–66. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2017.05.003>.

274. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men / M. Yaron, Y. Greenman, J. Rosenfeld et al. *Eu. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160, N 5. P. 839–846.

275. Shoskes D. A., Tucky B., Polackwich A. S. Improvement of endothelial function following initiation of testosterone replacement therapy. *Transl. Androl. Urol.* 2016. Vol. 5, N 6. P. 819–823. DOI : <http://dx.doi.org/10.21037/tau.2016.08.0>.

276. Comparative Effects of Irbesartan Versus Amlodipine on Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy / C. Gaudio, F. Ferri, M. Giovannini et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003. Vol. 42, N 5. P. 622–628. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/00005344-200311000-00007>.

277. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan / K. Malmqvist, T. Kahan, M. Edner et al. *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19, N 6. P. 1167–1176. DOI : <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-200106000-00023>.

278. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study / D. Mörtzell, K. Malmqvist, C. Held, T. Kahan. *J. Intern. Med.* 2007. Vol. 261, N 5. P. 472–479. DOI : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01775.x>.

279. Cardiac and Renal Protective Effects of Irbesartan via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ -Hepatocyte Growth Factor Pathway Independent of Angiotensin II Type 1a Receptor Blockade in Mouse Model of Salt-Sensitive Hypertension / H. Kusunoki, Y. Taniyama, H. Rakugi, R. Morishita. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. Vol. 2, N 2. P. e000103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.113.000103>.

280. Effect of Diuretic or Calcium-Channel Blocker Plus Angiotensin-Receptor Blocker on Diastolic Function in Hypertensive Patients / N. Toh, K. Ishii, H. Kihara et al. *Circulation Journal*. 2016. Vol. 80, N 2. P. 426–434. DOI : <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-15-0815>.

281. Tissue Velocity Echocardiography Shows Early Improvement in Diastolic Function With Irbesartan and Atenolol Therapy in Patients With Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Results From the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, K. Malmqvist et al. *Am. J. Hypertens*. 2006. Vol. 19, N 9. P. 927–936. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.009>.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Візір В.А., Насоненко О.В., Садошов А.С. Динаміка у процесі лікування концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, №4 (115). С. 428-436. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173172> (Здобувачем здійснено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).
2. Prolactin in hypertensive men with androgen deficiency: an éminence grise? / V. A. Vizir, O. V. Nasonenko, O. V. Demidenko, A. S. Sadowov *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72, N 3. P. 357-361 (Здобувачу належить ідея статті, проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).
3. Візір В. А., Садошов А. С., Насоненко О. В. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 1. С.61-67. URL: <http://dx.doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475> (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
4. Візір В. А., Приходько І. Б., Насоненко О. В. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Art of Medicine*. 2018. № 3 (7). С. 22-25. (Здобувачем проведено

відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).

5. Візір В. А., Насоненко О. В. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту. *Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень*. 2018. Т. 6, №2. С. 215–220. URL: [http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6\(2\):215–220](http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6(2):215–220) *(Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).*

6. Vizir V. A., Sodomov A. S., Nasonenko O. V. Features of blood pressure variability and arterial stiffness in hypertensive men with androgen deficiency. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 16–20. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.4.79893> *(Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

7. Vizir V. A., Sodomov A. S., Nasonenko O. V. Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males. *Запорозж. мед. журн.* 2016. №6 (99). С. 21–24. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.6.85487> *(Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Візір В. А., Насоненко О. В. Пружно-еластичні властивості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою у залежності від рівня тестостерону. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 20 квіт. 2018 р.).* С. 32 *(Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка отриманих даних, написання та оформлення тез).*

9. Nasonenko O., Vizir V., Sodomov A. Lipid profile in hypertensive men with androgen deficiency. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 275. P. e222. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.699> (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).
10. Nasonenko O., Vizir V. Left ventricular diastolic function and arterial stiffness in hypertensive men with low testosterone. *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36. E-Suppl. 3. P. e240. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000648983.12481.36> (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).
11. Візір В. А., Деміденко О. В., Насоненко О. В. Стан жорсткості артерій та показників добового моніторингу артеріального тиску у чоловіків із гіпертонічною хворобою різних вікових груп. *Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Львів, 21-22 квіт. 2017 р.). Львів, 2017. С.32-34 (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).
12. Насоненко О. В. Динаміка показників жорсткості артерій та деформації міокарда під впливом комбінованої терапії ірбесартаном та ніфедипіном. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 99.
13. Nasonenko O. V. The role of aging in cardiovascular remodeling in hypertensive men *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : international research and practice conference (Lublin, Republic of Poland, April 28–29, 2017). Lublin, 2017. P.65-68.
14. Насоненко О. В. Проблема андрологічного старіння у кардіологічній практиці. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* :

зб. тез наук. робіт учасників наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 квіт. 2017 р.). Одеса, 2017. С.51-55.

15. Насоненко О.В. Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою. *Інновації в медицині: досягнення молодих вчених* : матеріали 40-ої ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П.Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Київ, 18 трав. 2017 р.). К., 2017. С.110-112.

16. Nasonenko O. Age-related testosterone decline and cardiovascular remodeling in hypertensive men. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (Suppl.). P.66.

17. Особливості кардіального ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту / В. А. Візір, О. В. Насоненко, А. С. Садовов, О. В. Деміденко. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези за матеріалами всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 14-15 вер. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С.9-10 (*Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез*).

18. Насоненко О. В. Добове моніторування артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії за наявності симптомів андрогенного дефіциту. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : Матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вер. 2017 р.). С. 27-28.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

19. Пат. 126013 Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом / В. А. Візір, О. В. Насоненко. № u2018 02135 ; заявл. 01.03.18 ; опубл. 25.05.18, Бюл. № 10 (*Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки*).

Додаток Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Літня школа Європейського товариства гіпертензії (3-6 вересня 2016 р., м. Сірміоне, Італія) *(усна доповідь)*.

2. Міжнародна науково-практична конференція «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (28–29 квітня 2017 р., м. Люблін, Польща) *(публікація)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2017» (11-12 травня 2017 р., м. Запоріжжя) *(усна доповідь, публікація)*.

4. 40-а ювілейна науково-практична конференція молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки, «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (18 травня 2017 р., м. Київ) *(публікація)*.

5. Конгрес Європейського товариства кардіології (26-30 серпня 2017 р., м. Барселона, Іспанія) *(стендова доповідь, публікація, нагороджена відзнакою за кращу стендову доповідь)*.

6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду» (14-15 вересня 2017 року, м. Запоріжжя) *(усна доповідь, публікація)*.

7. XVIII Національний конгрес кардіологів України (м. Київ, 20–22 вересня 2017 р.) *(усна доповідь, публікація)*.

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (20 квітня 2018 року, м.Харків) *(стендова доповідь, публікація)*.

9. 27-а наукова конференція Міжнародного товариства гіпертензії (м. Пекін, Китайська Народна Республіка, 20-23 вересня 2018 р.) *(стендова доповідь, публікація)*.

Апробація дисертаційної роботи проведена 28.03.2019 р на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 і кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ
ПАТЕНТУ УКРАЇНИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я**



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка діастолічної функції у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Візір В.А. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом/ Візір В.А., Приходько І.Б., Насоненко О.В.// "Act of Medicine", 2018; 3 (7): 22-26
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в КУ «ОМЦССЗ» ЗОР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження: у відповідності до критеріїв, що викладені у джерелах інформації (3), встановлені кореляційні зв'язки між рівнем загального тестостерону та показниками діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків, що дозволило покращити ефективність діагностики діастолічної дисфункції у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	100%	85%

8. Зауваження, додатки немає

«20» 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення серцевої недостатності
КУ «ОМЦССЗ» ЗОР

Федотов С.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора

ННМК «Університетська клініка» ХНМУ

Мальцев А.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 19 » 12 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського.26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. у відділенні соматичної патології ННМК «Університетська клініка» ХНМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: покращення контролю артеріальної гіпертензії та зменшення вираженості симптомів андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпертонічною хворобою та зниженим рівнем тестостерону.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	83,3%

8. Зауваження, додатки немає

« 19 » 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач відділення соматичної патології
ННМК «Університетська клініка» ХНМУ

[Handwritten signature] *[Handwritten signature]*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Т.в.о.начальника КЗ СОР СОКІВВ
 Т.СКОРОБАГАТА
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 04 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка серцево-судинного ризику у чоловіків із гіпертонічною хворобою залежно від наявності андрогенного дефіциту
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна, Садомов Антон Сергійович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Візір В.А. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В., Садомов А.С.// Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2018, № 1. - С.61-67. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, висхідні дані статті, № патенту тощо)

Впроваджено за 2018 р. у терапевтичному відділенні

(назва лікувально-профілактичної установи)

4. Строки впровадження з 05.2018 р. по 11.2018 р.
5. Загальна кількість спостережень 29
6. Ефективність впровадження: у відповідності до критеріїв, наведених у джерелах інформації (3), запропоновано враховувати рівень загального тестостерону при оцінці ризику серцево-судинних подій у чоловіків із гіпертонічною хворобою II ступеню.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	100%	93,1%

7. Зауваження, додатки немає
 « 04 » _____ 12 _____ 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення:

Візір В.А. *Візір В.А.*

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головні лікар
 КУ «Міська клінічна лікарня №6»
 Познанська Н.К.
 (картія, в якій проведено впровадження)
 «21» 12 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності супутнього андрогенного дефіциту шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном та ніфедипіном
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського,26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №6»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування чоловіків із супутнім андрогенним дефіцитом шляхом досягнення цільових значень артеріального тиску, зменшити вираженість симптомів андропаузи.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	83.3%

8. Зауваження, додатки немає

«21» 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кардіологічного відділення
 КУ «Міська клінічна лікарня №6» м.Запоріжжя

 Н.П. Добровольська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10»

Подлужний С.Г.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 30 » 11 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Оптимізація лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності супутнього андрогенного дефіциту шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Валім Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування чоловіків із супутнім андрогенним дефіцитом шляхом зниження показників середньодобових показників артеріального тиску, зменшити вираженість симптомів зниженого рівня тестостерону.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ³
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

« 30 » 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
В.о. завідувача кардіологічного відділення
КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10»

 Ю.М. Мороз



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом шляхом призначення блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну, блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та ноотропного засобу фенібуту
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в КУ «Міська лікарня №7»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження: дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування шляхом зниження показників середнього добового систолічного та діастолічного артеріального тиску, покращення добового профілю АТ, покращити якість життя чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту за рахунок зменшення вираженості його симптомів за даними анкетування з використанням опитувальника AMS.

Показники ²	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	80%

8. Зауваження, додатки немає

«06» 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічного відділення
КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя

Т.В. Шейченко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності супутнього андрогенного дефіциту шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Валім Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні для хворих на інфаркт міокарду №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування чоловіків із супутнім андрогенним дефіцитом шляхом зниження показників середньодобових показників артеріального тиску, зменшити вираженість симптомів зниженого рівня тестостерону.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

«12» 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідуючий кардіологічним відділенням
для хворих на інфаркт міокарду №2

Перемот Я. О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунального
некомерційного підприємства "5-а міська
клінічна лікарня м. Львова"

Матвієв Б.М.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 18 » 12 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом шляхом додаткового призначення поотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Валім Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства "5-а міська клінічна лікарня м. Львова"
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 35
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у покращенні середньодобових показників артеріального тиску та якості життя чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту за рахунок зменшення вираженості симптомів гіпогонадізму.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	80%

8. Зауваження, додатки немає

«18» 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення
Комунального некомерційного підприємства
"5-а міська клінічна лікарня м. Львова"


О.В.Юськів

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар, Заслужений лікар
України, доцент Тверегінов О.Б.

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 30 ” листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження

Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту (ЖПКВ 6561040)

2. Ким і коли запропонований

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, Візір В.А., Насоненко О.В., Садомов А.С

3. Джерело інформації - стаття // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2018. № 1. - С.61-67. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475

4. Де і коли впроваджено

Відділення гіпертензій та захворювань нирок
ДУ „Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України”
(назва лікувального закладу)

Дата початку впровадження _____
Загальна кількість спостережень _____ 44 _____

5. Результати застосування методу за період

з 15.05.2018 по 30.11.2018

Кількість позитивних результатів	40 (91,2%)
Кількість негативних результатів	2 (4,4%)
Кількість невизначених результатів	2 (4,4%)

6. Ефективність впровадження

За даними авторів на підставі порівняльного аналізу ряду шкал (Фремінгемська, SCORE та PROCAM) встановлено що, у 91,2% пацієнтів, використання шкали PROCAM є найбільш обґрунтованим для категоризації ризику у когорті чоловіків із гіпертонічною хворобою, що асоційована з андрогенним дефіцитом. Дослідниками запропоновано оцінювати ризик серцево-судинних подій у чоловіків із гіпертонічною хворобою з урахуванням додаткового критерію – рівня загального тестостерону..

7. Зауваження і пропозиції

Дата “ 30 ” листопада 2018 р.

Підпис відповідального за впровадження

Зав.відділенням, к.мед.н М.М.Дунаєвська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В. о. Головного лікаря

Дніпровської клінічної лікарні на
залізничному транспорті філії «Центр
охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця»,
Заслужений лікар України, проф.

Мунтян С.О.

(керівник установи, який проведено впровадження)

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності супутнього андрогенного дефіциту шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця».
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування чоловіків із супутнім андрогенним дефіцитом шляхом зниження показників середньодобових показників артеріального тиску, зменшити вираженість симптомів зниженого рівня тестостерону.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	81%

8. Зауваження, додатки немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кардіологічного відділення
Дніпровської клінічної лікарні
на залізничному транспорті філії
«Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», к.м.н.

Григоренко О. Г.



Головний лікар КМУ «Чернівецький
обласний клінічний кардіологічний
центр»

Маковійчук І.О.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
12 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності супутнього андрогенного дефіциту шляхом додавання ноотропного засобу фенібуту до комбінованої антигіпертензивної терапії
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет.
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. загальне кардіологічне відділення №2
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження: відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивного лікування чоловіків із супутнім андрогенним дефіцитом шляхом зниження показників середньолобових показників артеріального тиску, зменшити вираженість симптомів зниженого рівня тестостерону.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

« 17 » 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач загального кардіологічного
відділення №2

К.М. Коцюбинська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР
 Шишка І.В.
 (картинець таблиці, в якій проведено впровадження)
 « 14 » 12 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом шляхом додаткового призначення ноотропного засобу фенібуту до антигіпертензивної терапії
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №126013 України на корисну модель МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00 від 25.05.2018 «Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом»
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні КУ «ЗОКЛ» ЗОР
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.2018 р. по 11.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 40
7. Ефективність впровадження: дозволяє покращити контроль артеріальної гіпертензії та якість життя чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту за рахунок зменшення вираженості його симптомів, оціненої за допомогою опитувальника AMS.

Показники ³	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження ²
Клінічна ефективність	85%	80%

8. Зауваження, додатки немає

« 14 » 12 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кардіологічного відділення
 КУ «ЗОКЛ» ЗОР



О.Є. Литвиненко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету

імені Данила Галицького

професор, д.мед.н.

Наконечний А.Й.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 11 »

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація підходів до оцінки серцево-судинного ризику у чоловіків із гіпертонічною хворобою залежно від наявності андрогенного дефіциту

(назва пропозиції для впровадження)¹2. Запорізький державний медичний університет.69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26Візір Валім Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна, Саломов Антон Сергійович(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: Візір В.А., Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В., Саломов А.С.// Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2018. № 1. - С.61-67. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №15. Строки впровадження з 04. 2018 р. по 11. 2018 р.6. Загальна кількість спостережень: 307. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Професор кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №1
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор



А.Я. Базилевич

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової та лікувальної роботи
 ДЗ "Дніпропетровська медична академія
 МОЗ України"
 професор, д.мед.н. Мамчур В.Й.
 (керівник установи, в якій проведено апробування)
 30 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка серцево-судинного ризику у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту
(назва пропозиції для впровадження)¹
 2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна, Садомов Антон Сергійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 3. Джерело інформації: Візір В.А. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В., Садомов А.С.// Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2018. № 1. - С.61-67. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини 3.
4. Строки впровадження з 04. 2018 р. по 11.2018 р.
 5. Загальна кількість спостережень: 30
 6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
 7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри
 внутрішньої медицини 3
 ДЗ "Дніпропетровська медична академія
 МОЗ України"
 д.мед.н., професор



Хапюков О.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор
ДВНЗ «Тернопільський державний
медичний університет імені І.Я.
Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор М.М. Корда
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«16» 01 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка показників ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Візір В.А. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В.// J.Clin.Exp Med.Res., 2018;6(2):215–220. DOI 10.21272/jcemr.2018.6(2):215–220
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2
4. Строки впровадження з 07. 2018 р. по 11.2018 р.
5. Загальна кількість спостережень: 27
6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д.мед.н., професор

С.І. Сміяна



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості порушень ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою та супутнім андрогенним дефіцитом
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установи-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: Візір В.А. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В. // J.Clin_Exp Med.Res.. 2018;6(2):215–220. DOI 10.21272/jcemr.2018.6(2):215–220
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології та фізичного виховання
4. Строки впровадження з 07.2018 р. по 11.2018 р.
5. Загальна кількість спостережень: 30
6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри сімейної медицини
з курсом дерматовенерології
д.мед.н., професор

В.Ф. Орловський



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка порушень ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту
(назва пропозиції для впровадження)¹
 2. Запорізький державний медичний університет,
69035. м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
 3. Джерело інформації: Візір В.А. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В.// J.Clin.Exp Med.Res.. 2018;6(2):215–220. DOI 10.21272/jcemr.2018.6(2):215–220
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання
та фізичного виховання
4. Строки впровадження з 07.2018 р. по 11.2018 р.
 5. Загальна кількість спостережень: 34
 6. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал практичні заняття, самостійну роботу студентів
 7. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри внутрішньої медицини,
фізичної реабілітації та спортивної медицини
д.мед.н., професор

В.К. Ташук



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

61176, м. Харків, вул. Амосова, 58

тел.: (057) 711-35-56, факс: (057) 711-80-25, e-mail: office@med.edu.ua

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
професор д.мед.н.

Марченко В.Г.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«25» 05 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка варіабельності серцевого ритму та жорсткості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту

(назва пропозиції для впровадження)¹

2. Запорізький державний медичний університет,

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

Візір Вадим Анатолійович, Садомов Антон Сергійович, Насоненко Олеся Володимирівна

(установи-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹

3. Джерело інформації: V. A. Vizir, Features of blood pressure variability and arterial stiffness in hypertensive men with androgen deficiency/ V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Nasonenko// Запорізький медичний журнал. – 2016. – № 4 (97). – С. 16–20. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.4.79893

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)

4. Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО

5. Строки впровадження з 04.2017 р. по 04.2018 р.

6. Загальна кількість спостережень: 25

7. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів

8. Зауваження, пропозиції: немає

«25» 05 2018 р.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри кардіології
та функціональної діагностики ХМАПО
д.мед.н., професор

Целуйко В.І.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка серцево-судинного ризику у чоловіків із гіпертонічною хворобою залежно від рівня загального тестостерону
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Візір Вадим Анатолійович, Насоненко Олеся Володимирівна, Садомов Антон Сергійович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Візір В.А. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту/ Візір В.А., Насоненко О.В., Садомов А.С.// Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2018. № 1. - С.61-67. DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 2
5. Строки впровадження з 04. 2018 р. по 11. 2018 р.
6. Загальна кількість спостережень: 30
7. Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри
 внутрішніх хвороб 2
 Запорізького державного
 медичного університету
 к.мед.н., доцент

О.В. Деміденко

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 126013

СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ІЗ
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АНДРОГЕННИМ
ДЕФІЦИТОМ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.05.2018**.

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

M.I. Titarchuk
М.І. Тітарчук



(19) **UA**(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61P 9/00(21) Номер заявки: **u 2018 02135**(22) Дата подання заявки: **01.03.2018**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.05.2018**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.05.2018, Бюл. № 10**(72) Винахідники:
Візір Вадим Анатолійович,
UA,
Насоненко Олеся
Володимирівна, UA(73) Власники:
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м.
Запоріжжя, 69035, UA.
Візір Вадим Анатолійович,
вул. Тбіліська, 9, кв. 11, м.
Запоріжжя, 69001, UA,
Насоненко Олеся
Володимирівна,
вул. Сталеварів, 38, к. 119. м.
Запоріжжя, 69035, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб оптимізації лікування гіпертонічної хвороби у чоловіків на тлі андрогенного дефіциту шляхом призначення блокатора кальцієвих каналів, який відрізняється тим, що як блокатор кальцієвих каналів призначають ніфедипін у дозі 40 мг на добу перорально, додатково призначають блокатор рецепторів ангіотензину II ірбесартан по 300 мг на добу внутрішньо та ноотропний засіб фенібут по 250 мг per os двічі на день курсом 12 тижнів.