

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА  
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ВІЗІР-ТРОНОВА ОЛЕНА ВАДИМІВНА**

УДК 616.12-008.331.1-02-07-092-036-085.036-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ**  
**ХВОРОБИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ**  
**ХВОРИХ З НАЯВНІСТЮ МОДИФІКОВАНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

14.01.11 – кардіологія

222 «Медицина»

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. Візір-Тронова

Науковий керівник: **Сиволап Віталій Вікторович**, доктор медичних наук,  
професор

Дніпро – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Візір-Тронова О. В.* Клініко-патогенетичні аспекти перебігу гіпертонічної хвороби та прогнозування ефективності лікування хворих з наявністю модифікованих факторів ризику. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 «Кардіологія» (222 Медицина). - Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», Дніпро, 2019.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії на підставі вивчення впливу модифікованих факторів ризику (ФР) на показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного балансу.

Обстежено 126 хворих на ГХ II стадії, першого-другого ступеня артеріальної гіпертензії (АГ), з яких 26 осіб у подальшому були виключені з дослідження. За гендерною ознакою пацієнти розподілились таким чином: 54 чоловіка (54,0 %) та 46 жінок (46,0 %). Групу контролю становили 10 хворих на ГХ II ст. без ФР. В залежності від наявності модифікованих ФР, а саме: тютюнопаління (ТП), ожиріння, гіперхолестеринемія (ГХЕ) та їх комбінацій, серед хворих на ГХ II ст. були сформовані сім груп спостереження. Першу групу склали 31 хворий з наявністю ТП, другу - 81 пацієнт з ожирінням, а третю – 71 особа з ГХЕ. З урахуванням комбінації двох ФР додатково були виокремлені наступні групи: четверта (ожиріння+ТП) - 24 особи, п'ята (ГХЕ+ожиріння) – 59 осіб та шоста (ТП+ГХЕ) – 25 осіб. До сьомої групи спостереження увійшло 23 хворих на ГХ II ст. з поєднанням трьох ФР (ТП+ожиріння+ГХЕ).

Всі групи спостереження були порівняні між собою, мали переважно нормальний розподіл та адекватно відповідали вимогам до репрезентативної вибірки.

Комплексне обстеження хворих на ГХ проводилося на початку дослідження і через 6 місяців лікування та включало наступні методи: загальноклінічні, біохімічні, інструментальні: офісне вимірювання артеріального тиску (АТ); добове моніторування АТ (ДМАТ), реєстрація ЕКГ протягом 24 годин – для аналізу показників варіабельності серцевого ритму (ВСР); ехокардіографія, імпульсно-хвильова доплерографія, дуплексне сканування екстракраніальних артерій та транскраніальна доплерографія з кольоровим картуванням; статистичні методи: параметричні, кореляційний та багатофакторний логістичний регресійний аналіз, а також аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз).

Наявність ТП у хворих на ГХ у порівнянні з хворими на ГХ, які не палять, супроводжується вірогідно більшими показниками як офісного: систолічного АТ (САТ) та середнього АТ на 4,9 % ( $p=0,033$ ) і 4,1% ( $p=0,036$ ) відповідно, так і добових: середнього САТ на 6,1 % ( $p=0,05$ ) та середнього діастолічного АТ (ДАТ) на 7,3 % ( $p=0,048$ ), розмірами лівого передсердя (РЛП) в діастолу на 7,7 % ( $p=0,011$ ) та в систолу на 10,4 % ( $p=0,017$ ), товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу на 11,2 % ( $p=0,018$ ) і систолу на 10,2 % ( $p=0,003$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на 12,0 % ( $p=0,021$ ) та діастолічного внутрішньо-міокардіального напруження (ВМН) лівого шлуночка (ЛШ) на 12,5 % ( $p=0,024$ ) без розширення його порожнин, вірогідним зменшенням у внутрішній сонній артерії (ВСА) систоло-діастолічного індексу (S/D) на 4,1 % ( $p=0,027$ ) та індексу судинної реактивності, чутливого до гіпоксії, на 7,9 % ( $p=0,029$ ), а також підвищенням симпатичної та значним пригніченням парасимпатичної активності ланок вегетативної нервової системи (ВНС) і зростанням симпато-вагального коефіцієнта на 67, 5 %.

Ожиріння у хворих на ГХ призводить до вірогідного збільшення добових показників середнього САТ на 9,4 % ( $p=0,036$ ), середнього ДАТ на 12,1 % ( $p=0,027$ ), індексу часу (ІЧ) гіпертензії на 83,3 % ( $p=0,012$ ), РЛПд на 11,1 % ( $p=0,007$ ), РЛПс на 13,1 % ( $p=0,039$ ), ТМШП в систолу та діастолу на 14,3 % ( $p=0,004$ ) та 23,7 % ( $p=0,001$ ) відповідно, відносної товщини стінки ЛШ на 18,8 % ( $p=0,013$ ), ІММЛШ на 17,9 % ( $p=0,022$ ) на тлі підвищення показників кінцево-

діастолічного розміру (КДР) на 10,5 % ( $p=0,01$ ) та об'єму на 28,2 % ( $p=0,01$ ) ЛШ, і зменшенням індексу об'єм-маса (ІОМ) ЛШ на 18,4 % ( $p=0,013$ ). У хворих на ГХ з ожирінням спостерігається зниження кровотоку як в екстра-, так і в інтракраніальних судинах, а саме: у загальних сонних артеріях (ЗСА), правих ВСА, лівих середніх мозкових (СМА), обох хребтових (ХА) та основній артерії (ОА), про що свідчить зниження максимальних та середніх лінійних швидкостей кровотоку в цих судинних басейнах. Зниження індексу судинної реактивності, чутливої до гіперкапнії, в лівій СМА та ОА також властиве хворим на ГХ з ожирінням. Офісні показники АТ та часові і спектральні значення ВСР не розрізнялись в групах спостереження.

Хворі на ГХ з наявністю ГХЕ за всіма показниками офісного, добового моніторування АТ та ВСР вірогідно не відрізнялись від пацієнтів з нормальним рівнем загального холестерину. Статистично значуща різниця була зареєстрована відносно РЛПс на 10,8 % ( $p=0,039$ ) і РЛПд на 6,9 % ( $p=0,034$ ) та ТМШП у систолу на 13,33 % ( $p=0,001$ ). Максимальна та середня лінійні швидкості кровотоку були вірогідно нижчими в басейнах ЗСА, ХА та ОА, де додатково спостерігалось зменшення індексу судинної реактивності, чутливого до гіперкапнії, на 15,1 % ( $p=0,035$ ).

Незважаючи на певні відмінності впливу ГХЕ, ожиріння або ТП на показники, які вивчаються, вірогідних розбіжностей впливу окремих ФР, різних комбінацій двох або трьох ФР на рівні офісного вимірювання АТ, ДМАТ, структурно-геометричні та функціональні показники серця, мозкової гемодинаміки та ВСР не отримано. На противагу цьому, у порівнянні з хворими на ГХ без ФР, наявність будь-якого одного ФР асоціюється зі збільшенням сер. ДАТ за добу та ІЧ, РЛПд, РЛПс, ІММЛШ, переважно за рахунок ТМШП, що супроводжується вірогідним порушенням діастолічного наповнення ЛШ.

Всі обстежені хворі методом «випадок-контроль» були рандомізовані на дві підгрупи: перша (50 осіб) отримувала телмісартан у дозі 80-160 мг, друга (50 осіб) – епросартан у дозі 300-600 мг один раз на добу впродовж 24 тижнів. В якості

кінцевої точки дослідження розглядали випадки недосягнення цільових рівнів САТ та ДАТ за даними ДМАТ.

Під впливом лікування телмісартаном та епросартаном спостерігалися вірогідні односпрямовані зівставні зміни показників як офісного АТ, так і ДМАТ, за винятком добового індексу, який достовірно знизився тільки в групі телмісартану на 22,5 %; зменшення показників товщини стінок ЛШ, ІММЛШ, ВМН на тлі збільшення ІОМ ЛШ. В групі епросартану виявлено більш значуще покращення діастолічної функції ЛШ. Телмісартан приводив до зростання кровотоку тільки в каротидному басейні, а епросартан – у ВСА, ХА та ОА. Загальна потужність спектру вірогідно збільшилась на 7,6 % лише в групі епросартану.

Ефективність антигіпертензивної терапії відносно рівня середньодобового САТ, за даними ДМАТ, склала 100 %. Не досягли цільового рівня середньодобового ДАТ 10 % хворих, які отримували лікування телмісартаном та 26 % – епросартаном. Обидва сартани однаково ефективно знижують середньодобовий ДАТ у хворих на ГХ з ожирінням та ГХЕ, при цьому наявність ТП зменшує антигіпертензивну активність епросартану та не впливає на ефективність телмісартану.

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, залежними ФР недосягнення ДАТ за добу є середній АТ за добу понад 120 мм рт. ст., ДІ менший за 12,89 %, САТ понад 170 мм рт. ст., пульсовий АТ більше за 70 мм рт. ст., максимальна швидкість кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с та ТЗСЛШс понад 1,67 см., з яких незалежний характер мали лише три чинника: середній АТ, ДІ та максимальна швидкість кровотоку в ХА.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у визначенні особливостей змін добового профілю АТ, структурної і функціональної перебудови серця, церебрального кровотоку та стану ВНС у хворих на ГХ II стадії з урахуванням наявності ТП, ожиріння, дисліпідемії та їх поєднання.

Вперше доведено, що хворі на ГХ з наявністю ТП мають більші середньодобові САТ на 6,5 % ( $p=0,04$ ) та ДАТ на 7,9 % ( $p=0,04$ ) в порівнянні з особами, які не палять. У хворих на ГХ з ожирінням спостерігаються більші

показники середньодобових САТ на 9,4% ( $p=0,036$ ), ДАТ на 12,1% ( $p=0,027$ ) та ІЧ на 83,3 % ( $p=0,012$ ), ніж у пацієнтів з ГХ та нормальною масою тіла. ГХЕ суттєво не впливає на рівень АТ в обстежених осіб.

Уточнено наукові дані про те, що модулюючий вплив ТП, ожиріння та ГХЕ на процеси патологічного ремоделювання серця у хворих на ГХ проявляється односпрямованими змінами: збільшенням РЛПс і РПЛд та товщини стінок ЛШ. При наявності ТП додатково спостерігається збільшення ІММЛШ і ВМН ЛШ, тоді як у хворих з ожирінням гіпертрофія ЛШ асоціюється з підвищенням КДР на 10,5 % та об'єму на 28,2 % ЛШ та ІОМ на 18,4 %. Приєднання додаткового, третього, ФР до вже існуючої комбінації з будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

Доповнено наукові дані щодо зниження кровотоку у хворих на ГХ в каротидному басейні під дією всіх досліджуваних ФР, проте в ХА та ОА – тільки при ожирінні та ГХЕ. ТП не впливає на кровоток у вертебро-базиллярному басейні.

Встановлено, що наявність ТП супроводжується вираженим дисбалансом ВНС, що проявляється пригніченням парасимпатичної ланки та збільшенням симпато-вагального коефіцієнта на 67,5 %.

Уточнено, що при порівнянні впливу окремих ФР та різних комбінацій двох або трьох ФР на показники АТ, кардіоваскулярного ремоделювання та ВСР статистично вірогідних змін не зареєстровано.

Розширені наукові уявлення щодо впливу телмісартану та епросартану на системну, мозкову, внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональну перебудову серця і судин, вегетативний баланс у хворих на ГХ з урахуванням ФР.

Вперше визначені залежні та незалежні предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на ГХ з наявністю різних модифікованих ФР.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення тактики лікування хворих на ГХ низького та помірнього ризику, який полягає в тому, що у пацієнтів визначають обтяжуючі ФР і при наявності ГХ із супутнім ожирінням призначають епросартан в добовій дозі 600 мг

протягом 6 місяців, а при ГХ на тлі ТП та/або ГХЕ - телмісартан в добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців (патент України на корисну модель № 122321 від 26.12.17).

Наявність ожиріння у хворих на ГХ II стадії може служити додатковим показанням для проведення ДМАТ з метою верифікації АГ. При обстеженні пацієнтів з АГ необхідно враховувати, що наявність додаткового, третього, ФР у хворих на ГХ II стадії зі вже існуючою комбінацією будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

Розроблені додаткові показання для призначення телмісартану та епросартану у хворих на ГХ II стадії з урахуванням наявності ТП, ожиріння та ГХЕ: зменшення кровотоку в ХА та ОА, зниження загальної потужності спектру ВСР. На підставі отриманих результатів дослідження у хворих на ГХ визначено предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами.

*Ключові слова:* гіпертензія, артеріальний тиск, фактори ризику, тютюнопаління, ожиріння, дисліпідемія, вентрикулярне та васкулярне ремоделювання, варіабельність серцевого ритму, сартани.

*Список публікацій здобувача:*

1. Візір-Тронова О. В. Кардіоваскулярні аспекти та стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з дисліпідемією. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5. С. 540–546.

2. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 2. С. 116–123. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

3. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія.* 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270. (Здобувачу

належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).

4. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Внесок модифікованих факторів ризику в формування серцево-судинного ремоделювання та вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6. С. 694–701. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

5. Сыволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца у больных гипертонической болезнью II стадии, имеющих статус курильщика. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 1. С. 52–54. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних та підготовка статті до друку).

6. Особенности интра- и экстракраниального кровотока у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика / В. В. Сыволап, Е. А. Познанская, Р. П. Никулина, Е. В. Визир. *Патологія.* 2014. № 1. С. 25–29. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір і інструментальне обстеження хворих, статистична обробка даних та написання статті).

7. Vizir-Tronova O. V. Gender peculiarities of the extracranial blood flow and vascular remodeling in smoking patients with hypertension. *Тенденции и инновации современной науки (Trends and innovation of modern science)*: материалы Междунар. молодежной науч.-практ. конф., 10 дек. 2015 г. Прага : Vydavatel «Osvícení», 2015. P. 976–985.

8. Сыволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Особенности интра- и экстракраниального кровотока, структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца и состояние вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика. *Артериальная гипертензия.* 2015. № 1. С. 47–59. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір хворих, статистична обробка, та написання статті).



9. Пат. 122321. Україна, МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику / В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u2017 09814; заявл. 10.10.17; опубл. 26.12.17, Бюл. № 24. *(Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).*

10. Vizir-Tronova O. V. Multimorbidity of hypertension and obesity: focus on cardiovascular remodeling. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 137.

11. Візір-Тронова О. В. Вплив тютюнопаління на вегетативне забезпечення серцевого ритму та добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії чоловічої статі. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези доп. IX Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 18–19.

12. Визир-Тронова Е. В. Особенности кардиального ремоделирования у больных гипертонической болезнью, имеющих статус курильщика. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 63.

13. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив факторів ризику на показники серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 14-15 вер. 2017 р. Запоріжжя, С. 35–36. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

14. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Дисліпідемія і артеріальна гіпертензія: кардіоваскулярні аспекти. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України, м. Київ, 20-22 вер. 2017 р. С. 66.

*(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

15. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі додаткових факторів ризику. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Х., 2017. С. 151. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

16. Познанская Е. А., Визир Е. В. Мозговой кровоток у курильщиков с артериальной гипертензией. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 128. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

17. Сиволап В. В., Познанська К. О., Візір О. В. Вплив паління на структурно - функціональний стан лівого шлуночка у хворих на ГХ. *Укр. кардіол. журн.* 2014. Додаток 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). С. 35. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

18. Вплив паління на вегетативний стан у хворих на гіпертонічну хворобу / К. О. Познанська, Л. О. Курілець, С. П. Жеманюк, О. В. Візір. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 21 листоп. 2014 р. Полтава, 2014. С. 49. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних та написання тез).*

## ANNOTATION

*Vizir-Tronova O. V.* Clinical and pathogenetic aspects of the course of arterial hypertension and prediction of treatment effectiveness in patients with presented modifiable risk factors. - As a manuscript.

Dissertation is submitted for the degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) in specialty 14.01.11 "Cardiology" (222 – Medicine). - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, 2019.

The dissertation is devoted to optimization of diagnostics and prognosis of treatment effectiveness in patients with essential hypertension (EH) of II stage based on investigation of modifiable risk factors (MRF) effects on hemodynamics, cardiovascular remodeling and vegetative balance.

The study involved 126 patients with essential hypertension stage II, first and second grade of arterial hypertension (AH), among them 26 people were subsequently excluded from the study. The patients were distributed by gender as follows: 54 men (54.0 %) and 46 women (46.0 %). The control group included 10 patients with EH of II stage without risk factors. Depending on the presence of the following MRF, namely: tobacco smoking (TS), obesity, hypercholesterolemia (HCE) and their combinations, seven observation groups were formed among patients with EH stage II. The first group consisted of 31 patients with TS, the second - 81 patients with obesity, and the third – 71 patients with HCE. Taking into account the combination of two risk factors, the following groups were additionally distinguished: the fourth (obesity + TS) – 24 subjects, the fifth (HCE + obesity) - 59 and the sixth (TS + HCE) - 25 subjects. The seventh observational group included 23 patients with EH II stage with a combination of three risk factors (TS + obesity + HCE).

All study groups were comparable with each other, had a predominantly normal distribution and adequately met the requirements for a representative sample.

Complex examination of patients with EH was performed at the beginning of the study and after 6 months of treatment and included the following methods: general clinical examination, biochemical, instrumental tests: office blood pressure (BP) measurement; 24 h BP monitoring (DBPM), ECG registration within 24 hours – for analysis of heart rate variability (HRV); echocardiography, pulsed wave dopplerography, duplex scan of extracranial arteries and transcranial doppler with color mapping; statistical methods: parametric, correlation and multivariate logistic regression analysis, as well as analysis of operating curves characteristics (ROC-analysis).

The presence of TS in patients with EH in comparison with hypertensive patients who did not smoke, is accompanied by a significantly higher values of office BP: systolic blood pressure (SBP) and mean BP by 4.9 % ( $p = 0.033$ ) and 4.1% ( $p = 0.036$ ) respectively, as well as DBPM parameters: mean SBP by 6.1% ( $p = 0.05$ ) and mean diastolic blood pressure (DBP) by 7.3% ( $p = 0.048$ ), left atrium diameter (LA) in diastole by 7.7% ( $p = 0.011$ ) and in systole by 10.4% ( $p = 0.017$ ), the thickness of interventricular septum (TIVS) in diastole by 11.2% ( $p = 0.018$ ) and in systole by 10.2% ( $p = 0.003$ ), left ventricular myocardial mass index (LV MMI) by 12% ( $p = 0.021$ ) and the left ventricular diastolic intraventricular pressure (LV DIVP) by 12.5% ( $p = 0.024$ ) without enlargement of heart cavities, significant reduction of systolic-diastolic index of internal carotid artery (ICA) (S/D) by 4.1% ( $p = 0.027$ ) and vascular reactivity index sensitive to hypoxia by 7.9% ( $p = 0.029$ ), as well as increasing of sympathetic and significant inhibition of parasympathetic activity of the autonomic nervous system (ANS) and an increase in sympathetic vagal coefficient by 67.5%.

Obesity in patients with EH leads to a significant increase in daily mean SBP by 9.4% ( $p = 0.036$ ), mean DBP by 12.1% ( $p = 0.027$ ), index of time (IT) of hypertension by 83.3% ( $p = 0.012$ ), diameter of LA in diastole by 11.1% ( $p = 0.007$ ), diameter of LA in systole by 13.1% ( $p = 0.039$ ), TIVS in systole and diastole by 14.3% ( $p = 0.004$ ) and 23.7% ( $p = 0.001$ ) respectively, the relative thickness of LV wall by 18.8% ( $p = 0.013$ ), LV IMM by 17.9% ( $p = 0.022$ ), increase of LV end-diastolic diameter (EDD) by 10.5% ( $p = 0.01$ ) and end-diastolic volume by 28.2% ( $p = 0.01$ ), decrease of volume-mass index (VMI) of LV by 18.4% ( $p = 0.013$ ). In hypertensive patients with obesity there

was a decrease in blood flow in both extra- and intracranial vessels, namely, in common carotid artery (CCA), right internal CA, both left middle cerebral arteries (MCA), both vertebral (VA) and basilar artery (BA), that is proven by a decrease in the maximum and average linear velocity of blood flow in these vascular basins. Reduction of the vascular reactivity hypercapnia-sensitive index in the left MCA and BA is also common in hypertensive patients with obesity. The office blood pressure and the time and spectral values of HRV did not differ in the observational groups.

Hypertensive patients with the presence of HCE in respect of all indicators of office, daily blood pressure monitoring and HRV did not significantly differ from patients with normal total cholesterol levels. Statistically significant difference was recorded in relation to LA diameter in systole by 10.8% ( $p = 0.039$ ) and LA diameter in diastole at 6.9% ( $p = 0.034$ ) and TIVS in systole by 13.33% ( $p = 0.001$ ). The maximum and mean linear velocity of blood flow were significantly lower in the basins of CCA, VA and BA, where there was an additional decrease in sensitive to hypercapnia index of vascular reactivity by 15.1% ( $p = 0.035$ ).

Despite certain differences in the influence of HCE, obesity or TS on the studied parameters, the significant differences in the effects of individual risk factors, different combinations of two or three risk factors at the office levels of BP, DBPM, structural, geometric and functional parameters of the heart, cerebral hemodynamics and HRV were not obtained. In contrast, in comparison with patients with HCE without risk factors, the presence of any single risk factor is associated with an increase in daily mean SBP and IT, LA diameters in diastole and in systole, LV IMM mainly due to TIVS, which is accompanied by a significant violation of diastolic LV filling.

All the patients examined by "case-control" method were randomized into two subgroups: the first (50 subjects) received telmisartan at the dose of 80-160 mg; the second (50 subjects) received eprosartan at a dose of 300-600 mg once daily for 24 weeks. Cases of failure to reach the target levels of SBP and DBP assessed with DBPM were considered as the outcome of the study.

Under the influence of treatment with telmisartan and eprosartan, there was a significant unidirectional comparable change in both the office BP and DBPM, with the

exception of the daily index, which significantly decreased only in the telmisartan group by 22.5%; reduction of the parameters of the LV walls thickness, LV IMM, IMP against the background of an increase in VMI LV. More significant improvement in LV diastolic function was observed in the eprosartan group. Telmisartan treatment led to an increase in blood flow only in the carotid basin, while eprosartan - in ICA, VA and BA. The total spectrum capacity significantly increased by 7.6% only in the group of eprosartan.

The effectiveness of antihypertensive therapy in relation to the mean daily SBP according to DBPM reached 100%, whereas 10% of patients treated with telmisartan and 26% with eprosartan have not achieved the target daily average DBP level. Both ATII inhibitors were equally effective with regard to lowering the average DBP in patients with EH and obesity with HCE, while positive smoking status reduced antihypertensive effectiveness of eprosartan and did not affect the efficacy of telmisartan.

According to the univariate logistic regression analysis, dependent risk factors responsible for failing to reach daily DBP are: mean daily BP above 120 mm Hg, CI less than 12.89%, SBP above 170 mm Hg, pulse BP more than 70 mm Hg, maximum blood flow velocity in VA less than 34.5 cm/sec and thickness of LV posterior wall more than 1.67 cm, among them only three factors were independent: mean BP, CI, and maximum blood flow velocity in VA.

Scientific novelty of the obtained results is determination of features of changes in the daily profile of blood pressure, structural and functional reorganization of heart, cerebral blood flow and VNS state in patients with EH of II stage, taking into account the presence of TS, obesity, HCE and their combination.

For the first time, it has been proved that patients with HCE with TS have higher mean daily SBP by 6.5% ( $p = 0.04$ ) and DBP by 7.9% ( $p = 0.04$ ) compared to those who does not smoke. In patients with GCE and obesity, higher mean daily SBP by 9.4% ( $p = 0.036$ ), DBP by 12.1% ( $p = 0.027$ ), and index of time by 83.3% ( $p = 0.012$ ) were observed compared to patients with HCE and normal body weight. HCE does not significantly affect the level of blood pressure in the examined individuals.

The scientific data have refined that the modulating effect of TS, obesity and HCE on the processes of pathological heart remodeling in hypertensive patients manifests itself as unidirectional changes: an increase in LA diameter in systole and diastole and the thickness of LV walls. In case of TS an increase LV IMM and LV IMP was found, while in obese patients left ventricular hypertrophy is associated with increased EDD by 10.5% and EDV by 28.2%, and IMP by 18.4%. The addition of the third risk factor to the existing combination of any two risk factors does not lead to further notable changes in cardiovascular remodeling rates.

Scientific data on the lowering of blood flow in the carotid basin in hypertensive patients has been supplemented with the influence of all studied risk factors, but in VA and BA - only in obesity and HCE. TS does not affect the blood flow in the vertebral basilar basin.

It was established that the presence of TS is accompanied by a marked imbalance of the VNS, manifested by inhibition of the parasympathetic link and an increase in sympathetic vagal coefficient by 67.5%.

It was specified that there were no statistically significant changes with regard to the effects of concrete risk factor and various combinations of two or three risk factors on the parameters of BP, cardiovascular remodeling and HRV.

Scientific ideas about the effects of telmisartan and eprosartan on systemic, cerebrovascular, intracardiac hemodynamics, structural and functional cardiac and vascular remodeling, and the autonomic balance in hypertensive patients in view of risk factors were extended.

For the first time, dependent and independent predictors of ineffectiveness of antihypertensive therapy with sartans in hypertensive patients with the presence of various modifiable risk factors were identified.

The practical value of the results. The method of determining the treatment strategy for hypertensive patients with low and moderate risk has been developed and implemented into practice: risk factors should be identified, and in presence of hypertension with concomitant obesity, eprosartan is prescribed in daily dose of 600 mg

for 6 months; hypertension with TS and/or HCE - telmisartan in daily dose of 80 mg for 6 months (Patent for Utility Model of Ukraine No. 122321 of December 26, 2017).

The presence of obesity in patients with EH of II stage may serve as an additional indication for the DBPM in order to verify hypertension. During the examination of patients with hypertension, it should be taken into account that the presence of an additional third risk factor in patients with stage II hypertension with an already existing combination of any two risk factors does not lead to further significant changes in the parameters of cardiovascular remodeling.

Additional indications for the prescription of telmisartan and eprosartan in patients with stage II hypertension have been developed, taking into account the presence of TS, obesity and HCE: reduced blood flow in VA and BA, decrease of total power of HRV spectrum. Based on the results of the study in hypertensive patients, predictors of ineffectiveness of antihypertensive therapy with sartans were determined.

*Keywords:* hypertension, blood pressure, risk factors, smoking, obesity, dyslipidemia, ventricular and vascular remodeling, cardiac rhythm variability, sartans.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	20
ВСТУП .....	23
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ МОДИФІКОВАНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ФОРМУВАННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	32
1.1 Епідеміологія артеріальної гіпертензії .....	32
1.2 Фактори стратифікації серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію .....	36
1.3 Роль модифікованих факторів ризику у розвитку і прогресуванні артеріальної гіпертензії та їх вплив на процеси кардіоваскулярного ремоделювання і стан вегетативного забезпечення серцевого ритму.....	39
1.3.1 Тютюнопаління .....	39
1.3.2 Ожиріння .....	44
1.3.3 Дисліпідемія .....	48
1.4 Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії .....	52
1.4.1 Роль блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії .....	54
1.4.2 Передумови вибору блокаторів рецепторів ангіотензину II при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням наявності модифікованих факторів ризику .....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	66
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих .....	66
2.2 Методи дослідження і статистичної обробки даних .....	77
2.2.1 Клінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження	77
2.2.2 Методи статистичного аналізу .....	87

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНОЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЯ, МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З НАЯВНІСТЮ РІЗНИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ .....	89
3.1 Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю тютюнопаління .....	89
3.2 Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням .....	100
3.3 Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю гіперхолестеринемії .....	109
3.4 Порівняльна характеристика внеску окремих факторів ризику та їх поєднання у структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, мозкову гемодинаміку і вегетативний баланс у хворих на гіпертонічну хворобу .....	118
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ТЕЛМІСАРТАНОМ ТА ЕПРОСАРТАНОМ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ І ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРОГНОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ .....	141

4.1 Вплив лікування телмісартаном та епросартаном на показники добового моніторингу артеріального тиску, кардіогемодинаміки, васкулярного ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу.....	141
4.2 Прогноз ефективності антигіпертензивного лікування хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності окремих факторів ризику .....	148
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	
<b>ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	<b>164</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>184</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....</b>	<b>187</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>188</b>
Додаток А .....	219
Додаток Б .....	223
Додаток В .....	225

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину II
ВМН	– внутрішньоміокардіальне напруження лівого шлуночка
ВНС	– вегетативна нервова система
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГХЕ	– гіперхолестеринемія
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– добовий індекс
ДЛ	– дисліпідемія
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗСА	– загальна сонна артерія
ЗХ	– загальний холестерин
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ІОМ	– індекс об'єм-маса ЛШ
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ІЧ	– індекс часу
КВР	– кардіо-васкулярний ризик
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КДР	– кінцево-діастолічний розмір
КСО	– кінцево-систолічний об'єм

КСР	– кінцево-сistolічний розмір
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
МТ	– маса тіла
ОА	– основна артерія
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
ППТ	– площа поверхні тіла
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РЛПд	– розмір лівого передсердя у діастолу
РЛПс	– розмір лівого передсердя у систолу
САС	– симпато-адреналова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
Сер. АТ	– середній артеріальний тиск (офісний)
Сер. ДАТ	– середній діастолічний артеріальний тиск (за ДМАТ)
Сер. САТ	– середній систолічний артеріальний тиск (за ДМАТ)
Сер. ТЛА	– середній тиск в легеневій артерії
СМА	– середня мозкова артерія
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
ТЗСЛШс	– товщина задньої стінки лівого шлуночка у систолу
ТМШПд	– товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу
ТМШПс	– товщина міжшлуночкової перетинки у систолу
ТП	– тютюнопаління
ФВ	– фракція викиду
ФР	– фактор ризику
ФСЛП	– фракція спорожнення лівого передсердя
ХА	– хребетна артерія
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧВЛА	– час вигнання потоку у легеневій артерії
ЧПЛА	– час прискорення потоку у легеневій артерії
ЧСС	– частота серцевих скорочень
DT	– час уповільнення
2HD	– відносна товщина стінки ЛШ
HF	– потужність спектру в ділянці високих частот
HF norm	– потужність спектру в ділянці високих частот у н.о.
IA	– інтеграл потоку пізнього діастолічного наповнення ЛШ
IE	– інтеграл потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ
IE/IA	– відношення інтегралу потоку раннього діастолічного наповнення до інтегралу потоку пізнього діастолічного наповнення ЛШ
IVRT	– час ізовольомічного розслаблення ЛШ
LF	– потужність спектру в ділянці низьких частот
LF norm	– потужність спектру в ділянці низьких частот у н.о.
LF/HF	– відношення потужності в ділянці низьких частот до потужності в ділянці високих частот спектра
pNN50	– частка NN50 загальної кількості послідовних пар NN-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс
RMSSD	– квадратний корінь з суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів
TP	– п'ятихвилинна повна потужність спектру
V min	– мінімальна швидкість кровотоку
V ser.	– середня швидкість кровотоку
VA	– максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ
VE	– максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ
VE/VA	– доплерографічний індекс
VLF	– потужність спектру в ділянці дуже низьких частот
V max	– максимальна швидкість кровотоку

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Гіпертонічна хвороба (ГХ) розглядається як провідний предиктор розвитку кардіальної і цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і тривалість життя хворих. За даними епідеміологічних досліджень, стійке підвищення артеріального тиску (АТ) знаходиться в діапазоні 30-45 % загальної популяції. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш важливою з потенційно попереджуваних причин смерті у світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, (ВООЗ) до 2030 року від серцево-судинних захворювань (ССЗ) помре близько 23,3 млн. осіб, при цьому основними причинами смерті стануть хвороби серця та інсульти [61, 76, 79, 90, 121, 220].

На даний час у структурі захворюваності дорослого населення України серед хвороб системи кровообігу провідне місце посідає ГХ (46,7 %) [17, 22, 66].

За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, станом на 01.01.2016 в Україні зареєстровано 10 421 402 хворих на АГ, що становить близько третини дорослого населення. Поширеність АГ в країні, за даними вітчизняних епідеміологів, складає 30 % серед міського і 36 % серед сільського населення. Частка осіб працездатного віку становить 43,9 % загальної кількості зареєстрованих хворих (4 574 995 осіб) і 55,4 % – серед вперше виявлених випадків захворювання [3, 45, 57, 63].

Першочерговим завданням сучасної кардіології слід вважати раннє виявлення і можливу елімінацію основних модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику (КВР), які не тільки сприяють маніфестації і прогресуванню ГХ, але і визначають прогноз та наявність ускладнень [31, 142].

Ризик виникнення серцево-судинних подій і смерті при АГ зростає відповідно до збільшення кількості супутніх факторів ризику (ФР). Лише в 1 % випадків хворі з підвищеним АТ не мають несприятливих факторів. У кожного восьмого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, а у 61 % хворих мають місце три і більше ФР [256]. При цьому за останній час число осіб з

одним ФР зменшилося у 2,6 раза, тоді як кількість чоловіків з трьома і більше факторами збільшилася у п'ять разів [144].

У структурі АГ постійно зростає частка осіб з поєднанням таких ФР: ожиріння, дисліпідемія (ДЛ) та тютюнопаління (ТП) [7, 9].

За даними оновленої інформації ВООЗ, у 2016 році більше 1,9 млрд. (39 %) населення земної кулі старше 18 років мали надмірну вагу, з них понад 650 мільйонів (13 %) – ожиріння [295, 296].

В Україні нормальну масу тіла (МТ) мають лише 29,3 % населення, а 70,7 % мають надлишкову масу тіла та ожиріння [44, 233].

Результати великих мета-аналізів продемонстрували, що показники популяційної смертності та відносні ризики у хворих на АГ прогресивно збільшуються при наявності зайвої ваги [107]. Порушення ліпідного обміну та АГ є взаємно потенціюючими патологічними станами [24, 277].

Дисліпідемія вважається одним з найбільш «агресивних» і поширених ФР, приєднання якого до куріння та АГ підвищує ризик кардіоваскулярних подій у 16 разів [31]. Так, за даними Фремінгемського дослідження, ДЛ відзначається більш ніж у 40% осіб з підвищеним АТ [194].

За результатами популяційного дослідження «ESCARVAL-RISK study» встановлено, що наявність ДЛ тісно асоціюється із загальною смертністю, ішемічною хворобою серця (ІХС) та частотою госпіталізацій, обумовлених ішемічним інсультом у хворих з АГ [218].

На сьогодні результати численних клініко-епідеміологічних досліджень переконливо довели, що наявність ТП у пацієнтів із ССЗ підвищує смертність серед хворих з АГ у 2 рази. Відмова від ТП приводить до зниження ризику смерті від ССЗ на 50 %, у той час, як позитивний прийом антигіпертензивних препаратів або статинів – тільки на 25-35 % і 25-42 % відповідно [9, 30].

ТП не тільки значно підвищує ризик серцево-судинної смертності від усіх причин серед хворих з АГ, але і має синергічний ефект відносно інших ФР [154].

На жаль, сьогодні в Україні регулярно отримують лікування тільки 30-50 % пацієнтів з АГ, а ефективність антигіпертензивної терапії становить лише 18 % [51].



Великі мета-аналізи демонструють відсутність клінічно значущих відмінностей між різними класами антигіпертензивних препаратів при лікуванні АГ. В кожній конкретній клінічній ситуації необхідно враховувати особливості їх дії. Всі блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) мають чудовий профіль безпеки, при цьому частота побічних ефектів не відрізняється від плацебо [71, 126, 155, 268].

В даний час бракує відомостей щодо впливу різних ФР, а саме: ожиріння, ДЛ і ТП та їх поєднання, на показники добового профілю АТ, внутрішньосерцевої гемодинаміки, васкулярного ремоделювання та вегетативного забезпечення серцевого ритму. Вкрай важливою є розробка індивідуальної стратегії терапії із застосуванням телмісартану та епросартану з огляду на особливості їх метаболізму і фармакодинаміки, що сприяють реалізації плеiotропних ефектів та можуть впливати на індивідуальну клінічну ефективність при лікуванні хворих на АГ з урахуванням наявності окремих ФР та їх комбінації.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіоваскулярного ризику (надмірна вага, дисліпопротеїнемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», (Державний реєстраційний номер 0117U006959). Здобувач є співвиконавцем теми. Автором проведено дослідження особливостей клінічного перебігу ГХ, сироваткової концентрації загального холестерину (ЗХ), показників добового моніторингу АТ та варіабельності серцевого ритму (ВСР), стану кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ II стадії з урахуванням впливу модифікованих ФР та їх поєднання в динаміці терапії телмісартаном та епросартаном.

**Мета дослідження:** Оптимізація діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на підставі вивчення впливу модифікованих факторів ризику на показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного балансу.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити вплив паління на артеріальний тиск, мозкову та внутрішньо-серцеву гемодинаміку, ремоделювання серця та судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

2. Виявити порушення вегетативного балансу, системної, мозкової, внутрішньосерцевої гемодинаміки та з'ясувати особливості перебудови серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з ожирінням.

3. Дослідити вплив дисліпідемії на мозкову і внутрішньосерцеву гемодинаміку, ремоделювання серця і судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

4. З'ясувати спрямованість поєднаної дії досліджуваних модифікованих факторів ризику на артеріальний тиск, мозкову і внутрішньосерцеву гемодинаміку, ремоделювання серця і судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

5. Проаналізувати вплив сартанів (епросартану і телмісартану) на системну, мозкову, внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональну перебудову серця і судин, вегетативний баланс у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від факторів ризику.

6. Визначити залежні та незалежні предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, які палять, мають ожиріння або гіперхолестеринемію.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба, фактори серцево-судинного ризику, що модифікуються.

*Предмет дослідження:* значення індексу маси тіла, рівні загального холестерину, показники варіабельності серцевого ритму, добового профілю артеріального тиску, мозкової, внутрішньосерцевої гемодинаміки.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; біохімічні – для вимірювання рівня ЗХ у сироватці крові; антропометричні – для визначення індексу маси тіла (ІМТ); інструментальні: офісне вимірювання АТ; електрокардіографія (ЕКГ) у 12 стандартних

відведеннях; добове моніторування АТ (ДМАТ) – для верифікації добового профілю і рівня АТ; реєстрація ЕКГ протягом 24 годин – для аналізу показників ВСР; ехокардіографія (ЕхоКГ) та імпульсно-хвильова доплерографія – для дослідження кардіогемодинамічних і структурно-функціональних характеристик серця; дуплексне сканування екстракраніальних артерій та транскраніальна доплерографія з кольоровим картуванням – для визначення показників церебральної гемодинаміки; статистичні методи: параметричні, непараметричні, кореляційний, одно- та багатофакторний логістичний регресійний аналіз, аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз), побудова кривих кумулятивних частот Каплана-Майєра, log-rank тест, Gehan's Wilcoxon тест.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Наукова новизна полягає у визначенні особливостей змін добового профілю АТ, структурної і функціональної перебудови серця, церебрального кровотоку та стану вегетативної нервової системи (ВНС) у хворих на ГХ II стадії з урахуванням наявності ТП, ожиріння, ДЛ та їх поєднання.

Вперше доведено, що хворі на ГХ з наявністю ТП мають більші середньодобові систолічний артеріальний тиск (САТ) на 6,5 % ( $p=0,04$ ) та діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) на 7,9 % ( $p=0,04$ ) в порівнянні з особами, які не палять. У хворих на ГХ з ожирінням спостерігаються більші показники середньодобових САТ на 9,4% ( $p=0,036$ ), ДАТ на 12,1% ( $p=0,027$ ) та індексу часу гіпертензії (ІЧ) на 83,3 % ( $p=0,012$ ), ніж у пацієнтів з ГХ та нормальною МТ. Гіперхолестеринемія (ГХЕ) суттєво не впливає на рівень АТ в обстежених осіб.

Уточнено наукові дані про те, що модулюючий вплив ТП, ожиріння та ГХЕ на процеси патологічного ремоделювання серця у хворих на ГХ проявляється односпрямованими змінами: збільшенням систолічного і діастолічного розмірів лівого передсердя (ЛП) та товщини стінок лівого шлуночка (ЛШ). При наявності тютюнопаління додатково спостерігається збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і діастолічного внутрішньоміокардіального напруження (ВМН) ЛШ, тоді як у хворих з ожирінням гіпертрофія міокарда асоціюється з підвищенням кінцево-діастолічного розміру (КДР) на 10,5 % та

об'єму (КСО) на 28,2 % ЛШ та зменшенням індексу об'єм-маса (ІОМ) на 18,4 %. Приєднання додаткового третього ФР до вже існуючої комбінації з будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

Доповнено наукові дані щодо зниження кровотоку у хворих на ГХ в каротидному басейні під дією всіх досліджуваних ФР, проте в хребтових (ХА) та основній артеріях (ОА) – тільки при ожирінні та ГХЕ. ТП не впливає на кровоток у вертебро-базиллярному басейні.

Встановлено, що наявність ТП супроводжується вираженим дисбалансом ВНС, що проявляється пригніченням парасимпатичної ланки та збільшенням симпато-вагального коефіцієнта на 67,5 %.

Уточнено, що при порівнянні впливу окремих ФР та різних комбінацій двох або трьох ФР на показники АТ, кардіоваскулярного ремоделювання та ВСР статистично вірогідних змін не зареєстровано.

Розширені наукові уявлення щодо впливу телмісартану та епросартану на системну, мозкову, внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональну перебудову серця і судин, вегетативний баланс у хворих на ГХ з урахуванням факторів стратифікації загального серцево-судинного ризику.

Вперше визначені залежні та незалежні предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на ГХ з наявністю різних модифікованих ФР.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення тактики лікування хворих на ГХ низького та помірного ризику, який полягає в тому, що у пацієнтів визначають обтяжуючі ФР, і при наявності ГХ із супутнім ожирінням призначають епросартан в добовій дозі 600 мг протягом 6 місяців, а при ГХ на тлі ТП та/або ГХЕ – телмісартан в добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців (патент України на корисну модель № 122321 від 26.12.17).

Наявність ожиріння у хворих на ГХ II стадії може служити додатковим показанням для проведення ДМАТ з метою верифікації АГ. При обстеженні

пацієнтів з АГ необхідно враховувати, що наявність додаткового третього ФР у хворих на ГХ II стадії із вже існуючою комбінацією будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

Розроблені додаткові показання для призначення телмісартану та епросартану у хворих на ГХ II стадії з урахуванням наявності ТП, ожиріння та ГХЕ: зменшення кровотоку в хребтових та основній артерії, зниження загальної потужності спектру ВСР. На підставі отриманих результатів дослідження у хворих на ГХ визначено предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КУ «Міська клінічна лікарня №6», 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 серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, терапевтичних відділень КЗ Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», відділення соматичної патології «Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, загального терапевтичного відділення №1 КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

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 внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертаційної роботи, здійснено інформаційний та патентний пошук, разом з науковим керівником обрано напрямок наукового дослідження, сформульовані мета і задачі, розроблено дизайн дослідження. Дисертантом особисто проведено клінічне обстеження і лікування пацієнтів протягом 6 місяців спостереження. Автор брав участь у проведенні інструментальних та біохімічних досліджень. Самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки, практичні рекомендації. На підставі отриманих даних підготовлені до друку наукові праці. Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Результати досліджень представлені в доповідях та матеріалах конференцій.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи доповідались і були обговорені на ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014, 2015, 2017); XVIII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017); 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» (Запоріжжя, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2017).

Апробація дисертаційної роботи проведена 27 листопада 2018 р. на спільному засіданні кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 та кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

### **Публікації за темою дисертації**

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, з них 6 статей – у фахових наукових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття – в науковому журналі та 1 – в матеріалах закордонної наукової конференції, 9 тез – у матеріалах наукових конференцій та з'їздів, 5 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 246 сторінках друкованого тексту, одним томом, написана в класичному стилі і складається із анотації, вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методів дослідження, двох розділів власних спостережень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 299 джерел (67 кирилицею і 232 латиною) і займає 59 сторінок з додатками. Робота ілюстрована 35 таблицями і 25 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ МОДИФІКОВАНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ФОРМУВАННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1 Епідеміологія артеріальної гіпертензії

Гіпертонічна хвороба розглядається як провідний предиктор розвитку кардіальної і цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і тривалість життя хворих. ВООЗ вважає АГ за найбільш важливу з потенційно попереджуваних причин смерті у світі, за її прогнозами, до 2030 року від ССЗ помре близько 23,3 млн. осіб, при цьому основними і єдиними причинами смерті стануть хвороби серця та інсульти [71, 220].

На думку експертів ВООЗ, половина випадків смерті, викликаних хворобами серця і інсультом, обумовлена підвищеними цифрами АГ. У світі щорічно внаслідок ускладнень АГ гине 9,4 млн. чоловік [81, 144].

При цьому АГ розглядається в якості провідного ФР і безпосередньої причини 13 % усіх смертей у світі, випереджаючи за значущістю ТП, забруднення навколишнього середовища, порушення обміну речовин і всі інші відомі потенційні летальні фактори [34].

Наявність підвищеного АГ збільшує ймовірність розвитку інсульту у 3,7, серцевої недостатності – в 4 та інфаркту міокарда – у 2 рази [53, 188, 203].

Рівень АТ тісно корелює з розвитком ускладнень АГ: при зменшенні САТ на 10 мм рт. ст. ризик серцево-судинної смерті знижується на 40 %, при зниженні рівня діастолічного АТ на 5-6 мм рт. ст. зменшується ризик розвитку мозкових інсультів на 42 %, а ризик наслідків ІХС – на 15 % [21, 276].

У дослідженні Rapsomaniki E. et al. було доведено, що підвищення САТ на 20 мм рт. ст. та/або ДАТ на 10 мм рт. ст пов'язане з подвоєнням ризику смерті від інсультів та інших кардіоваскулярних захворювань [120].



Прогностична значущість підвищення різних показників АТ щільно пов'язана з віком. Так, будь-який варіант АГ асоційовано зі збільшенням серцево-судинної смертності та ускладнень у всіх вікових групах, однак серед літніх осіб ступінь цього ризику має прямий зв'язок з рівнем САТ і зворотний – з рівнем ДАТ [236]. При цьому рівень САТ підвищується з віком постійно, а діастолічний – тільки до 55 років, а потім утримується на постійному рівні, що призводить до збільшення частоти розвитку ізольованої систолічної АГ у літніх пацієнтів [264].

Прогресування АГ супроводжується низкою інших ускладнень, таких як розвиток цукрового діабету, атеросклерозу, судинної деменції, хронічної хвороби нирок, ангіопатії сітківки ока, еректильної дисфункції тощо [266].

За даними ВООЗ, відмічена висока варіабельність поширеності АГ, зокрема у регіонах Північної і Південної Америки вона сягає 18 %, тоді як у ряді країн Африки перевищує 40 %, і, згідно з прогнозами, до 2025 року – 150 млн. населення африканського континенту матиме високі цифри АТ [262].

Аналогічна епідеміологічна ситуація відзначається і в Індії, де поширеність АГ варіює від 17 % до 47 %, складаючи в середньому 40,1 %, основний контингент представлений чоловіками з ожирінням, гіподинамією і наявністю діабету [91].

Азіатсько-Тихоокеанській регіон характеризується нерівномірним розподілом осіб з підвищеними цифрами АТ, зокрема в західних областях поширеність АГ реєструється у 19-30 %, а на сході – у 25-48 % населення [244].

В усіх країнах відзначалася загальна тенденція, згідно з якою захворюваність на АГ була вище у чоловіків в порівнянні з жінками [221, 274].

Після опублікованих у 2017 р. нових рекомендацій АСС/АНА, в яких змінені критерії діагностики АГ ( $\geq 130/80$  мм рт. ст замість  $\geq 140/90$  мм рт. ст), поширеність АГ серед дорослого населення США збільшилася з 32 % до 46 % [75, 209].

У 2017 р. Європейське товариство кардіологів надало статистичний звіт, який ґрунтується на аналізі поширеності основних кардіоваскулярних захворювань і ФР у 56 країнах з різним рівнем доходу населення. Зокрема, за останній рік було зареєстровано близько 11 млн. нових випадків ССЗ, що складають більше 50 %

усіх смертей у багатьох країнах із середнім рівнем доходу та менше 30 % – у розвинених державах Західної Європи із високим рівнем доходу.

Щорічно від хвороб системи кровообігу помирають 5,1 млн. людей. За останні 15 років стандартизований коефіцієнт смертності від хвороб системи кровообігу зменшився в Європейському регіоні ВООЗ на 27,5 %, а у країнах ЄС – на 38,1 %. Проте в країнах Східної Європи прогрес у скороченні смертності від хвороб системи кровообігу був незначним. Стандартизована за віком поширеність АГ варіює в країнах-членах ЄС від 15,2 % у Великобританії до 31,7 % в Естонії. Серед жінок і чоловіків показник поширеності АГ в Євросоюзі нижчий в країнах з високими доходами (18 % і 27 %) в порівнянні з регіонами з середнім рівнем доходу (24 % і 30 %) відповідно [176, 187, 188].

У структурі поширеності хвороб серед населення України у 2016 р. першій належить хворобам системи кровообігу (30,7 %), при цьому у дорослого населення даний показник складає 37,2 %, у працездатного населення країни – 23,9 %, а в старших вікових групах – 50,3 % відповідно [61].

Протягом останніх 25 років захворюваність населення України на ССЗ збільшилася в 1,7 раза, а поширеність хвороб системи кровообігу – у 2,7 рази. Водночас, поширеність серцево-судинної патології за період 2000-2016 рр. збільшилася на 45,0 %, у т.ч. гіпертонічної хвороби – на 58,3 %, ішемічної хвороби серця – на 53,0 %, цереброваскулярних хвороб – на 16,8 %. Починаючи із середини 1970-х і до 2016 р. включно, більше половини смертей зумовлено хворобами системи кровообігу. На даний час у структурі захворюваності дорослого населення України серед хвороб системи кровообігу провідні місця посідають ГХ (46,7 %), ІХС (34,9 %) та цереброваскулярні хвороби (11,3 %). За даними ВООЗ, поширеність АГ у світі у 2015 р. складала 22,1 % (24,1 % – у чоловіків і 20,1 % – у жінок), а в Україні 27,6 % населення мають підвищені цифри АТ, у чоловіків і жінок даний показник складає 32,3 % і 22,3 % відповідно [17, 45, 50, 64, 66, 245].

Відкрите багатоцентрове епідеміологічне дослідження «СТАРТ» встановило профіль вперше виявлених та нелікованих пацієнтів з АГ в Україні. Дослідники довели, що чисельність хворих з АГ в Україні у 2016 р. сягнула 10 млн. 421 тис.

Обстежені пацієнти (1300 осіб) були представлені як жінками (57,8 %), так і чоловіками (42,2 %), причому більшість хворих (55,9 %) мали вік менше 55 років, у 54,6 % хворих реєстрували артеріальну гіпертензію 2-го ступеня, а 12,2 % мали тяжку АГ [51].

Поширеність АГ в Україні складає 30 % серед міського і 36 % серед сільського населення. При цьому охоплення медикаментозним лікуванням складає усього 38 % в цих двох когортах. За останні десятиліття до 61 % зросла кількість пацієнтів з АГ, які мають  $\geq 3$  ФР розвитку серцево-судинних подій. Поширеність АГ в жіночій міській популяції за період з 1980 по 2015 р.р. зросла до 32,3 %. Питома вага АГ 1 ступеня знизилася з 42,5 % до 36,7 %, АГ 2 ступеня зросла з 34,4 % до 40,8 %, АГ 3 ступеня практично не змінилася і до 2015 р. склала 23 %. У 2015р. ізольована АГ виявлена у 2,4 % обстежених, 1 і 2 ФР мають 15,8 % і 44,5 % пацієнток відповідно, 3 ФР – 37,3 % [3, 45].

Стандартизований за віком показник поширеності АГ у чоловіків, що проживають в місті, складає 24,8 %. За останні 35 років реєструється зменшення частки осіб з АГ 1-го ступеня (45,6 %) і значне збільшення (до 73,3 %) питомої ваги пацієнтів із змішаною формою АГ. Одночасно зросла частка чоловіків з АГ у поєднанні з 3 і більше ФР (33,9 % - 42,7 %) [2, 21].

Отже, епідеміологічна складова щодо АГ в Україні залишається вкрай несприятливою. З огляду на це, в рамках виконання Плану заходів щодо проведення у 2016 році Року серця в Україні, затвердженого спільним наказом МОЗ України та Національної академії медичних наук України від 15.07.2016 року № 711/61, була розроблена і впроваджена «Національна програма профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2016-2020 рр.», яка покликана докорінно змінити наявні негативні тенденції [56].

Як видно з наведених даних, актуальність вивчення АГ і необхідність адекватного контролю системного АТ не викликає сумнівів. Високий відсоток потенційно летальних ускладнень, смертності та інвалідизації у пацієнтів усіх вікових і гендерних груп диктує необхідність подальшого вивчення даної

проблеми не тільки з погляду оптимізації антигіпертензивної терапії, але і з позицій елімінації основних ФР.

## 1.2 Фактори стратифікації серцево-судинного ризику у хворих на артеріальну гіпертензію

Поняття «фактор ризику» було введено в кінці 40-х років минулого століття. За визначенням ВООЗ під фактором ризику розуміють ознаку, яка передуює захворюванню, сприяє його прогресуванню і несприятливому результату, і таку, що має з ним самостійний, стійкий, ймовірносний зв'язок та володіє практичним значенням, як мінімум для його прогнозування [156, 294].

ФР не є причиною хвороби, але при їх наявності, а тим більше комбінації, помітно зростає індивідуальний ризик захворювання, не визначаючи його неминучість. На рівні популяції поняття про ФР є швидше епідеміологічним, оскільки існує взаємозв'язок ФР з більшою частотою поширеності і виникнення нових випадків ССЗ в популяції, а боротьба з ними може привести до зменшення захворюваності і смертності [215, 255].

В даний час прогнозування ризику вірогідних кардіоваскулярних ускладнень розглядається як обов'язковий компонент курації хворого з АГ. У зв'язку з цим, першочерговим завданням слід вважати раннє виявлення і можливу елімінацію основних модифікованих ФР, які не тільки сприяють маніфестації і прогресуванню ГХ, але і визначають результат і наявність ускладнень. До факторів, що модифікуються, відносять ТП, наявність АГ, дісліпідемія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, нераціональне харчування та гіподинамію тощо [31].

У міру старіння населення і збільшення ролі таких модифікованих ФР, як ожиріння, ГХЕ і ТП, до 2025 р. очікується збільшення частки ССЗ у структурі смертності населення до 60 % [5, 293].

Відомо, що 45 % смертей від ССЗ серед осіб, старших за 30 років, пов'язано з високими показниками АТ, 16 % – з підвищеним рівнем вмісту холестерину, і 13 % – глюкози крові, а поєднана дія цих трьох ФР складає близько 48 % у

структурі серцево-судинних захворювань. ВООЗ виділяє вісім основних ФР (вживання алкоголю, ТП, підвищені рівень АТ, ІМТ, ЗХ, цукру крові, недостатнє споживання фруктів, овочів та низька фізична активність), які обумовлюють 61 % випадків втрати років здорового життя і 61 % випадків смерті від ССЗ. На всі ці ФР у сукупності доводиться понад три чверті випадків смерті від ІХС і АГ [190].

Ризик виникнення ускладнень і смерті при АГ зростає відповідно до збільшення кількості супутніх ФР. Лише в 1 % випадків хворі з підвищеним АТ не мають несприятливих факторів. У кожного восьмого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, а у 61 % хворих мають місце три і більше ФР. У 46 % осіб з підвищенням АТ виявляють ожиріння, у 67 % – ГХЕ, у кожного четвертого – низький вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію. Палять 23 % хворих, 83 % – вживають алкоголь, а 48 % – ведуть малорухливий спосіб життя. У чоловіків з одним ФР найвищий рівень смертності реєструють в осіб з АГ, удвічі менший – у курців, третю сходинку займають порушення ліпідного обміну й ожиріння. У жінок суттєвий вплив на смертність чинять АГ й ожиріння. Найбільш несприятливим слід вважати поєднання двох ФР: для чоловіків – комбінація АГ і куріння та АГ спільно з ожирінням, для жінок – АГ і ДЛ та АГ у поєднанні з ожирінням [68, 69, 256].

Провідна роль ФР у формуванні серцево-судинної патології та значний вплив на прогресування АГ і виникнення асоційованих клінічних станів [142], підтверджується низкою клінічних та епідеміологічних досліджень. Так, у дослідженні INTERHEART [161] було встановлено, що найважливішими ФР є ДЛ, куріння та цукровий діабет, а також АГ, абдомінальне ожиріння та стрес. В дослідженні INTERSTROKE [254] п'ять ФР пов'язують з 80 % мозкових інсультів: АГ, куріння, абдомінальне ожиріння, нераціональне харчування та низький рівень фізичної активності. Для обох досліджень фактори перераховані в порядку їх статистичної значущості.

ФР здійснюють значущий вплив на прогресування АГ, розвиток атеросклерозу [41], формування ІХС та іншої асоційованої патології [291].

У розвинених країнах спостерігається зворотний зв'язок між кількістю ФР, станом освіти і професійним статусом. Відомо, що індивідуальні ФР (куріння, зловживання алкоголем, сидячий спосіб життя, погане харчування, ожиріння) частіше зустрічаються в осіб з низьким соціально-економічним статусом [12].

В Україні традиційно поширені 5 основних ФР, зокрема: ТП, АГ, ожиріння, ДЛ і недостатня фізична активність. В міській популяції України існує досить серйозна епідеміологічна ситуація з поширеністю серцево-судинних ФР, що дозволяє вважати близько 30 % населення у віці 30-69 років категорією дуже високого ризику [55], а Україну віднести до країн з високим рівнем кардіоваскулярного ризику [74].

Епідеміологічна ситуація у світі залишається достатньо напруженою і внесок таких ФР як ожиріння [227] і цукровий діабет у розвиток кардіальної патології продовжує збільшуватися [228].

Проте Моран А.Е. та співавт. відзначили позитивну динаміку в питаннях профілактики ССЗ, яка намітилася завдяки глобальним стратегіям ВООЗ щодо боротьби з модифікованими ФР за останні роки [237]. Зокрема Roth G.A. та et al. у своєму демографічному дослідженні зв'язав 50 % зниження смертності від кардіоваскулярних подій за 30 річний період з модифікацією рівнів ФР, таких як вміст холестерину, АГ і куріння [273].

Координатор дослідження «CARDIA» Liu K та et al. відзначив, що адекватна профілактика, яка обумовлена оптимізацією чинників, пов'язаних із ризиком для здоров'я, може дозволити запобігти як мінімум 80 % ССЗ [197].

Необхідно пригадати про так званий парадокс Роуза, згідно з яким модифікація ФР приносить, перш за все, користь особам з найвищим кардіоваскулярним ризиком, хоча найбільша кількість смертей припадає на популяцію пацієнтів з низьким і помірним ризиком, оскільки вони набагато більш численні. Таким чином, профілактичні втручання лише в групах високого ризику не здійснюють істотного впливу на стан здоров'я загальної популяції [202, 257].

За результатами метааналізу 18 досліджень за участю більше 250000 чоловіків і жінок у віці від 55 років, підкреслено значення модифікації ФР.

Виявлено, що в осіб з оптимальним профілем ФР (некурців, без цукрового діабету, з оптимальним рівнем холестерину й АТ) реєструється зменшення ризику основних серцево-судинних подій більш ніж у 3 рази, смерті від ССЗ – більш ніж у 6 разів, а ризику розвитку ІХС – більш ніж в 10 разів. Такого ступеню впливу на серцево-судинний ризик не має жодна з найдосконаліших медичних технологій, включаючи інтервенційні і хірургічні методи лікування [250].

Таким чином, профілактика ССЗ повинна розглядатися як динамічний і безперервний процес, оскільки пацієнти старіють та/або накопичують супутні захворювання. Це диктує необхідність поліпшення способу життя і зниження рівня ФР у пацієнтів зі встановленим захворюванням серцево-судинної системи та в осіб з підвищеним ризиком їх розвитку [74, 251, 287].

Оцінка даних ФР є обов'язковою при обстеженні кожного хворого з АГ, оскільки має важливе значення для прогнозу й оптимізації антигіпертензивної терапії. Модифікація стилю життя, яка пов'язана з елімінацією ФР, є важливим компонентом ефективності терапії АГ. Більшості ССЗ можна запобігти шляхом вжиття заходів відносно таких ФР, як ТП, нездорове харчування та ожиріння, відсутність фізичної активності, підвищений АТ, діабет і гіперліпідемія [79].

1.3 Роль модифікованих факторів ризику у розвитку і прогресуванні артеріальної гіпертензії та їх вплив на процеси кардіоваскулярного ремоделювання і стан вегетативного забезпечення серцевого ритму

### 1.3.1 Тютюнопаління

Доведено, що до числа найбільш вагомих причин непрацездатності, втрат здорових років життя та передчасної смертності населення належить ТП. На сьогодні цей ФР розглядається як один із найбільш значущих чинників ризику розвитку та прогресування ССЗ, а лікування тютюнової залежності є патогенетичним, ефективним і високорентабельним засобом профілактики хронічних неінфекційних захворювань, у тому числі серцево-судинних [9, 30].

За даними ВООЗ, нині палить 1,3 млрд. всього населення планети. Всесвітній банк реконструкції і розвитку прогнозує збільшення кількості курців у 2025р. до 1,9 млрд [193].

За даними світової статистики, ТП призводить до розвитку майже 6 млн. смертельних випадків протягом року. Кожні 6 секунд через тютюн вмирає приблизно одна людина [77, 280].

У 2016-2017 рр. Київським міжнародним інститутом соціології у співпраці з МОЗ і НАМН України при технічній підтримці ВООЗ і CDC був проведений новий раунд дослідження «GATS» (Global Adults Tobacco Survey). Відповідно до отриманих даних, у 2017 році 23,0 % (8,2 млн.) усіх дорослих реципієнтів України повідомили про хронічне ТП в будь-якій формі (40,1 % чоловіків і 8,9 % жінок). Палять тютюн 22,8 %, середня добова кількість цигарок складає 17,1 [189].

У рейтингу ВООЗ щодо кількості викурених цигарок на дорослу людину на рік Україна займає 3 місце з результатом 2526 [6], а інтенсивність ТП продовжує залишатися високою ( $15,2 \pm 0,7$  цигарок/день) [2, 66].

За даними клініко-епідеміологічних досліджень, наявність ТП у пацієнтів із ССЗ підвищує смертність серед хворих з АГ у 2 рази; збільшує частоту нападів стенокардії у 3 рази, а їхню тривалість – у 12 разів; підвищує загальну смертність після кардіохірургічних операцій у 2,6 раза, а смертність від серцево-судинних ускладнень у 4,8 раза, суттєво зменшує ефективність антигіпертензивної терапії, нітратів, статинів і опіоїдів. Відмова від ТП приводить до зниження ризику смерті від ССЗ на 50 %, у той час, як позитивний прийом антигіпертензивних препаратів або статинів – тільки на 25–35 % і 25–42 % відповідно [9, 154, 166]. Поєднання АГ і ТП чинить взаємопотенціюючий, кумулятивний і негативний вплив як на рівень АТ, так і на показники кардіоваскулярного ремоделювання в порівнянні з ізольованим впливом кожного чинника окремо [140].

До цього часу немає остаточної ясності в питанні про рівні АТ, характерні для хронічного ТП. Зокрема Aziz Gumus et al., обстеживши 712 хворих з АГ і різним статусом куріння, прийшли до висновку, що куріння сигарет має знижуючий вплив на АТ, тобто відмічено нижчий АТ у курців в порівнянні з



колишніми курцями і пацієнтами, що не палять. Автори пояснили можливий механізм даного феномену меншою МТ суб'єктів, які палять, підтвердивши гіпотезу щодо підвищення АТ у тих, що кинули палити, через збільшення МТ [219, 243, 278]. В якості додаткового чинника можна відзначити вазодилатуючий ефект котиніну – метаболіту нікотину, який приводить до зниження АТ у курців [93].

У ранніх роботах Primates P et al. відзначалася відсутність відмінностей в рівні АТ у хворих з АГ не залежно від статусу ТП, а Narkiewicz K. et al. поставили під сумнів можливість впливу хронічного куріння на розвиток АГ [106, 225].

Проте, за даними метааналізу, який включав 7586 пацієнтів-курців з АГ, було однозначно встановлено, що ТП сприяє формуванню більш високих показників АТ за результатами як офісного, так і ДМАТ незалежно від расової та етнічної приналежності. Автори вважають, що наявні суперечності обумовлені тривалістю куріння. Тільки тривалий анамнез ТП призводить до формування АГ [217].

Підсумовуючи дані спостереження, слід відзначити, що продовження куріння є неприпустимим у будь-якого гіпертензивного пацієнта, оскільки воно може значно збільшити ризик вторинних серцево-судинних ускладнень [186].

Основні інгредієнти тютюнового диму викликають збільшення окислювального стресу, асоціюються з високими концентраціями ЗХ і тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові і сприяють розвитку атеросклеротичного запалення [170, 171].

Під впливом компонентів тютюнового диму змінюється ендотеліязалежна регуляція тону артерій. Нікотин і монооксид вуглецю впливають безпосередньо на поверхню ендотеліальних клітин, призводячи до зниження синтезу простагліцину, зменшуючи пристіночний кровоток і стимулюючи проліферацію ендотелію та інтими [18, 279].

Відомо, що хронічне куріння призводить до розвитку дисфункції ВНС, що може мати важливе значення у формуванні АГ. Нікотин є інгібітором ферментних систем, включаючи дегідрогенази й оксигенази, стимулює Н-холінореактивні структури надниркових залоз, збільшуючи секрецію катехоламінів, стимулюючи симпатичні ганглії та підвищуючи активність нікотинових ацетилхолінових

рецепторів. При цьому спостерігається підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС), загального периферичного судинного опору, АТ, хвилинного й ударного об'єму, серцевого індексу, індексу напруги міокарда і збільшується споживання міокардом кисню [111, 122, 128, 196, 234].

Оксид вуглецю вступає в хімічну реакцію з гемоглобіном крові у 200-300 разів легше, ніж молекулярний кисень, утворюючи карбоксигемоглобін, що призводить до гіпоксії. У курців концентрація карбоксигемоглобіну в крові досягає 7-10 %, що в 21 раз підвищує вірогідність появи атеросклеротичних змін, впливає на міокард, проникаючи в кардіоміоцити, ушкоджуючи стінки судин. Під впливом оксиду вуглецю відбуваються дегенеративні зміни в мітохондріях, поза- і внутрішньоклітинний набряк, збільшення числа рибосом і фібротичні зміни [117].

Наявність ТП обумовлює певні особливості кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ. За результатами дослідження [59], було відзначено, що хворі на ГХ з анамнезом ТП характеризуються розвитком гіпертрофії міокарда ЛШ, з формуванням несприятливих в прогностичному відношенні типів ремоделювання. Зокрема, концентрична й ексцентрична гіпертрофія ЛШ зустрічалися фактично в однаковому відсотку випадків і склали 33,3 % і 33,3 % відповідно. Кореляційний аналіз показав наявність позитивного взаємозв'язку між ТП і кінцевим діастолічним розміром ЛШ, кінцевим систолічним розміром ЛШ, кінцевим діастолічним об'ємом, кінцевим систолічним об'ємом та ІММЛШ. До подібних результатів прийшли і Minicucci M.F. et al., відзначивши достовірне розширення порожнини, розвиток гіпертрофії і формування діастолічної дисфункції ЛШ [129].

Vang A. et al. підтвердили попередні дані і повідомили про провідну роль збільшення позаклітинного матриксу та інтерстиціального фіброзу у формуванні специфічного ремоделювання серця у хворих з АГ, які палять [165].

Дослідження ARIC вивчило особливості кардіального ремоделювання у 4580 пацієнтів літнього віку із стажем ТП та продемонструвало збільшення ІММЛШ, показника відношення маси до об'єму ЛШ, більшу поширеність гіпертрофії ЛШ і діастолічної дисфункції порівняно з некурцями [260].

Dogan A et al. повідомили про погіршення діастолічної функції ЛШ, асоційоване із збільшенням окису вуглецю і карбоксигемоглобіну [89].

При вивченні особливостей формування діастолічної дисфункції ЛШ у курців з АГ було встановлено зниження амплітуди Е і збільшення А-хвиль трансмітрального кровотоку, зменшення відношення Е/А і збільшення співвідношення Е/Е', часу ізовольомічного розслаблення ЛШ (IVRT) і тиску наповнення ЛШ [88, 216].

Отримані клінічні дані підтверджуються експериментальними дослідженнями. У щурів Dawley, які зазнали 5-тижневого інгаляційного навантаження димом тютюну, спостерігалось значне збільшення кінцево-сistolічного і кінцево-діастолічного об'ємів ЛШ, а двомісячна експозиція поряд з систолічною дисфункцією призводила до збільшення ЛШ та ЛП [185, 285].

Talukder M. A., et al. в експерименті на мишах, які зазнали 32-тижневого впливу тютюнового диму, показали порушення функції систоли і діастоли при збереженому об'ємі ЛШ [138].

У пілотному дослідженні, що має ряд обмежень (пацієнти молодого віку з невеликим стажем ТП), Винокурова И. Г. та співавт. відзначили достовірне зменшення швидкостей систолічного і діастолічного кровотоку в обох загальних сонних артеріях (ЗСА) у пацієнтів з АГ, які не палять; в групі тих, що палять, мала місце лише тенденція до зниження даних показників. Аналогічні зміни спостерігалися у внутрішній сонній артерії (ВСА). У середній мозковій артерії (СМА) достовірне зниження всіх швидкісних показників зареєстроване тільки серед пацієнтів з АГ, які не палять. При цьому виражена асиметрія кровотоку у всіх судинних басейнах була відмічена тільки в групі курців. На підставі отриманих даних, автори прийшли до висновку про негативний вплив куріння на стан мозкової ауторегуляції у хворих з АГ [8].

За даними Zakharchuk N.V. et al., в ЗСА у курців виявлялося більш ніж 50 % потовщення товщини інтимо-медіального сегмента та істотне зниження швидкісних показників кровотоку. Так, в СМА спостерігалось менш виражене зниження швидкісних характеристик потоку крові в порівнянні із ЗСА. У СМА

переважали вазоспастичні реакції, про що свідчить збільшення індексів судинного опору. У дрібних піальних артеріях у курців спостерігалось посилення вазоспастичних реакцій при збереженні або незначному скороченні здатності ендотелію цих судин до дилатації [167].

Отримані результати підтверджуються дослідженнями Song Y. et al., які на підставі проведення магнітнорезонансної ангіографії прийшли до висновку про зниження інтенсивності мозкового кровотоку і підвищення судинного опору в дистальних відділах передньої (максимально), середньої і задньої мозкових артерій в популяції курців [178].

При цьому Babiker M. S., вивчаючи вплив ТП на показники екстракраніального кровотоку, встановив наявність лінійної залежності між стажем ТП і швидкісними показниками кровотоку, зокрема був відмічений лінійний зв'язок між систолічними і діастолічними швидкостями кровотоку в ЗСА, які у курців з АГ збільшувалися відповідно на 0,62 % і 0,65 % на рік [115].

При вивченні впливу ТП на ВСР був відзначений істотний вегетативний дисбаланс, обумовлений не тільки значною симпатичною активацією, але і парасимпатичним гальмуванням, яке розглядається як чинник підвищення серцево-судинної смертності та аритмогенезу у хворих з АГ [113].

За даними Cuspidi C. et al., симпатовагусна дисоціація у хворих з АГ, які палять, на відміну від тих, що не палять, асоціюється з достовірним збільшенням потужності спектру в діапазоні низьких, зниженням потужності спектру в діапазоні високих частот та збільшенням симпато-вагального індексу [146].

Ohta Y et al. висловили припущення про ізольоване пригнічення парасимпатичної складової у формуванні симпатикотонії в денний час [168].

### 1.3.2 Ожиріння

Надмірна МТ розглядається як інтегрований ФР, який займає центральне місце в патогенетичній концепції поетапного розвитку ФР, тісно пов'язаний з низькою фізичною активністю, дисліпідемією та формуванням толерантності до вуглеводів [23, 65].

Надмірна вага й ожиріння по праву вважаються проблемою світового масштабу. За даними ВООЗ, опублікованими в березні 2013 р., частота ожиріння в світі збільшилася у 2 рази в порівнянні з 1980 р. Більше 1,4 млрд. дорослого населення у всьому світі мають надмірну МТ або ожиріння, зокрема більше 200 млн. чоловіків і близько 300 млн. жінок мають ІМТ, що перевищує 30. У 35 % дорослого населення у віці старше 20 років відзначається надмірна вага, а в 11 % – ожиріння. В усьому світі принаймні 2,8 млн. людей щорічно вмирають в результаті надмірної ваги [39, 230, 296].

Поширеність ожиріння в Україні в цілому за період 2000-2014 рр. зросла в 1,9 раза (з 642,1 до 1232,0 на 100 тис. населення) [36].

Епідеміологічними дослідженнями доведено тісний, прямий взаємозв'язок між МТ і рівнем АТ. Останні результати з NHANES показали, що поширеність АГ серед осіб, які страждають на ожиріння, з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, становить 42,5 %, в порівнянні з 27,8 % для осіб з надмірною вагою (ІМТ – 25.0-29.9 кг/м<sup>2</sup>), і 15,3 % – для тих, хто має ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup> [284].

У багатьох перехресних дослідженнях встановлено високий ступінь позитивних кореляцій між АТ і МТ [233]. Так, у скринінговому дослідженні, проведеному у США, було відзначено, що в осіб віком 20-39 років, які мали надлишкову МТ, частота виявлення АГ була у 2 рази вища, ніж у тій же віковій групі обстежених з нормальною МТ. Дані багатофакторного аналізу свідчать, що збільшення МТ на 10 кг супроводжується підвищенням САТ на 2-3 мм рт. ст. і ДАТ – на 1-3 мм рт. ст. [231, 298].

Проспективні результати двох великих метааналізів продемонстрували, що показники популяційної смертності та відносні ризики у хворих з АГ були найбільш низькими в осіб з ІМТ в межах – 22.5-25 кг/м<sup>2</sup>, та прогресивно збільшувались у обстежених із зайвою вагою [107].

Доказом взаємозв'язку ожиріння і АГ може слугувати тенденція зниження рівня АТ у міру нормалізації МТ [288]. У великому метааналізі Neter J.E. et al. показали, що при зниженні ваги на 5,1 кг середні значення САТ і ДАТ зменшувалися відповідно на 4,4 і 3,6 мм рт. ст. [207].

Надмірне збільшення ваги, обумовлене наявністю вісцерального ожиріння, є основною причиною формування АГ. Даний механізм викликає 65-75 % усіх випадків розвитку ГХ, при цьому підкреслюється широкий поліморфізм можливих впливів надмірної ваги на підвищення АТ [78].

Зокрема, John E. Hall et al. звертають увагу на такі нейрогуморальні патогенетичні аспекти: в результаті компресії нирок жировою клітковиною відбувається активація ренін-ангіотензин альдостеронової системи (РААС) і симпато-адреналової системи (САС), із взаємною потенціюючою дією. Ожиріння може викликати ізольовану, не пов'язану з альдостероном і АТ II, активацію мінералокортикоїдних рецепторів, лептину і меланокортину [199, 232], при цьому лептин розглядається як прямий регулятор продукції мінералокортикоїдів переважно в жіночій популяції [179, 297].

Flynn C. et al. прийшов до висновку про наявність зв'язку між АГ, опосередкованою ожирінням, та механізмами, безпосередньо пов'язаними з підвищеним рівнем альдостерону [183].

Численними дослідженнями показано, що основні компоненти РААС можуть синтезуватися жировими клітинами в локальних тканинних системах і впливати на жирову тканину та енергетичний метаболізм [241, 252].

Альтернативним механізмом активації РААС у хворих з ожирінням може бути хронічне підвищення симпатичного тону, яке викликає вазоконстрикцію нирок і ренінзалежну хронічну АГ. Даний факт, на думку Shu-Zhong Jiang et al., обумовлений підвищеним вмістом норадреналіну в жировій тканині і плазмі крові, що призводить до надмірної стимуляції периферичних  $\alpha_1$  і  $\beta$ -адренергічних рецепторів, у тому числі і в юстагломерулярному апараті нирок [229].

В даний час сформовано нову парадигму, що пов'язує надмірну МТ, АГ і структурно-функціональні характеристики ЛШ, зокрема ожиріння, внаслідок різних нейрогормональних і метаболічних процесів може сприяти різним гемодинамічним змінам, що лежать в основі формування характерної серцевої морфології, яка призводить до маніфестації дисфункції ЛШ. Більшість пацієнтів, з ожирінням, мають концентричний тип гіпертрофічного ремоделювання ЛШ,

збільшення товщини задньої стінки або ММЛШ відносно розміру порожнини, що розцінюється як прояв АГ з хронічним перевантаженням тиском, а не об'ємного перевантаження, пов'язаного з надмірною МТ, що може призвести до порушення діастолічної функції, а, у ряді випадків, і до субклінічної систолічної дисфункції ЛШ [92].

Головний координатор дослідження MESA, Turkbey E.V. et al., дотримується іншої точки зору, вважаючи, що ожиріння призводить до стану хронічного перевантаження об'ємом і супроводжується формуванням ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ [282].

Vaidean G. D et al. звернули увагу на збільшення об'єму і розмірів ЛП у хворих на ГХ із супутнім ожирінням [289].

Наявність надмірної МТ у хворих з АГ супроводжується різними структурними і функціональними змінами судинної стінки. Зокрема, була відмічена висока частота поєднаних змін брахіоцефальних артерій у вигляді збільшення товщини інтимо-медіального сегменту, наявності атеросклеротичних бляшок і деформацій судин, обумовлених прозапальною імунною активацією [1].

Останнім часом з'явилися роботи, присвячені дослідженню порушення функції ендотелію при ожирінні, що супроводжується достовірними змінами ендотелійзалежної вазодилатації брахіальних артерій [58].

Однією з вірогідних причин порушення вазомоторної функції ендотелію у пацієнтів з надмірною МТ можна вважати ригідність судин, більш виражену за наявності ожиріння [130, 148].

Ожиріння, сприяючи розвитку судинного спазму, проліферації гладком'язових клітин судин, гіпертрофії судинної стінки, призводить до активації САС, прогресування ендотеліальної дисфункції, підвищення тону судин і формування АГ [48].

У хворих з АГ у поєднанні з ожирінням відзначаються ознаки наявності вегетативного дисбалансу з переважанням симпатичної активації. Зокрема, в даній когорті реєструвалися нижчі значення SDNN, RMSSD, pNN50, потужності

спектру в ділянці високих частот (HF) і достовірно підвищений показник LF/HF в порівнянні з особами без надмірної МТ [132].

Дослідження Ohta H. et al. підтвердило дані про переважання симпатичної складової вегето–судинного балансу в осіб з ожирінням та АГ [147], а Jarrin D. C. et al. відзначили наявність вегетативного дисбалансу в осіб з надмірною МТ виключно в нічний час і пов'язали даний феномен з низькою якістю сну [210].

### 1.3.3 Дисліпідемія

Дисліпідемія вважається одним з найбільш «агресивних» факторів, що може бути модифікованим, та приєднання якого до куріння й АГ підвищує ризик кардіоваскулярних подій у 16 разів [31].

За даними Фремінгемського дослідження, ДЛ відзначається більш ніж у 40 % осіб з підвищеним АТ. Так, у 67 % хворих виявляють ГХЕ, у кожного четвертого – низький вміст ХС ЛПВЩ, майже у кожного п'ятого – гіпертригліцеридемію [194, 212]. При цьому найбільш значущим ФР, що обумовлює дебют АГ на фоні ДЛ, слід вважати підвищення ТГ, а для подальшого прогресування захворювання – поєднане підвищення ТГ і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [19, 224].

Епідеміологічні дослідження підтвердили цю тезу та показали, що поєднання АГ і ДЛ, знаходиться в діапазоні від 15 до 35 %, що дозволило ввести специфічний термін – «LIPITENSION», який покликаний зробити акцент і звернути увагу практикуючих лікарів на частоту випадків, взаємне потенціювання і небезпеку комбінації цих ФР [258, 299].

З віком поширеність поєднання АГ і ГХЕ збільшується, а наявність цих ФР більшою мірою підвищує вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень, ніж можна було б очікувати від окремого внеску кожного [136].

У ряді досліджень було уточнено роль ДЛ як одного з основних чинників, що обумовлюють маніфестацію АГ. Зокрема, Guo Z.R. et al. довели, що підвищення рівня ЗХ і ЛПНЩ у здорових осіб може призвести до розвитку ГХ навіть за відсутності інших ФР, таких як ожиріння, цукровий діабет і ТП [83].



За результатами популяційного дослідження «ESCARVAL-RISK study», були визначені основні показники ліпідного профілю, які тісно асоціювалися із загальною смертністю, ІХС та частотою госпіталізацій, обумовлених ішемічним інсультом у хворих з АГ. При цьому рівні ЛПВЩ і відношення ЗХ/ЛПВЩ та ТГ/ЛПВЩ обумовлювали збільшення смертності від усіх причин і ризик госпіталізації від інсульту [218].

Відомо, що поступове підвищення АТ супроводжується збільшенням рівня ліпідів. Одним з можливих пояснень цього взаємозв'язку слід вважати спільні етіопатофізіологічні механізми, такі як ожиріння і порушення виділення адипоцитокінів жировою тканиною. Крім того, ДЛ негативно впливає на функціональні і структурні властивості артерій м'язового типу і сприяє формуванню атеросклерозу. Дані процеси можуть порушувати регуляцію АТ і розглядатися в якості додаткового чинника впливу ДЛ на розвиток АГ [200].

Otsuka T. et al. припустили наявність наступних патофізіологічних механізмів, що беруть участь у розвитку АГ у пацієнтів з наявністю ДЛ [158]. Зокрема, порушення ліпідного профілю може погіршувати ендотеліальну функцію і знижувати синтез оксиду азоту [286]. Підвищення атерогенних фракцій змінює ефективність барорецепторного апарату, що призводить до формування вегетативного дисбалансу [205] і збільшує жорсткість великих еластичних артерій, сприяючи виникненню переважно систолічної АГ [292].

В літературі зустрічаються поодинокі дані, що свідчать про вплив підвищеного АТ на формування ДЛ. Зокрема, РААС та її медіатор АТ II можуть здійснювати безпосередній вплив на прогресування атеросклеротичного процесу через порушення ендотеліальної функції, потенціювання неспецифічного запалення і зміни фібринолітичного балансу [204, 267].

Перенесення ЛПНЩ в субендотеліальні простори судинної стінки розглядається як початкова стадія атерогенезу. За даними Bian F. et al., АТ II сприяє не тільки захопленню ендотеліальними клітинами атерогенних ліпідних фракцій, але і призводить до їх тривалої фіксації в артеріальній інтимі [246].

Дані процеси здійснюються через стимуляцію й експресію судинних рецепторів першого типу до АТ II [124].

Ряд дослідників доповнили новими даними загальну концепцію участі гіперактивації РААС в процесах атерогенезу АГ, зокрема було доведено, що альдостерон може відігравати опосередковану роль у формуванні ДЛ шляхом збільшення кількості і щільності АТ1 рецепторів до АТ II [112, 119].

Дисліпідемія та АГ є взаємопотенціюючими патологічними станами, які ушкоджують ендотелій, сприяють розвитку ремоделювання судин, потенціюють апоптоз, підвищують клітинну проникність, що супроводжується збільшенням молекул адгезії, зв'язуючих моноцити і Т-лімфоцити, які за допомогою хемоатрактантів і прозапальних цитокінів проникають в судинну інтиму, де диференціюються в макрофаги, захоплюють окислені ЛПНЩ, утворюючи пінисті клітини, викликають розвиток атеросклеротичного процесу, що посилює дисфункцію ендотелію. Дане замкнене коло, яке здатне самовідтворюватися, є основою взаємного потенціювання АГ і ДЛ [277].

Враховуючи синергізм патогенетичних механізмів, що об'єднують АГ та ДЛ, логічним уявляється формування специфічних варіантів кардіоваскулярного ремоделювання. Зокрема, у хворих на ГХ із супутньою ГХЕ виявлено статистично значуще зростання ІММЛШ і відносної товщини його стінки, збільшення міокардіального стресу в систолу, кінцево-діастолічного тиску, кінцевого діастолічного напруження стінки, а також інтегрального діастолічного індексу. Виявлено переважання несприятливих варіантів гіпертрофії ЛШ. Внесок ДЛ в кардіальне ремоделювання характеризується зростанням жорсткості стінки ЛШ і кінцево-діастолічного тиску в його порожнині, що відображає раннє погіршення діастолічної функції, разом з цим відбувається збільшення симпатовагального індексу і наростання сферичності ЛШ [15, 62].

Дана теза підтверджується дослідженням Demydenko G. et al, згідно з яким хворі на ГХ із гіпертрофічними типами ремоделювання ЛШ характеризуються більш тяжкою ДЛ в порівнянні з пацієнтами без гіпертрофічного ремоделювання, що може свідчити про несприятливий вплив ГХЕ на ефективність ЛШ [150].

Підтвердженням впливу ДЛ на ремоделювання ЛШ можуть вважатися результати двадцятирічного дослідження, згідно з яким наявність підвищеного вмісту ЗХ і ЛПНЩ у хворих на ГХ 50-70 років призводила до розвитку гіпертрофії ЛШ. Результати випробування не залежали від наявності інших ФР [157].

Поддубна А. В., вивчаючи можливі взаємозв'язки компонентів ліпідного спектру, дійшла висновку щодо наявності сильного позитивного кореляційного зв'язку атерогенних фракцій ліпідів з індексами жорсткості і сферичності ЛШ і негативного – із симпатичним компонентом спектру ВСР, при цьому ЛПВЩ, навпаки, були негативно пов'язані з масою міокарда ЛШ [43].

При дослідженні ролі порушень ліпідного обміну у формуванні уражень органів-мішеней у хворих на ГХ літнього віку було встановлено, що наявність ДЛ у даного контингенту осіб супроводжується достовірно вищими показниками ІММ ЛШ в порівнянні з пацієнтами без порушення метаболізму ліпідів, автори пов'язали дані результати з підвищеним вмістом ТГ і ЛПНЩ. При цьому найбільш сильний вплив на розвиток ураження ЛШ мають рівні ЗХ і ЛПНЩ [33].

У молодих пацієнтів з поєднанням АГ і ДЛ частота зустріваності основних показників кардіоваскулярного ремоделювання виглядає таким чином: підвищений ІММ ЛШ був виявлений у 65 % обстежених. Переважала концентрична гіпертрофії ЛШ (53 %). У 56 % мали місце порушення діастолічної, а у 23 % – систолічної функції ЛШ. Збільшення товщини інтимо-медіального сегменту було верифіковано у 27 % пацієнтів. У 56,6 % обстежених виявлено С- і S-подібні вигини ЗСА, у 31,3 % – визначалися атеросклеротичні бляшки зі стенозом 20-50 %. Різні варіанти ДЛ виявлені у 75,6 % хворих [60].

Фазові показники кровотоку в екстра- та інтракраніальних артеріях у хворих на ГХ і ДЛ залежать від віку і стану ліпідного обміну. Зокрема, індекси фази прискорення і розповсюдження потоку були підвищені та мали негативні кореляційні зв'язки з віком, рівнем ЗХ, ЛПНЩ і ТГ, і позитивні – з рівнем ЛПВЩ. Індекс систолічної фази позитивно корелює з віком, рівнем проатерогенних фракцій, а також негативно – із вмістом ЛПВЩ [32].

У чоловіків старшої вікової категорії відзначається вірогідне підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ЗСА, разом із збільшенням значень індексів резистивності і пульсативності, порівняно з молодшими суб'єктами [42].

Для хворих на ГХ, на відміну від пацієнтів з нормальним ліпідним профілем, були характерні більші показники товщини комплексу інтима-медіа ЗСА та швидкісних показників кровотоку ВСА і ХА [40].

В ряді досліджень вивчався можливий вплив ліпідних фракцій сироватки крові на показники вегетативного балансу у хворих на ГХ. Отримані результати не продемонстрували наявності достовірних кореляційних взаємозв'язків компонентів ліпідного спектру, як з часовими, так і з частотними характеристиками варіабельності серцевого ритму [242, 283].

#### 1.4 Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії

Захворюваність і смертність, що пов'язані з неконтрольованою АГ, є причиною істотного економічного тягаря у вигляді витрат на лікарські препарати, госпіталізації, хірургічні втручання й інші ресурси охорони здоров'я. Не зважаючи на широку обізнаність щодо наслідків гіпертонічної хвороби і доступність ефективних методів лікування, до 32 % пацієнтів, які страждають на АГ, не отримують ефективних препаратів для корекції підвищеного АТ [210]. На жаль, дана тенденція з часом посилюється. Частина пацієнтів (16-60 %), особливо із вперше виявленою АГ, протягом року припиняє прийом препаратів, а при збільшенні періоду спостереження до 5-10 років встановлено що продовжують приймати антигіпертензивні засоби менше 40% хворих [25].

Враховуючи подібну динаміку, стає очевидною необхідність пошуків раціональних підходів до оптимізації лікування хворих із підвищеними цифрами АТ. В рекомендаціях ESH/ESC 2013р. було зроблено висновок, що основні переваги антигіпертензивної терапії обумовлені зниженням АТ як такого і не залежать від того, які саме препарати для цього призначаються. У зв'язку з цим знов підтверджується той факт, що діуретики, бета-блокатори, антагоністи

кальцію, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і БРА підходять для початкової і підтримуючої антигіпертензивної терапії, як у вигляді монотерапії, так і в складі певних комбінацій [71].

При цьому Costanzo P. et al. на підставі метааналізу, зробив висновок про те, що в кожній конкретній клінічній ситуації необхідно враховувати особливості дії різних класів антигіпертензивних препаратів, виявлених при проведенні рандомізованих досліджень, оскільки навіть представники одного класу мають особливі властивості, які роблять їх призначення більш обґрунтованим в індивідуальному лікуванні конкретного пацієнта [126].

Основою будь-якої стратегії лікування хворих на АГ є модифікація способу життя, наполеглива і системна робота з елімінації факторів ризику. На початкових стадіях хвороби корекція способу життя – основний спосіб досягнення необхідного рівня артеріального тиску, а у хворих, які вже отримують антигіпертензивні препарати, вона дозволяє зменшити їх число, дозування і контролювати розвиток клінічно асоційованих станів [169, 175].

На думку Andersen U.O., вибір антигіпертензивної терапії і попередня оцінка її ефективності, безпечності і переносимості знаходяться в прямій залежності не тільки від тяжкості АГ, але й супутніх факторів ризику [96].

У 1991 році Dzau V. і Braunwald E. запропонували концепцію серцево-судинного континууму, яка відображає прогресуючий ланцюг патогенетичних подій, розвиток яких відбувається впродовж десятків років життя людини. Пусковою ланкою даного патогенетичного каскаду є ряд ФР, до яких відносять АГ, цукровий діабет, ДЛ, абдомінальне ожиріння і ТП, що призводять у фіналі до розвитку застійної серцевої недостатності і смерті хворого [139, 159].

Безперервний ланцюг взаємопов'язаних функціональних і структурних змін в різних органах і системах в рамках серцево-судинного континууму припускає наявність загальних патофізіологічних процесів, серед яких найважливішою є активація РААС, яка відіграє ключову роль в патогенезі АГ, її ускладнень і метаболічних порушень на всіх етапах формування і прогресування [54, 133, 275].

Зосередження клінічних зусиль на модифікації ФР і максимально більш повна фармакологічна блокада патологічної активації РААС надає можливість загальмувати прогресуючий розвиток ССЗ на ранніх етапах, оскільки на більш пізніх стадіях, при появі ускладнень, досягнення зворотного розвитку патологічних процесів в органах-мішенях та уповільнення прогресу АГ є вельми проблематичним [116, 123, 211, 214].

#### 1.4.1 Роль блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії

Блокатори рецепторів ангіотензину блокують АТ1-рецептори і послаблюють патологічні ефекти АТII незалежно від шляхів його утворення. Проте одним із наслідків такої блокади є компенсаторне посилення синтезу АТII й інших ефекторних пептидів РААС, які викликають додаткову стимуляцію інших видів АТ1-рецепторів. Поряд з цим блокада АТ1-рецепторів у ряді випадків може викликати компенсаторну стимуляцію АТ2-рецепторів, яким притаманні кардіопротективні, натрійуретичні і вазодилатуючі властивості [110, 134].

У клінічній практиці всі БРА мають чудовий профіль переносимості, при цьому частота побічних ефектів не відрізняється від плацебо. Вони не викликають постуральної гіпотонії після прийому першої дози, позбавлені синдрому відміни і не провокують кашльові симптоми. Відомо, що сартани мають більш виражений антигіпертензивний та органопротекторний ефект у білошкірих, менш виражений – у чорношкірих пацієнтів, проте при їх використанні в комбінації з блокаторами кальцієвих каналів або діуретиками ефект лікування стає незалежним від раси [125, 268].

За наявністю фармакологічної активності блокатори рецепторів ангіотензину ділять на активні лікарські форми і проліки. Так, валсартан, ірбесартан, телмісартан, епросартан самі мають фармакологічну активність, тоді як кандесартан стає активним лише після метаболічних перетворень в печінці. БРА розрізняються залежно від наявності або відсутності у них активних метаболітів. Зокрема, активні метаболіти лозартана й олмесартана володіють сильнішою і

тривалішою дією, ніж самі препарати. За механізмом зв'язування з рецепторами сартани, а також їх активні метаболіти, ділять на конкурентні і неконкурентні антагоністи. Відомо, що лозартан і епросартан зворотно зв'язуються з рецепторами і є конкурентними антагоністами, тоді як валсартан, ірбесартан, кандесартан і телмісартан діють як неконкурентні антагоністи і зв'язуються з рецепторами незворотно [84].

Для усіх БРА характерна висока афінність до АТ1-рецепторів, що перевищує таку в ангіотензину II в тисячі разів. Не зважаючи на це, продовжується дискусія щодо можливих ідентичних і клас-специфічних ефектів сартанів відносно системного АТ, показників кардіоваскулярного ремоделювання, здатності до органопротекції, коморбідності тощо. Зокрема, Abraham H. M. et al. вважають, що особливості метаболізму і фармакології різних БРА обумовлюють відмінності у дії препаратів, сприяючи реалізації плейотропних ефектів, у зв'язку з чим деякі властивості якого-небудь окремого сартана не можна транслювати на групу в цілому, тобто кожен БРА характеризується специфічними властивостями, які можуть впливати на його індивідуальну клінічну ефективність [20, 87, 152, 155].

Ґрунтуючись на результатах класичного системного метааналізу, що включає дані 43 рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень, Conlin P.R. et al прийшли до висновку про вірогідний зв'язок різної ефективності і специфічності дії окремих сартанів з обраною дозою і тривалістю їх дії [98, 131].

У ряді досліджень були отримані додаткові АТ-незалежні органопротективні ефекти БРА, такі як кардіопротекція (LIFE, LIFE-HEART), нефропротекція (IRMA, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекція (MOSES, ACCESS) і поліпшення глікемічного контролю (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR) [14, 131].

#### 1.4.2 Передумови вибору блокаторів рецепторів ангіотензину II при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням наявності модифікованих факторів ризику

За характером метаболізму телмісартан відноситься до групи ліків, які безпосередньо містять активні метаболіти і не потребують певної метаболічної

трансформації. Він отриманий з активного метаболіта лозартану (EXP-3174) шляхом заміщення ліпофільної бензімідазольної групи на імідазольний компонент. Завдяки цьому препарат є найбільш ліпофільним серед усіх БРА і, отже, краще всього глибоко проникає в тканини, забезпечуючи як тканинну, так і системну блокаду РААС. Крім того, телмісартан триваліше за всіх в групі БРА блокує АТ1-рецептори, що приводить до тривалого зниження АТ і перевазі в органопротективних властивостях у хворих з АГ [109, 141].

Телмісартан – один з доступних в даний час блокаторів рецепторів ангіотензину-II, застосовується для лікування пацієнтів із ГХ, метаболічним синдромом і високим серцево-судинним ризиком, дозволяє контролювати АТ, забезпечує органопротективний ефект на різних стадіях серцево-судинного континууму та знижує ризик ССЗ і смерті [239].

В рамках програми PROTECTION (Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection), метою якої було вивчення впливу телмісартану на ураження органів-мішеней у різних категорій пацієнтів з АГ (ізольована систолічна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, гіпертрофія ЛШ і ниркова недостатність), було проведено 9 основних клінічних досліджень, в яких приймало участь більше 5,5 тис. пацієнтів з 12 країн (TELMAR, PRISMA I, II, SMOOTH, ATHOS, ARBs FDC, AMADEO, VIVALDI, TRENDY). Отримані результати виявилися вельми обнадійливими: було показано, що телмісартан, будучи потужним селективним БРА, забезпечує достовірне зниження АТ протягом 24 годин після одноразово прийнятої дози, запобігає розвитку ранішньої АГ, яка є безпосередньою причиною розвитку серцево-судинних ускладнень, і має захисну дію на органи-мішені у пацієнтів з високим ризиком ушкодження нирок, серця і судин [290].

Програма ONTARGET/TRANSCEND/PROFESS довела позитивний вплив телмісартана на серцево-судинний, цереброваскулярний і нирковий прогноз у осіб з високим ризиком ССЗ. Зокрема, результати дослідження ONTARGET показали, що середній АТ був нижчим в групі пацієнтів, які приймали раміпріл в комбінації з телмісартаном. У пацієнтів, одержуючих монотерапію досліджуваними



препаратами, результати зниження АТ в денний час були зіставні, а в нічний і передранковий час телмісартан виявився ефективнішим, ніж раміприл. Препарат показав кращі результати регресу ММЛШ в порівнянні з раміприлом. У дослідженні TRANSCEND було встановлено, що через 5 років спостереження телмісартан значно краще (на 37%) знижував вірогідність розвитку ГЛШ, ніж плацебо. Отже, у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень ефективність в досягненні головної кінцевої точки (кардіоваскулярн смерть, інфаркт міокарда, інсульт і госпіталізація з приводу серцевої недостатності) при лікуванні телмісартаном була еквівалентна застосуванню раміприлу, при цьому частота кашлю й ангіоневротичного набряку була істотно нижчою в групі телмісартану. Використання ж комбінації телмісартан + раміприл призводило до появи несприятливих ефектів без збільшення користі. Отже, можна зробити висновок, що телмісартан став першим препаратом з класу БРА, який отримав офіційне показання, – зниження серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів у віці 55 років і старше з високим ризиком серцево-судинних захворювань [181, 253].

Іншими дослідженнями, що були присвячені вивченню впливу телмісартану на процеси кардіального ремоделювання, встановлено, що препарат покращував функцію міокарда завдяки зменшенню гіпертрофії ЛШ і зниженню інтенсивності фіброзу, а також знижував частоту рецидивів фібриляції передсердь [137].

Телмісартан може інгібувати тканинну систему РААС в міокарді шляхом прямого впливу на АТ1 – рецептори до ангіотензину II. Препарат відновлює баланс матриксних металопротеїназ/тканинного інгібітора металопротеїназ, шляхом блокування синтезу міокардіального колагену зменшує фіброз і уповільнює розвиток гіпертензивної гіпертрофії ЛШ, впливаючи на сигнальний шлях трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 [270, 272].

При порівнянні телмісартану й атенололу була відмічена однакова антигіпертензивна активність, при цьому порівняння щодо можливості препаратів знижувати ІММЛШ було на користь телмісартану [222].

Mattioli A.V. et al. у своєму дослідженні припустили, що регресія гіпертрофії ЛШ під впливом телмісартану може бути пов'язана зі зменшенням об'єму ЛП, що

обумовлює зниження кінцево-діастолічного тиску ЛШ і збільшення його діастолічного наповнення [206].

В метааналізі 2014 р. було проаналізовано 4 рандомізованих контрольованих дослідження, встановлено, що телмісартан ефективніший, ніж інші препарати, в запобіганні рецидивів пароксизмальної фібриляції передсердь у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що, ймовірно, обумовлено поліпшенням внутрішньосерцевої гемодинаміки і зменшенням розмірів ЛП [235].

Численними дослідженнями була продемонстрована здатність телмісартану покращувати судинну функцію за рахунок зменшення ендотеліальної дисфункції, жорсткості артерій і товщини інтимо-медіального сегменту. Проте Кі Y.J. et al. в дослідженні, що включало 20 пацієнтів з АГ, відзначив відсутність впливу телмісартану на показники ендотелійзалежної вазодилатації, незважаючи на достовірне зниження пульсового АТ (ПАТ) [49,143], але, за даними метааналізу 7 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких брало участь в цілому 398 пацієнтів, Takagi H. і Umemoto T. підтвердили гіпотезу про здатність телмісартану покращувати функцію ендотелію [265].

За результатами великого метааналізу, було встановлено, що практично всі БРА приводять до зниження артеріальної жорсткості, при цьому найбільш достовірні дані були отримані відносно телмісартану [281].

Проведене 13-річне дослідження Tromso Study продемонструвало здатність препарату перешкоджати прогресуванню потовщення інтими-медії сонної артерії ефективніше, ніж лозартан, разом з цим також реєструвалася реверсія вже наявного потовщення сегменту у хворих з АГ. При вивченні впливу телмісартана на показники мозкового кровотоку було встановлено, що у хворих на ГХ із хронічною цереброваскулярною недостатністю препарат продемонстрував гарну антигіпертензивну активність, відсутність негативного впливу на показники кровотоку в півкулях мозку і помірне збільшення регіонального мозкового кровотоку фактично у всіх мозкових басейнах [173].

Sare G.M. et al. у своєму дослідженні показали, що у пацієнтів з нещодавно перенесеним ішемічним інсультом, через 90 днів лікування спостерігалось значне

зниження системного АТ і тиску в мозкових судинах, без істотного пригнічення мозкової перфузії [162].

В експерименті на щурах короточасне лікування телмісартаном приводило до зниження системного АТ і не впливало на структурне ремоделювання середніх мозкових артерій, проте препарат покращував артеріальний тонус, адаптуючи його до умов відносної гіпотензії [184].

Декілька метааналізів підтвердили позитивний метаболічний ефект телмісартану, який також може діяти як частковий агоніст рецепторів, що активуються пероксисомним проліфератором (PPAR $\gamma$ ). Доведено, що серед відомих БРА тільки телмісартан має найбільший активуючий ефект на PPAR $\gamma$ : у 20 разів більший, ніж кандесартан, ірбесартан, олмесартан, а також лозартан і його активний метаболіт. У зв'язку з цим, додатковим показанням для застосування телмісартану може вважатися поєднання ГХ з метаболічним синдромом. Отримані дані свідчать про те, що телмісартан впливає на розподіл жиру, індукуючи зниження вісцерального жиру і, таким чином, може бути корисний у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та ожирінням, надмірною вагою, метаболічним синдромом або порушенням толерантності до глюкози [153, 172].

Отримані клінічні результати підтверджуються експериментальними дослідженнями, зокрема Lezcano E. J. et al. на моделі щурів Zucker (ZDF: Gmi<sup>TM</sup>-fa) (цукровий діабет II типу, дисліпідемія, ожиріння) показав, що телмісартан шляхом стимуляції рецепторів PPAR $\gamma$  здатний уповільнити маніфестацію гіперглікемії і зменшити вміст ЛПНЩ [127].

Результати дослідження «STAR» свідчать про те, що телмісартан може здійснювати сприятливий вплив на метаболізм ліпідів і глюкози на додаток до зниження АТ, враховуючи достовірне зменшення рівня ЗХ, препарат має потенційне показання для лікування хворих на ГХ у поєднанні з ДЕ [163].

Враховуючи відсутність явних відмінностей в антигіпертензивній активності основних препаратів першої лінії для лікування АГ, телмісартан перевершує блокатори кальцієвих каналів та ІАПФ за поліпшенням метаболічних показників у пацієнтів з м'якою і помірною АГ і метаболічним синдромом [35, 82].

Телмісартан послаблює хронічну вазоконстрикцію, інтенсивність оксидантного стресу, покращує судинну реактивність і зменшує накопичення колагену в артеріальній стінці, запобігаючи розвитку васкулярного ремоделювання, що пов'язано з блокуванням трансформуючого фактора росту- $\beta 1$  [271]. Дана теза знайшла підтвердження в експериментальному дослідженні Erdi F. et al., в якому телмісартан продемонстрував зниження інтенсивності оксидантного стресу і, як наслідок цього, поліпшення показників церебрального кровотоку, а також ендотеліального апоптозу [269].

В літературі є нечисленні дані про позитивний вплив телмісартану на показники вегетативного забезпечення серцевого ритму, зокрема, за даними Karas M et al., терапія телмісартаном значно підвищує парасимпатичну активність як у денний, так і в нічний час [164].

У хворих на ГХ у поєднанні з метаболічним синдромом телмісартан і кандесартан сіставно знижують АТ, проте зменшення симпатичної активації було відмічене тільки під впливом телмісартану [99].

Додавання препарату до комплексної терапії хворих з АГ сприяє нормалізації АТ і зменшує активність симпатичного відділу ВНС, що істотно підвищує ефективність антигіпертензивного лікування [27].

Таким чином, телмісартан має подвійний механізм дії: блокуючи АТІІ, він здійснює антигіпертензивний і антипроліферативний ефекти, надає позитивну дію на процеси кардіоваскулярного ремоделювання, показники мозкового кровотоку і вегетативний дисбаланс. Активуючи PPAR $\gamma$ , препарат знижує рівень маркерів неспецифічного запалення, прояви оксидативного стресу, зменшує стимуляцію молекул адгезії та інсулінорезистентність, нормалізує ліпідний профіль і сприяє зниженню МТ.

Епросартан відрізняється від інших блокаторів ангіотензинових рецепторів хімічною структурою: він не містить біфенілову і тетразолну групу, що, можливо, пояснює деякі унікальні фармакодинамічні ефекти препарату [118].

В рандомізованому багатоцентровому дослідженні MOSES у хворих з АГ високого ризику, які перенесли інсульт або ТІА протягом 24 місяців до

рандомізації, з метою вторинної профілактики гострих порушень мозкового кровообігу використовувалися епросартан і нітрендипін. Результати дослідження продемонстрували, що обидва режими лікування привели до зіставного зниження рівня АТ. Поряд з цим було відмічено достовірне зменшення цереброваскулярних ускладнень і вперше виниклих серцево-судинних подій у хворих з АГ високого ризику в групі епросартану, на відміну від хворих, приймаючих нітрендипін. В групі хворих епросартану встановлено достовірне зниження частоти розвитку повторних інсультів на 25 %, загальної смертності і всіх судинних подій – в середньому на 20 % [223, 261].

В ході міжнародного постмаркетингового дослідження OSCAR на тлі прийому епросартану відмічено істотне зниження АТ і поліпшення когнітивної функції у всіх вікових групах, особливо у пацієнтів віком 60-69 і 70-79 років. Результати даного дослідження свідчать про те, що активне лікування АГ і плейотропні ефекти епросартану надають протективний ефект відносно пізнавальних здібностей у хворих різного віку [195].

Дослідження POWER, разом з дослідженнями MOSES і OSCAR, показало високу ефективність епросартану в боротьбі з кардіоваскулярними ризиками. Так, за період лікування епросартаном протягом 6 міс. відбулося вірогідне зниження САТ, ДАТ і ПАТ ( $p < 0,001$ ), в порівнянні з початковим рівнем, що привело до зменшення ризику розвитку ССЗ фактично на 40 %. Побічні ефекти відмічалися тільки у 1,8 % пацієнтів. Важливою освітньою компонентою POWER стало навчання лікарів і пацієнтів роботі з оціночною шкалою SCORE [160, 191, 237].

Отримані дані узгоджуються з великим системним метааналізом, який присвячено оцінці ефективності і безпеки епросартану [105, 182].

Підводячи підсумок, можна прийти до висновку, що епросартан має виражену антигіпертензивну активність, добрий профіль безпеки, здатність модифікувати кардіоваскулярні ризики, церебропротективні властивості і позитивно впливає на когнітивну функцію хворих з АГ.

Відомо, що між САС і РААС існує функціональний взаємозв'язок: з одного боку, активація САС може приводити до підвищення синтезу реніну за рахунок

стимуляції  $\beta_1$ -адренорецепторів юкстагломерулярного апарату; з іншого – АТ II активує викид норадреналіну із симпатичних терміналей через розташовані на них АТ1-рецептори. Блокування РААС за допомогою БРА може призводити до зниження активності САС у хворих з АГ. Епросартан значно перевершує інші БРА за здатністю знижувати симпатичну активність [102, 208].

Епросартан блокує рецептори до ангіотензину II не тільки на рівні судинної стінки, але і на пресинаптичних закінченнях симпатичних нервів, що перешкоджає прояву ефектів ангіотензину II і пригнічує виділення норадреналіну. Таким чином, препарат здійснює інгібуючий вплив на дві системи, що беруть участь в патогенезі АГ: РААС і САС [11, 100].

В експериментальних дослідженнях виявлена найважливіша відмінність епросартану від інших представників цього класу. Препарат блокує симпатичний викид і пресорну реакцію у відповідь на подразнення спинного мозку у децереброваних нормотензивних щурів, тоді як лозартан, валсартан та ірбесартан не мають такого ефекту [208].

Виходячи з цього, було висунуто припущення, що зі всіх відомих БРА тільки епросартан має симпатолітичну дію. Саме тому препарат був обраний для контролю стрес-індукованої АГ, обумовленої активацією САС (АГ на робочому місці), у великомасштабному дослідженні STARLET. Це дослідження підтвердило, що епросартан має певні переваги порівняно зі звичайною антигіпертензивною терапією для контролю стрес-індукованої гіпертензії і профілактики серцево-судинних ускладнень [114, 263].

Goudev A. et al. у своєму дослідженні підтвердили високу ефективність епросартану стосовно здатності знижувати переважно САТ і ПАТ, часто обумовлений гіперактивацією САС [192].

Отримані в ході низки досліджень результати вказують на чіткий регрес гіпертрофії ЛШ на тлі 24-тижневої терапії епросартаном, причому зниження ММЛШ не залежало від динаміки АТ, що може свідчити про безпосередній вплив епросартану на негемодинамічні детермінанти ремоделювання міокарда, зокрема

на активність РААС і САС. За даними кореляційного аналізу, можна припустити, що симпатолітичний ефект епросартану має значення в регресі ГЛШ.

При терапії епросартаном зменшення ІММЛШ здійснювалося за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ при незначній динаміці кінцево-діастолічного розміру, також зменшився час ізоволюмічного розслаблення, ступінь зміни якого залежав від зниження ІММЛШ. Епросартан достовірно покращував показники раннього наповнення ЛШ і передсердної систоли.

Тривале лікування препаратом приводило до більш вираженої корекції діастолічної функції ЛШ, що характеризувалося сприятливим перерозподілом трансмітрального кровотоку у бік збільшення швидкості раннього наповнення ЛШ і зменшенням періоду ізоволюмічного розслаблення; до кінця 6 місяця терапії відзначалася тенденція до зміни типів геометрії ЛШ переважно за рахунок трансформації концентричного варіанту в ексцентричний і, у меншій мірі, за рахунок нормалізації геометрії. Препарат запобігає розвитку дисфункції ЛШ і послаблює прогресуюче ремоделювання ЛШ у пацієнтів з АГ і наявністю діастолічної дисфункції [10, 16, 103, 174, 180, 240].

Хафізова Л.Ш. та співавт. у своєму дослідженні показали, що терапія епросартаном у хворих з АГ характеризувалася достовірним зниженням вираженості гіпертрофії ЛШ. Регресія гіпертрофії була обумовлена не тільки за рахунок достовірного зниження ТМШП і задньої стінки, але і в результаті зміни кінцевого діастолічного розміру ЛШ [67].

Епросартан оптимізує вегетативний профіль у хворих з АГ завдяки зниженню добового коефіцієнта симпато-вагальної рівноваги на 18 % від початкового, при цьому абсолютна величина зниження ІММЛШ корелювала із ступенем збільшення потужності високочастотного компоненту спектру [108].

Передбачається, що в основі церебропротективної дії БРА лежать процеси, що зменшують ступінь вираженості ремоделювання церебральних судин, і непряма стимуляція АТ<sub>2</sub>-рецепторів, яка приводить до дилатації мозкових артерій і регенерації нейронів у постішемичному періоді [52].

Застосування епросартану не приводило до погіршення мозкової перфузії, у тому числі і у хворих з гемодинамічно значущим ураженням магістральних артерій голови і шиї [37].

Після лікування епросартаном у хворих на ГХ мало місце достовірне збільшення лінійної швидкості кровотоку у СМА і ВСА, препарат моделював цереброваскулярний резерв [47].

Вплив епросартану на показники екстракраніального кровотоку безпосередньо залежить від тривалості терапії. Так, через місяць лікування констатована тільки тенденція до поліпшення швидкісних показників мозкового кровотоку. При цьому спостерігалось зменшення судинного опору у всіх досліджуваних екстра- та інтракраніальних басейнах і збільшення індексу пульсації в ХА. При тривалому призначенні епросартану, достовірно знижувався опір в екстракраніальних судинах. При цьому такі інформативні відносно церебропротекції показники як максимальна, систолічна і діастолічна швидкості кровотоку в екстракраніальних судинах досягали референтних значень [97, 101, 131, 135].

Епросартан розглядається як метаболічно нейтральний лікарський засіб, що не впливає на концентрації ТГ, ЗХ або холестерину ЛПНЩ та не має діабетогенних властивостей [105].

Підводячи підсумок даним дослідженням, можна прийти до висновку, що епросартан має виражену антигіпертензивну дію, особливо відносно САТ і ПАТ, добрий профіль безпеки, здатність модифікувати кардіоваскулярні ризики, церебропротективні властивості і позитивно впливає на когнітивну функцію хворих з АГ, сприяє реверсії кардіоваскулярного ремоделювання і відрізняється метаболічною нейтральністю. Препарат здійснює інгібуючий вплив на дві системи, що беруть участь в патогенезі АГ: РААС та САС, що і обумовлює багатоплановість його терапевтичних впливів.

Отже, телмісартан і епросартан є типовими представниками групи сартанів, які мають зіставну антигіпертензивну ефективність та додаткові фармакологічні властивості, що дозволяє значно розширити їх показання в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією і супутніми станами.



Незважаючи на достатню вивченість поширеності і впливу модифікованих ФР на основні епідеміологічні і популяційні показники розвитку серцево-судинної патології, ускладнень і смертності, у літературних джерелах бракує даних щодо впливу окремих ФР та їх поєднання на показники кардіо-васкулярного ремоделювання та вегетативного балансу у хворих на ГХ II стадії і корекції цих змін за допомогою сартанів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження було заплановане як відкрите, моноцентрове, проспективне, рандомізоване, що проводиться в паралельних групах; здійснювалося у відповідності з етичними принципами 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; схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. Учасники випробування були проінформовані про основні процедури дослідження та можливі ризики, обумовлені прийомом лікарських засобів. До початку випробування кожен пацієнт проходив процедуру підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 126 хворих на ГХ II стадії, першого-другого ступеня АГ за класифікацією Міжнародного товариства гіпертензії та Європейського товариства гіпертензії та кардіологів [71], з яких 26 осіб у подальшому були виключені з дослідження згідно з відповідними критеріями відбору пацієнтів. До випробування залучались хворі, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні та амбулаторному спостереженні у КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя в період з 2015 по 2017 рр. Тривалість ГХ склала  $11,5 \pm 3,4$  року, вік хворих від 38 до 74 років (середній вік  $51,69 \pm 9,40$  року). За гендерною ознакою пацієнти розподілились таким чином: 54 чоловіка (54,0 %) та 46 жінок (46,0 %). Групу контролю становили 10 хворих на ГХ II ст. без факторів ризику, з яких було 5 (50,0 %) чоловіків і 5 жінок (50,0 %), середній вік склав  $54,90 \pm 12,55$  року. Хворі на ГХ з та без ФР були зіставні за віком, статтю та тривалістю АГ. Загальна характеристика обстежених хворих наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Загальна характеристика обстежених хворих (M±SD або абс./%)

Показник, одиниці вимірювань		Хворі на ГЗ з ФР (n=100)	Хворі на ГЗ без ФР (n=10)
Стать	чол.	54 (54,0 %)	5 (50,0%)
	жін.	46 (46,0 %)	5 (50,0%)
Вік, роки		51,69±9,40	54,90±12,55
Тривалість АГ, роки		11,50±3,40	11,56±3,20

Діагноз «гіпертонічна хвороба» був встановлений відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 року) та рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії ESH/ESC [38, 71].

При обстеженні пацієнтів проводили обов'язкові дослідження: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на нижніх кінцівках аускультативним методом (при вперше виявленому підвищенні АТ в осіб, молодших за 45 років), аускультацию серця, судин шиї, точок проекції ниркових артерій, вимірювання МТ та окружності талії, лабораторне обстеження (загальні аналізи крові і сечі, глюкоза крові натще, ЗХ сироватки крові, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ натще, калій і натрій крові, сечова кислота, креатинін з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації, аналіз на мікроальбумінурію), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, ЕхоКГ та огляд очного дна. Інші біохімічні та інструментальні методи застосовували за необхідністю.

При включенні хворих у дослідження були використані такі критерії: наявність ГХ II стадії, першого-другого ступеня АГ; вік пацієнтів більше 18 років; добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення належали: вторинні артеріальні гіпертензії; гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації; ішемічна хвороба серця; хронічна серцева недостатність

III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA); наявність штучного водія ритму; фібриляція передсердь; синоаурикулярна або атріовентрикулярна блокади II-III ступеня; вроджені та набуті вади серця; кардіоміопатії; пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки; цукровий діабет, гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання; наявність злоякісних новоутворень. Всім хворим на ГХ з підозрою на стабільну ІХС та претесовою ймовірністю 15–65% виконувалися ЕКГ-тести з фізичним навантаженням відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування стабільної ІХС [70].

В залежності від наявності модифікованих ФР, а саме: ТП, ожиріння, ГХЕ та їх комбінацій, серед хворих на ГХ II ст. були сформовані такі групи спостереження (рис. 2.1):

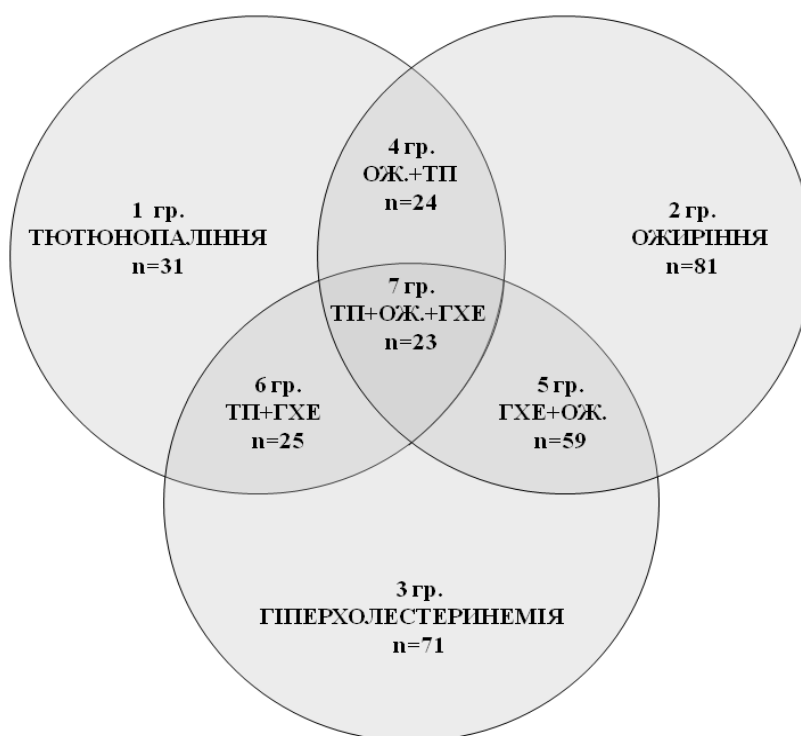


Рисунок 2.1 – Розподіл хворих в групи спостереження

Першу групу спостереження склав 31 хворий з наявністю ТП, другу – 81 пацієнт з ожирінням, а третю – 71 особа з ГХЕ. З урахуванням комбінації двох ФР додатково були виокремлені такі групи обстежених хворих на ГХ II ст.: четверта (ожиріння+ТП) – 24 особи, п'ята (ГХЕ+ожиріння) – 59 осіб,

шоста (ТП+ ГХЕ) – 25 осіб. До сьомої групи спостереження увійшло 23 хворих на ГХ II ст. з поєднанням трьох ФР (ТП+ожиріння+ГХЕ).

В групі хворих із ТП індекс пачко-років становив  $9,32 \pm 1,34$  [80, 226].

Наявність та ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку ІМТ. Ожиріння діагностувалася при ІМТ понад  $30 \text{ кг/м}^2$  [231].

Дисліпідемія встановлювалася за рівнем  $3X \geq 5 \text{ ммоль/л}$  [73].

Всі обстежені хворі на ГХ з наявністю ФР та група контролю були зіставні за віком та тривалістю АГ. Проте у хворих першої, третьої, четвертої, шостої та сьомої груп спостереження переважали особи чоловічої статі (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Загальна характеристика хворих основних груп спостереження ( $M \pm SD$  або абс./%)

Групи спостереження		Показник, одиниці вимірювань			
		Стать		Вік, роки	Тривалість АГ, роки
		чол.	жін.		
Всього (n=100)	1 група (n= 31)	25 (80,6%)	6 (19,4%)	$46,52 \pm 8,18$	$10,56 \pm 2,40$
	2 група (n=81)	41 (50,6%)	40 (49,4%)	$51,60 \pm 9,06$	$11,36 \pm 2,29$
	3 група (n=71)	42 (59,2%)	29 (40,8%)	$50,44 \pm 9,06$	$11,28 \pm 2,19$
	4 група (n=24)	19 (79,2%)	5 (20,8%)	$46,16 \pm 7,07$	$10,25 \pm 2,13$
	5 група (n=59)	33 (55,9%)	26 (44,1%)	$50,05 \pm 9,40$	$10,33 \pm 2,20$
	6 група (n=25)	22 (88,0%)	3 (12,0%)	$47,00 \pm 7,95$	$10,36 \pm 2,19$
	7 група (n=23)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	$47,00 \pm 7,95$	$10,31 \pm 2,26$
Група контролю (n=10)		5 (50,0 %)	5 (50,0 %)	$54,90 \pm 12,55$	$11,56 \pm 3,20$

При проведенні субаналізу в групах пацієнтів з наявністю одного ФР було встановлено, що хворі на ГХ зі статусом ТП та ті, які не палять, були зіставні за МТ ( $88,77 \pm 13,97 \text{ кг}$  проти  $83,85 \pm 13,78 \text{ кг}$ ,  $p=0,104$ ) та ІМТ ( $28,98 \pm 4,59 \text{ кг/м}^2$  проти  $29,16 \pm 4,57 \text{ кг/м}^2$ ,  $p=0,858$ ) (табл. 2.3). При цьому в даній когорті середній зріст був на 3,2 % ( $p=0,001$ ), а площа поверхні тіла (ППТ) на 4,4 % ( $p=0,013$ ) вище в порівнянні з аналогічним показником у хворих на ГХ без статусу ТП.

Слід зазначити, що вік хворих, які палять, був вірогідно меншим на 14,4 % ( $p=0,001$ ).

Таблиця 2.3 – Клінічна характеристика хворих на ГХ, які мають статус ТП та не палять ( $M\pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ що не палять (n=69)	Вірогідність, p	$\Delta$ , %
Вік, роки	46,52±8,18	53,22±8,53	0,001	-14,4%
Зріст, см	175,39±5,64	169,72±9,08	0,001	+3,2%
МТ, кг	88,77±13,97	83,85±13,78	0,104	–
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,98±4,59	29,16±4,57	0,858	–
ППТ, м <sup>2</sup>	2,04±0,15	1,95±0,18	0,013	+4,4%
САТ, мм рт. ст.	179,35±22,13	170,65±16,98	0,033	+4,9%
ДАТ, мм рт. ст.	104,19±8,48	100,58±9,22	0,066	–
ПАТ, мм рт. ст.	75,16±16,46	70,22±11,93	0,093	–
Сер.АТ, мм рт. ст.	129,25±12,28	123,99±11,02	0,036	+4,1%
ЧСС, уд. хв.	75,50±11,82	72,91±9,77	0,261	–

Хворі на ГХ з наявністю ТП мали достовірні відмінності за такими показниками системного АТ як вищі САТ та середній артеріальний тиск (сер.АТ) – на 4,9 % ( $p=0,033$ ) та 4, 1% ( $p=0,036$ ) відповідно в порівнянні з пацієнтами без статусу курця. ДАТ, пульсовий артеріальний тиск та ЧСС не мали вірогідної різниці в групах обстежених хворих.

Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ були зпівставні за віком (51,59±9,06 року проти 52,11±11,13 року,  $p=0,834$ ) та зростом (170,79±8,59 см проти 173,61±7,91см,  $p=0,203$ ) (табл. 2.4). У хворих на ГХ з ожирінням ППТ перевищувала на 9,8 % ( $p=0,001$ ), МТ на 27,6 % ( $p=0,001$ ) та ІМТ на 32,4 % ( $p=0,001$ ) аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика хворих на ГХ, з ожирінням та нормальною масою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з нормальною МТ (n=19)	Вірогідність, p	$\Delta$ , %
Вік, роки	51,59±9,06	52,11±11,13	0,834	–
Зріст, см	170,79±8,59	173,61±7,91	0,203	–
МТ, кг	88,85±12,40	69,61±7,68	0,001	+27,6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,51±3,82	23,05±1,53	0,001	+32,4
ППТ, м <sup>2</sup>	2,01±0,17	1,83±0,14	0,001	+9,8
САТ, мм рт. ст.	174,23±19,81	168,33±13,28	0,232	–
ДАТ, мм рт. ст.	102,08±9,58	98,61±6,37	0,145	–
ПАТ, мм рт. ст.	72,14±13,72	70,28±12,18	0,595	–
Сер.АТ, мм рт. ст.	126,13±12,25	122,04±7,44	0,176	–
ЧСС, уд. хв.	73,95±9,30	72,44±14,56	0,579	–

Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не мали вірогідної різниці між показниками офісного вимірювання АТ: САТ (174,23±19,81 мм рт. ст. проти 168,33±13,28 мм рт. ст.,  $p=0,232$ ), ДАТ (102,08±9,58 мм рт. ст. проти 98,61±6,37 мм рт. ст.,  $p=0,145$ ), ПАТ (72,14±13,72 мм рт. ст. проти 70,28±12,18 мм рт. ст.,  $p=0,595$ ), сер.АТ (126,13±12,25 мм рт. ст. проти 122,04±7,44 мм рт. ст.,  $p=0,176$ ), ЧСС (73,95±9,30 уд. хв. проти 72,44±14,56 уд. хв.,  $p=0,579$ ).

Хворі на ГХ з ГХЕ були співставні за віком (50,44±9,06 років проти 52,16±9,71 року,  $p=0,737$ ), зростом (172,64±7,88 см проти 169,41±9,67 см,  $p=0,144$ ) та ІМТ (29,57±4,19 кг/м<sup>2</sup> проти 28,33±5,20 кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,205$ ) з хворими на ГХ з нормальним рівнем ЗХ (табл. 2.5). У хворих на ГХ з ГХЕ ППТ перевищувала на 4,2 % ( $p=0,025$ ), МТ на 7,5 % ( $p=0,039$ ) аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Таблиця 2. 5 – Клінічна характеристика хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ (n=29)	Вірогідність, р	Δ, %
Вік, роки	50,44±9,06	52,16±9,71	0,737	–
Зріст, см	172,09±7,83	169,41±9,67	0,144	–
МТ, кг	87,31±12,75	81,19±15,34	0,039	+7,5
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,57±4,19	28,33±5,20	0,205	–
ППТ, м <sup>2</sup>	2,00±0,16	1,92±0,19	0,025	+4,2
САТ, мм рт. ст.	172,53±19,27	174,46±18,14	0,677	–
ДАТ, мм рт. ст.	101,83±9,49	100,62±8,30	0,537	–
ПАТ, мм рт. ст.	70,84±13,54	73,59±13,08	0,337	–
Сер.АТ, мм рт. ст.	125,44±11,97	125,15±10,84	0,907	–
ЧСС, уд. хв.	73,45±9,70	74,19±11,88	0,742	–
ЗХ, ммоль/л	6,23±1,05	4,59±0,39	0,0001	+35,7

Хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись між собою за всіма показниками «офісного» артеріального тиску: САТ (172,53±19,27 мм рт. ст. проти 174,46±18,14 мм рт. ст.,  $p=0,667$ ), ДАТ (101,83±9,49 мм рт. ст. проти 100,62±8,30 мм рт. ст.,  $p=0,537$ ), ПАТ (70,84±13,54 мм рт. ст. проти 73,59±13,08 мм рт. ст.,  $p=0,337$ ), сер.АТ (125,44±11,97 мм рт. ст. проти 125,15±10,84 мм рт. ст.,  $p=0,907$ ), ЧСС (73,45±9,70 уд. хв. проти 74,19±11,88 уд. хв.,  $p=0,742$ ).

Хворі на ГХ з будь-яким фактором ризику (гіперхолестеринемією, палінням чи ожирінням) чи без ФР не розрізнялись між собою за зростом (табл. 2.6). Хворі на ГХ, які мали статус курця, були вірогідно молодші за віком ( $p=0,028$ ), ніж хворі на ГХ з іншими ФР та без них, тоді як хворі на ГХ із гіперхолестеринемією або ожирінням, або без факторів ризику були зіставні за віком.



Таблиця 2. 6 – Клінічна характеристика хворих на ГХ з наявністю та відсутністю факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ без ФР (n=10)	p для тренду
Вік, роки	46,52±8,18	51,60±9,06	50,44±9,06	54,90±12,55	0,028
Зріст, см	175,39±5,64	170,79±8,59	172,09±7,83	172,10±9,43	0,054
МТ, кг	88,77±13,97	88,85±12,40	87,31±12,75	66,90±8,72	0,0001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,98±4,59	30,51±3,82	29,57±4,19	22,53±1,79	0,0003
ППТ, м <sup>2</sup>	2,04±0,15	2,01±0,17	2,00±0,16	1,79±0,16	0,0003
САТ, мм рт. ст.	179,35±22,13	174,23±19,81	172,53±19,27	165,50±14,23	0,221
ДАТ, мм рт. ст.	104,19±8,48	102,08±9,58	101,83±9,49	96,00±5,16	0,094
ПАТ, мм рт. ст.	75,16±16,46	72,14±13,72	70,84±13,54	70,50±13,01	0,383
Сер.АТ, мм рт. ст.	129,25±12,28	126,13±12,25	125,44±11,97	119,50±7,37	0,157
ЧСС, уд. хв.	75,50±11,82	73,95±9,30	73,45±9,70	75,40±17,41	0,857

Вірогідно більші МТ ( $p=0,0001$ ) та ІМТ ( $p=0,0003$ ) реєструвалися у хворих на ГХ з ожирінням у порівнянні з хворими на ГХ без ФР. Проте за цими показниками групи хворих на ГХ з ожирінням та з будь-яким одним іншим ФР не розрізнялись між собою. Хворі на ГХ з будь-яким одним ФР не розрізнялись між собою за площею поверхні тіла та мали вірогідно більшу ППТ ( $p=0,0003$ ), ніж хворі на ГХ без факторів ризику. Хворі на ГХ з будь-яким одним ФР не відрізнялись від хворих на ГХ без ФР та між собою за показниками офісного артеріального тиску (САТ, ДАТ, ПАТ, Сер.АТ) та ЧСС.

Хворі на ГХ, які мають по два або три ФР, не розрізнялись між собою за всіма антропометричними показниками (табл. 2.7). Групи спостереження були

зпiставнi за вiком, зростом, МТ, IМТ та ППТ, величинами САТ, ДАТ, ПАТ, сер.АТ та ЧСС.

Таблиця 2. 7 – Клінічна характеристика хворих на ГХ, які мають два або три фактори ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ+ТП (n=24)	ГХЕ+ОЖ (n=59)	ТП+ГХЕ (n=25)	ТП+ГХЕ+ОЖ (n=23)	p для тренду
Вік, роки	46,16±7,97	50,05±9,40	47,00±7,95	46,52±8,17	0,401
Зріст, см	175,20±5,99	173,45±7,98	176,09±6,30	175,48±6,06	0,657
МТ, кг	92,56±12,83	91,41±12,92	96,09±14,60	93,52±12,90	0,802
IМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,29±4,11	30,42±4,23	31,03±4,90	30,52±4,15	0,971
ППТ, м <sup>2</sup>	2,08±0,14	2,05±0,16	2,12±0,15	2,09±0,14	0,669
САТ, мм рт. ст.	181,40±23,48	171,14±18,58	178,18±21,71	178,48±20,80	0,417
ДАТ, мм рт. ст.	105,00±8,78	103,18±9,45	105,00±8,37	103,70±7,26	0,871
ПАТ, мм рт. ст.	76,40±17,23	67,95±13,69	73,18±16,47	74,78±16,41	0,316
Сер.АТ, мм рт. ст.	130,47±13,00	125,83±11,53	129,39±11,98	128,62±10,94	0,607
ЧСС, уд. хв.	77,63±11,37	72,96±11,31	78,65±12,34	78,32±11,57	0,367

Суб'єктивна симптоматика в обстежених хворих проявлялася скаргами загального характеру: головний біль – у 73 %, шум в голові та вухах – 12 %, порушення сну – 28 %, зниження працездатності – 48 %, зниження розумової діяльності – 26 %, емоційна лабільність – 42 %. З боку серцево-судинної системи домінували кардіалгії ниючого характеру – 26 %, періодичне відчуття прискореного серцебиття – 16 % та задишка при значному фізичному навантаженні – 22 %.

При об'єктивному обстеженні над легенями перкуторно відзначався ясний легеневий звук, аускультативно у 40 % вислуховувалося везикулярне дихання, у 32 % – послаблене везикулярне дихання, у решти – жорстке дихання. При пальпації

ділянки серця у 53 % верхівковий поштовх був підсилений та зміщений вліво, перкуторно відзначався зсув лівої межі відносної серцевої тупості на 0,5-2 см від лівої середньо-ключичної лінії у V міжреберному проміжку. Аускультативно звучність I тону на верхівці серця була підсилена у 20 % та знижена у 15 % відповідно, акцент II тону над аортою спостерігався у 21 % хворих, а у 12 % вислуховувався систолічний шум на верхівці серця. Периферичні набряки були відсутні. У всіх обстежених пацієнтів при пальпації живіт був м'який, безболісний, печінка не виходила з під краю реберної дуги.

Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ (Соколова-Лайона, індекс Корнелла) реєструвалися у 73 % хворих. У 3 % обстежених пацієнтів зустрічалися клінічно незначущі порушення ритму та провідності серця: поодинокі суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли та неповна блокада правої ніжки й передньо-верхнього розгалуження лівої ніжки пучка Гіса.

Відповідно до мети і завдань дослідження, обстежені хворі в залежності від застосованої терапії БРА II методом «випадок-контроль» були рандомізовані на дві підгрупи: перша (50 осіб) отримувала телмісартан у дозі 80-160 мг, друга (50 осіб) – епросартан у дозі 300-600 мг один раз на добу впродовж 24 тижнів.

Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії вважали цільовий рівень «офісного» АТ нижче 140/90 мм рт.ст. При проведенні ДМАТ цільовий рівень середньодобового АТ становив < 130/80 мм рт.ст [71].

В якості кінцевої точки дослідження розглядали випадки недосягнення цільових рівнів САТ та ДАТ за даними ДМАТ.

Клінічна характеристика хворих на ГХ в залежності від застосованого лікування наведена в таблиці 2.8.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що хворі на ГХ, які отримували різні режими лікування, були зіставні за віком ( $50,75 \pm 9,96$  року проти  $52,69 \pm 8,70$  року,  $p=0,259$ ) та всіма антропометричними параметрами: зріст ( $171,89 \pm 8,77$  см проти  $170,63 \pm 8,21$  см,  $p=0,460$ ), МТ ( $86,42 \pm 12,73$  кг проти  $84,41 \pm 14,87$  кг,

$p=0,469$ ) і ІМТ ( $29,40\pm 4,33$  кг/м<sup>2</sup> проти  $28,97\pm 4,76$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,638$ ) та ПШТ ( $1,99\pm 0,17$  м<sup>2</sup> проти  $1,96\pm 0,18$  м<sup>2</sup>,  $p=0,394$ ).

Таблиця 2. 8 – Клінічна характеристика хворих на ГХ в залежності від застосованого лікування ( $M\pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі першої підгрупи (телмісартан) (n=50)	Хворі другої підгрупи (епросартан) (n=50)	Вірогідність, p
Вік, роки	50,75±9,96	52,69±8,70	0,259
Зріст, см	171,89±8,77	170,63±8,21	0,460
МТ, кг	86,42±12,73	84,41±14,87	0,469
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,40±4,33	28,97±4,76	0,638
ПШТ, м <sup>2</sup>	1,99±0,17	1,96±0,18	0,394
САТ, мм рт. ст.	168,21±19,91	168,20±16,34	0,925
ДАТ, мм рт. ст.	100,66±10,29	102,30±7,71	0,325
ПАТ, мм рт. ст.	67,55±13,22	76,10±12,26	0,993
Сер.АТ, мм рт. ст.	123,18±12,80	127,67±9,74	0,558
ЧСС, уд. хв.	76,47±10,11	70,78±9,92	0,923

Хворі на ГХ обох підгруп були зіставні за всіма показниками АТ, а саме: САТ ( $168,21\pm 19,91$  мм рт. ст. проти  $168,20\pm 16,34$  мм рт. ст.,  $p=0,925$ ), ДАТ ( $100,66\pm 10,29$  мм рт. ст. проти  $102,30\pm 7,71$  мм рт. ст.,  $p=0,0325$ ), ПАТ ( $67,55\pm 13,22$  мм рт. ст. проти  $76,10\pm 12,26$  мм рт. ст.,  $p=0,993$ ), сер.АТ ( $123,18\pm 12,80$  мм рт. ст. проти  $127,67\pm 9,74$  мм рт. ст.,  $p=0,558$ ) та ЧСС ( $76,47\pm 10,11$  уд. хв. проти  $70,78\pm 9,92$  уд. хв.,  $p=0,923$ ).

Таким чином, всі групи спостереження були порівняні між собою, мали переважно нормальний розподіл та адекватно відповідали вимогам до репрезентативної вибірки.

Дизайн дослідження наведено на рис. 2.2.

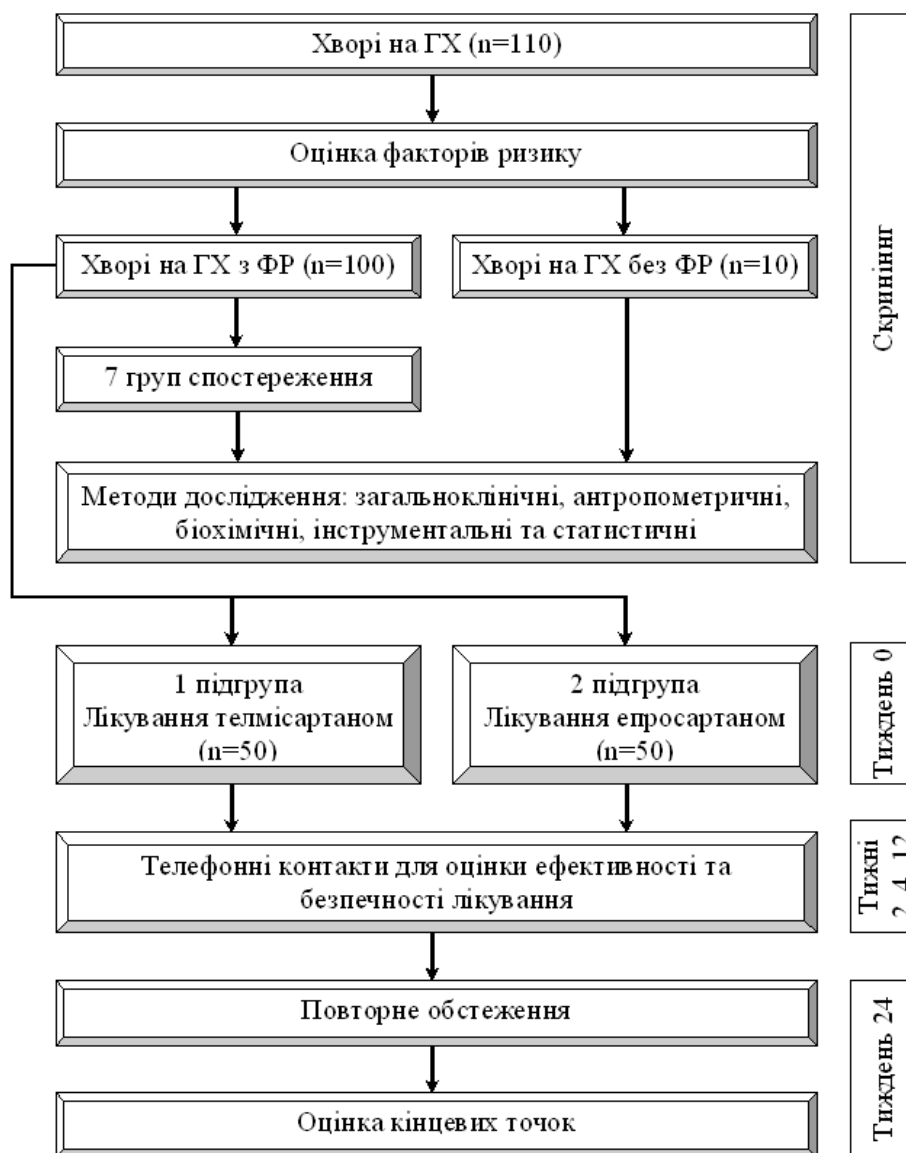


Рисунок 2.2 – Дизайн дослідження

## 2.2 Методи дослідження і статистичної обробки даних

### 2.2.1 Клінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження

Комплексне обстеження хворих на ГХ проводилося на початку дослідження та через 6 місяців лікування. Відповідно до мети та задач, усім обстеженим особам проводили нижчезазначені методи дослідження.

Антропометричні дослідження. Масу тіла вимірювали в ранковий період доби, натще, без верхнього одягу на медичних вагах з точністю 0,1 кг. Зріст

визначали при знятому взутті із застосуванням медичного ростоміру з точністю до 1 см [104].

Для оцінки ступеня ожиріння розраховували індекс Кетле за формулою:

$$\text{ІМТ}(\text{кг}/\text{м}^2) = \frac{\text{маса}(\text{кг})}{\text{зріст}(\text{м}^2)}, \quad (2.1)$$

При цьому, згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997), надлишкова вага верифікувалася при ІМТ 25-29,9, ожиріння I ст. – 30-34,9, ожиріння II ст. – 35-39,9 та ожиріння III ст. –  $\geq 40$  [231].

Вимірювання «офісного» АТ за методом Короткова проводилося у спокійному стані після 5-хвилинного відпочинку [26].

За 30 хвилин до вимірювання пацієнт не палив та не вживав каву. Манжету розміщували посередині плеча так, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки. Фонендоскоп прикладали у ліктьовому згині в проекції плечової артерії. Після визначення рівня САТ пальпаторним методом, тиск в манжеті нагнітали на 20-30 мм рт. ст. вище рівня САТ, потім повільно випускали повітря зі швидкістю 2-3 мм за секунду та визначали I фазу тонів Короткова (поява) та V фазу (зникнення), які відповідали рівням САТ і ДАТ відповідно. Отримані значення АТ округляли до найближчих 2 мм. Вимірювання проводили не менше двох разів з інтервалом 2-3 хв. При розходженні результатів більше, ніж на 5 мм рт.ст., здійснювали повторні виміри через декілька хвилин [46].

Рівень ПАТ визначили як різницю між рівнем САТ да ДАТ.

Середній АТ розраховували за формулою:

$$\text{Сер. АТ} = (\text{САТ}-\text{ДАТ})/3 + \text{ДАТ}, \quad (2.2)$$

де САТ – систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.

Всім пацієнтам було проведене ДМАТ упродовж 24 годин на апараті CardioTens 01, Meditech (Угорщина), що базується на осцилометричному методі

реєстрації АТ, з подальшим комп'ютерним аналізом за допомогою програмного забезпечення Medibase [177].

В активний період АТ вимірювався кожні 30 хв, в пасивний період - кожні 60 хв. За даними моніторування оцінювалися показники: середній САТ (сер. САТ), середній ДАТ (сер. ДАТ), добовий індекс (ДІ), індекс часу ІЧ в активний та пасивний періоди. Індекс часу в активний та пасивний періоди визначався як відсоток вимірювань АТ, що перевищує рівень в загальній кількості вимірювань, прийнятий за верхню межу, вдень – 135/85 мм рт. ст., вночі – 120/70 мм рт. ст. Референтними вважали значення ІЧ <15 %, за можливу АГ приймали показник ІЧ >15 % та < 30 %, за безсумнівну –  $\geq 30$  %, за стабільну АГ –  $\geq 50$  % відповідно.

Для оцінки добового профілю АТ використовували порогові значення ДМАТ, рекомендовані Українською асоціацією кардіологів [46] (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Порогові значення ДМАТ для діагностики артеріальної гіпертензії

Показник, одиниці вимірювання	Доба	День	Ніч
АТ, мм рт.ст.	<130/80	<135/85	<120/70
Індекс часу, %			
САТ	–	<50	<50
ДАТ	–	<50	<50
Варіабельність АТ, мм рт.ст.			
САТ	–	<15	<15
ДАТ	–	<14	<12
Ступінь нічного зниження АТ, %	10 – 22		

В залежності від ступеня нічного зниження АТ (різниця між середньоденними і середньонічними показниками, виражена у відсотках до середньоденних показників) хворі розподілялись таким чином:

"Dipper" – пацієнти з нормальним зниженням АТ у нічні години (ДІ=10-20%);

"Non – dipper" – хворі з недостатнім зменшенням АТ (ДІ<10%);

"Over – dipper" – пацієнти з переважним зниженням АТ вночі (ДІ>20%);

"Night – peaker" – особи, у яких значення АТ у нічні години перевищують денні ( $DI < 0\%$ ).

Кардіогемодинамічні і структурно–функціональні характеристики серця реєструвалися за допомогою двомірної ЕхоКГ та імпульсно-хвильової доплерографії з використанням ультразвукового діагностичного апарату My Lab 50 («Esaote», Італія) за загальноприйнятою методикою [95] у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позицій, датчиком 2,5 МГц.

Дослідження проводили в положенні пацієнтів лежачи на лівому боці та на спині. В одномірному режимі оцінювалися такі показники: розміри висхідної аорти (Ао, см), ЛП в систолу (РЛПс, см) та діастолу (РЛПд, см), товщина міжшлуночкової перетинки в систолу (ТМШПс, см), товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу (ТМШПд, см), товщина задньої стінки лівого шлуночка в систолу (ТЗСЛШс, см) та діастолу (ТЗСЛШд, см), кінцево-діастолічний (КДР, см) та кінцево-систолічний розміри (КСР, см) ЛШ.

Скоротливу здатність ЛП (ФСЛП, %) оцінювали за формулою:

$$\text{ФСЛП} = (\text{РЛПд} - \text{РЛПс}) / \text{РЛПд}, \quad (2.3)$$

де РЛПд – діаметр лівого передсердя в діастолу;

РЛПс – діаметр лівого передсердя в систолу.

Кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО, мл) та кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) ЛШ розраховували за формулою:

$$\begin{aligned} \text{КДО ЛШ (КСО ЛШ)} &= 7,0 / (2,4 + \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)}) \times \\ &\times \text{КДР ЛШ (КСР ЛШ)}, \end{aligned} \quad (2.4)$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

КСР – кінцево-систолічний розмір ЛШ.

Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) розраховувалась за формулою Penn Convention [151]:



$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times ((\text{ТМШП} + \text{ТЗСЛШ} + \text{КДР ЛШ})^3 - \text{КДР ЛШ}^3) - 13,6, \quad (2.5)$$

де КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу.

Для об'єктивізації оцінки наявності та ступеня гіпертрофії ЛШ з урахуванням площі поверхні тіла хворих обчислювали індекс маси міокарда ЛШ ( $\text{г/м}^2$ ) за формулою:

$$\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S_t, \quad (2.6)$$

де ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка;

$S_t$  - площа поверхні тіла за номограмою Дюбуа.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013), гіпертрофія ЛШ встановлювалася при значеннях ІММЛШ більше  $115 \text{ г/м}^2$  для чоловіків та  $95 \text{ г/м}^2$  для жінок відповідно [177].

Індекс об'єм-маса ЛШ (ІОМ,  $\text{мл/г}$ ) визначали за формулою:

$$\text{ІОМ} = \text{КДО ЛШ} / \text{ММЛШ}, \quad (2.7)$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

ММЛШ - маса міокарда лівого шлуночка.

Відносна товщина стінки лівого шлуночка (2HD, ум. од.) розраховували за формулою:

$$\text{Індекс 2HD} = (\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП}) / \text{КДР ЛШ}, \quad (2.8)$$

де ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу;

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу;

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Внутрішньоміокардіальне напруження ЛШ (ВМН, дін/см<sup>2</sup>) обчислювали за формулою:

$$\text{ВМН} = \frac{\text{ДАТ} \times \text{КДР ЛШ}}{2 \times \text{ТМШПд}} \times \left(1 - \frac{\text{КДР ЛШ}}{8 \times (\text{КДР ЛШ} - \text{ТМШПд})}\right), \quad (2.9)$$

де ВМН – внутрішньоміокардіальне напруження;

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір ЛШ;

ТМШПд – товщина міжшлуночкової перетинки у діастолу.

Для оцінки систолічної функції ЛШ визначали фракцію викиду ЛШ методом Teicholtz за формулою [247]:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО ЛШ} - \text{КСО ЛШ}) \times 100 / \text{КДО ЛШ}, \quad (2.10)$$

де КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм ЛШ;

КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм ЛШ.

Оцінка діастолічної функції ЛШ проводилась за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з апікального доступу зі встановленням контрольного об'єму в порожнині ЛШ одразу ж під стулками мітрального клапана. Після візуалізації кривої діастолічного потоку проводилися виміри основних параметрів трансмітрального кровотоку не менше ніж у 3 сусідніх кардіоциклах із визначенням таких показників: час ізовольомічного розслаблення (IVRT, с); максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (VE, м/с); максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (VA, м/с); співвідношення VE/VA (ум. од.); інтеграл потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (IE, м<sup>2</sup>); інтеграл потоку пізнього діастолічного наповнення ЛШ (IA, м<sup>2</sup>); співвідношення IE/IA (ум. од.); час уповільнення (DT, с).

Діастолічна дисфункція I типу (гіпертрофічний тип) встановлювалася при значеннях  $VE/VA < 1$ ,  $DT > 220$  мс та  $IVRT > 100$  мс. Формування діастолічної дисфункції II типу (псевдонормальний тип) визначали при таких показниках:

$VE/VA < 2$ ,  $160 < DT > 220$  мс та  $IVRT < 100$  мс. При значеннях  $VE/VA > 2$ , значному зниженні кровотоку під час систоли ЛП,  $DT < 160$  мс та  $IVRT < 60$  мс діагностували ІІІ (рестриктивний тип) діастолічної дисфункції ЛШ [248].

Для неінвазивної оцінки ступеня легеневої гіпертензії в парастернальній позиції датчика по короткій вісі на рівні кінця стулок аортального клапану візуалізували інфундибулярну частину правого шлуночка, клапан легеневої артерії [72].

Контрольний об'єм встановлювали в устя стулок клапана легеневої артерії. Середній тиск в легеневій артерії (сер. ТЛА, мм рт. ст.) розраховували за формулою [238]:

$$\text{Сер. ТЛА} = 79 - 0,45 \times \text{АссТ}, \quad (2.11)$$

де АссТ – час прискорення потоку вигнання в легеневій артерії.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження екстра- та інтракраніальних артерій голови з використанням апарату My Lab 50 («Esaote», Італія) датчиками 10 мГц та 2,5 мГц.

Для оцінки мозкової гемодинаміки застосовували: дуплексне сканування ЗСА, ВСА, ХА та ОА; транскраніальну доплерографію СМА з кольоровим картуванням. Вимірювався кровоток по парних артеріях. Ультразвукове дослідження сонних артерій виконували в режимі лінійного В-сканування датчиком 10 мГц. Інтракраніальні відділи ВСА, СМА, ХА та ОА лоціювали за допомогою датчика 2,5 мГц [28, 85, 86].

Після обробки кривих потоку крові (не менш ніж у трьох кардіоциклах) в автоматичному режимі проводили розрахунок таких показників: максимальна швидкість кровотоку ( $V_{\max}$ , м/с); мінімальна швидкість кровотоку ( $V_{\min}$ , м/с) та середня швидкість кровотоку ( $V_{\text{сер.}}$ , м/с).

З кількісних показників аналізували наступні:

1. Індекс циркуляторного опору (RI, ум. од.), що відображає стан периферичного опору в досліджуваному судинному басейні, за формулою:

$$RI = (V_{\max} - V_{\min}) / V_{\max}, \quad (2.12)$$

де  $V_{\max}$  - максимальна швидкість кровотоку;

$V_{\min}$  – мінімальна швидкість кровотоку.

2. Систоло-діастолічне співвідношення (S/D, ум. од.), що відображає пружно-еластичні властивості судин та опосередковано характеризує периферичний опір:

$$S/D = V_{\max} / V_{\min}, \quad (2.13)$$

де  $V_{\max}$  – максимальна швидкість кровотоку;

$V_{\min}$  – мінімальна швидкість кровотоку.

Цереброваскулярний резерв СМА та ОА оцінювали за допомогою гіпо- та гіпервентиляційних проб. Гіперкапічне навантаження здійснювали шляхом затримки дихання після звичайного вдиху на максимальний час для кожного конкретного пацієнта; гіпокапічне – шляхом спонтанної гіпервентиляції протягом 5-12 дихальних циклів до стабілізації пікової швидкості кровотоку в досліджуваній артерії [29].

Розраховували індекс судинної реактивності чутливої до гіперкапнії за формулою:

$$\frac{V_{\text{сер. проби на CO}_2}}{V_{\text{сер.}}} \quad (2.14)$$

Індекс судинної реактивності, чутливої до гіпоксемії обчислювали таким чином:

$$\frac{V_{\text{сер. проби на O}_2}}{V_{\text{сер.}}} \quad (2.15)$$

Стан ВНС вивчали за допомогою ВСР у фоновій пробі тривалістю 5 хвилин. Кардіоінтервалограми реєструвались та аналізувались в режимі реального часу за допомогою системи холтерівської «Diacard» – реєстратор ЕКГ/АТ ("Сольвейг",

Україна). При записуванні та обробці ЕКГ-сигналу для отримання даних для аналізу ВСР використовували наступний алгоритм (рис. 2.3).

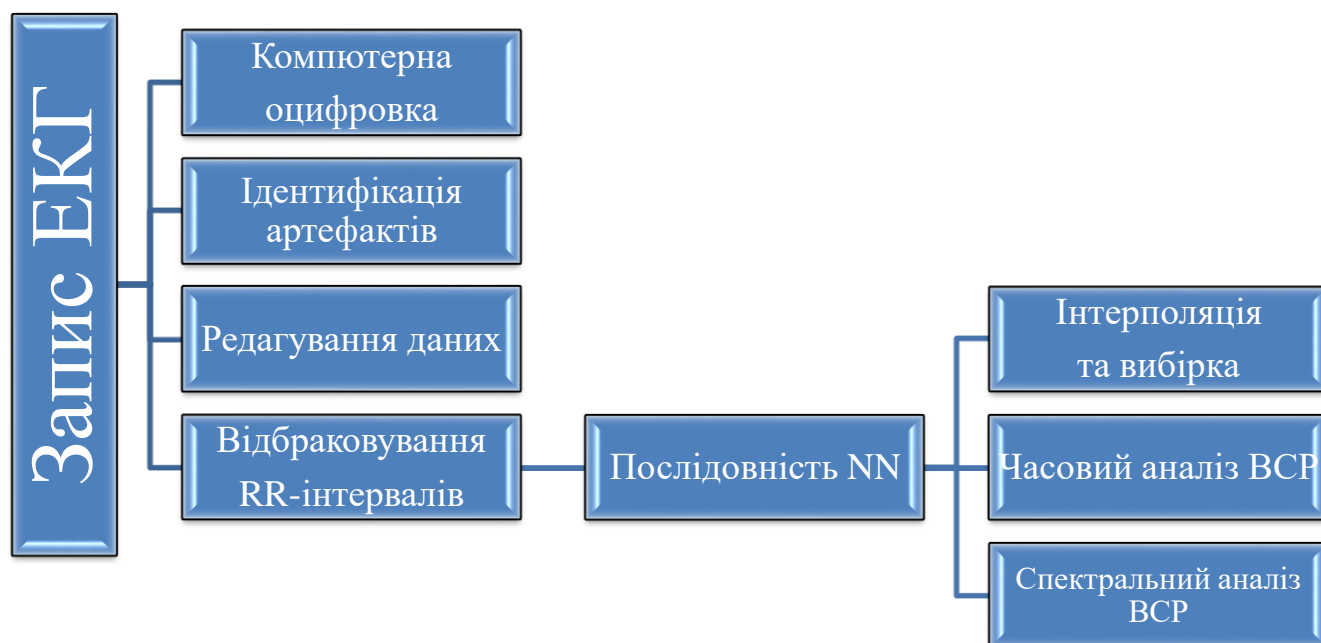


Рисунок 2.3 – Алгоритм дій при записуванні та обробці ЕКГ-сигналу для отримання даних для аналізу ВСР

Для коректної оцінки ВСР дотримувалися наступних умов [4]:

- обстеження проводили не раніше, ніж через 1,5-2 години після приймання їжі;
- кімната, в якій проводили обстеження була затемнена;
- температура приміщення знаходилася в межах 18-24 °С;
- під час обстеження уникали чинників, що призводять до емоційного збудження, в тому числі розмов та телефонних дзвінків;
- напередодні дослідження утримувалися від приймання лікарських засобів (у випадках, коли відмінити або зменшити дози препаратів було неможливо, інтерпретацію отриманих даних проводили з урахуванням впливу вживаних лікарських засобів на ВСР);
- дослідження проводили при спокійному диханні;

- необхідний період адаптації пацієнта (відпочинок в горизонтальному положенні) складав не менше 10 хвилин;

- обстеження жінок дітородного віку, які були залучені до дослідження, здійснювали в міжменструальний період.

Оцінку ВСР проводили за стандартними протоколами в режимі часового та спектрального аналізів відповідно до Міжнародних стандартів виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства та Південноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [198].

Дослідження ВСР включало аналіз таких часових показників:

1. Квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN-інтервалів (RMSSD, мс).

2. Частка NN50 загальної кількості послідовних пар NN-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, отриманої за весь період запису (pNN50, %).

При спектральному аналізі ВСР використовували такі показники:

1. П'ятихвилинна повна потужність спектру (TP, мс<sup>2</sup>).

2. Потужність спектру в ділянці дуже низьких частот (VLF, мс<sup>2</sup>).

3. Потужність спектру в ділянці низьких частот (LF, мс<sup>2</sup>).

4. Потужність спектру в ділянці низьких частот у нормалізованих одиницях (LF norm, н. од.), яку розраховували за формулою:

$$LF \text{ norm} = LF / (TP - VLF) \times 100, \quad (2.16)$$

де LF - потужність спектру в ділянці низьких частот;

TP - п'ятихвилинна повна потужність спектру;

VLF - потужність спектру в ділянці дуже низьких частот.

5. Потужність спектру в ділянці високих частот (HF, мс<sup>2</sup>).

6. Потужність спектру в ділянці низьких частот у нормалізованих одиницях (HF norm, н. од.), яку розраховували за формулою:

$$HF \text{ norm} = HF / (TP - VLF) \times 100, \quad (2.17)$$

де HF – потужність спектру в ділянці високих частот;

TP – п'ятихвилинна повна потужність спектру;

VLF – потужність спектру в ділянці дуже низьких частот.

7. Співвідношення потужності спектру в ділянці низьких та високих частот (LF/HF, ум. од.).

ЕКГ реєстрували у 12 стандартних відведеннях на апараті BTL-08 МТ (Чеська Республіка, 2008). Інтерпретацію ЕКГ здійснювали відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів та Товариства з вивчення серцевого ритму [249].

Кількісне визначення концентрації ЗХ у негемолізованій сироватці крові хворих проводили ензиматичним колориметричним методом із застосуванням автоматичного біохімічного аналізатора Olympus AU 640 (Японія).

Безпосередньо перед взяттям крові ділянку шкіри над веною, що підлягала пункції, обробляли ватним тампоном з 70° спиртом. Для отримання зразків крові використовували системи вакуумного взяття крові – Vacuette, Vacutainer. Всі процедури збору біологічних зразків для визначення ЗХ проводили шляхом взяття крові з вени натщесерце у пробірки з гелем та активатором для забору крові BD Vacutainer, 8,5 мл.

### 2.2.2 Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5) та Med.Calc.10.2.0.0. Застосовували параметричні методи. Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Описову статистику представляли у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє арифметичне, а  $SD$  - стандартне відхилення для ознак з нормальним розподілом. Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів.

Достовірність відмінностей між трьома незалежними групами проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA за нормального розподілу ознаки, post hoc аналіз здійснювали із застосуванням поправки Бонферонні. Порівняння якісних показників здійснювали за тестом Фішера. Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Манн-Уїтні.

Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена [259].

Оцінку кумулятивних частот робили шляхом побудови кривих Каплана-Майєра [213].

Порівняння двох кривих проводили за допомогою лог-ранк та Гехана-Уїлкоксона тестів. Для визначення критичних значень (cut-off values) показників, за яких достовірно підвищується ризик несприятливого перебігу ГХ, використовували метод побудови кривих операційних характеристик (ROC-curves).

Для виявлення предикторів несприятливого перебігу ГХ застосовували логістичний регресійний аналіз. Після однофакторного аналізу між статистично значущими показниками був проведений кореляційний аналіз методом Спірмена. Показники, що мали коефіцієнт кореляції  $> 0,4$  вилучались із подальшого аналізу.

Для виявлення незалежних показників несприятливого перебігу ГХ було побудовано багатofакторну модель, змінні до якої залучалися зворотним покроковим методом [145].

Дані надано у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .



### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧНОЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ СЕРЦЯ, МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З НАЯВНІСТЮ РІЗНИХ ФАКТОРІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ

3.1. Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю тютюнопаління

Хворі на ГХ з наявністю ТП у порівнянні з хворими на ГХ, які не палять, мали достовірно вищі показники офісного АТ (табл. 3.1) , такі як САТ та Сер.АТ на 6,7 мм рт. ст. або 4,9 % ( $p=0,033$ ) і 5,26 мм рт. ст. або 4,1% ( $p=0,036$ ) відповідно. При цьому наступні показники не продемонстрували вірогідної різниці в групах обстежених хворих: ДАТ ( $104,19\pm 8,48$  мм рт. ст. проти  $100,58\pm 9,22$  мм рт. ст.,  $p=0,066$ ), ПАТ ( $75,16\pm 16,46$  мм рт. ст. проти  $70,22\pm 11,93$  мм рт. ст.,  $p=0,093$ ) та ЧСС ( $75,50\pm 11,82$  уд. хв. проти  $72,9 \pm 9,77$  уд. хв.,  $p=0,261$ ).

В той же час, добове моніторування артеріального тиску виявило статистично достовірне переважання добових Сер. САТ на 8,9 мм рт. ст. або 6,1 % ( $p=0,05$ ) та Сер. ДАТ на 6,52 мм рт. ст. або 7,3 % ( $p=0,048$ ) над аналогічними показниками ДМАТ у хворих на ГХ, які не палять.

За добовим індексом ( $10,54\pm 8,52$  ум. од. проти  $12,38\pm 7,67$  ум. од.,  $p=0,344$ ) та індексом часу ( $60,18\pm 26,76$  % проти  $46,31\pm 33,42$  %,  $p=0,072$ ) обстежені хворі на ГХ вірогідно не розрізнялись.

Таблиця 3.1 – Показники офісного вимірювання АТ та ДМАТ у хворих на ГХ в залежності від статусу паління (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ що не палять (n=69)	Вірогідність, p	Δ, %
САТ, мм рт. ст.	179,35±22,13	170,65±16,98	0,033	+4,9 %
ДАТ, мм рт. ст.	104,19±8,48	100,58±9,22	0,066	–
ПАТ, мм рт. ст.	75,16±16,46	70,22±11,93	0,093	–
Сер.АТ, мм рт. ст.	129,25±12,28	123,99±11,02	0,036	+4,1 %
ЧСС, уд. хв.	75,50±11,82	72,91±9,77	0,261	–
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	146,83±14,84	137,93±20,08	0,05	+ 6,1 %
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	89,77±12,21	83,25±13,93	0,048	+7,3 %
Ді, ум. од.	10,54±8,52	12,38±7,67	0,344	–
ІЧ, %	60,18±26,76	46,31±33,42	0,072	–

При аналізі показників кардіогемодинаміки у хворих на ГХ, які мали статус паління (табл. 3.2), виявлено достовірно більший розмір лівого передсердя в діастолу на 0,32 см або 7,7 % ( $p=0,011$ ) та в систолу на 0,32 см або 10,4 % ( $p=0,017$ ). При цьому показник скорочувальної здатності лівого передсердя у всіх обстежених хворих на ГХ не мав статистично вірогідної різниці ( $25,45\pm 7,83$  % проти  $28,04\pm 8,81$  %, відповідно,  $p=0,164$ ), спостерігалася лише тенденція до зниження цього показника у хворих на ГХ, які палять. Групи хворих на ГХ, які палять та не палять, не розрізнялись за показниками кінцевого діастолічного і систолічного розмірів та об'ємів лівого шлуночка і фракції викиду ЛШ.

У хворих на ГХ, які мають статус паління, виявлено більший ступінь гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, про що свідчить достовірне перевищення товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу на 0,07 см або 11,2 % ( $p=0,018$ ) та систолу на 0,18 см або 10,2 % ( $p=0,003$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка на  $22,21$  г/м<sup>2</sup> або 12,0 % ( $p=0,021$ ), порівняно з хворими, які не палять.

Таблиця 3.2 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ в залежності від статусу паління (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ що не палять (n=69)	Вірогідність, р	Δ, %
Ао, см	3,40±0,41	3,31±0,42	0,325	–
РЛПд, см	4,14±0,54	3,82±0,57	0,011	+7,7 %
РЛПс, см	3,09±0,58	2,77±0,64	0,017	+10,4 %
ФСЛП, %	25,45±7,83	28,04±8,81	0,164	–
КДР, см	4,76±0,73	4,58±0,61	0,199	–
КСР, см	2,94±0,70	2,82±0,50	0,355	–
КДО, мл	108,89±37,60	98,69±32,52	0,171	–
КСО, мл	36,28±20,06	31,76±14,29	0,203	–
ФВ, %	68,55±9,75	68,13±8,34	0,828	–
ТЗСЛШд, см	1,27±0,21	1,18±0,24	0,098	–
ТЗСЛШс, см	1,74±0,25	1,63±0,26	0,063	–
ТМШПд, см	1,25±0,35	1,11±0,22	0,018	+11,2 %
ТМШПс, см	1,76±0,30	1,58±0,26	0,003	+10,2 %
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	184,37±39,98	162,16±45,26	0,021	+12,0 %
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	375,96±82,73	329,00±99,08	0,024	+12,5 %
ІОМ, мл/г	0,60±0,22	0,63±0,21	0,584	–
2HD, ум. од.	0,55±0,17	0,51±0,11	0,175	–
IVRT, с	0,12±0,15	0,09±0,10	0,342	–
DT, с	0,16±0,03	0,16±0,04	0,811	–
VE, м/с	0,57±0,12	0,55±0,13	0,605	–
VA, м/с	0,53±0,13	0,53±0,14	0,982	–
VE/VA, ум. од.	1,15±0,40	1,09±0,36	0,450	–
IE, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,07±0,02	0,816	–
IA, м <sup>2</sup>	0,04±0,01	0,04±0,02	0,539	–
IE/IA, ум. од.	1,96±0,97	1,89±1,01	0,729	–
ЧПЛА, с	0,15±0,03	0,14±0,03	0,454	–
ЧВЛА, с	0,33±0,05	0,35±0,03	0,063	–
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	16,06±8,21	19,99±10,43	0,068	–

Також відмічалась тенденція до збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночка як в систолу, так і в діастолу, проте різниця була статистично не вірогідна.

Збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ, які палять, супроводжувалось достовірним перевищенням діастолічного внутрішньо-міокардіального напруження на  $46,96 \text{ дін/см}^2$  або  $12,5 \%$  ( $p=0,024$ ), у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ГХ, які не палять.

Аналіз отриманих показників трансмітрального кровотоку не виявив достовірних змін періодів ізометричного розслаблення та сповільнення раннього наповнення лівого шлуночка у хворих на ГХ, які палять, у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які не палять. Лінійні та інтегральні швидкості раннього та пізнього наповнення лівого шлуночка та їх співвідношення у всіх обстежених хворих на ГХ вірогідно не розрізнялись.

Отже, отримані нами результати свідчать про вірогідне збільшення у хворих на ГХ, які палять, розмірів лівого передсердя як у систолу, так і у діастолу, збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка переважно за рахунок товщини міжшлуночкової перетинки за умов незмінених об'ємних показників лівого шлуночка та про відсутність вірогідного впливу паління на діастолічну функцію ЛШ, що найбільш імовірно пов'язано із малою статистичною потужністю дослідження.

Аналіз отриманих даних (табл. 3.3) виявив у хворих на ГХ, які палять, достовірно менші показники систоло-діастолічного індексу на  $0,27 \text{ ум. од.}$  або  $4,1 \%$  ( $p=0,027$ ) в руслі правої ВСА та індексу цереброваскулярної реактивності в руслі лівої ВСА на  $0,06 \text{ ум. од.}$  або  $7,9 \%$  ( $p=0,029$ ), ніж у хворих на ГХ, які не палять. Показник судинного опору в басейні лівої ( $0,74 \pm 0,06 \text{ ум. од.}$  проти  $0,74 \pm 0,07 \text{ ум. од.}$ ,  $p=0,577$ ) та правої ЗСА ( $0,73 \pm 0,05 \text{ ум. од.}$  проти  $0,74 \pm 0,05 \text{ ум. од.}$ ,  $p=0,054$ ) не розрізнялись у пацієнтів із ГХ незалежно від статусу паління.

У хворих на ГХ, які палять, виявлена тенденція до зменшення всіх лінійних швидкостей кровотоку в загальних сонних артеріях: ЗСА V max лів. ( $2,24 \pm 0,54 \text{ м/с}$  проти  $2,35 \pm 0,55 \text{ м/с}$ ,  $p=0,357$ ), ЗСА V max прав. ( $2,18 \pm 0,53 \text{ м/с}$  проти  $2,34 \pm 0,60 \text{ м/с}$ ,

Таблиця 3.3 – Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ в залежності від статусу паління (M±SD)

Показник, одиниці вимірювань	Хворі на ГХ, які палять (n=31)	Хворі на ГХ, які не палять (n=69)	Вірогідність, р	Δ, %
1	2	3	4	5
ЗСА V max лів., м/с	2,24±0,54	2,35±0,55	0,357	–
ЗСА V max прав., м/с	2,18±0,53	2,34±0,60	0,209	–
ЗСА V сер. лів., м/с	1,06±0,23	1,09±0,23	0,482	–
ЗСА V сер. прав., м/с	0,99±0,22	1,08±0,23	0,075	–
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,06	0,74±0,07	0,577	–
ЗСА RI прав., ум. од.	0,73±0,05	0,74±0,05	0,054	–
ЗСА S/D лів., ум. од.	3,79±0,72	4,05±1,06	0,236	–
ЗСА S/D прав., ум. од.	3,80±0,78	4,04±0,87	0,199	–
ВСА V max лів., м/с	2,46±0,61	2,50±0,62	0,769	–
ВСА V max прав., м/с	2,57±0,86	2,48±0,59	0,577	–
ВСА V сер. лів., м/с	1,42±0,36	1,51±0,43	0,357	–
ВСА V сер. прав., м/с	1,50±0,54	1,45±0,43	0,653	–
ВСА RI лів., ум. од.	0,61±0,08	0,66±0,28	0,330	–
ВСА RI прав., ум. од.	0,59±0,07	0,63±0,08	0,074	–
ВСА S/D лів., ум. од.	2,67±0,55	2,73±0,51	0,843	–
ВСА S/D прав., ум. од.	2,56±0,45	2,83±0,58	0,027	-4,1 %
ВСА CO <sub>2</sub> , лів., ум. од.	1,08±0,12	1,12±0,11	0,127	–
ВСА O <sub>2</sub> , лів., ум. од.	0,76±0,12	0,82±0,12	0,029	-7,9 %
ВСА CO <sub>2</sub> , прав., ум. од.	1,09±0,13	1,11±0,20	0,694	–
ВСА O <sub>2</sub> , прав., ум. од.	0,74±0,17	0,81±0,17	0,129	–
СМА V max лів., м/с	66,66±10,15	64,62±14,49	0,485	–
СМА V max прав., м/с	67,41±14,10	64,50±14,41	0,362	–
СМА V сер. лів., м/с	48,18±10,85	45,42±12,17	0,289	–

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4	5
СМА V сер. прав., м/с	48,05±12,54	44,73±12,44	0,234	–
СМА RI лів., ум. од.	0,47±0,11	0,51±0,10	0,078	–
СМА RI прав., ум. од.	0,49±0,10	0,53±0,10	0,121	–
СМА S/D лів., ум. од.	2,02±0,56	2,24±0,75	0,162	–
СМА S/D прав., ум. од.	2,11±0,66	2,13±0,51	0,921	–
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум. од.	53,68±11,08	53,23±13,38	0,883	–
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	56,49±13,76	52,08±12,77	0,169	–
СМА Vсер. O <sub>2</sub> лів., ум. од.	37,26±6,69	38,18±8,97	0,644	–
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	39,32±7,60	38,77±9,08	0,793	–
ХА-V3 V max лів., м/с	42,65±10,78	41,99±9,74	0,767	–
ХА-V3 V max прав., м/с	40,64±11,23	41,92±9,78	0,576	–
ХА-V3 Vсер. лів., м/с	27,30±9,99	27,92±7,38	0,739	–
ХА-V3 V сер. прав., м/с	26,88±9,53	27,30±8,21	0,829	–
ХА-V3 RI лів., ум. од.	0,59±0,09	0,59±0,08	0,861	–
ХА-V3 RI прав., ум. од.	0,60±0,06	0,60±0,08	0,840	–
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,54±0,67	2,49±0,50	0,680	–
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,52±0,45	2,61±0,55	0,452	–
ОА V max, м/с	46,85±12,14	48,08±14,93	0,694	–
ОА V сер., м/с	32,11±8,98	32,83±10,94	0,755	–
ОА RI, ум. од.	0,75±1,09	0,57±0,08	0,195	–
ОА S/D, ум. од.	2,31±0,59	2,35±0,37	0,690	–
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	36,35±11,03	36,90±13,69	0,848	–
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	27,70±6,23	29,09±9,29	0,456	–
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,14±0,11	1,32±1,17	0,388	–
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,93±0,26	0,91±0,16	0,654	–

$p=0,209$ ) та ЗСА V сер. лів. ( $1,06\pm0,23$  м/с проти  $1,09\pm0,23$  м/с,  $p=0,482$ ), ЗСА V сер. прав. ( $0,99\pm0,22$  м/с проти  $1,08\pm0,23$  м/с,  $p=0,075$ ) і збільшення швидкостей кровотоку в середніх мозкових артеріях з обох боків: СМА V тах лів. ( $66,66\pm10,15$  м/с проти  $64,62\pm14,49$  м/с,  $p=0,485$ ), СМА V тах прав. ( $67,41\pm14,10$  м/с проти  $64,50\pm14,41$  м/с,  $p=0,362$ ) та СМА V сер. лів. ( $48,18\pm10,85$  м/с проти  $45,42\pm12,17$  м/с,  $p=0,289$ ), СМА V сер. прав. ( $48,05\pm12,54$  м/с проти  $44,73\pm12,44$  м/с,  $p=0,234$ ).

Показники кровотоку у хребетних артеріях ліворуч та праворуч: ХА-V3 V тах лів. ( $42,65\pm10,78$  м/с проти  $41,99\pm9,74$  м/с,  $p=0,767$ ), ХА-V3 V тах прав. ( $40,64\pm11,23$  м/с проти  $41,92\pm9,78$  м/с,  $p=0,576$ ), ХА-V3 Vсер. лів. ( $27,30\pm9,99$  м/с проти  $27,92\pm7,38$  м/с,  $p=0,739$ ), ХА-V3 V сер. прав. ( $26,88\pm9,53$  м/с проти  $27,30\pm8,21$  м/с,  $p=0,829$ ) та у базилярній артерії: ОА V тах ( $46,85\pm12,14$  м/с проти  $48,08\pm14,93$  м/с,  $p=0,694$ ) ОА V сер. ( $32,11\pm8,98$  м/с проти  $32,83\pm10,94$  м/с,  $p=0,755$ ), не мали достовірної різниці у хворих на гіпертонічну хворобу, які палять та не палять.

Аналіз отриманих даних встановив, що у хворих на ГХ, які мають статус паління (табл. 3.4), спостерігається статистично вірогідне збільшення потужності спектру в діапазоні низьких частот на 8,53 н. од. або 13,2 % ( $p=0,048$ ), зниження потужності спектру в діапазоні високих частот на 6,71 н. од. або 20,6 % ( $p=0,038$ ), та збільшення симпато-вагального індексу на 1,35 ум. од. або 67,5 % ( $p=0,049$ ) відносно аналогічних показників у хворих на ГХ, які не палять.

Аналіз часових показників варіабельності ритму серця не виявив вірогідної різниці за всіма параметрами. Проте спостерігалась тенденція до зменшення  $rNN50$  ( $6,70\pm12,30$  мс проти  $8,87\pm14,03$  мс,  $p=0,468$ ) та  $RMSSD$  ( $27,50\pm19,41$  мс проти  $35,43\pm37,59$  мс,  $p=0,278$ ), що обумовлено пригніченням парасимпатичної ланки ВНС.

Дані спектрального аналізу ВСР свідчать про значну вірогідну активацію симпатичної ланки та достовірне пригнічення парасимпатичної ланки ВНС хворих на ГХ, які палять.

Таблиця 3.4 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ в залежності від статусу паління, (M±SD)

Показник, одиниці вимірювань	Хворі на ГХ, які палять (n=31)	Хворі на ГХ, які не палять (n=69)	Вірогідність, p	Δ, %
ЧСС, уд/хв.	70,67±13,00	69,45±9,81	0,611	–
pNN50, %	6,70±12,30	8,87±14,03	0,468	–
RMSSD, мс	27,50±19,41	35,43±37,59	0,278	–
TP, мс <sup>2</sup>	1667,13±1853,08	2140,55±3882,28	0,527	–
VLF, мс <sup>2</sup>	854,00±939,79	861,13±1430,14	0,980	–
LF, мс <sup>2</sup>	491,50±567,41	514,46±742,14	0,881	–
LF norm, н. од.	64,77±19,83	56,24±20,14	0,048	+13,2 %
HF, мс <sup>2</sup>	300,00±491,49	617,99±1493,61	0,259	–
HF norm, н. од.	32,63±16,61	39,34±15,59	0,038	-20,6 %
LF/HF, ум. од.	3,35±3,77	2,00±1,76	0,049	+67,5 %

Таким чином, наявність паління у хворих на ГХ супроводжується достовірно більшими показниками як офісного: САТ та сер.АТ, так і ДМАТ: сер. САТ та ДАТ за добу, вірогідним збільшенням в систолу та діастолу РЛП, ТМШП, ІММЛШ та ВМН ЛШ без розширення його порожнин, більш вираженим спазмом артерій каротидного басейну, про що свідчить вірогідне зменшення систоло-діастолічного індексу та індексу цереброваскулярної реактивності у ВСА, а також підвищенням симпатичної та значним пригніченням парасимпатичної активності ланок ВНС та збільшенням симпато-вагального коефіцієнта.

Проведений кореляційний аналіз дозволив встановити, що у хворих на ГХ, які палять, середній добовий САТ позитивно корелює із систолічною товщиною задньої стінки лівого шлуночка ( $r=0,53$ ;  $p=0,005$ ), систолічною товщиною міжшлуночкової перетинки ( $r=0,53$ ;  $p=0,005$ ) та зворотно – з індексом об'єм-маса лівого шлуночка ( $r=-0,42$ ;  $p=0,031$ ). Середній добовий ДАТ позитивно корелює із систолічними та діастолічними товщинами МШП ( $r=0,64$ ;  $p=0,0001$  та  $r=0,48$ ;



$p=0,013$ ), ЗСЛШ ( $r=0,44$ ;  $p=0,024$  та  $r=0,45$ ;  $p=0,020$ ), індексом маси міокарда ( $r=0,5$ ;  $p=0,010$ ), внутрішньо-міокардіальним напруженням ( $r=0,43$ ;  $p=0,030$ ) лівого шлуночка. Отримані дані свідчать про більш значний вплив середньодобового ДАТ, ніж середньодобового САТ, на процеси гіпертрофічного ремоделювання серця у хворих на ГХ, які палять.

Між показниками ДМАТ, а саме середньодобовими САТ і ДАТ, та показниками доплерографії судин шиї та голови виявлено односпрямовані негативні кореляційні зв'язки. Так, середньодобові САТ і ДАТ негативно корелюють із середньою швидкістю кровотоку в лівій загальній сонній артерії ( $r=-0,42$ ;  $p=0,032$ ) та ( $r=-0,43$ ;  $p=0,028$ ), з максимальною ( $r=-0,47$ ;  $p=0,016$  та  $r=-0,55$ ;  $p=0,004$ , відповідно) та середньою ( $r=-0,47$ ;  $p=0,015$  та  $r=-0,49$ ;  $p=0,012$ , відповідно) швидкостями кровотоку у лівій ВСА.

Доведено зворотний кореляційний зв'язок між середньодобовим САТ та максимальною швидкістю кровотоку в лівій ( $r=-0,51$ ;  $p=0,008$ ) та правій ( $r=-0,55$ ;  $p=0,004$ ) і середньою швидкістю кровотоку в лівій ( $r=-0,45$ ;  $p=0,022$ ) та правій ( $r=-0,58$ ;  $p=0,002$ ) середніх мозкових артеріях. Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між середньодобовим ДАТ та максимальною в лівій ( $r=-0,54$ ;  $p=0,005$ ) та правій ( $r=-0,54$ ;  $p=0,004$ ) і середньою швидкостями кровотоку в лівій ( $r=-0,46$ ;  $p=0,018$ ) та правій ( $r=-0,54$ ;  $p=0,004$ ) середніх мозкових артеріях. Отримані дані свідчать про те, що збільшення як систолічного, так і діастолічного середньодобового АТ у хворих на ГХ, які палять, асоціюється із редукцією кровотоку в середніх мозкових артеріях.

Аналогічні кореляційні зв'язки встановлено між середньодобовими показниками САТ, ДАТ та параметрами швидкості кровотоку в хребетних артеріях з обох боків та в основній артерії. Середньодобовий САТ негативно корелює з максимальною та середньою швидкістю кровотоку в ХА зліва (з максимальною швидкістю кровотоку відсутня, з середньою  $r=-0,48$ ;  $p=0,012$ ) та справа ( $r=-0,47$ ;  $p=0,016$  та  $r=-0,53$ ;  $p=0,005$ ), відповідно. Середньодобовий ДАТ негативно корелює з максимальною та середньою швидкістю кровотоку в

хребетних артеріях зліва ( $r=-0,44$ ;  $p=0,024$ ,  $r=-0,49$ ;  $p=0,010$ ) та справа ( $r=-0,51$ ;  $p=0,008$  та  $r=-0,51$ ;  $p=0,008$ ), відповідно. Середньодобовий САТ та ДАТ негативно корелюють з максимальною ( $r=-0,52$ ;  $p=0,007$  та  $r=-0,50$ ;  $p=0,009$ ), середньою ( $r=-0,61$ ;  $p=0,001$  та  $r=-0,57$ ;  $p=0,002$ ) швидкістю кровотоку в основній артерії та судинними індексами реактивності, чутливими до гіперкапнії ( $r=-0,52$ ;  $p=0,006$  та  $r=-0,52$ ;  $p=0,006$ ) та гіпоксії ( $r=-0,46$ ;  $p=0,017$  та  $r=-0,51$ ;  $p=0,007$ ) в основній артерії.

Встановлені кореляції переконливо доводять, що підвищення середньодобового як САТ, так і ДАТ у хворих на ГХ, які палять, асоціюється із зниженням швидкостей кровотоку не тільки в каротидному, а й у вертебро-базиллярному басейнах.

Парний кореляційний аналіз показників ДМАТ (середньодобових САТ і ДАТ) та ВСР виявив зворотний зв'язок між середньодобовим САТ та загальною потужністю спектру ( $r=-0,46$ ;  $p=0,019$ ), потужністю спектру в діапазоні дуже низьких частот ( $r=-0,44$ ;  $p=0,026$ ), потужністю спектру в діапазоні високих частот ( $r=-0,43$ ;  $p=0,029$ ); між середньодобовим ДАТ та загальною потужністю спектру ( $r=-0,41$ ;  $p=0,038$ ), потужністю спектру в діапазоні дуже низьких частот ( $r=-0,41$ ;  $p=0,040$ ), потужністю спектру в діапазоні високих частот ( $r=-0,41$ ;  $p=0,039$ ). Отримані дані свідчать про те, що збільшення середньодобового як систолічного, так і діастолічного АТ у хворих на ГХ, які палять, асоціюється з вірогідним зменшенням загальної потужності спектру, потужності в спектрах дуже низьких та низьких частот, тобто доводять наявність пригнічення загальної ВСР та парасимпатичної ланки ВНС.

Парний кореляційний аналіз між індексом часу гіпертензії та систолічними товщинами міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка виявив позитивний зв'язок ( $r=0,43$ ;  $p=0,026$ ) та ( $r=0,48$ ;  $p=0,014$ ), відповідно. Тобто, збільшення часу навантаження тиском асоціюється із збільшенням систолічної товщини МШП та ЗСЛШ.

Негативний кореляційний зв'язок виявлено між індексом часу гіпертензії та швидкостями кровотоку у правій загальній сонній артерії ( $r=-0,44$ ;  $p=0,026$ ), лівій ВСА ( $r=-0,55$ ;  $p=0,004$ ), правій середній мозковій артерії ( $r=-0,49$ ;  $p=0,011$ ), лівій середній мозковій артерії ( $r=-0,40$ ;  $p=0,041$ ), хребетних артеріях справа ( $r=-0,58$ ;  $p=0,002$ ), зліва ( $r=-0,54$ ;  $p=0,005$ ) та основній артерії ( $r=-0,57$ ;  $p=0,002$ ), що свідчить про асоціацію тривалого навантаження тиском з ознаками гіпоперфузії в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах у хворих на ГХ, які палять.

Парним кореляційним аналізом встановлено існування залежності між спектральними показниками ВСР та діастолічною функцією лівого шлуночка у хворих на ГХ, які палять. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між швидкістю кровотоку під час передсердної систоли та потужністю спектру в діапазоні низьких частот ( $r=0,41$ ;  $p=0,024$ ) і відношенням LF/HF ( $r=0,43$ ;  $p=0,017$ ) та зворотний – між швидкістю кровотоку під час передсердної систоли та потужністю спектру в діапазоні високих частот ( $r=-0,46$ ;  $p=0,01$ ), що вказує на асоціацію порушень діастолічного наповнення лівого шлуночка з підвищенням тону симпатичної та пригніченням парасимпатичної ланки ВНС у цієї категорії хворих.

Кореляційний аналіз показників структурної перебудови серця та мозкового кровотоку у хворих на ГХ, які палять, довів негативний зв'язок між показниками індексу маси, ВМН ЛШ та максимальних і середніх швидкостей кровотоку в загальній сонній артерії. Так, між індексом маси міокарда та максимальною швидкістю кровотоку по загальній сонній артерії коефіцієнт Спірмена становив ( $r=-0,52$ ;  $p=0,003$  зліва та  $r=-0,44$ ;  $p=0,014$  справа), з максимальною швидкістю кровотоку в середній мозковій артерії ( $r=-0,39$ ;  $p=0,032$  зліва та  $r=-0,36$ ;  $p=0,048$  справа) відповідно. Між ВМН та максимальною швидкістю кровотоку по загальній сонній артерії коефіцієнт Спірмена становив ( $r=-0,45$ ;  $p=0,010$  зліва та  $r=-0,35$ ;  $p=0,05$  справа). Отже, збільшення маси міокарда та ВМН ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу, які палять, асоціюється із зниженням кровотоку в загальних сонних та середніх мозкових артеріях.

3.2 Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням

Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ (табл. 3.5) не мали вірогідної різниці між показниками офісного вимірювання артеріального тиску: САТ ( $174,23 \pm 19,81$  мм рт. ст. проти  $168,33 \pm 13,28$  мм рт. ст.,  $p=0,232$ ), ДАТ ( $102,08 \pm 9,58$  мм рт. ст. проти  $98,61 \pm 6,37$  мм рт. ст.,  $p=0,145$ ), ПАТ ( $72,14 \pm 13,72$  мм рт. ст. проти  $70,28 \pm 12,18$  мм рт. ст.,  $p=0,595$ ), сер.АТ ( $126,13 \pm 12,25$  мм рт. ст. проти  $122,04 \pm 7,44$  мм рт. ст.,  $p=0,176$ ), ЧСС ( $73,95 \pm 9,30$  уд. хв. проти  $72,44 \pm 14,56$  уд. хв.,  $p=0,579$ ).

Таблиця 3.5 – Показники офісного вимірювання АТ та ДМАТ у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною масою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла (n=19)	Вірогідність, p	$\Delta$ , %
САТ, мм рт. ст.	174,23±19,81	168,33±13,28	0,232	–
ДАТ, мм рт. ст.	102,08±9,58	98,61±6,37	0,145	–
ПАТ, мм рт. ст.	72,14±13,72	70,28±12,18	0,595	–
Сер.АТ, мм рт. ст.	126,13±12,25	122,04±7,44	0,176	–
ЧСС, уд. хв.	73,95±9,30	72,44±14,56	0,579	–
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	142,88±18,45	130,59±17,20	0,036	+9,4
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	86,91±13,21	77,52±13,18	0,027	+12,1
ДІ, ум. од.	11,66±8,05	11,16±8,23	0,843	–
ІЧ, %	54,65±31,22	29,81±26,93	0,012	+83,3

В той же час, за результатами добового моніторингу АТ, хворі на ГХ з ожирінням мали достовірно більший середній САТ за добу на 12,29 мм рт. ст. або 9,4 % ( $p=0,036$ ), середній ДАТ за добу на 9,39 мм рт. ст. або 12,1 % ( $p=0,027$ ), ІЧ гіпертензії за добу на 83,3 % ( $p=0,012$ ), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ (табл. 3.6) не виявив вірогідної різниці між показниками діаметру аорти ( $3,33 \pm 0,42$  см проти  $3,34 \pm 0,40$  см,  $p=0,881$ ), кінцевого систолічного розміру ( $2,88 \pm 0,54$  см проти  $2,82 \pm 0,66$  см,  $p=0,699$ ) та об'єму ( $33,48 \pm 15,55$  мл проти  $32,69 \pm 19,14$  мл,  $p=0,852$ ) лівого шлуночка. Також була відсутня різниця показників ФВ ЛШ у хворих на ГХ з нормальною МТ та ожирінням.

Систолічний та діастолічний розміри лівого передсердя у хворих на ГХ з ожирінням були вірогідно більшими, ніж у хворих на ГХ з нормальною МТ: РЛПд на 0,4 см або 11,1 % ( $p=0,007$ ), РЛПс на 0,34 см або 13,1 % ( $p=0,039$ ), відповідно, що не привело до вірогідної зміни фракції спорожнення лівого передсердя. У хворих на ГХ з нормальною МТ цей показник лише мав тенденцію до переважання.

Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не мали вірогідної різниці між показниками діастолічної ( $1,23 \pm 0,22$  см проти  $1,12 \pm 0,29$  см,  $p=0,056$ ) та систолічної ( $1,68 \pm 0,25$  см проти  $1,60 \pm 0,29$  см,  $p=0,255$ ) товщини задньої стінки лівого шлуночка.

Суттєво більшу товщину міжшлуночкової перетинки мали хворі на ГХ з ожирінням. Діастолічний розмір та систолічний розміри ТМШП на 0,23 см або 23,7 % ( $p=0,001$ ) та на 0,21 см або 14,3 % ( $p=0,004$ ) відповідно, були більшими, ніж у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Відносна товщина стінки лівого шлуночка була вірогідно більшою на 0,09 ум. од. або 18,8 % ( $p=0,013$ ) у хворих на ГХ з ожирінням, тоді як показник внутрішньо-міокардіального напруження лівого шлуночка у хворих обох груп спостереження статистично не відрізнявся.

Таблиця 3.6 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною масою тіла ( $M \pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла (n=19)	Вірогідність, p	$\Delta$ , %
Ао, см	3,33±0,42	3,34±0,40	0,881	–
РЛПд, см	4,00±0,54	3,60±0,64	0,007	+11,1
РЛПс, см	2,94±0,62	2,60±0,67	0,039	+13,1
ФСЛП, %	26,77±8,81	28,33±8,11	0,493	–
КДР, см	4,86±0,55	4,40±0,30	0,010	+10,5%
КСР, см	2,88±0,54	2,82±0,66	0,699	–
КДО, мл	112,92±29,23	88,07±13,97	0,010	+28,2%
КСО, мл	33,48±15,55	32,69±19,14	0,852	–
ФВ, %	67,54±8,69	71,17±8,05	0,106	–
ТЗСЛШд, см	1,23±0,22	1,12±0,29	0,056	–
ТЗСЛШс, см	1,68±0,25	1,60±0,29	0,255	–
ТМШПд, см	1,20±0,28	0,97±0,14	0,001	+23,7
ТМШПс, см	1,68±0,28	1,47±0,23	0,004	+14,3
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	174,91±43,93	148,34±44,10	0,022	+17,9
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	350,29±92,72	314,54±106,75	0,152	–
ІОМ, мл/г	0,60±0,18	0,73±0,29	0,013	-18,4
2HD, ум. од.	0,54±0,13	0,45±0,12	0,013	+18,8
IVRT, с	0,11±0,13	0,08±0,01	0,436	–
DT, с	0,16±0,03	0,17±0,05	0,055	–
VE, м/с	0,55±0,13	0,55±0,12	0,807	–
VA, м/с	0,54±0,13	0,45±0,13	0,288	–
VE/VA, ум. од.	1,08±0,37	1,17±0,40	0,313	–
IE, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,07±0,02	0,628	–
IA, м <sup>2</sup>	0,05±0,02	0,04±0,02	0,239	–
IE/IA, ум. од.	1,78±0,76	2,39±1,63	0,016	–
ЧПЛА, с	0,14±0,03	0,15±0,03	0,202	–
ЧВЛА, с	0,34±0,04	0,34±0,04	0,971	–
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	19,02±9,41	16,49±11,68	0,326	–

У хворих на ГХ з ожирінням, у порівнянні з хворими на ГХ з нормальною МТ, було виявлено вірогідне збільшення кінцевого діастолічного розміру ЛШ на 0,46 см або 10,5 % ( $p=0,01$ ) та об'єму на 24,85 мл або 28,2 % ( $p=0,01$ ) та ІММЛШ на  $26,57 \text{ г/м}^2$  або 17,9 % ( $p=0,022$ ).

Оскільки хворі на ГХ з ожирінням мали більші показники кінцевого діастолічного об'єму та індексу маси міокарда лівого шлуночка, ніж хворі на ГХ з нормальною МТ, то і показник індекс об'єм-маса лівого шлуночка був суттєво на  $0,13 \text{ мл/г}$  або 18,4 % ( $p=0,013$ ) меншим у хворих на ГХ з ожирінням.

Аналіз показників діастолічної функції лівого шлуночка, незважаючи на достовірне переважання маси міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ з ожирінням, не виявив вірогідної різниці між часом ізвольомічного розслаблення ( $0,105 \pm 0,131 \text{ с}$  проти  $0,081 \pm 0,013 \text{ с}$ ,  $p=0,436$ ) та часом уповільнення ( $0,158 \pm 0,034 \text{ с}$  проти  $0,176 \pm 0,046 \text{ с}$ ,  $p=0,055$ ) лівого шлуночка.

Лінійні та інтегральні швидкості раннього наповнення лівого шлуночка та систоли лівого передсердя також були зпівставні в групах хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ. Середній тиск в легеневій артерії мав лише тенденцію до збільшення у хворих на ГХ з ожирінням ( $19,02 \pm 9,41 \text{ мм рт. ст.}$  проти  $16,49 \pm 11,68 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $p=0,326$ ).

Отже, структурно-геометрична перебудова серця у хворих на ГХ з ожирінням характеризується вірогідним збільшенням розмірів лівого передсердя, кінцевого діастолічного розміру та об'єму ЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу маси міокарда лівого шлуночка та зменшенням індексу об'єм-маса лівого шлуночка. Вищезазначені зміни не супроводжуються порушенням систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка, зростанням внутрішньо-міокардіального напруження та легеневої гіпертензії.

Оцінку мозкового кровотоку у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ проведено за показниками доплерографії судин шиї та голови (табл. 3.7).

У хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось вірогідне зниження максимальної лінійної швидкості кровотоку в лівій на  $0,44 \text{ м/с}$  або 16,5 % ( $p=0,003$ ) та в правій

Таблиця 3.7 – Показники доплерографії судин ший та голови у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла (n=19)	Вірогідність, p	Δ, %
1	2	3	4	5
ЗСА V max лів., м/с	2,22±0,54	2,66±0,43	0,003	-16,5
ЗСА V max прав., м/с	2,22±0,58	2,54±0,52	0,046	-12,6
ЗСА V сер. лів., м/с	1,04±0,22	1,25±0,12	0,001	-16,8
ЗСА V сер. прав., м/с	1,01±0,22	1,18±0,21	0,009	-14,4
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,06	0,74±0,06	0,874	-
ЗСА RI прав., ум. од.	0,74±0,05	0,74±0,05	0,709	-
ЗСА S/D лів., ум. од.	3,98±1,01	3,81±0,67	0,536	-
ЗСА S/D прав., ум. од.	3,95±0,87	4,01±0,79	0,806	-
ВСА V max лів., м/с	2,45±0,55	2,63±0,86	0,282	-
ВСА V max прав., м/с	2,41±0,49	2,98±1,18	0,002	-19,1
ВСА V сер. лів., м/с	1,46±0,38	1,54±0,53	0,504	-
ВСА V сер. прав., м/с	1,39±0,34	1,78±0,77	0,002	-21,9
ВСА RI лів., ум. од.	0,64±0,25	0,63±0,08	0,839	-
ВСА RI прав., ум. од.	0,62±0,08	0,59±0,08	0,127	-
ВСА S/D лів., ум. од.	2,69±0,48	2,83±0,57	0,312	-
ВСА S/D прав., ум. од.	2,78±0,57	2,58±0,44	0,179	-
ВСА CO <sub>2</sub> лів., ум. од.	1,10±0,12	1,15±0,09	0,112	-
ВСА O <sub>2</sub> лів., ум. од.	0,81±0,12	0,77±0,14	0,296	-
ВСА CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	1,08±0,19	1,16±0,12	0,170	-
ВСА O <sub>2</sub> прав., ум. од.	0,78±0,18	0,81±0,13	0,599	-
СМА V max лів., м/с	63,85±13,36	71,10±10,16	0,043	-10,2
СМА V max прав., м/с	64,41±14,55	70,35±11,12	0,127	-



Продовж. табл. 3.7

1	2	3	4	5
СМА V сер. лів., м/с	45,14±11,84	51,56±9,29	0,044	-12,5
СМА V сер. прав., м/с	45,04±12,47	49,78±11,41	0,165	-
СМА RI лів., ум. од.	1,29±6,96	0,47±0,09	0,639	-
СМА RI прав., ум. од.	1,01±4,34	0,50±0,07	0,638	-
СМА S/D лів., ум. од.	3,20±6,76	1,95±0,32	0,462	-
СМА S/D прав., ум. од.	2,72±5,40	2,01±0,29	0,600	-
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум.од.	51,65±12,80	60,49±7,57	0,015	-14,6
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	52,24±13,26	59,41±10,36	0,062	-
СМА Vсер. O <sub>2</sub> лів., ум. од.	37,40±8,33	40,03±7,11	0,276	-
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	38,49±8,69	41,10±7,20	0,299	-
ХА-V3 V max лів., м/с	40,91±9,10	47,52±12,53	0,015	-13,9
ХА-V3 V max прав., м/с	40,31±9,64	47,14±10,93	0,013	-14,5
ХА-V3 V сер. лів., м/с	26,66±7,53	32,38±10,01	0,011	-17,7
ХА-V3 V сер. прав., м/с	26,22±8,30	35,33±19,32	0,003	-25,8
ХА-V3 RI лів., ум. од.	0,59±0,09	0,59±0,08	0,933	-
ХА-V3 RI прав., ум. од.	0,61±0,07	0,61±0,06	0,934	-
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,51±0,57	2,44±0,50	0,683	-
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,60±0,53	2,41±0,44	0,185	-
ОА V max, м/с	46,20±13,28	53,36±15,92	0,061	-
ОА V сер., м/с	31,32±9,83	37,74±10,74	0,021	-17,3
ОА RI, ум. од.	0,64±0,69	0,56±0,07	0,662	-
ОА S/D, ум. од.	2,35±0,46	2,26±0,38	0,484	-
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	34,75±11,83	45,21±13,71	0,002	-23,1
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	27,80±8,30	31,96±7,74	0,069	-
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,26±1,03	1,22±0,19	0,871	-
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,93±0,21	0,87±0,16	0,300	-

на 0,32 м/с або 12,6 % ( $p=0,046$ ) загальних сонних артеріях, середньої лінійної швидкості кровотоку в лівій загальній сонній артерії на 0,21 м/с або 16,8 % ( $p=0,001$ ) та в правій загальній сонній артерії на 0,17 м/с або 4,4 % ( $p=0,009$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальною МТ. Індекси судинного опору та систоло-діастолічні індекси в загальних сонних артеріях з обох боків у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не мали вірогідної різниці. У хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось зниження у правій внутрішній сонній артерії максимальної на 0,57 м/с або 19,1 %, ( $p=0,002$ ) та середньої на 0,39 м/с або 21,9 % ( $p=0,002$ ) лінійної швидкості кровотоку у порівнянні з цими показниками у хворих на ГХ з нормальною МТ.

За показниками лінійної максимальної та середньої швидкості кровотоку в лівій ВСА, індексів опору та систоло-діастолічних індексів у внутрішніх сонних артеріях з обох боків групи хворих були зіставні і не розрізнялись за показниками реактивності внутрішніх сонних артерій.

Показники максимальної та середньої лінійної швидкості кровотоку у лівій середній мозковій артерії у хворих на ГХ з ожирінням були нижче на 7,25 м/с або 10,2 % ( $p=0,043$ ) та на 6,42 м/с або 12,5 % ( $p=0,044$ ) за аналогічні у хворих на ГХ з нормальною МТ, відповідно. У правій середній мозковій артерії показники максимальної та середньої швидкості кровотоку не мали вірогідної різниці в досліджуваних групах. За індексами судинного опору та систоло-діастолічними індексами у середніх мозкових артеріях з обох боків групи хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не розрізнялись. У хворих на ГХ з ожирінням індекс судинної реактивності чутливий до гіперкапнії в лівій середній мозковій артерії виявився нижчим на 8,84 ум. од. або 14,6 % ( $p=0,015$ ) за аналогічний показник у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Кровоток у хребетних артеріях також виявився нижчим у хворих на ГХ з ожирінням. Так, в лівій хребетній артерії максимальна лінійна швидкість кровотоку була менше на 6,61 м/с або 13,9 % ( $p=0,015$ ), середня лінійна швидкість кровотоку на 5,72 м/с або 17,7 % ( $p=0,011$ ), у правій хребетній артерії максимальна лінійна швидкість кровотоку була нижча на 6,83 м/с або 14,5 %

( $p=0,013$ ), середня лінійна швидкість кровотоку на 9,11 м/с або 25,8 % ( $p=0,003$ ), за аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ. За індексами судинного опору та систоло-діастолічними індексами в обох хребетних артеріях групи хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ статистично не розрізнялись.

У хворих на ГХ з ожирінням в основній артерії виявлено зниження середньої лінійної швидкості кровотоку на 6,42 м/с або 17,3 % ( $p=0,021$ ) та індексу реактивності чутливого до гіперкапнії на 10,46 ум. од. або 23,1 % ( $p=0,002$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальною МТ. Максимальна лінійна швидкість кровотоку, індекс судинного опору, систоло-діастолічний індекс, індекс судинної реактивності чутливий до гіпоксії в основній артерії статистично не розрізнялись в досліджуваних групах.

Отже, у хворих на ГХ з ожирінням спостерігається зниження кровотоку в загальних сонних, правих внутрішніх сонних, лівих середніх мозкових, обох хребетних та основній артерії, про що свідчить зниження максимальних та середніх лінійних швидкостей кровотоку в цих судинних басейнах. Зниження індексу судинної реактивності чутливого до гіперкапнії в лівій середній мозковій та основній артерії характерне для хворих на ГХ з ожирінням.

Аналіз вегетативного балансу у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ представлено в таблиці 3.8. Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не розрізнялись за часовими та спектральними показниками ВСР. Оскільки показник LF/HF в обох групах перевищував 2 ум.од., то можна стверджувати, що у хворих на ГХ, незалежно від маси тіла, переважає симпатична ланка ВНС.

Таким чином, наявність ожиріння у хворих на ГХ супроводжується достовірно більшими показниками сер. САТ та ДАТ, індексу часу гіпертензії за добу за даними ДМАТ, вірогідним збільшенням в діастолу РЛП, кінцевого діастолічного розміру та об'єму лівого шлуночка, ТМШП, ІММЛШ та зменшенням індексу об'єм-маса лівого шлуночка, зниженням кровотоку в ЗСА, правих ВСА, лівих СМА, обох ХА та ОА, індексу судинної реактивності чутливого до гіперкапнії в лівій СМА та ОА. У хворих на ГХ, незалежно від маси тіла, переважає симпатична активація ВНС.

Таблиця 3.8 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною масою тіла (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з нормальною масою тіла (n=19)	Вірогідність, p
ЧСС, уд/хв.	69,94±10,23	69,71±13,37	0,935
pNN50, %	8,25±14,13	10,82±12,88	0,490
RMSSD, мс	33,04±34,43	34,49±25,11	0,870
TP, мс <sup>2</sup>	1956±3530	2119±2237	0,855
VLF, мс <sup>2</sup>	816±1303	974±1177	0,647
LF, мс <sup>2</sup>	486±686	582±668	0,600
LF norm, н. од.	58,84±19,67	55,88±25,02	0,591
HF, мс <sup>2</sup>	536±1362	499±611	0,913
HF norm, н. од.	37,33±15,68	39,71±20,25	0,589
LF/HF, ум. од.	2,19±1,73	3,33±5,00	0,098

У хворих на ГХ у поєднанні з ожирінням при проведенні кореляційного аналізу між індексом маси тіла та структурно-геометричними, функціональними показниками серця, мозкової гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму були встановлені наступні взаємозв'язки. У хворих на ГХ на тлі ожиріння виявлено негативний кореляційний зв'язок індексу маси тіла з лінійною ( $r=-0,23$ ;  $p=0,040$ ) та інтегральною ( $r=-0,26$ ;  $p=0,017$ ) швидкістю раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка та позитивний – із часом ізвольомічного розслаблення лівого шлуночка ( $r=0,23$ ;  $p=0,042$ ), що свідчить про негативний вплив ожиріння на діастолічну функцію лівого шлуночка.

Парний кореляційний аналіз довів існування негативного зв'язку між індексом маси тіла хворих на ГХ з ожирінням та лінійними максимальними (справа  $r=-0,35$ ;  $p=0,004$ , зліва  $r=-0,36$ ;  $p=0,005$ ) та середніми (справа  $r=-0,27$ ;  $p=0,032$ ), зліва  $r=-0,40$ ;  $p=0,001$ ) швидкостями кровотоку в загальних сонних

артеріях. Отримані дані свідчать про негативний вплив ожиріння на кровоток у каротидному басейні.

У хворих на ГХ на фоні ожиріння доведено існування позитивного кореляційного зв'язку між середнім добовим САТ, середнім добовим ДАТ, індексом часу гіпертензії та систолічною, діастолічною, відносною товщинами стінок, масою міокарда, ВМН ЛШ. У хворих на ГХ з ожирінням виявлено негативний кореляційний зв'язок середнього добового САТ і лінійної середньої швидкості кровотоку у лівій хребетній артерії ( $r=-0,29$ ;  $p=0,044$ ) і в основній артерії ( $r=-0,31$ ;  $p=0,028$ ) та позитивний – з індексом резистивності в лівій хребетній артерії ( $r=0,33$ ;  $p=0,022$ ), що свідчить про негативний вплив підвищеного САТ на тлі ожиріння на кровоток у вертебро-базиллярному басейні: зі збільшенням САТ знижується швидкість кровотоку, підвищується судинний опір в хребетних та основній артеріях.

Аналогічний зв'язок встановлено і між індексом часу гіпертензії та лінійною середньою швидкістю кровотоку в лівій хребетній артерії ( $r=-0,31$ ;  $p=0,029$ ), а також в основній артерії ( $r=-0,29$ ;  $p=0,048$ ). Середній добовий ДАТ мав негативний зв'язок із середньою швидкістю кровотоку в основній артерії ( $r=-0,30$ ;  $p=0,041$ ) та з індексами реактивності чутливими до гіперкапнії ( $r=-0,30$ ;  $p=0,037$ ) і до гіпоксії ( $r=-0,34$ ;  $p=0,017$ ) в середній мозковій артерії зліва, тобто збільшення сер. ДАТ асоціюється з погіршенням кровотоку у вертебро-базиллярному басейні та зниженням судинної реактивності, чутливої до гіпоксії та гіперкапнії.

3.3. Особливості добового профілю артеріального тиску, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу з наявністю гіперхолестеринемії

Хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину не розрізнялись між собою за всіма показниками «офісного» артеріального тиску (табл. 3.9): САТ ( $172,53 \pm 19,27$  мм рт. ст. проти  $174,46 \pm 18,14$  мм рт. ст.,  $p=0,677$ ), ДАТ ( $101,83 \pm 9,49$  мм рт. ст. проти

100,62±8,30 мм рт.ст.,  $p=0,537$ ), ПАТ (70,84±13,54 мм рт. ст. проти 73,59±13,08 мм рт. ст.,  $p=0,337$ ), середнього АТ (125,44±11,97 мм рт.ст. проти 125,15±10,84 мм рт. ст.,  $p=0,907$ ), ЧСС (73,45±9,70 уд. хв. проти 74,19±11,88 уд. хв.,  $p=0,742$ ); та добового моніторування АТ: середнім САТ за добу (141,82±18,19 мм рт. ст. проти 138,46±20,35 мм рт. ст.,  $p=0,495$ ), середнім ДАТ за добу (86,71±13,32 мм рт. ст. проти 81,84±13,92 мм рт. ст.,  $p=0,169$ ), добовим індексом (11,31±8,38 ум. од. проти 12,35±7,07 ум. од.,  $p=0,619$ ), індексом часу (52,83±29,97 % проти 47,49±35,60 %,  $p=0,518$ ).

Таблиця 3.9 – Показники офісного вимірювання АТ і ДМАТ у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією (n=71)	Хворі на ГХ з нормальним загальним холестерином (n=29)	Вірогідність, p
САТ, мм рт. ст.	172,53±19,27	174,46±18,14	0,677
ДАТ, мм рт. ст.	101,83±9,49	100,62±8,30	0,537
ПАТ, мм рт. ст.	70,84±13,54	73,59±13,08	0,337
Сер.АТ, мм рт. ст.	125,44±11,97	125,15±10,84	0,907
ЧСС, уд. хв.	73,45±9,70	74,19±11,88	0,742
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	141,82±18,19	138,46±20,35	0,495
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	86,71±13,32	81,84±13,92	0,169
ДІ, ум. од.	11,31±8,38	12,35±7,07	0,619
ІЦ, %	52,83±29,97	47,49±35,60	0,518

Аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ з ГХЕ продемонстрував переважання розмірів лівого передсердя в систолу на 0,26 см або 10,8 % ( $p=0,039$ ) та діастолу на 0,29 см або 6,9 % ( $p=0,034$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією (n=71)	Хворі на ГХ з нормальним загальним холестерином (n=29)	Вірогідність, p	Δ, %
Ао, см	3,37±0,38	3,23±0,46	0,112	–
РЛПд, см	4,00±0,58	3,74±0,51	0,034	+6,9
РЛПс, см	2,97±0,64	2,68±0,59	0,039	+10,8
ФСЛП, %	26,32±8,50	28,71±8,97	0,200	–
КДР, см	4,70±0,62	4,51±0,67	0,161	–
КСР, см	2,86±0,57	2,88±0,54	0,876	–
КДО, мл	105,02±34,01	95,72±33,24	0,204	–
КСО, мл	33,25±16,22	33,55±16,22	0,930	–
ФВ, %	69,17±8,93	65,90±7,63	0,079	–
ТЗСЛШд, см	1,22±0,22	1,18±0,25	0,392	–
ТЗСЛШс, см	1,69±0,26	1,61±0,24	0,136	–
ТМШПд, см	1,18±0,27	1,13±0,27	0,393	–
ТМШПс, см	1,70±0,27	1,50±0,27	0,001	+13,3
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	174,55±40,59	160,30±52,82	0,142	–
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	353,07±91,33	323,17±103,77	0,147	–
ІОМ, мл/г	0,62±0,20	0,62±0,24	0,925	–
2HD, ум. од.	0,52±0,13	0,52±0,14	0,913	–
IVRT, с	0,11±0,04	0,08±0,02	0,251	–
DT, с	0,16±0,04	0,16±0,04	0,972	–
VE, м/с	0,55±0,13	0,57±0,11	0,339	–
VA, м/с	0,53±0,14	0,53±0,13	0,894	–
VE/VA, ум. од.	1,07±0,37	1,15±0,38	0,287	–
IE, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,08±0,02	0,159	–
IA, м <sup>2</sup>	0,04±0,02	0,04±0,02	0,612	–
IE/IA, ум. од.	1,82±0,99	2,06±0,97	0,265	–
ЧПЛА, с	0,14±0,03	0,15±0,03	0,140	–
ЧВЛА, с	0,34±0,04	0,35±0,04	0,224	–
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	19,15±9,38	17,24±10,84	0,371	–

Збільшення розмірів лівого передсердя у хворих на ГХ з ГХЕ вірогідно не позначилось на його фракції спорожнення ( $26,32 \pm 8,50$  % проти  $28,71 \pm 8,97$  %,  $p=0,200$ ).

Хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись за систолічними та діастолічними розмірами й об'ємами лівого шлуночка та мали збіставні величини фракції викиду лівого шлуночка ( $69,17 \pm 8,93$  % проти  $65,90 \pm 7,63$  %,  $p=0,079$ ).

У хворих на ГХ з та без ГХЕ була відсутня статистична різниця між показниками діастолічної товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $1,22 \pm 0,22$  см проти  $1,18 \pm 0,25$  см,  $p=0,392$ ) та систолічної товщини задньої стінки лівого шлуночка ( $1,69 \pm 0,26$  см проти  $1,61 \pm 0,24$  см,  $p=0,136$ ). Проте товщина міжшлуночкової перетинки в систолу у хворих на ГХ з ГХЕ була вірогідно більша на  $0,2$  см або  $13,33$  % ( $p=0,001$ ) у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. Діастолічна товщина міжшлуночкової перетинки у хворих на ГХ обох груп статистично не розрізнялась ( $p=0,393$ ). Різниця показників відносної товщини стінки лівого шлуночка в досліджуваних групах була відсутня. Оскільки не було отримано відмінності між об'ємними показниками та відотною товщиною стінки лівого шлуночка, хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись і за показниками індексу маси міокарда лівого шлуночка ( $174,55 \pm 40,59$  г/м<sup>2</sup> проти  $160,30 \pm 52,82$  г/м<sup>2</sup>,  $p=0,142$ ) та індексу об'єм-маса лівого шлуночка ( $0,621 \pm 0,199$  ум. од. проти  $0,624 \pm 0,239$  ум. од.,  $p=0,925$ ).

Не мали статистично вірогідної різниці в групах і показники діастолічної функції лівого шлуночка: час ізвольомічного розслаблення ( $0,109 \pm 0,041$  с проти  $0,080 \pm 0,019$  с,  $p=0,251$ ), час уповільнення ( $0,161 \pm 0,035$  с проти  $0,161 \pm 0,041$  с,  $p=0,972$ ) лівого шлуночка, лінійна ( $0,546 \pm 0,133$  м/с проти  $0,569 \pm 0,113$  м/с,  $p=0,339$ ) та інтегральна ( $0,071 \pm 0,018$  м<sup>2</sup> проти  $0,077 \pm 0,021$  м<sup>2</sup>,  $p=0,159$ ) швидкості раннього наповнення ЛШ, лінійна ( $0,529 \pm 0,135$  м/с проти  $0,526 \pm 0,130$  м/с,  $p=0,894$ ) та інтегральна ( $0,044 \pm 0,015$  м<sup>2</sup> проти  $0,042 \pm 0,016$  м<sup>2</sup>,  $p=0,612$ ) швидкість передсердного наповнення ЛШ, відношення лінійних ( $1,07 \pm 0,37$  ум. од. проти



1,15±0,38 ум. од.,  $p=0,287$ ) та інтегральних (1,82±0,99 ум. од. проти 2,06±0,97 ум. од.,  $p=0,265$ ) швидкостей раннього та передсердного наповнення лівого шлуночка.

Хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ статистично не розрізнялись за показниками кровотоку в легеневій артерії: часом прискорення (0,141±0,031 с проти 0,150 ± 0,027 с,  $p=0,140$ ), часом вигнання (0,337±0,037 с проти 0,347±0,040 с,  $p=0,224$ ), середнім тиском в легеневій артерії (19,15±9,38 мм рт. ст. проти 17,24±10,84 мм рт. ст.,  $p=0,371$ ).

Отже, хворі на ГХ з гіперхолестеринемією, на відміну від хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину, мали вірогідно більші розміри лівого передсердя в систолу на 10,8 % ( $p=0,039$ ) та діастолу на 6,9 % ( $p=0,034$ ) і товщину міжшлуночкової перетинки в систолу на 13,33 % ( $p=0,001$ ). За показниками систолічної, діастолічної функції лівого шлуночка, тиском в легеневій артерії хворі не мали статистичних відмінностей.

Оцінку мозкового кровотоку у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину проведено за показниками доплерографії судин шиї та голови (табл. 3.11).

Тільки за двома показниками кровотоку в загальних сонних артеріях групи хворих на ГХ з ГХЕ та нормальним рівнем ЗХ мали статистичні відмінності. У хворих на ГХ з ГХЕ спостерігалось зниження максимальної на 0,28 м/с або 11 % ( $p=0,022$ ) та середньої на 0,13 м/с або 11% ( $p=0,017$ ) лінійних швидкостей кровотоку у лівій загальній сонній артерії.

Однак зниження лінійних швидкостей кровотоку в загальних сонних артеріях не позначилось на погіршенні кровотоку у внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях у хворих на ГХ з ГХЕ, про що свідчить відсутність статистично вірогідної різниці між показниками лінійних максимальних та середніх швидкостей кровотоку; індексів судинного опору, систоло-діастолічних індексів, індексів судинної реактивності чутливої до гіперкапнії та гіпоксемії в обох внутрішніх сонних та середніх мозкових артеріях у хворих на ГХ з ГХЕ та з нормальним рівнем ЗХ.

Таблиця 3.11 – Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією (n=71)	Хворі на ГХ з нормальним загальним холестерином (n=29)	Вірогідність, р	Δ, %
1	2	3	4	5
ЗСА V max лів., м/с	2,22±0,53	2,50±0,54	0,022	-11
ЗСА V max прав., м/с	2,21±0,55	2,44±0,61	0,091	-
ЗСА V сер. лів., м/с	1,04±0,22	1,17±0,21	0,017	-11
ЗСА V сер. прав., м/с	1,02±0,23	1,09±0,23	0,177	-
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,06	0,74±0,06	0,900	-
ЗСА RI прав., ум. од.	0,74±0,05	0,75±0,05	0,352	-
ЗСА S/D лів., ум. од.	3,94±0,93	3,98±1,04	0,840	-
ЗСА S/D прав., ум. од.	3,90±0,80	4,13±0,96	0,232	-
ВСА V max лів., м/с	2,42±0,57	2,65±0,69	0,104	-
ВСА V max прав., м/с	2,44±0,68	2,67±0,69	0,157	-
ВСА V сер. лів., м/с	1,43±0,39	1,58±0,42	0,119	-
ВСА V сер. прав., м/с	1,42±0,45	1,57±0,48	0,134	-
ВСА RI лів., ум. од.	0,65±0,27	0,62±0,06	0,556	-
ВСА RI прав., ум. од.	0,62±0,08	0,60±0,08	0,256	-
ВСА S/D лів., ум. од.	2,70±0,55	2,71±0,42	0,953	-
ВСА S/D прав., ум. од.	2,76±0,53	2,70±0,59	0,663	-
ВСА CO <sub>2</sub> , лів., ум. од.	1,12±0,12	1,09±0,11	0,279	-
ВСА O <sub>2</sub> , лів., ум. од.	0,80±0,12	0,81±0,12	0,775	-
ВСА CO <sub>2</sub> , прав., ум. од.	1,10±0,11	1,09±0,28	0,771	-
ВСА O <sub>2</sub> , прав., ум. од.	0,79±0,15	0,77±0,21	0,639	-
СМА V max лів., м/с	64,75±14,03	65,99±10,57	0,685	-
СМА V max прав. м/с	65,10±14,99	65,34±11,76	0,711	-

Продовж. табл. 3.11

1	2	3	4	5
СМА V сер. лів., м/с	45,64±12,30	47,79±9,84	0,427	-
СМА V сер. прав., м/с	45,50±12,70	46,84±11,60	0,645	-
СМА RI лів., ум. од.	0,50±0,10	2,82±11,99	0,115	-
СМА RI прав., ум. од.	0,51±0,09	2,03±7,56	0,100	-
СМА S/D лів., ум. од.	2,66±4,31	3,84±9,48	0,408	-
СМА S/D прав., ум. од.	2,82±5,75	2,00±0,51	0,480	-
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум.од.	54,32±11,29	50,52±14,88	0,220	-
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	54,60±10,69	50,77±16,57	0,245	-
СМА Vсер. O <sub>2</sub> лів., ум. од.	38,23±7,06	36,97±10,46	0,533	-
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	39,51±7,28	37,55±10,98	0,361	-
ХА-V3 V max лів., м/с	39,90±8,78	47,57±11,03	0,001	-16,1
ХА-V3 V max прав., м/с	38,99±8,65	47,90±11,05	0,001	-15,9
ХА-V3 Vсер. лів., м/с	26,42±6,82	31,80±8,79	0,002	-16,9
ХА-V3 V сер. прав., м/с	25,91±6,62	33,53±17,13	0,002	-16,9
ХА-V3 RI лів., ум. од.	0,59±0,08	0,58±0,08	0,527	-
ХА-V3 RI прав., ум. од.	0,61±0,07	0,58±0,07	0,144	-
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,51±0,54	2,44±0,59	0,588	-
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,61±0,51	2,47±0,53	0,247	-
ОА V max, м/с	45,55±13,43	52,28±14,30	0,036	-12,9
ОА V сер., м/с	30,94±9,59	36,25±11,01	0,023	-14,6
ОА RI, ум. од.	0,65±0,74	0,56±0,08	0,519	-
ОА S/D, ум. од.	2,36±0,48	2,27±0,34	0,359	-
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	34,82±11,92	41,01±13,88	0,035	-15,1
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	27,59±8,41	30,90±7,69	0,084	-
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,29±1,09	1,16±0,23	0,559	-
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,93±0,21	0,88±0,15	0,347	-

У хворих на ГХ з ГХЕ спостерігалось вірогідне зниження максимальних лінійних швидкостей кровотоку в лівій на 7,67 м/с або 6,1 % ( $p=0,001$ ) та правій на 8,91 м/с або 15,9 % ( $p=0,001$ ); середніх лінійних швидкостей кровотоку в лівій на 5,38 м/с або 16,9 % ( $p=0,002$ ) та правій на 7,62 м/с або 6,9 % ( $p=0,002$ ) хребетних артеріях, у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. У хворих на ГХ з ГХЕ виявлено достовірне зниження лінійних швидкостей кровотоку в основній артерії: максимальної на 6,73 м/с або 12,9 % ( $p=0,036$ ) та середньої на 5,31 м/с або 14,6 % ( $p=0,023$ ). Індекс судинної реактивності чутливий до гіперкапнії в основній артерії був на 6,19 ум. од. або 15,1 % ( $p=0,035$ ) нижчим у хворих на ГХ з ГХЕ.

Отже, у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією має місце достовірне зниження максимальної та середньої лінійних швидкостей кровотоку в лівій загальній сонній артерії, в обох хребетних артеріях на 16 % ( $p=0,001$ ), в основній артерії – на 12,9 % ( $p=0,039$ ), а також вірогідне зниження індексу судинної реактивності чутливого до гіперкапнії в основній артерії на 15,1 % ( $p=0,035$ ), у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину. Вищезазначені зміни свідчать про погіршення кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах у хворих на ГХ з ГХЕ.

Аналіз вегетативного балансу у хворих на ГХ з ГХЕ та у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ представлено в таблиці 3.12.

Хворі на ГХ з ГХЕ та з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись за всіма часовими та спектральними показниками ВСР. Оскільки показник LF/HF в групі хворих на ГХ з гіперхолестеринемією перевищує позначку в 2 ум. од., це свідчить про наявність підвищеної активності симпатичної ланки ВНС, в той час, коли у хворих на ГХ без гіперхолестеринемії стан вегетативної нервової системи збалансований.

Таким чином, наявність ГХЕ у хворих на ГХ суттєво не впливає на показники як офісного АТ, так і ДМАТ, проте позначається на параметрах кардіального ремоделювання: розмірах ЛП в систолу і діастолу та ТМШП в систолу, а також має негативний вплив на показники мозкового кровотоку: максимальну та середню

Таблиця 3.12 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією та хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією (n=71)	Хворі на ГХ з нормальним загальним холестерином (n=29)	Вірогідність, p
ЧСС, уд/хв.	69,81±10,57	70,09±11,31	0,904
pNN50, %	9,04±15,09	7,90±10,95	0,706
RMSSD, мс	34,93±37,78	29,63±17,99	0,460
TP, мс <sup>2</sup>	2128,81±3850,99	1660,81±1724,02	0,519
VLf, мс <sup>2</sup>	849,22±1410,05	829,61±939,04	0,944
LF, мс <sup>2</sup>	527,39±760,98	447,87±460,98	0,592
LF norm, н. од.	59,42±21,95	55,94±17,16	0,436
HF, мс <sup>2</sup>	610,52±1488,92	351,26±441,67	0,345
HF norm, н. од.	36,88±17,29	39,61±14,53	0,446
LF/HF, ум. од.	2,65±2,98	1,78±1,16	0,122

лінійні швидкості кровотоку в лівій ЗСА, обох ХА та ОА; індекс судинної реактивності чутливого до гіперкапнії в ОА на тлі переважання симпатичного відділу ВНС.

У хворих на ГХ з ГХЕ при проведенні кореляційного аналізу між рівнем загального холестерину та структурно-геометричними, функціональними показниками серця, мозкової гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму були встановлені нижченаведенні взаємозв'язки.

Рівень загального холестерину позитивно корелював з діастолічною товщиною міжшлуночкової перетинки ( $r=0,24$ ;  $p=0,048$ ), відносною товщиною міокарда лівого шлуночка ( $r=0,30$ ;  $p=0,011$ ) та мав негативний кореляційний зв'язок з індексом об'єм-маса лівого шлуночка ( $r=-0,24$ ;  $p=0,043$ ). Тобто, збільшення рівня загального холестерину понад 5 ммоль/л у хворих на

гіпертонічну хворобу асоціюється із збільшенням гіпертрофії міжшлуночкової перетинки, відносної товщини міокарда лівого шлуночка та зменшенням індексу об'єм-маса лівого шлуночка за рахунок зростання маси міокарда останнього.

Такі показники добового моніторування артеріального тиску, як середньодобові САТ та ДАТ, індекс часу гіпертензії позитивно вірогідно корелювали із систолічною та діастолічною товщиною задньої стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перетинки та відотною товщиною міокарда лівого шлуночка. Середні добові показники САТ та ДАТ також позитивно корелювали з масою міокарда та величиною ВМН ЛШ. Негативний кореляційний зв'язок встановлено між добовим індексом та часом уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка ( $r=-0,27$ ;  $p=0,049$ ), а також між індексом об'єм-маса лівого шлуночка та середнім добовим САТ ( $r=-0,30$ ;  $p=0,011$ ), середнім добовим ДАТ ( $r=-0,31$ ;  $p=0,022$ ) та індексом часу гіпертензії ( $r=0,23$ ;  $p=0,019$ ). Отримані дані переконливо доводять наявність прямої залежності між величинами середньодобових САТ, ДАТ, індексом часу навантаження гіпертензією та ступенем гіпертрофії і міокардіального напруження лівого шлуночка у хворих на ГХ на тлі ГХЕ.

У хворих на ГХ із ГХЕ між середнім добовим САТ та судинним опором в лівій загальній сонній артерії виявлено позитивний кореляційний зв'язок ( $r=0,36$ ;  $p=0,018$ ), що свідчить про зростання судинного опору в сонних артеріях зі збільшенням навантаження систолічним АТ.

Продемонстровано наявність позитивного кореляційного зв'язку у хворих на ГХ із ГХЕ між потужністю спектру в діапазоні дуже низьких частот та середнім добовим ДАТ ( $r=0,27$ ;  $p=0,045$ ), індексом часу гіпертензії ( $r=0,28$ ;  $p=0,045$ ) та зворотного - з ЧСС ( $r=-0,31$ ;  $p=0,021$ ).

3.4 Порівняльна характеристика внеску окремих факторів ризику та їх поєднання у структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, мозкову гемодинаміку і вегетативний баланс у хворих на гіпертонічну хворобу

Хворі на ГХ з будь-яким одним фактором ризику не відрізнялись від хворих на ГХ без факторів ризику та між собою за показниками (табл. 3.13) офісного

артеріального тиску (САТ, ДАТ, ПАТ, Сер.АТ) та ЧСС, а також за показниками ДМАТ (середнім добовим САТ, добовим індексом).

Таблиця 3.13 – Показники офісного вимірювання АТ та ДМАТ у хворих на ГХ з та без факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ без ФР (n=10)	p для тренду
САТ, мм рт. ст.	179,35±22,13	174,23±19,81	172,53±19,27	165,50±14,23	0,221
ДАТ, мм рт. ст.	104,19±8,48	102,08±9,58	101,83±9,49	96,00±5,16	0,094
ПАТ, мм рт. ст.	75,16±16,46	72,14±13,72	70,84±13,54	70,50±13,01	0,383
Сер.АТ, мм рт. ст.	129,25±12,28	126,13±12,25	125,44±11,97	119,50±7,37	0,157
ЧСС, уд. хв.	75,50±11,82	73,95±9,30	73,45±9,70	75,40±17,41	0,857
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	146,83±14,84	142,88±18,45	141,82±18,19	124,87±16,41	0,059
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	89,77±12,21	86,91±13,21	86,71±13,32	71,33±7,62	0,026
ДІ, ум. од.	10,54±8,52	11,66±8,05	11,31±8,38	9,95±8,10	0,900
ІЧ, %	60,18±26,76	54,65±31,22	52,83±29,97	20,81±22,51	0,040

В той же час середній ДАТ за добу та індекс часу були вірогідно більшими у хворих на ГХ з будь-яким фактором ризику у порівнянні з хворими на ГХ без факторів ризику і не мали достовірних розбіжностей цих показників між собою (рис. 3.1; рис. 3.2).

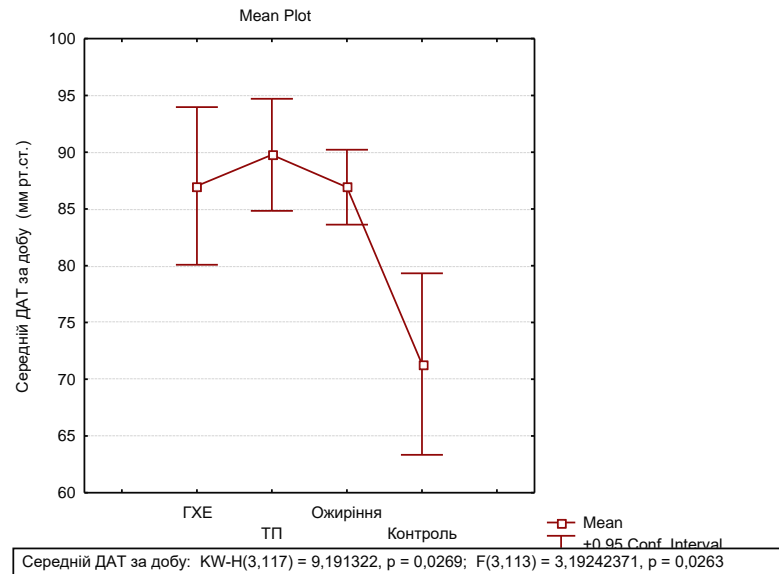


Рисунок 3.1 – Середній діастолічний артеріальний тиск за добу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

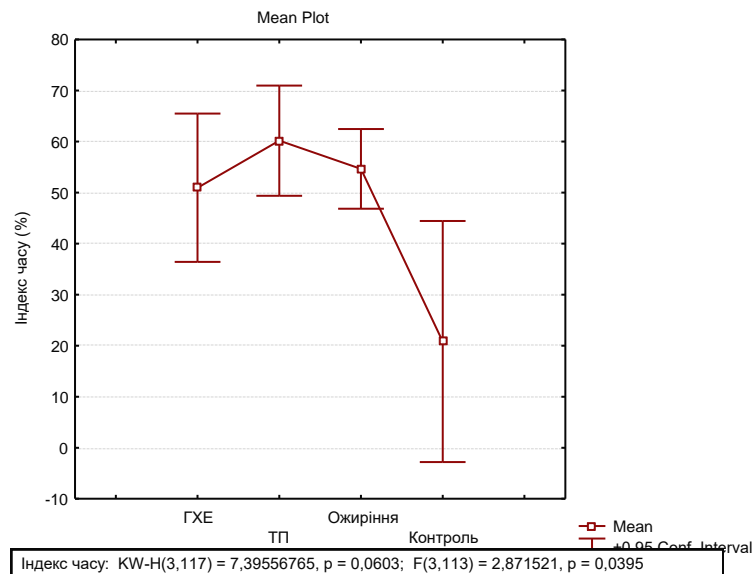


Рисунок 3.2 – Індекс часу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

Аналіз впливу окремих факторів ризику на структурно-геометричні та функціональні показники серця наведено в таблиці 3.14. Табличні дані свідчать про наявність певної закономірності у змінах структури та функції серця у хворих на ГХ за умов наявності будь-якого одного фактора ризику.



Таблиця 3.14 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ з та без факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ без ФР (n=10)	p для тренду
1	2	3	4	5	6
Ао, см	3,40±0,41	3,33±0,42	3,37±0,38	3,24±0,35	0,696
РЛПд, см	4,14±0,54	4,00±0,54	4,00±0,58	3,43±0,66	0,001
РЛПс, см	3,09±0,58	2,94±0,62	2,97±0,64	2,40±0,66	0,012
ФСЛП, %	25,45±7,83	26,77±8,81	26,32±8,50	30,41±8,55	0,463
КДР, см	4,76±0,73	4,86±0,55	4,70±0,62	4,68±0,94	0,664
КСР, см	2,94±0,70	4,86±0,55	2,86±0,57	2,72±0,56	0,682
КДО, мл	108,89±37,60	112,92±29,23	105,02±34,01	106,85±55,79	0,541
КСО, мл	36,28±20,06	33,48±15,55	33,25±16,22	29,34±17,06	0,605
ФВ, %	68,55±9,75	67,54±8,69	69,17±8,93	72,20±7,32	0,445
ТЗСЛШд, см	1,27±0,21	1,23±0,22	1,22±0,22	1,08±0,34	0,147
ТЗСЛШс, см	1,74±0,25	1,68±0,25	1,69±0,26	1,60±0,34	0,438
ТМШПд, см	1,25±0,35	1,20±0,28	1,18±0,27	0,93±0,12	0,019
ТМШПс, см	1,76±0,30	1,68±0,28	1,70±0,27	1,43±0,23	0,007
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	184,37±39,98	174,91±43,93	174,55±40,59	140,28±51,26	0,038
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	375,96±82,73	350,29±92,72	353,07±91,33	293,43±123,26	0,096
ІОМ, мл/г	0,60±0,22	0,60±0,18	0,62±0,20	0,77±0,35	0,070
2HD, ум. од.	0,55±0,17	0,54±0,13	0,52±0,13	0,45±0,14	0,166
IVRT, с	0,12±0,15	0,11±0,13	0,11±0,04	0,08±0,01	0,717
DT, с	0,16±0,03	0,16±0,03	0,16±0,04	0,19±0,06	0,124
VE, м/с	0,57±0,12	0,55±0,13	0,55±0,13	0,55±0,14	0,935
VA, м/с	0,53±0,13	0,54±0,13	0,53±0,14	0,50±0,13	0,741
VE/VA, ум. од.	1,15±0,40	1,08±0,37	1,07±0,37	1,16±0,32	0,684
IE, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,07±0,02	0,07±0,02	0,08±0,02	0,892

1	2	3	4	5	6
ІА, м <sup>2</sup>	0,04±0,01	0,05±0,02	0,04±0,02	0,04±0,02	0,482
ІЕ/ІА, ум. од.	1,96±0,97	1,78±0,76	1,82±0,99	2,53±1,87	0,043
ЧПЛА, с	0,15±0,03	0,14±0,03	0,14±0,03	0,14±0,03	0,884
ЧВЛА, с	0,33±0,05	0,34±0,04	0,34±0,04	0,34±0,03	0,665
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	16,06±8,21	19,02±9,41	19,15±9,38	18,98±13,75	0,503

Кожен з досліджуваних факторів ризику сприяє у хворих на ГХ вірогідному збільшенню діастолічного (рис. 3.3) та систолічного (рис. 3.4) розмірів лівого передсердя, діастолічної (рис. 3.5) та систолічної (рис. 3.6) товщини міжшлуночкової перетинки, індексу маси міокарда лівого шлуночка (рис. 3.7), зменшенню відношення інтегральних швидкостей раннього та передсердного наповнення лівого шлуночка (рис. 3.8) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ без факторів ризику.

Проте вірогідних відмінностей між названими показниками у хворих на ГХ з гіперхолестеринемією або надмірною вагою тіла, або палінням не виявлено.

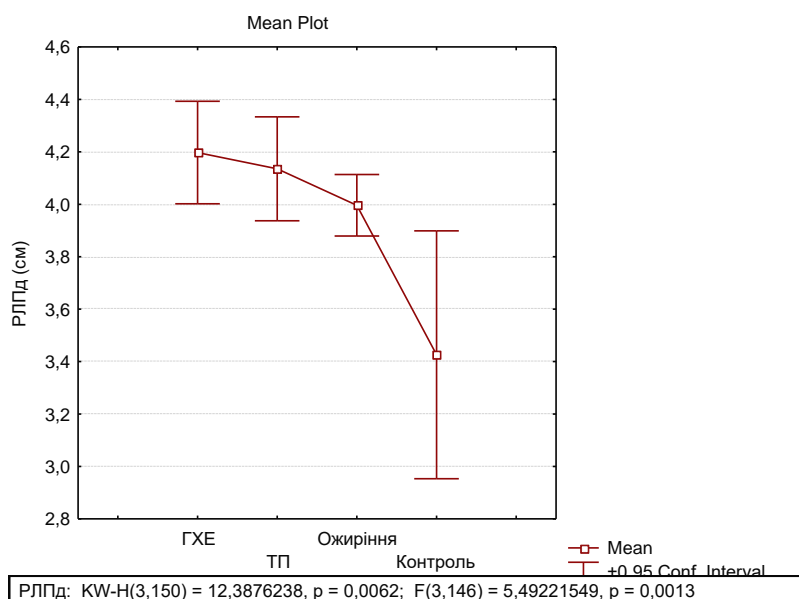


Рисунок 3.3 – Розмір лівого передсердя в діастолу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

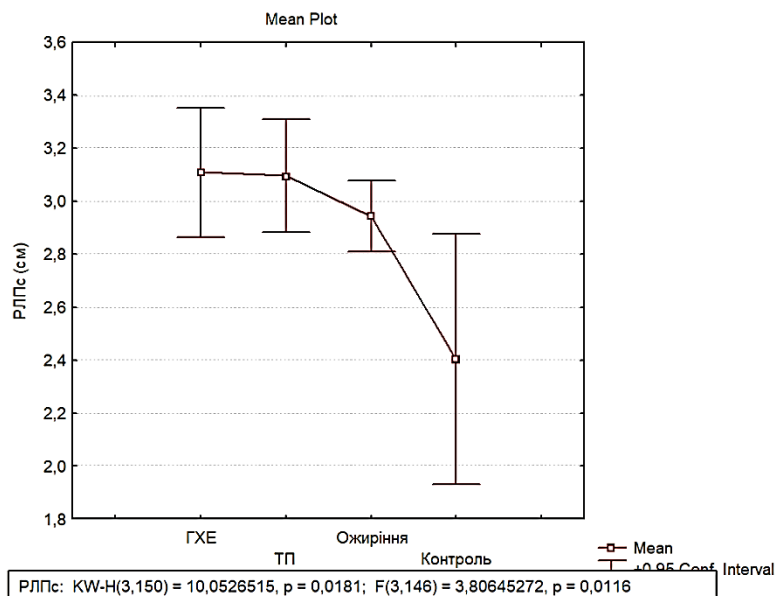


Рисунок 3.4 – Розмір лівого передсердя у систолу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

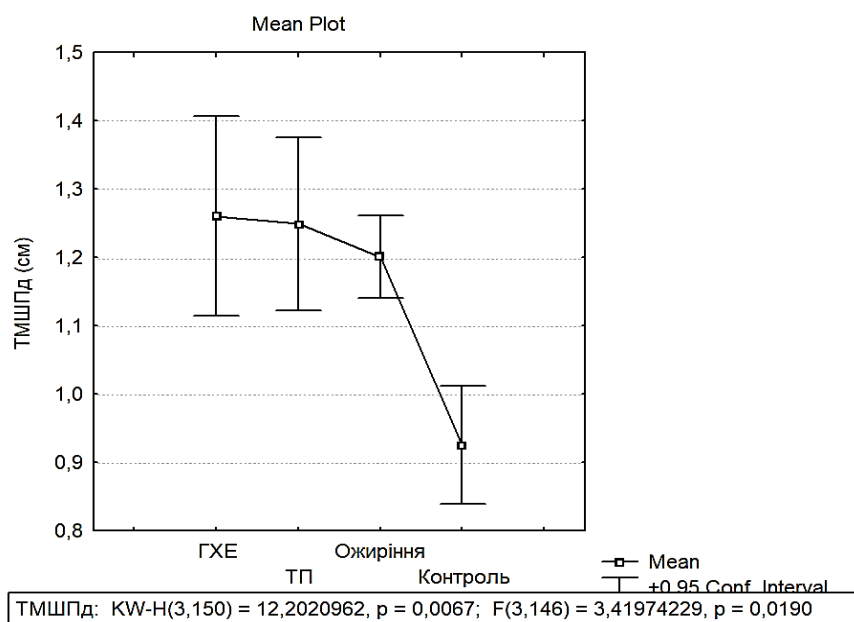


Рисунок 3.5 – Товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

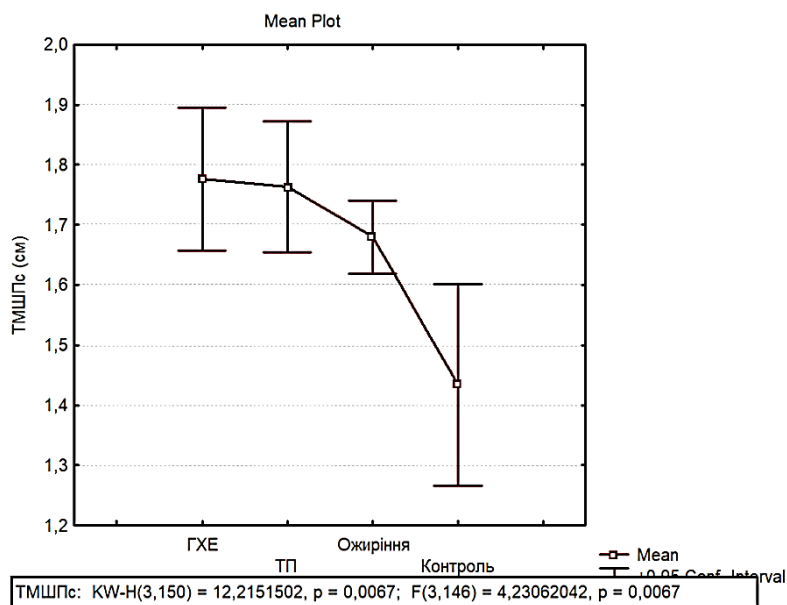


Рисунок 3.6 – Товщина міжшлуночкової перетинки в систолу у хворих на ГХ з та без факторів ризику

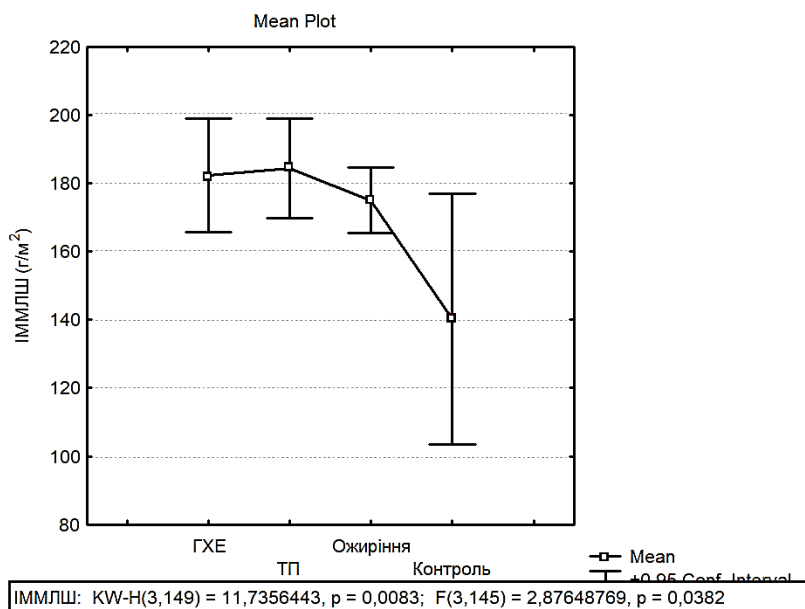


Рисунок 3.7 – Індекс маси міокарда у хворих на ГХ з та без факторів ризику

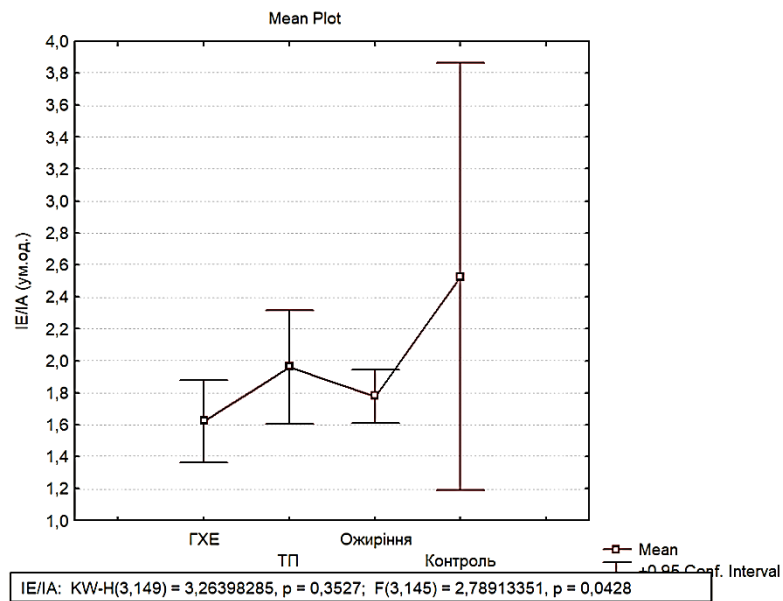


Рисунок 3.8 – Відношення інтегральних швидкостей раннього та передсердного наповнення лівого шлуночка

Отже, наявність будь-якого одного фактора ризику у хворих на ГХ асоціюється зі збільшенням розмірів лівого передсердя, індексу маси міокарда лівого шлуночка, переважно за рахунок потовщення міжшлуночкової перетинки, порушенням діастолічного наповнення лівого шлуночка.

Аналіз показників мозкового кровообігу у хворих на ГХ з та без факторів ризику представлено в таблиці 3.15. За всіма показниками групи хворих на ГХ з будь-яким фактором ризику не відрізнялись між собою та порівняно з хворими без факторів ризику.

Проте показники лінійної максимальної та середньої швидкості кровотоку в обох загальних сонних артеріях майже досягли межі статистичної вірогідності з аналогічними показниками у хворих на ГХ без факторів ризику.

Отже, наявність будь-якого фактора ризику у хворих на ГХ супроводжується тенденцією до зниження кровотоку в усіх басейнах, але переважно в загальних сонних артеріях.

Таблиця 3.15 – Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ з та без факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ без ФР (n=10)	p для тренду
1	2	3	4	5	6
ЗСА V max лів., м/с	2,24±0,54	2,22±0,54	2,22±0,53	2,69±0,54	0,059
ЗСА V max прав., м/с	2,18±0,53	2,22±0,58	2,21±0,55	2,68±0,60	0,099
ЗСА V сер. лів., м/с	1,06±0,23	1,04±0,22	1,04±0,22	1,24±0,15	0,082
ЗСА V сер. прав., м/с	0,99±0,22	1,01±0,22	1,02±0,23	1,23±0,22	0,057
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,06	0,74±0,06	0,74±0,06	0,75±0,05	0,925
ЗСА RI прав., ум. од.	0,73±0,05	0,74±0,05	0,74±0,05	0,75±0,05	0,439
ЗСА S/D лів., ум. од.	3,79±0,72	3,98±1,01	3,94±0,93	3,98±0,64	0,820
ЗСА S/D прав., ум. од.	3,80±0,78	3,95±0,87	3,90±0,80	4,24±0,96	0,571
ВСА V max лів., м/с	2,46±0,61	2,45±0,55	2,42±0,57	2,69±0,75	0,531
ВСА V max прав., м/с	2,57±0,86	2,41±0,49	2,44±0,68	2,86±0,80	0,110
ВСА V сер. лів., м/с	1,42±0,36	1,46±0,38	1,43±0,39	1,64±0,53	0,523
ВСА V сер. прав., м/с	1,50±0,54	1,39±0,34	1,42±0,45	1,74±0,58	0,074
ВСА RI лів., ум. од.	0,61±0,08	0,64±0,25	0,65±0,27	0,64±0,05	0,859
ВСА RI прав., ум. од.	0,59±0,07	0,62±0,08	0,62±0,08	0,59±0,08	0,326
ВСА S/D лів., ум. од.	2,67±0,55	2,69±0,48	2,70±0,55	2,70±0,29	0,992
ВСА S/D прав., ум. од.	2,56±0,45	2,78±0,57	2,76±0,53	2,59±0,52	0,222
ВСА CO <sub>2</sub> , лів., ум. од.	1,08±0,12	1,10±0,12	1,12±0,12	1,16±0,10	0,527
ВСА O <sub>2</sub> , лів., ум. од.	0,76±0,12	0,81±0,12	0,80±0,12	0,77±0,19	0,313
ВСА CO <sub>2</sub> , прав., ум. од.	1,09±0,13	1,08±0,19	1,10±0,11	1,20±0,10	0,248
ВСА O <sub>2</sub> , прав., ум. од.	0,74±0,17	0,78±0,18	0,79±0,15	0,81±0,16	0,578
СМА V max лів., м/с	66,66±10,15	63,85±13,36	64,75±14,03	70,34±12,73	0,431
СМА V max прав., м/с	67,41±14,10	64,41±14,55	65,10±14,99	68,38±8,15	0,679
СМА V сер. лів., м/с	48,18±10,85	45,14±11,84	45,64±12,30	49,11±10,58	0,530
СМА V сер. прав., м/с	48,05±12,54	45,04±12,47	45,50±12,70	47,80±9,32	0,634

Продовж. табл. 3.15

1	2	3	4	5	6
СМА RІ лів., ум. од.	0,47±0,11	1,29±6,96	0,50±0,10	0,50±0,05	0,839
СМА RІ прав., ум. од.	0,49±0,10	1,01±4,34	0,51±0,09	0,53±0,07	0,826
СМА S/D лів., ум. од.	2,02±0,56	3,20±6,76	2,66±4,31	2,09±0,30	0,833
СМА S/D прав., ум. од.	2,11±0,66	2,72±5,40	2,82±5,75	2,05±0,32	0,785
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум.од.	53,68±11,08	51,65±12,80	54,32±11,29	58,71±9,25	0,428
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	56,49±13,76	52,24±13,26	54,60±10,69	57,53±8,51	0,441
СМА Vсер. O <sub>2</sub> лів., ум. од.	37,26±6,69	37,40±8,33	38,23±7,06	39,06±9,50	0,894
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	39,32±7,60	38,49±8,69	39,51±7,28	39,29±7,10	0,883
ХА-V3 V max лів., м/с	42,65±10,78	40,91±9,10	39,90±8,78	47,25±11,94	0,208
ХА-V3 V max прав., м/с	40,64±11,23	40,31±9,64	38,99±8,65	46,58±8,63	0,071
ХА-V3 Vсер. лів., м/с	27,30±9,99	26,66±7,53	26,42±6,82	31,83±10,06	0,251
ХА-V3 V сер. прав., м/с	26,88±9,53	26,22±8,30	25,91±6,62	30,40±6,55	0,151
ХА-V3 RІ лів., ум. од.	0,59±0,09	0,59±0,09	0,59±0,08	0,61±0,08	0,871
ХА-V3 RІ прав., ум. од.	0,60±0,06	0,61±0,07	0,61±0,07	0,60±0,08	0,976
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,54±0,67	2,51±0,57	2,51±0,54	2,61±0,60	0,955
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,52±0,45	2,60±0,53	2,61±0,51	2,63±0,47	0,802
ОА V max, м/с	46,85±12,14	46,20±13,28	45,55±13,43	52,44±17,09	0,578
ОА V сер., м/с	32,11±8,98	31,32±9,83	30,94±9,59	37,08±10,23	0,363
ОА RІ, ум. од.	0,75±1,09	0,64±0,69	0,65±0,74	0,58±0,07	0,836
ОА S/D, ум. од.	2,31±0,59	2,35±0,46	2,36±0,48	2,39±0,36	0,915
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	36,35±11,03	34,75±11,83	34,82±11,92	45,45±15,46	0,106
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	27,70±6,23	27,80±8,30	27,59±8,41	32,10±8,79	0,497
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,14±0,11	1,26±1,03	1,29±1,09	1,25±0,24	0,879
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,93±0,26	0,93±0,21	0,93±0,21	0,86±0,07	0,740

Аналіз показників вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на ГХ з та без факторів ризику наведено у таблиці 3.16.

Таблиця 3.16 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ з та без факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГХ зі статусом ТП (n=31)	Хворі на ГХ з ожирінням (n=81)	Хворі на ГХ з ГХЕ (n=71)	Хворі на ГХ без ФР (n=10)	p для тренду
ЧСС, уд/хв.	70,67±13,00	69,94±10,23	69,81±10,57	70,50±13,47	0,990
pNN50, %	6,70±12,30	8,25±14,13	9,04±15,09	10,20±9,43	0,893
RMSSD, мс	27,50±19,41	33,04±34,43	34,93±37,78	32,61±15,78	0,800
TP, мс <sup>2</sup>	1667,13±1853,08	1955,94±3530,14	2128,81±3850,99	1787,40±1743,83	0,971
VLF, мс <sup>2</sup>	854,00±939,79	816,43±1302,65	849,22±1410,05	683,60±584,75	0,974
LF, мс <sup>2</sup>	491,50±567,41	486,47±686,35	527,39±760,98	624,40±725,20	0,755
LFnorm, н. од.	64,77±19,83	58,84±19,67	59,42±21,95	53,60±15,47	0,387
HF, мс <sup>2</sup>	300,00±491,49	536,45±1361,67	610,52±1488,92	467,10±503,92	0,784
HFnorm, н. од.	32,63±16,61	37,33±15,68	36,88±17,29	43,50±13,60	0,297
LF/HF, ум. од.	3,35±3,77	2,19±1,73	2,65±2,98	1,51±1,13	0,085

За всіма часовими та спектральними показниками ВСР хворі на ГХ з та без факторів ризику не розрізнялись. Майже досягла межі статистичної вірогідності різниця між показником LF/HF у хворих на ГХ, які мають статус паління, та хворих на ГХ без факторів ризику. Але найвищим показник LF/HF був у хворих на ГХ, які мають статус паління, тобто наявність цього фактора ризику асоціюється у хворих на ГХ з максимальною активацією симпатичної ланки ВНС.

Таким чином, наявність у хворих на ГХ будь-якого одного ФР (гіперхолестеринемії, ожиріння або паління) асоціюється зі збільшенням сер. ДАТ за добу та ГЧ, чинить односпрямований вплив на структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, а саме: сприяє збільшенню РЛПд та РЛПс, ІММЛШ, переважно за рахунок потовщення мішшлуночкової перетинки, що



супроводжується вірогідним порушенням діастолічного наповнення лівого шлуночка, характеризується тенденцією до зменшення кровообігу у всіх басейнах, особливо в руслі ЗСА з обох боків, у порівнянні з хворими на ГХ без ФР. Хворі на ГХ, які палять, відрізняються найбільшою активацією симпатичної ланки ВНС.

З метою виявлення особливостей офісного АТ, ДМАТ, кардіогемодинаміки, мозкового кровообігу та вегетативного балансу проведено субаналіз в групах, які було сформовано за принципом наявності двох або трьох факторів ризику у хворих на ГХ. Утворено такі групи спостереження: четверта – хворі, які палять та мають ожиріння, п'ята – хворі з гіперхолестеринемією та ожирінням, шоста – хворі, які палять та мають підвищений вміст загального холестерину. До сьомої групи спостереження увійшли хворі на ГХ II ст. з поєднанням трьох ФР (тютюнопаління, ожиріння та гіперхолестеринемія).

Хворі на ГХ, які мають по два фактори ризику, не розрізнялись між собою за всіма показниками офісного вимірювання АТ та добового моніторування артеріального тиску (табл. 3.17). Групи були зіставні за величинами систолічного, діастолічного, пульсового та середнього АТ, ЧСС, середніми САТ та ДАТ за добу, добовим індексом, індексом часу.

Попри те, що була відсутня статистично вірогідна різниця між всіма показниками офісного АТ та ДМАТ в досліджуваних групах, спостерігалась тенденція до переважання пульсового АТ у хворих на ГХ на тлі тютюнопаління з ожирінням, а найнижчі показники ПАТ зареєстровано у хворих на ГХ на фоні гіперхолестеринемії з ожирінням ( $76,40 \pm 17,23$  мм рт.ст. проти  $67,95 \pm 13,69$  мм рт.ст., відповідно). Також простежувалась тенденція до збільшення індексу часу навантаження гіпертензією за даними ДМАТ у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з ожирінням ( $65,76 \pm 22,54$  %), в той час як у хворих на ГХ на фоні гіперхолестеринемії з ожирінням були найнижчі показники індексу часу гіпертензії ( $53,03 \pm 32,38$  %).

Таблиця 3.17 – Показники офісного АТ та ДМАТ у хворих на ГХ з наявністю двох або трьох факторів ризику, (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ+ТП (n=24)	ГХЕ+ОЖ (n=59)	ТП+ГХЕ (n=25)	ОЖ+ТП+ГХЕ (n=23)	p для тренду
САТ, мм рт. ст.	181,40±23,48	171,14±18,58	178,18±21,71	178,48±20,80	0,417
ДАТ, мм рт. ст.	105,00±8,78	103,18±9,45	105,00±8,37	103,70±7,26	0,871
ПАТ, мм рт. ст.	76,40±17,23	67,95±13,69	73,18±16,47	74,78±16,41	0,316
Сер.АТ, мм рт. ст.	130,47±13,00	125,83±11,53	129,39±11,98	128,62±10,94	0,607
ЧСС, уд. хв.	77,63±11,37	72,96±11,31	78,65±12,34	78,32±11,57	0,367
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	149,93±12,51	142,42±18,74	148,17±15,68	148,17±15,68	0,493
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	91,85±10,74	87,61±15,09	92,01±13,09	92,01±13,09	0,707
ДІ, ум. од.	10,53±8,70	10,88±8,65	10,42±11,32	10,42±11,32	0,999
ІЧ, %	65,76±22,54	53,03±32,38	60,68±27,15	60,68±27,15	0,546

Групи хворих на ГХ з двома факторами ризику не відрізнялись між собою за переважною більшістю структурно-геометричних та функціональних показників серця (табл. 3.18). У той же час, деякі показники мали лише тенденцію до переважання у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією. У цієї категорії хворих спостерігались найбільші показники: діастолічного розміру ЛП ( $4,45 \pm 0,35$  см), відносної товщини стінки ЛШ ( $0,63 \pm 0,21$  см), діастолічної товщини ЗСЛШ ( $1,33 \pm 0,21$  см), індексу ММЛШ ( $200,89 \pm 45,07$  г/м<sup>2</sup>), часу ізоволюмічного розслаблення ЛШ ( $0,195 \pm 0,245$  с), швидкості передсердного наповнення ЛШ ( $0,541 \pm 0,138$  м/с), що свідчить про більш значні структурно-геометричні та функціональні зміни, які відбуваються у хворих на ГХ під впливом

Таблиця 3.18 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ з наявністю двох або трьох факторів ризику, (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ+ТП (n=24)	ГХЕ+ОЖ (n=59)	ТП+ГХЕ (n=25)	ОЖ+ТП+ГХЕ (n=23)	p для тренду
1	2	3	4	5	6
Ао, см	3,42±0,43	3,34±0,39	3,47±0,45	3,47±0,45	0,762
РЛПд, см	4,22±0,49	4,23±0,48	4,45±0,35	4,45±0,35	0,317
РЛПс, см	3,14±0,54	3,13±0,61	3,37±0,49	3,37±0,49	0,453
ФСЛП, %	25,72±7,94	26,67±8,44	24,51±6,69	24,51±6,69	0,837
КДР, см	4,69±0,71	4,57±0,59	4,60±0,71	4,60±0,71	0,933
КСР, см	2,91±0,67	2,78±0,61	2,94±0,72	2,94±0,72	0,865
КДО, мл	105,30±35,73	98,14±28,02	100,35±33,89	100,35±33,89	0,898
КСО, мл	35,13±19,39	31,24±15,18	36,28±17,67	36,28±17,67	0,802
ФВ, %	68,28±9,80	69,59±9,44	66,18±10,04	66,18±10,04	0,714
ТЗСЛШд, см	1,31±0,20	1,27±0,21	1,33±0,21	1,33±0,21	0,804
ТЗСЛШс, см	1,77±0,25	1,76±0,24	1,71±0,22	1,71±0,22	0,852
ТМШПд, см	1,30±0,36	1,29±0,37	1,44±0,44	1,44±0,44	0,568
ТМШПс, см	1,83±0,27	1,79±0,30	1,88±0,32	1,88±0,32	0,826
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	189,94±39,71	186,49±40,17	200,89±45,07	200,89±45,07	0,695
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	385,48±82,38	357,62±73,21	381,37±67,17	381,37±67,17	0,612
ІОМ, мл/г	0,57±0,21	0,57±0,18	0,54±0,20	0,54±0,20	0,966
2HD, ум. од.	0,58±0,18	0,58±0,17	0,63±0,21	0,63±0,21	0,772
IVRT, с	0,13±0,17	0,14±0,18	0,20±0,23	0,20±0,24	0,694
DT, с	0,16±0,03	0,16±0,03	0,15±0,03	0,15±0,03	0,831
VE, м/с	0,59±0,12	0,55±0,11	0,55±0,13	0,55±0,13	0,819
VA, м/с	0,54±0,12	0,54±0,12	0,54±0,14	0,54±0,14	1,000
VE/VA, ум. од.	1,12±0,36	1,07±0,36	1,10±0,46	1,10±0,46	0,979
IE, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,07±0,02	0,07±0,03	0,07±0,02	0,961

Продовж. табл. 3.18

1	2	3	4	5	6
ІА, м <sup>2</sup>	0,04±0,01	0,05±0,01	0,05±0,02	0,05±0,02	0,843
ІЕ/ІА, ум. од.	1,84±0,79	1,66±0,63	1,67±0,86	1,67±0,85	0,844
ЧПЛА, с	0,14±0,03	0,14±0,04	0,15±0,04	0,15±0,04	0,922
ЧВЛА, с	0,32±0,04	0,33±0,04	0,33±0,04	0,33±0,04	0,659
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	16,60±7,93	20,02±10,41	15,44±6,92	15,44±6,92	0,338

комбінації цих факторів ризику. Отже, у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління та гіперхолестеринемії виникає максимально виражена гіпертрофія ЛШ, яка в свою чергу викликає більш суттєві порушення діастолічної функції лівого шлуночка, а останні призводять до більшого ступеня дилатації лівого передсердя, ніж у хворих на ГХ на тлі тютюнопаління з ожирінням або ожиріння з гіперхолестеринемією. Слід зазначити, що у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією за даними ДМАТ виявився найвищим середньодобовий ДАТ (92,01±13,09 мм рт.ст.), серед груп порівняння. Можливо припустити, що реалізація впливу тютюнопаління в поєднанні з гіперхолестеринемією на структурно-геометричну перебудову серця відбувається завдяки більш суттєвим змінам середньодобового ДАТ.

Отже, під впливом будь яких двох з трьох факторів ризику (тютюнопаління, гіперхолестеринемія, ожиріння) у хворих на ГХ відбуваються односпрямовані зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця, які полягають у гіпертрофії лівого шлуночка, порушенні його діастолічної функції, зростанні внутрішньоміокардіального напруження, дилатації лівого передсердя. Вірогідної різниці впливу на структурно-геометричну та функціональну перебудову серця будь-яких двох з трьох факторів ризику (тютюнопаління, гіперхолестеринемії, ожиріння) у хворих на ГХ не зафіксовано.

Порівняльний аналіз показників доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ з комбінацією двох різних факторів ризику наведено в таблиці 3.19.

Таблиця 3.19 – Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ з наявністю двох або трьох факторів ризику, (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ+ТП (n=24)	ГХЕ+ОЖ (n=59)	ТП+ГХЕ (n=25)	ОЖ+ТП+ГХЕ (n=23)	p для тренду
1	2	3	4	5	6
ЗСА V max лів., м/с	2,15±0,54	2,07±0,36	1,90±0,38	1,90±0,38	0,288
ЗСА V max прав., м/с	2,14±0,54	2,11±0,42	1,93±0,41	1,93±0,41	0,419
ЗСА V сер. лів., м/с	1,01±0,22	1,00±0,19	0,95±0,20	0,95±0,20	0,720
ЗСА V сер. прав., м/с	0,96±0,22	1,02±0,21	0,95±0,23	0,95±0,23	0,682
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,05	0,73±0,06	0,73±0,05	0,73±0,05	0,862
ЗСА RI прав., ум. од.	0,73±0,05	0,74±0,06	0,71±0,05	0,71±0,05	0,428
ЗСА S/D лів., ум. од.	3,87±0,72	3,92±0,94	3,70±0,74	3,70±0,74	0,821
ЗСА S/D прав., ум. од.	3,80±0,83	3,88±0,92	3,55±0,84	3,55±0,84	0,629
ВСА V max лів., м/с	2,42±0,41	2,38±0,50	2,29±0,35	2,29±0,35	0,763
ВСА V max прав., м/с	2,39±0,37	2,38±0,35	2,32±0,18	2,32±0,18	0,867
ВСА V сер. лів., м/с	1,41±0,29	1,45±0,39	1,36±0,20	1,36±0,20	0,810
ВСА V сер. прав., м/с	1,38±0,22	1,39±0,24	1,37±0,16	1,37±0,16	0,992
ВСА RI лів., ум. од.	0,61±0,08	0,61±0,08	0,60±0,08	0,60±0,08	0,942
ВСА RI прав., ум. од.	0,60±0,07	0,61±0,10	0,57±0,09	0,57±0,09	0,473
ВСА S/D лів., ум. од.	2,62±0,51	2,65±0,48	2,55±0,38	2,55±0,38	0,887
ВСА S/D прав., ум. од.	2,60±0,47	2,76±0,62	2,46±0,45	2,46±0,45	0,310
ВСА CO <sub>2</sub> , лів., ум. од.	1,07±0,12	1,06±0,13	1,06±0,12	1,04±0,11	0,593
ВСА O <sub>2</sub> , лів., ум. од.	0,76±0,12	0,72±0,18	0,72±0,15	0,71±0,15	0,624
ВСА CO <sub>2</sub> , прав., ум. од.	1,07±0,13	1,07±0,13	1,03±0,11	1,03±0,11	0,687
ВСА O <sub>2</sub> , прав., ум. од.	0,77±0,09	0,77±0,09	0,76±0,07	0,74±0,07	0,742
СМА V max лів., м/с	65,20±10,07	64,64±11,63	65,94±11,89	65,94±11,89	0,985
СМА V max прав. м/с	66,03±13,60	65,57±12,56	69,19±15,22	69,19±15,22	0,823
СМА V сер. лів., м/с	46,40±10,74	45,97±10,52	48,15±12,14	48,15±12,14	0,923

Продовж. табл. 3.19

1	2	3	4	5	6
СМА V сер. прав., м/с	46,98±11,74	46,54±11,20	51,48±12,01	51,48±12,01	0,487
СМА RI лів., ум. од.	0,48±0,11	0,50±0,10	0,47±0,13	0,47±0,13	0,816
СМА RI прав., ум. од.	0,50±0,11	0,50±0,09	0,45±0,08	0,45±0,08	0,417
СМА S/D лів., ум. од.	2,41±0,71	2,12±0,55	2,04±0,66	2,04±0,66	0,673
СМА S/D прав., ум. од.	1,92±0,40	2,10±0,44	1,90±0,24	1,90±0,24	0,617
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> лів., ум.од.	51,04±10,57	53,34±9,48	52,32±10,46	52,32±10,46	0,919
СМА Vсер. CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	54,27±13,50	54,06±11,41	58,60±13,18	58,60±13,18	0,687
СМА Vсер. O <sub>2</sub> лів., ум. од.	36,26±6,79	37,70±6,80	37,26±8,71	37,26±8,71	0,942
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	38,38±7,41	39,44±7,44	42,08±7,73	42,08±7,73	0,493
ХА-V3 V max лів., м/с	40,66±9,11	39,78±8,59	40,25±10,41	40,25±10,41	0,991
ХА-V3 V max прав., м/с	37,86±9,30	36,67±8,65	35,04±9,48	35,04±9,48	0,773
ХА-V3 Vсер. лів., м/с	25,35±8,98	24,92±8,75	23,97±11,85	23,97±11,85	0,972
ХА-V3 V сер. прав., м/с	24,56±8,09	23,85±8,11	22,46±10,41	22,46±10,41	0,881
ХА-V3 RI лів., ум. од.	0,60±0,09	0,59±0,10	0,59±0,12	0,59±0,12	0,941
ХА-V3 RI прав., ум. од.	0,61±0,06	0,61±0,09	0,61±0,09	0,61±0,09	0,999
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,64±0,71	2,56±0,75	2,71±1,03	2,71±1,03	0,950
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,60±0,45	2,70±0,63	2,69±0,66	2,69±0,66	0,938
ОА V max, м/с	45,05±10,17	45,60±6,83	44,81±6,02	44,81±6,02	0,990
ОА V сер., м/с	30,47±7,02	30,90±4,68	30,95±4,90	30,95±4,90	0,991
ОА RI, ум. од.	0,80±1,21	0,82±1,29	1,07±1,83	1,07±1,83	0,921
ОА S/D, ум. од.	2,39±0,62	2,26±0,28	2,18±0,30	2,18±0,30	0,444
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	34,44±9,40	34,62±10,31	34,65±8,45	34,65±8,45	0,988
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	27,26±6,49	27,15±5,94	27,15±6,58	27,15±6,58	0,988
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,13±0,12	1,16±0,16	1,13±0,14	1,13±0,14	0,882
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,96±0,27	0,86±0,16	0,89±0,16	0,89±0,16	0,401

Групи хворих на ГХ з комбінацією будь-яких двох факторів ризику не відрізнялись між собою за всіма показниками доплерографії судин шиї та голови. У той же час, у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією спостерігалась загальна тенденція, яка полягала у реєстрації нижчих показників максимальних швидкостей кровотоку в загальних сонних артеріях з обох боків (справа  $1,90 \pm 0,38$  м/с; зліва  $1,93 \pm 0,41$ ), у внутрішніх сонних артеріях (справа  $2,32 \pm 0,18$  м/с; зліва  $2,29 \pm 0,35$  м/с), у хребтових артеріях (справа  $35,04 \pm 9,48$  м/с; зліва  $40,25 \pm 10,41$  м/с), в основній артерії ( $44,81 \pm 6,02$  м/с), ніж у хворих на ГХ на фоні ожиріння з тютюнопалінням та ожиріння з гіперхолестеринемією.

Отже, поєднання тютюнопаління з гіперхолестеринемією найбільш негативно вплинуло на мозковий кровоток як у каротидному, так і в вертебро-базиллярному басейнах.

Порівняльний аналіз часових та спектральних показників ВСР у хворих на ГХ в залежності від наявності поєднання двох факторів ризику наведено в таблиці 3.20.

Групи хворих на ГХ з будь-якими двома з трьох модифікованих факторів ризику також не відрізнялись між собою за часовими та спектральними показниками ВСР. У той же час, хворі на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією мали найнижчі часові показники ВСР: рNN50 ( $2,27 \pm 3,52$  %), RMSSD ( $19,38 \pm 9,75$  мс). Тобто, спостерігалась тенденція до більш значного пригнічення парасимпатичної ланки ВСР у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією.

При порівняльному аналізі спектральних показників у хворих на ГХ на фоні тютюнопаління з гіперхолестеринемією також виявлено тенденцію до найбільш суттєвого зниження загальної потужності спектру (TP –  $926,45 \pm 620,40$  мс<sup>2</sup>), потужності спектру в діапазоні дуже низьких (VLF –  $520,36 \pm 347,11$  мс<sup>2</sup>) та високих (HF –  $135,55 \pm 156,74$  мс<sup>2</sup>) частот, що також доводить факт пригнічення парасимпатичної ланки ВНС у хворих на ГХ на тлі тютюнопаління з гіперхолестеринемією.

Таблиця 3.20 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ з наявністю двох або трьох факторів ризику (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ+ТП (n=24)	ГХЕ+ОЖ (n=59)	ТП+ГХЕ (n=25)	ОЖ+ТП+ГХЕ (n=23)	p для тренду
ЧСС, уд/хв.	71,76±12,65	69,55±10,61	73,01±12,12	73,64±12,48	0,283
pNN50, %	5,68±10,51	8,86±15,23	2,27±3,52	2,27±3,52	0,271
RMSSD, мс	26,70±17,92	34,88±28,72	19,38±9,75	19,38±9,75	0,105
TP, мс <sup>2</sup>	1392,24±1365,7	1891,14±1693,05	926,45±620,40	926,45±620,40	0,127
VLF, мс <sup>2</sup>	652,52±516,64	833,77±849,35	520,36±347,11	520,36±347,11	0,405
LF, мс <sup>2</sup>	460,00±545,55	411,09±347,53	258,45±218,60	258,45±218,60	0,385
LF norm, н. од.	65,44±17,04	56,82±23,23	65,91±17,85	65,91±17,85	0,385
HF, мс <sup>2</sup>	260,00±407,36	548,77±826,24	135,55±156,74	135,55±156,74	0,087
HF norm, н. од.	32,08±13,61	38,50±18,15	31,64±14,69	31,64±14,69	0,440
LF/HF, ум. од.	2,79±2,17	2,37±2,40	3,09±2,85	3,09±2,85	0,813

Отже, за спрямованістю та ступенем вираженості впливу комбінації модифікованих факторів ризику (паління та гіперхолестеринемія; паління та ожиріння, або ожиріння та високий рівень загального холестерину) на часові та спектральні показники у хворих на ГХ не мають статистично вірогідної різниці. Всі без винятку поєднання факторів ризику у хворих на ГХ призводять до зниження загальної потужності спектру ВСР, а також часових та спектральних показників, що віддзеркалюють активність парасимпатичної ланки ВНС, за рахунок чого переважають симпатичні впливи. Проте найбільш негативний вплив на часові та спектральні показники ВСР має комбінація тютюнопаління з гіперхолестеринемією.

Таким чином, хворі на ГХ з різними комбінаціями двох (паління та гіперхолестеринемія, або паління та ожиріння, або ожиріння та підвищений



рівень загального холестерину) факторів ризику не відрізняються між собою за показниками офісного вимірювання АТ, ДМАТ, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, екстра- та інтра-краніального кровотоку, часових і спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму.

Хворі на ГХ з поєднанням трьох факторів ризику не розрізнялись за структурно-геометричними і функціональними показниками серця, мозкової гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму з хворими з поєднанням будь-яких двох факторів ризику (табл.3.17; 3.18; 3.19; 3.20).

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Візір-Тронова О. В. Кардіоваскулярні аспекти та стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з дисліпідемією. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5. С. 540–546.

2. Vizir-Tronova O. V. Gender peculiarities of the extracranial blood flow and vascular remodeling in smoking patients with hypertension. *Тенденции и инновации современной науки (Trends and innovation of modern science)*: матеріали Междунар. молодежной науч.-практ. конф., 10 дек. 2015 г. Прага : Vydavatel «Osvícení», 2015. P. 976–985.

3. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 2. С. 116–123. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

4. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Внесок модифікованих факторів ризику в формування серцево-судинного ремоделювання та вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6. С. 694–701. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження

пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

5. Сыволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Особенности интра- и экстракраниального кровотока, структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца и состояние вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика. *Артериальная гипертензия*. 2015. № 1. С. 47–59. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір хворих, статистична обробка, та написання статті).

6. Сыволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца у больных гипертонической болезнью II стадии, имеющих статус курильщика. *Запорож. мед. журн.* 2014. № 1. С. 52–54. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних та підготовка статті до друку).

7. Особенности интра- и экстракраниального кровотока у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика / В. В. Сыволап, Е. А. Познанская, Р. П. Никулина, А. В. Визир. *Патология*. 2014. № 1. С. 25–29. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір і інструментальне обстеження хворих, статистична обробка даних та написання статті).

8. Vizir-Tronova O. V. Multimorbidity of hypertension and obesity: focus on cardiovascular remodeling. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 137.

9. Візір-Тронова О. В. Вплив тютюнопаління на вегетативне забезпечення серцевого ритму та добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії чоловічої статі. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези доп. IX Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 18–19.

10. Визир-Тронова Е. В. Особенности кардиального ремоделирования у больных гипертонической болезнью, имеющих статус курильщика. *Сучасні*

*аспекти медицини і фармації - 2015* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 63.

11. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив факторів ризику на показники серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 14-15 вер. 2017 р. Запоріжжя, С. 35–36. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

12. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Дисліпідемія і артеріальна гіпертензія: кардіоваскулярні аспекти. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України, м. Київ, 20-22 вер. 2017 р. С. 66. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

13. Познанская Е. А., Визир Е. В. Мозговой кровоток у курильщиков с артериальной гипертензией. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 128. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

14. Сиволап В. В., Познанська К. О., Візір О. В. Вплив паління на структурно - функціональний стан лівого шлуночка у хворих на ГХ. *Укр. кардіол. журн.* 2014. Додаток 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). С. 35. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

15. Вплив паління на вегетативний стан у хворих на гіпертонічну хворобу / К. О. Познанська, Л. О. Курілець, С. П. Жеманюк, О. В. Візір. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 21 листоп. 2014 р. Полтава, 2014. С. 49. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних та написання тез).

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ТЕЛМІСАРТАНОМ ТА ЕПРОСАРТАНОМ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ І ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ТА ПРОГНОЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

4.1 Вплив лікування телмісартаном та епросартаном на показники добового моніторингу артеріального тиску, кардіогемодинаміки, васкулярного ремоделювання та варіабельності серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу

Антигіпертензивна терапія телмісартаном впродовж півроку викликає достовірне зниження «офісного» систолічного АТ на 41,7 мм рт. ст. або 24,8 % ( $p < 0,001$ ), діастолічного АТ на 20,19 мм рт. ст. або 20,0 % ( $p < 0,001$ ), пульсового АТ на 21,51 мм рт. ст. або 31,8 % ( $p < 0,001$ ) та середнього АТ на 27,36 мм рт. ст. або 22,2 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). Під впливом телмісартану у хворих на ГХ, за даними ДМАТ, відбулося достовірне зниження середньодобового САТ на 7,81 мм рт. ст. або 5,7 % ( $p < 0,05$ ), середньодобового ДАТ на 5,17 мм рт. ст. або 3,8 % ( $p < 0,05$ ), добового індексу на 2,96 ум. од. або 22,5 % ( $p < 0,05$ ) та індексу часу на 23,3 % ( $p < 0,05$ ). В динаміці терапії епросартаном впродовж 6 місяців спостерігалось зниження «офісного» систолічного АТ на 43,4 мм рт. ст. або 25,8% ( $p < 0,001$ ), діастолічного АТ на 22,1 мм рт. ст. або 21,6 % ( $p < 0,001$ ), пульсового АТ на 31, 51 мм рт. ст. або 41,4 % ( $p < 0,001$ ) та середнього АТ на 32,6 мм рт. ст. або 25,5 % ( $p < 0,001$ ). В той же час, у хворих на ГХ під впливом епросартану, за результатами ДМАТ, спостерігалось вірогідне зниження середньодобового САТ на 9,29 мм рт. ст. або 6,2 % ( $p < 0,05$ ), середньодобового ДАТ на 5,52 мм рт. ст. або 5,1 % ( $p < 0,05$ ), та індексу часу на 23,2 % ( $p < 0,05$ ). Проте показник добового індексу мав лише тенденцію до зниження ( $p = 0,184$ ).

Отже, дані ДМАТ свідчать про зіставні зміни основних гемодинамічних показників у хворих на ГХ під впливом телмісартану та епросартану.

Таблиця 4.1 – Динаміка показників офісного вимірювання АТ та ДМАТ у хворих на ГХ в процесі лікування (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Телмісартан		Епросартан	
	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)
САТ, мм рт. ст.	168,21±19,91	126,51±5,77**	168,20±16,34	124,80±6,92**
ДАТ, мм рт. ст.	100,66±10,29	80,47±1,48**	102,30±7,71	80,20±4,20**
ПАТ, мм рт. ст.	67,55±13,22	46,04±5,66**	76,10±12,26	44,59±4,88**
Сер. АТ, мм рт. ст.	123,18±12,80	95,82±2,33**	127,67±9,74	95,07±4,74**
ЧСС, уд. хв.	76,47±10,11	75,21±5,47	70,78±9,92	68,83±7,67
Сер. САТ за добу, мм рт. ст.	136,02±18,70	128,21±17,5*	148,90±16,02	139,61±15,72*
Сер. ДАТ за добу, мм рт. ст.	82,41±12,93	77,24±11,89*	90,32±13,35	84,68±12,89*
ДІ, ум. од.	13,17±7,75	10,21±6,25*	9,01±7,92	7,11±6,17
ІЧ, %	42,50±29,19	32,61±16,89*	64,07±31,67	49,18±32,65*

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  порівняно з вихідними значеннями за Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок.

Лікування телмісартаном викликає регресію гіпертрофії ЛШ (табл. 4.2). Спостерігалось вірогідне зменшення ТЗСЛШ в діастолу на 0,17 см або 13,9 % ( $p < 0,001$ ) та на 0,14 см або 8,4 % ( $p < 0,05$ ) в систолу; ТМШП в діастолу на 0,20 см або 16,9 % ( $p < 0,05$ ) та на 0,25 см або 15,1 % ( $p < 0,05$ ) в систолу; відносної товщини стінки ЛШ на 20,4 % ( $p < 0,001$ ). Індекс маси міокарда зменшився на 28,62 г/м<sup>2</sup> або 16,5 % ( $p < 0,05$ ), а внутрішньоміокардіальне напруження – на 101,33 дін/см<sup>2</sup> або 29,7 % ( $p < 0,001$ ). Порожнини серця залишилися незмінними, тоді як індекс об'єм-маса ЛШ збільшився на 0,11 мл/г або 18,0 % ( $p < 0,05$ ). Впливу на систолічну функцію ЛШ не спостерігалось. Покращилось діастолічне наповнення ЛШ, про що свідчить вірогідне збільшення відношення інтегральних швидкостей раннього до передсердного наповнення ЛШ на 0,11 ум. од. або 12 % ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ГХ в процесі лікування (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Телмісартан		Епросартан	
	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)
1	2	3	4	5
Ао, см	3,28±0,39	3,22±0,41	3,38±0,44	3,30±0,40
РЛПд, см	3,84±0,61	3,88±0,56	4,02±0,53	4,00±0,56
РЛПс, см	2,78±0,62	2,87±0,64	3,00±0,64	2,83±0,55
ФСЛП, %	28,18±7,94	26,45±8,76	25,83±9,33	29,23±7,62*
КДР, см	4,59±0,63	4,73±0,48	4,70±0,66	4,82±0,54
КСР, см	2,87±0,61	2,91±0,47	2,87±0,51	3,00±0,49
КДО, мл	99,28±31,93	105,87±25,20	105,35±35,96	110,60±28,57
КСО, мл	33,66±17,37	33,68±12,58	32,99±14,86	36,62±14,19
ФВ, %	67,30±9,59	67,98±7,24	69,12±7,49	67,54±7,84
ТЗСЛШд, см	1,22±0,24	1,05±0,17**	1,20±0,23	1,01±0,18*
ТЗСЛШс, см	1,66±0,27	1,52±0,29*	1,68±0,25	1,44±0,26*
ТМШПд, см	1,18±0,28	0,98±0,22*	1,14±0,26	0,95±0,24*
ТМШПс, см	1,66±0,27	1,41±0,23*	1,63±0,30	1,39±0,27*
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	173,01±44,12	144,39±36,79*	167,05±46,04	137,08±36,88*
ВМН, дін/см <sup>2</sup>	340,78±97,23	239,55±51,59**	347,44±95,04	233,05±54,24**
ІОМ, мл/г	0,61±0,22	0,72±0,20*	0,64±0,21	0,81±0,24*
2HD, ум. од.	0,54±0,14	0,43±0,08**	0,51±0,13	0,41±0,10*
IVRT, с	0,12±0,16	0,08±0,03	0,08±0,02	0,07±0,02*
DT, с	0,16±0,04	0,15±0,03	0,16±0,04	0,16±0,03
VE, м/с	0,53±0,11	0,56±0,13	0,56±0,15	0,59±0,15
VA, м/с	0,53±0,12	0,50±0,10	0,53±0,15	0,53±0,13
VE/VA, ум. од.	1,07±0,38	1,16±0,34	1,12±0,38	1,13±0,39
ІЕ, м <sup>2</sup>	0,07±0,02	0,07±0,02	0,08±0,02	0,08±0,02
ІА, м <sup>2</sup>	0,04±0,02	0,05±0,10	0,04±0,01	0,05±0,02

1	2	3	4	5
ІЕ/ІА, ум. од.	1,80±0,88	2,01±0,96*	1,98 ±1,09	1,84±0,84
ЧПЛА, с	0,14±0,03	0,14±0,03	0,14±0,03	0,15±0,02
ЧВЛА, с	0,34±0,04	0,35±0,03	0,34±0,04	0,34±0,04
Сер.ТЛА, мм рт. ст.	18,44±9,11	19,17±9,38	18,72±10,66	16,78±6,89

Примітка. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  порівняно з вихідними значеннями за Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок.

Зміни структурно-геометричних показників серця під впливом епросартану характеризувались регресією гіпертрофії лівого шлуночка, а саме: зменшенням товщини його задньої стінки в діастолу на 0,19 см або 15,8 % ( $p < 0,05$ ) та в систолу на 0,24 см або 14,3 % ( $p < 0,05$ ); товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу на 0,19 см або 16,7 % ( $p < 0,05$ ), в систолу на 0,24 см або 14,7 % ( $p < 0,05$ ); відносної товщини стінки на 0,10 ум. од. або 19,6 % ( $p < 0,05$ ) та індексу маси міокарда на 29,97 г/м<sup>2</sup> або 17,9 % ( $p < 0,05$ ). Систолічні і діастолічні розміри та об'єми порожнини ЛШ залишились незмінними, що за умов регресії гіпертрофії супроводжувалось вірогідним збільшенням індексу об'єм-маса на 0,17 мл/г або 26,6 % ( $p < 0,05$ ). Регресія гіпертрофії ЛШ також супроводжувалась покращенням його діастолічного наповнення, про що свідчило достовірне збільшення на 13,2 % ( $p < 0,05$ ) фракції спорожнення лівого передсердя та зменшення часу ізометричного розслаблення на 0,01 с або 9,9 % ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін показників систолічної функції ЛШ не відбулося. Внутрішньо-міокардіальне напруження зменшилось на 114,39 дін/см<sup>2</sup> або 32,9 % ( $p < 0,001$ ).

Телмісартан чинив позитивний вплив на каротидний кровоток (табл. 4.3) за рахунок збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій загальній сонній артерії на 0,06 м/с або 2,6 % ( $p < 0,05$ ), середньої лінійної швидкості в правій внутрішній сонній артерії на 0,05 м/с або 3,5 % ( $p < 0,05$ ), систоло-діастолічного індексу в правій середній мозковій артерії на 0,19 ум.од. або 8,9 % ( $p < 0,05$ ), та зниження індексу резистентності на 0,01 ум.од. або 1,3 % ( $p < 0,05$ ) в правій



Таблиця 4.3 – Показники доплерографії судин шиї та голови у хворих на ГХ в процесі лікування (M±SD)

Показник, одиниці вимірювання	Телмісартан		Епросартан	
	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)
1	2	3	4	5
ЗСА V max лів., м/с	2,28±0,56	2,34±0,65*	2,32±0,53	2,36±0,60
ЗСА V max прав., м/с	2,26±0,61	2,35±0,69	2,29±0,55	2,37±0,60
ЗСА V сер. лів., м/с	1,09±0,22	1,09±0,26	1,07±0,23	1,03±0,27
ЗСА V сер. прав., м/с	1,05±0,22	1,06±0,29	1,03±0,24	1,04±0,25
ЗСА RI лів., ум. од.	0,74±0,06	0,97±1,43	0,73±0,06	0,75±0,07
ЗСА RI прав., ум. од.	0,75±0,05	0,74±0,06*	0,73±0,05	0,75±0,07
ЗСА S/D лів., ум. од.	4,04±1,02	4,17±0,98	3,85±0,89	3,94±1,16
ЗСА S/D прав., ум. од.	4,10±0,84	4,05±0,81	3,82±0,85	4,02±1,08
ВСА V max лів., м/с	2,48±0,61	2,45±0,67	2,48±0,62	2,55±0,57*
ВСА V max прав., м/с	2,45±0,54	2,49±0,69	2,56±0,83	2,56±0,51
ВСА V сер. лів., м/с	1,50±0,42	1,44±0,46	1,45±0,40	1,47±0,47
ВСА V сер. прав., м/с	1,43±0,38	1,48±0,47*	1,49±0,54	1,48±0,34
ВСА RI лів., ум. од.	0,62±0,08	0,64±0,08	0,66±0,32	0,63±0,09
ВСА RI прав., ум. од.	0,63±0,08	0,63±0,10	0,60±0,08	0,62±0,08
ВСА S/D лів., ум. од.	2,74±0,50	2,77±0,44	2,70±0,49	2,85±0,66
ВСА S/D прав., ум. од.	2,85±0,59	2,76±0,62	2,63±0,48	2,65±0,43
ВСА CO <sub>2</sub> , лів., ум. од.	2,84±11,41	1,09±0,11	1,11±0,09	1,10±0,13
ВСА O <sub>2</sub> , лів., ум. од.	2,66±12,14	0,78±0,10	0,80±0,12	0,85±0,17
ВСА CO <sub>2</sub> , прав., ум. од.	2,30±7,96	1,15±0,13	1,12±0,24	1,23±0,33
ВСА O <sub>2</sub> , прав., ум. од.	1,79±6,76	0,78±0,10	0,81±0,19	0,91±0,39
СМА V max лів., м/с	65,67±14,50	64,28±14,44	64,46±11,50	62,86±16,91
СМА V max прав. м/с	67,64±14,56	66,07±14,57	62,93±13,37	60,73±15,94
СМА V сер. лів., м/с	45,90±12,14	44,19±13,25	46,63±11,23	45,18±16,20

Продовж. табл. 4.3

1	2	3	4	5
СМА V сер. прав., м/с	47,56±12,49	44,75±13,46	43,93±12,07	41,93±12,89
СМА RI лів., ум. од.	0,52±0,10	0,54±0,11	0,47±0,11	0,50±0,13
СМА RI прав., ум. од.	0,52±0,11	0,54±0,09	0,51±0,09	0,51±0,11
СМА S/D лів., ум. од.	2,20±0,55	2,28±0,73	2,00±0,68	2,17±0,87
СМА S/D прав., ум. од.	2,13±0,57	2,32±0,69*	2,10±0,55	2,13±0,47
СМА Vсер.CO <sub>2</sub> лів., ум. од.	53,23±11,54	53,33±12,34	53,20±13,66	52,95±12,30
СМА Vсер.CO <sub>2</sub> прав., ум. од.	55,21±11,79	55,99±14,79	51,46±14,30	52,51±10,60
СМА Vсер.O <sub>2</sub> лів., ум. од.	37,78±6,70	37,54±7,02	37,96±9,70	39,71±7,53
СМА Vсер. O <sub>2</sub> прав., ум. од.	39,51±8,56	38,24±7,24	38,29±8,41	37,27±8,34
ХА-V3 V max лів., м/с	42,23±8,61	43,43±8,05	41,83±11,48	42,13±9,97
ХА-V3 V max прав., м/с	42,34±9,84	41,74±9,76	40,53±10,51	40,38±8,68
ХА-V3 Vсер. лів., м/с	28,17±6,70	27,83±6,06	27,05±9,71	27,72±7,43
ХА-V3 V сер. прав., м/с	28,21±7,41	27,43±7,61	27,31±14,69	25,78±6,22
ХА-V3 RI лів., ум. од.	0,59±0,09	0,59±0,08	0,59±0,08	0,58±0,08
ХА-V3 RI прав., ум. од.	0,60±0,08	0,58±0,08	0,60±0,07	0,61±0,10
ХА-V3 S/D лів., ум. од.	2,54±0,65	2,47±0,38	2,45±0,43	2,42±0,49
ХА-V3 S/D прав., ум. од.	2,59±0,49	2,47±0,46	2,55±0,56	2,60±0,46*
ОА V max, м/с	48,27±12,16	48,52±11,58	46,50±15,78	48,26±14,39
ОА V сер., м/с	32,98±8,76	33,69±8,50	31,81±11,72	33,22±11,62
ОА RI, ум. од.	0,56±0,07	0,54±0,07	0,70±0,91	0,53±0,07*
ОА S/D, ум. од.	2,31±0,32	2,20±0,33	2,36±0,56	2,15±0,44
ОА V сер. CO <sub>2</sub> , ум. од.	36,72±12,71	37,60±10,78	36,36±12,90	36,72±11,74
ОА V сер. O <sub>2</sub> , ум. од.	28,81±7,48	27,84±7,92	28,19±9,23	28,11±8,72
ОА CO <sub>2</sub> , ум. од.	1,34±1,27	1,12±0,13	1,15±0,27	1,13±0,15
ОА O <sub>2</sub> , ум. од.	0,89±0,15	0,84±0,11	0,95±0,24	0,87±0,13

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями за Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок.

загальній сонній артерії. Під впливом телмісартану вірогідних змін кровотоку у вертебро-базиллярному басейні не відбулося.

Під дією епросартану відбувалося покращення кровотоку в каротидному басейні, про що свідчить збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій ВСА на 0,07 м/с або 2,8 % ( $p<0,05$ ) та вертебро-базиллярному басейні: на 0,17 ум. од. або 24,3 % ( $p<0,05$ ) знизився індекс резистентності в ОА та збільшився на 0,05 ум. од. або 2,0 % ( $p<0,05$ ) систоло-діастолічний індекс у правій ХА.

В таблиці 4.4 наведено часові і спектральні показники варіабельності серцевого ритму на тлі терапії телмісартаном та епросартаном.

Таблиця 4.4 – Часові та спектральні показники ВСР у хворих на ГХ в процесі лікування ( $M\pm SD$ )

Показник, одиниці вимірювання	Телмісартан		Епросартан	
	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)	До лікування (n=50)	Після лікування (n=50)
ЧСС, уд/хв.	70,85±10,95	70,30±10,00	68,83±10,53	68,07±8,94
pNN50, %	9,23±16,18	11,84±17,86	8,09±10,91	10,81±13,85
RMSSD, мс	33,42±32,17	39,79±45,84	33,14±34,12	37,88±31,19
TP, мс <sup>2</sup>	1865,96±2656,3	3355,52±9532,73	2116,53±3994,12	2274,83±2543,86*
VLF, мс <sup>2</sup>	694,57±557,34	982,39±2354,73	1010,68±1763,27	882,78±939,14
LF, мс <sup>2</sup>	520,87±749,83	1324,98±5026,47	482,30±600,98	660,39±877,66
LF norm, н. од.	58,9±21,5	57,7±22,4	57,7±19,6	56,1±21,1
HF, мс <sup>2</sup>	555,04±1279,18	922,27±2539,28	502,09±1258,71	621,32±914,38
HF norm, н. од.	37,1±17,9	38,2±18,6	38,4±14,8	38,2±15,0
LF/HF, ум. од.	2,52±2,44	2,36±2,04	2,23±2,76	2,01±1,56

Примітка. \* –  $p<0,05$  порівняно з вихідними значеннями за Т-критерієм Стьюдента для зв'язаних вибірок.

Аналіз отриманих даних продемонстрував відсутність вірогідної різниці змін як часових, так і спектральних показників варіабельності серцевого ритму на тлі терапії телмісартаном.

Епросартан не впливав на переважну більшість показників вегетативного балансу за винятком загальної потужності спектру, яка вірогідно збільшилась на  $158,0 \text{ мс}^2$  або  $7,6 \%$  ( $p < 0,05$ ).

Отже, антигіпертензивна терапія телмісартаном у хворих на ГХ з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику (тютюнопаління, гіперхолестеринемія, ожиріння) впродовж півроку викликає достовірне зниження АТ, регресію гіпертрофії міокарда та покращує діастолічну функцію лівого шлуночка. Телмісартан сприяє покращенню кровотоку в каротидному басейні, і не впливає на кровопостачання у вертебро-базиллярному. Під впливом телмісартану не змінюється стан вегетативного балансу. Епросартан ефективно знижує АТ, викликає регресію гіпертрофії та покращує діастолічне наповнення без змін ФВ лівого шлуночка, збільшує кровоток в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах і підвищує загальну потужність спектру варіабельності серцевого ритму.

4.2. Прогноз ефективності антигіпертензивного лікування хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності окремих факторів ризику.

За даними ДМАТ, всі  $100 \%$  хворих досягли цільового рівня середньодобового систолічного АТ ( $< 130 \text{ мм рт.ст.}$ ) на тлі антигіпертензивної терапії, незалежно від застосованого сартану. Проте  $13 (26 \%)$  хворих, які отримували лікування епросартаном у добовій дозі  $300-600 \text{ мг}$ , та  $5 (10 \%)$  пацієнтів, які вживали телмісартан у добовій дозі  $80-160 \text{ мг}$  ( $p = 0,039$ ), не досягли цільового рівня середньодобового діастолічного АТ ( $< 80 \text{ мм рт.ст.}$ ).

Аналіз кумулятивних частот Каплана-Мейєра (рис. 4.1) щодо ефективності антигіпертензивної терапії телмісартаном/епросартаном впродовж півроку лікування незалежно від наявності факторів додаткового кардіоваскулярного

ризикую не встановив достовірної різниці між групами спостереження (Log-Rank Test;  $p = 0,15309$ ).

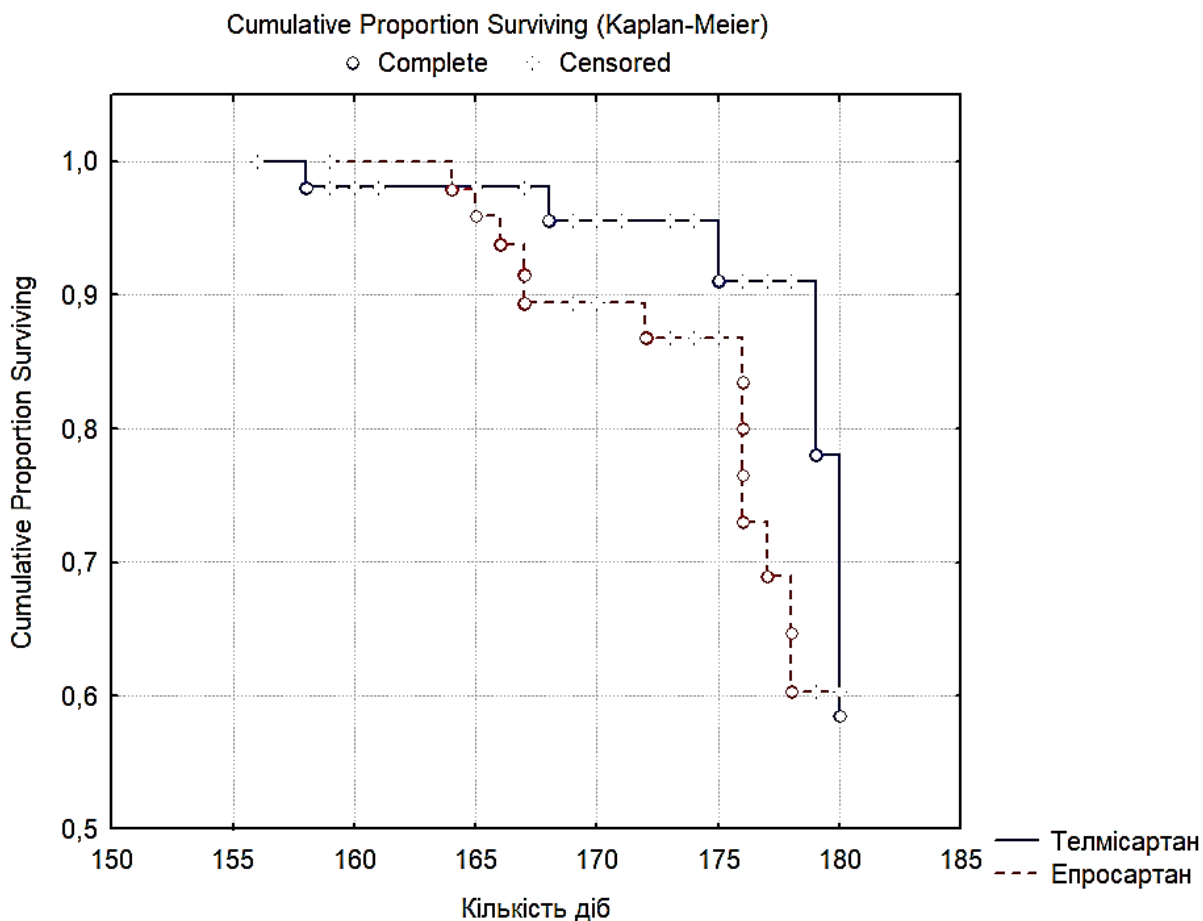


Рисунок 4.1 – Криві Каплана-Мейєра частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії телмісартаном/епросартаном незалежно від супутніх факторів ризику (Log-Rank Test :  $WW = -2,967$  ;  $Sum = 17,100$ ;  $Var = 4,3133$ ; Test statistic =  $-1,42870$ ;  $p = 0,15309$ )

Аналіз ефективності лікувальної стратегії телмісартаном в залежності від окремих факторів ризику (тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія) виявив нижчезазначене. У хворих на ГХ, які мають статус курця або ні, телмісартан був однаково ефективний в досягненні цільового рівня САТ. Різниця в досягненні цільового діастолічного артеріального тиску хоча і була присутня,

проте не досягла статистично вірогідного рівня (Log-Rank Test:  $p = 0,76169$ ), про що свідчать криві Каплана-Мейера (рис. 4.2).

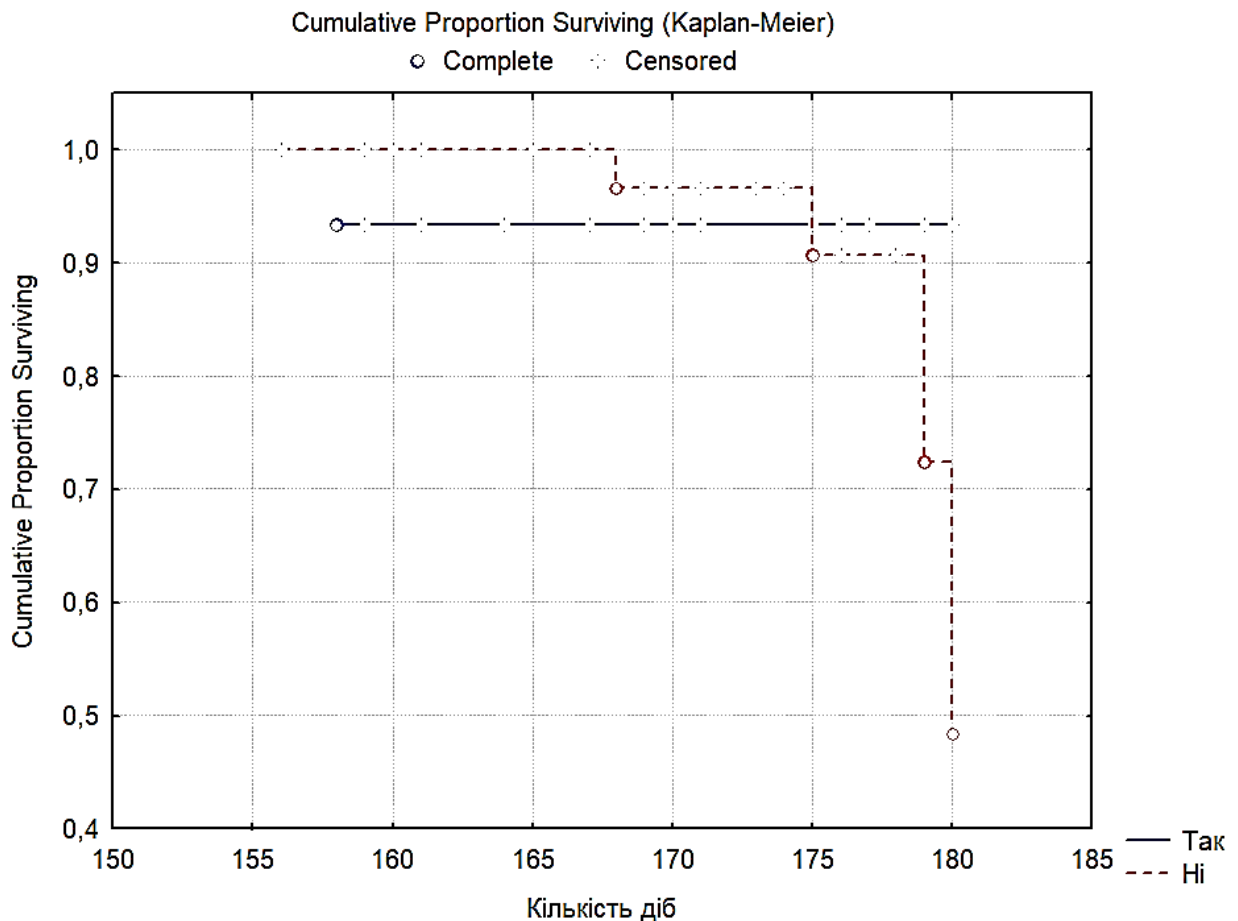


Рисунок 4.2 – Криві Каплана-Мейера частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії телмісартаном в залежності від наявності або відсутності статусу ТП (Log-Rank Test:  $WW = -0,2930$ ;  $Sum = 4,5147$ ;  $Var = 0,93373$ ;  $Test\ statistic = -0,303262$ ;  $p = 0,76169$ )

Телмісартан був однаково ефективний в досягненні цільового систолічного артеріального тиску у всіх 100 % хворих на ГХ з нормальним та підвищеним загальним холестерином. Спостерігалась різниця, проте невірогідна (Log-Rank Test:  $p = 0,80333$ ), антигіпертензивної дії телмісартану на діастолічний артеріальний тиск у хворих на ГХ без та з гіперхолестеринемією (рис. 4.3).

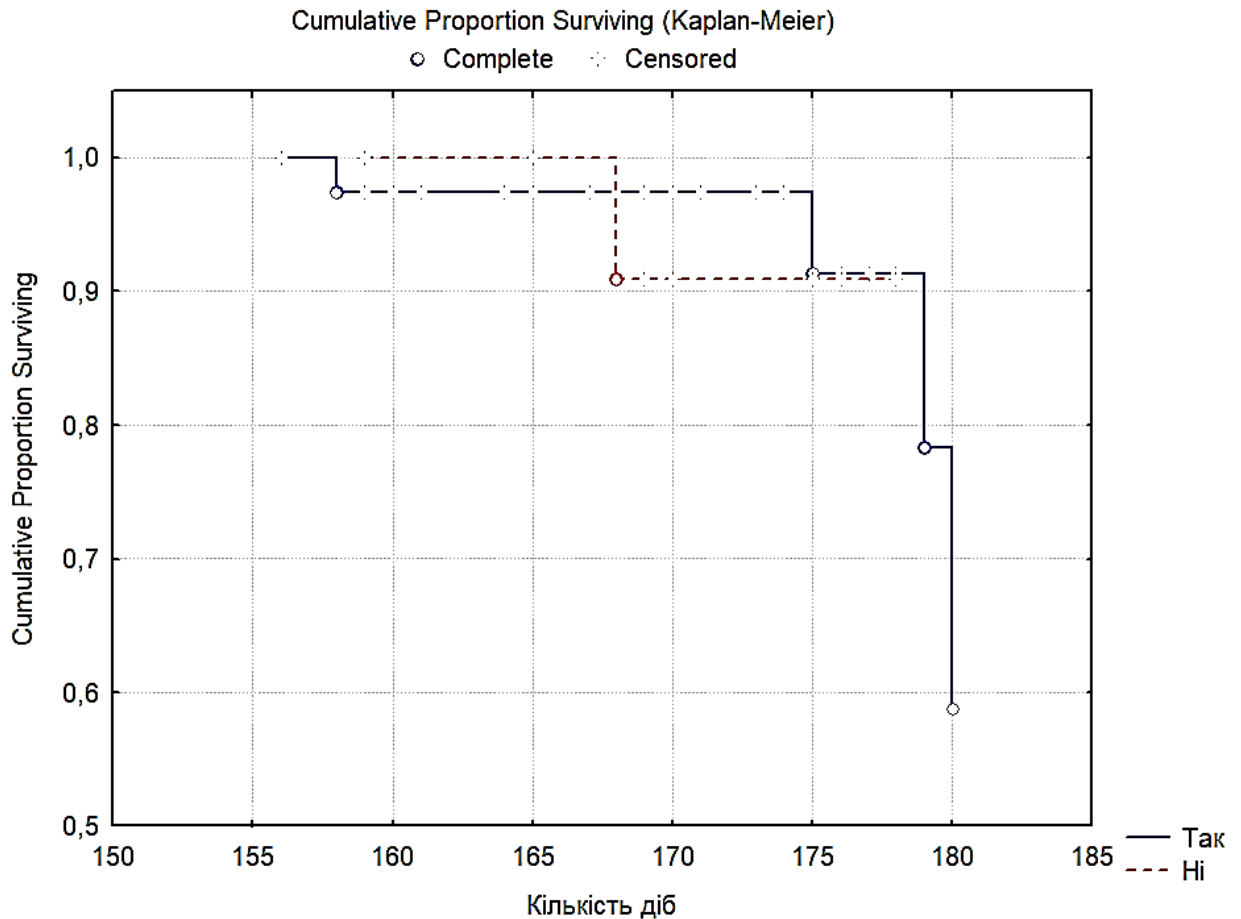


Рисунок 4.3 – Криві Каплана-Мейєра частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії телмісартаном в залежності від наявності або відсутності ГХЕ (Log-Rank Test:  $WW = -0,2299$ ;  $Sum = 4,5147$ ;  $Var = 0,85182$ ; Test statistic =  $-0,249044$ ;  $p = 0,80333$ )

Ожиріння, або його відсутність, також вірогідно не вплинуло на ефективність антигіпертензивної терапії телмісартаном у хворих на ГХ. Всі хворі на ГХ незалежно від МТ досягли цільового систолічного артеріального тиску на тлі прийому телмісартану. У п'яти хворих на ГХ з ожирінням не вдалося знизити діастолічний артеріальний тиск нижче за 85 мм рт. ст. (рис. 4.4). Проте аналіз кривих Каплана-Мейєра також не виявив вірогідної різниці ефективності дії телмісартану на діастолічний артеріальний тиск у хворих на ГХ з ожирінням та з нормальною МТ (Log-Rank Test:  $p = 0,26991$ ).

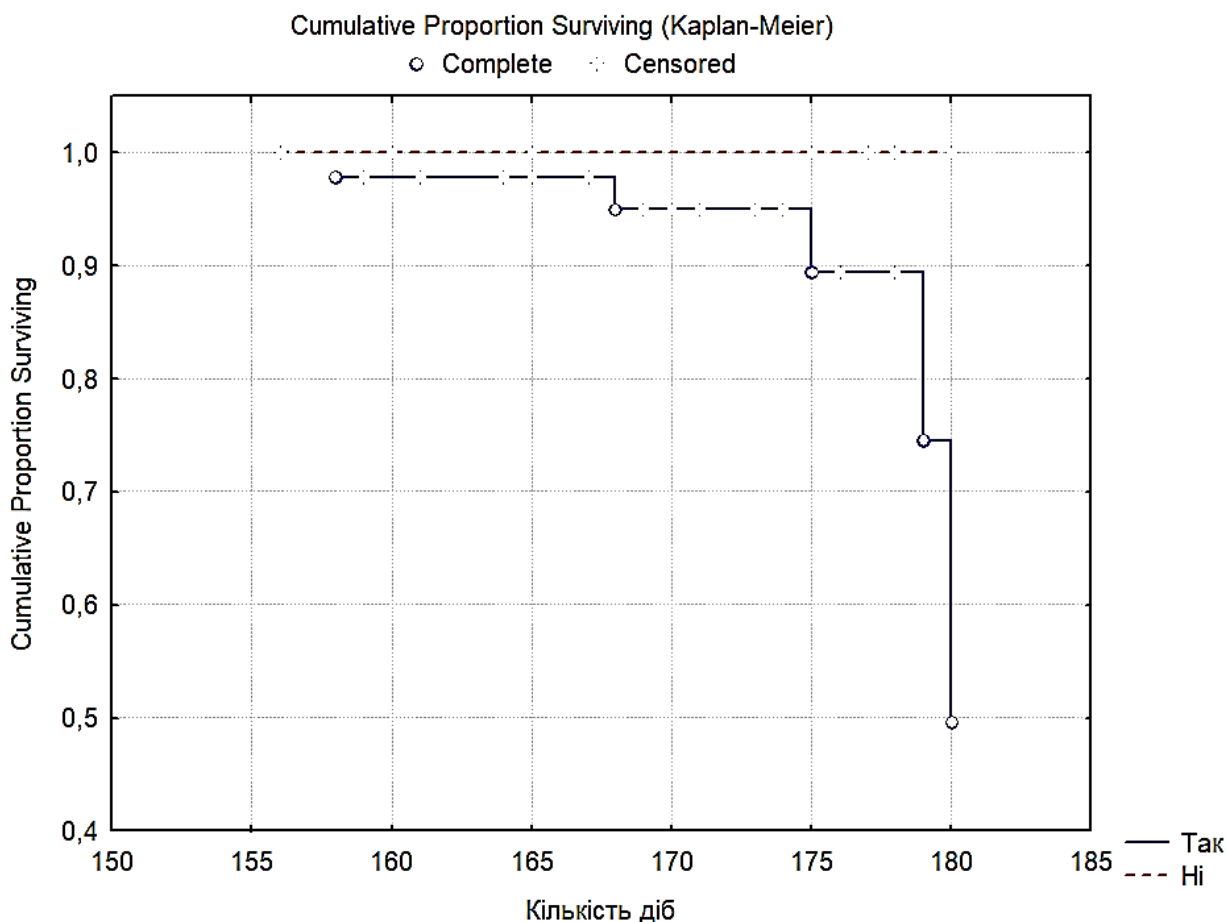


Рисунок 4.4 – Криві Каплана-Мейера частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії телмісартаном в залежності від наявності або відсутності ожиріння (Log-Rank Test:  $WW = 0,80128$ ;  $Sum = 4,5147$ ;  $Var = 0,52747$ ; Test statistic = 1,103278;  $p = 0,26991$ )

Отже, телмісартан може розглядатися в якості антигіпертензивного препарату першої лінії у хворих на ГХ з будь-яким додатковим КВР ФР (тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія), оскільки ці чинники не знижують ефективності антигіпертензивної дії препарату.

Епросартан продемонстрував високу антигіпертензивну ефективність щодо впливу на систолічний артеріальний тиск у хворих на ГХ з наявністю/відсутністю тютюнопаління. Проте вплив епросартану на ДАТ був вірогідно більш вираженим



у хворих на ГХ, які не мають статусу курця (Gehan's Wilcoxon Test:  $p = 0,04660$ ) (Рис. 4.5).

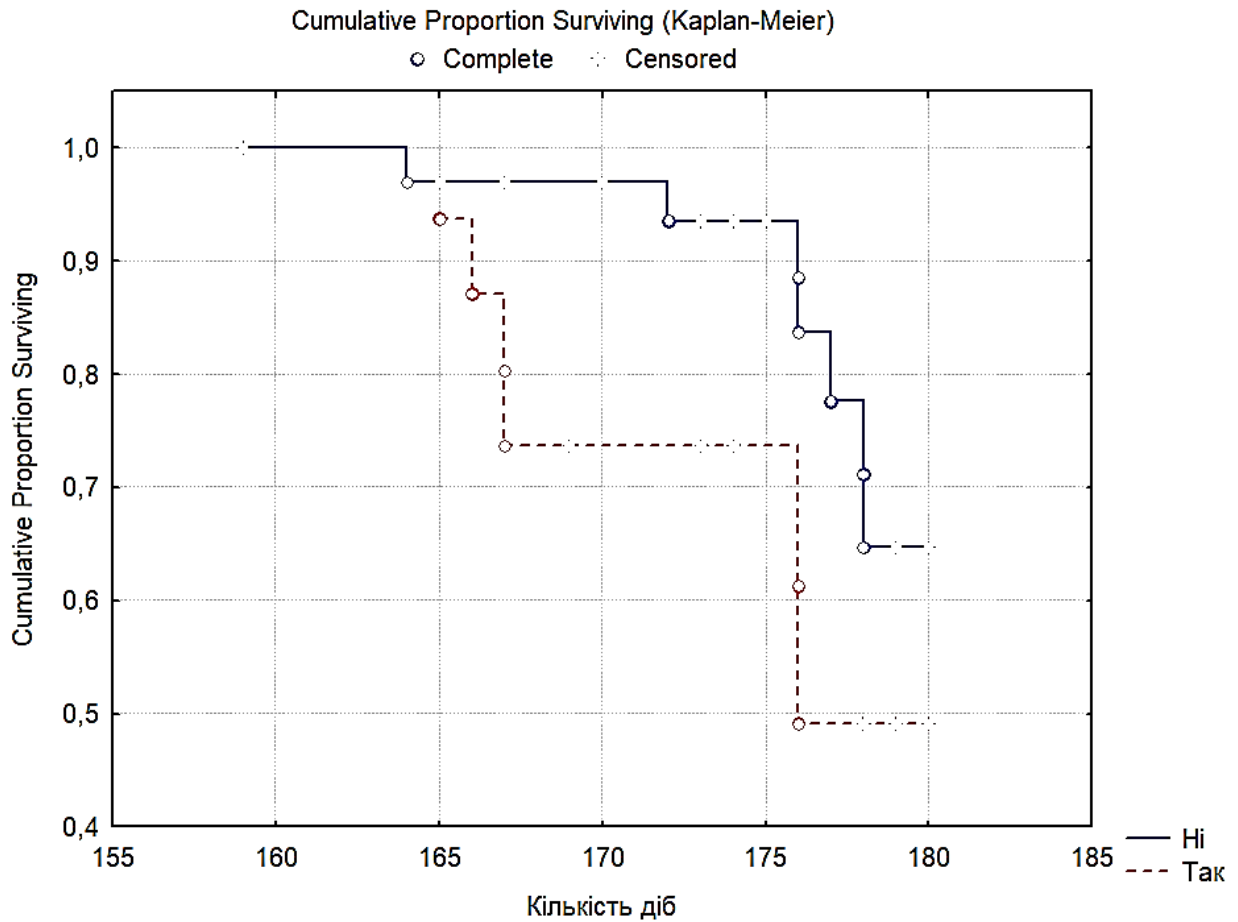


Рисунок 4.5 – Криві Каплана-Мейєра частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії епросартаном в залежності від наявності або відсутності тютюнопаління (Gehan's Wilcoxon Test:  $WW = 112,00$ ;  $Sum = 14140$ ;  $Var = 3139,7$ ;  $Test\ statistic = 1,989911$ ;  $p = 0,04660$ )

Всі хворі на ГХ незалежно від наявності або відсутності підвищеного рівня загального холестерину досягли цільового рівня систолічного артеріального тиску під впливом епросартану. Спостерігалась тенденція до більшої антигіпертензивної дії епросартану щодо діастолічного артеріального тиску у

хворих на ГХ з нормальним загальним холестерином (Log-Rank Test:  $p = 0,28580$ ) (рис. 4.6).

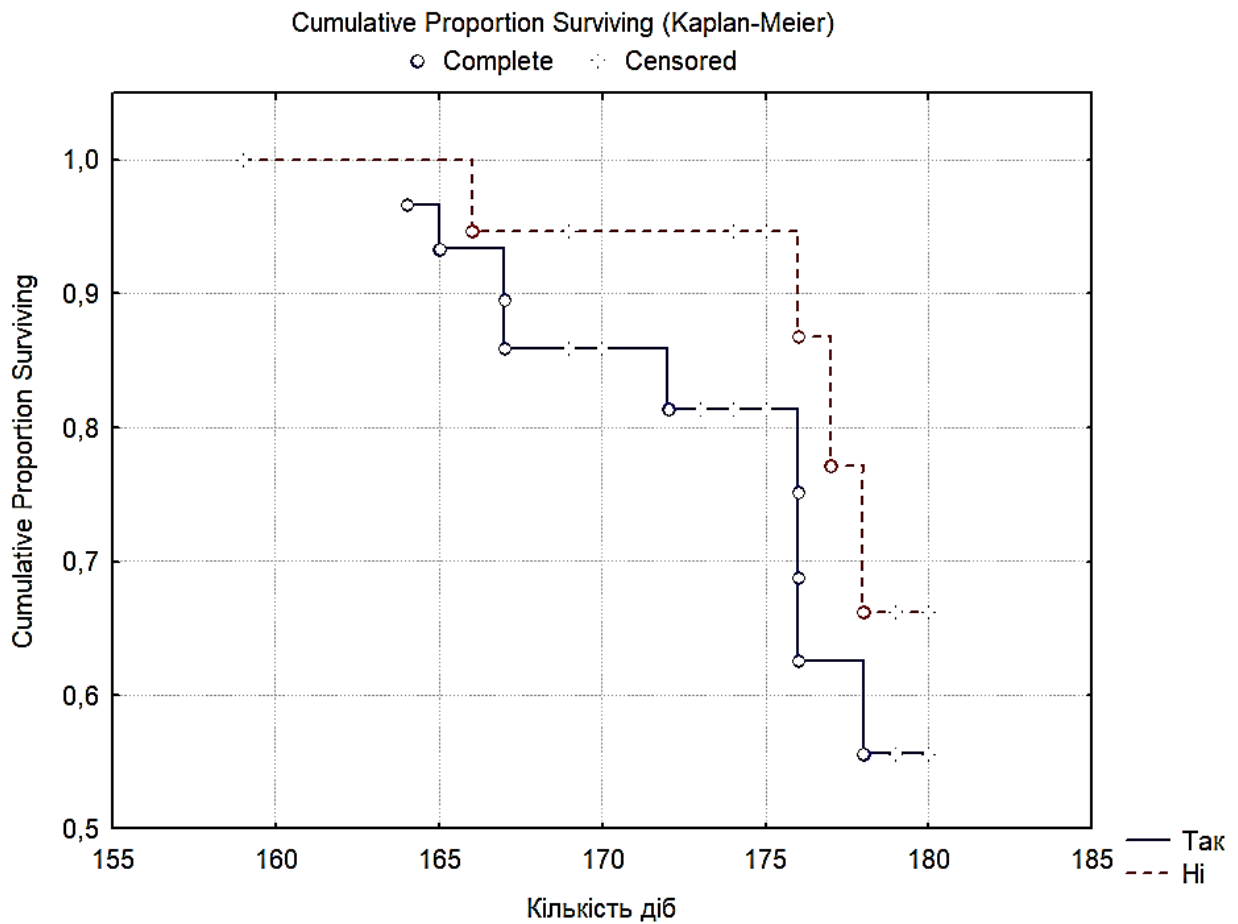


Рисунок 4.6 – Криві Каплана-Мейєра частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії епросартаном в залежності від наявності або відсутності ГХЕ (Log-Rank Test:  $WW = 1,8198$ ;  $Sum = 11,870$ ;  $Var = 2,9069$ ;  $Test\ statistic = 1,067384$ ;  $p = 0,28580$ )

Антигіпертензивний ефект епросартану щодо систолічного артеріального тиску не залежав від наявності/відсутності ожиріння у хворих на ГХ: всі 100 % хворих досягли цільового рівня менше 130 мм рт. ст. Аналіз кривих Каплан-Мейєра дозволив встановити, що наявність/відсутність ожиріння істотно не

впливає на показники діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ (Log-Rank Test:  $p = 0,78504$ ) (рис. 4.7).

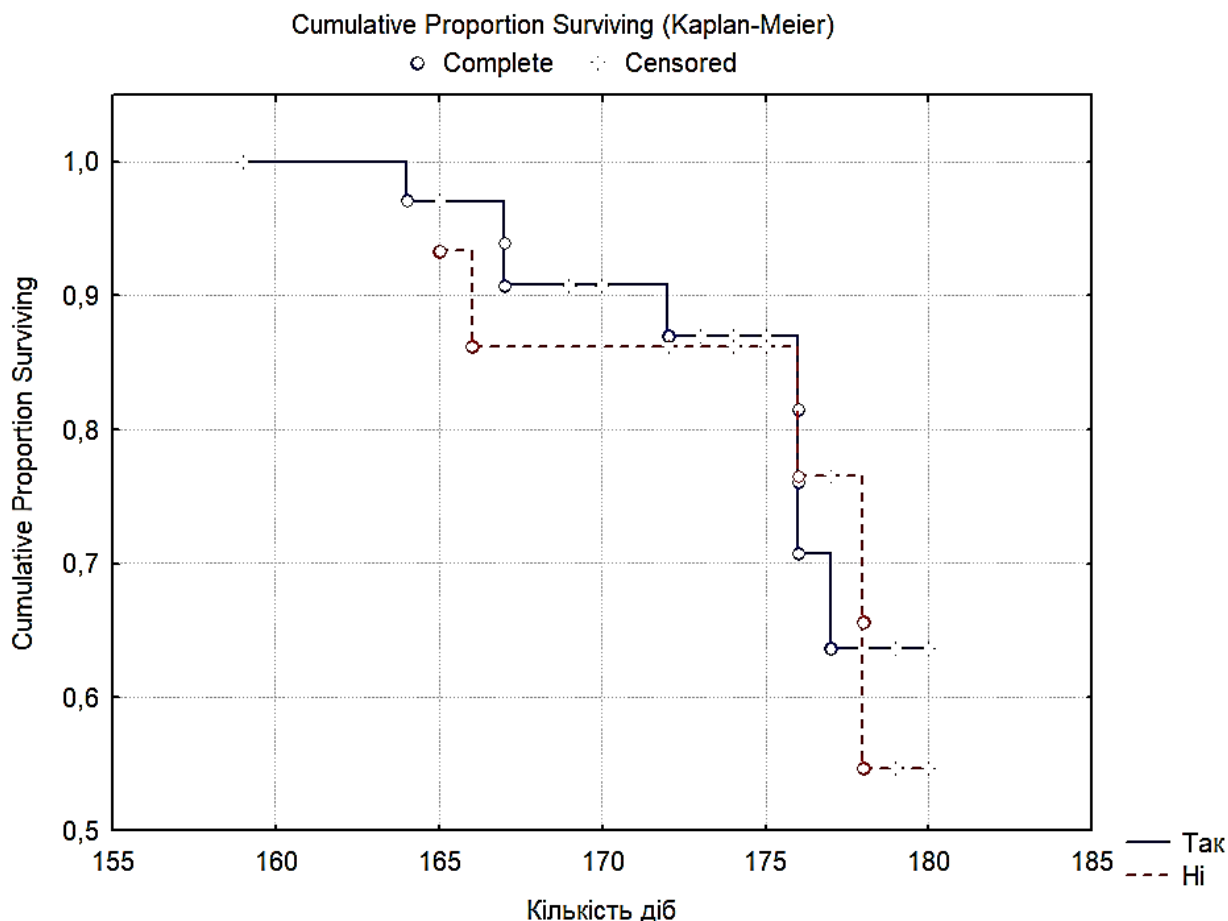


Рисунок 4.7 – Криві Каплана-Мейєра частоти недосягнення цільового рівня середньодобового діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ на фоні антигіпертензивної терапії епросартаном в залежності від наявності або відсутності ожиріння (Log-Rank Test:  $WW = -0,4350$ ;  $Sum = 11,870$ ;  $Var = 2,5435$ ;  $Test\ statistic = -0,272759$ ;  $p = 0,78504$ )

Отже, епросартан може розглядатися в якості антигіпертензивного препарату першої лінії у хворих на ГХ з ожирінням та гіперхолестеринемією. Тютюнопаління не знижує антигіпертензивної ефективності епросартану щодо систолічного тиску у хворих на ГХ, проте він менш ефективний щодо зниження ДАТ у хворих на ГХ, які палять.

Для виявлення залежних та незалежних предикторів недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ з окремими факторами ризику (тютюнопаління, ожиріння або гіперхолестеринемія) використовували процедуру мультифакторного регресійного аналізу.

Хворі на ГХ, які досягли та не досягли цільового рівня діастолічного артеріального тиску, вірогідно розрізнялись між собою лише за такими вихідними показниками: товщиною задньої стінки лівого шлуночка у систолу, добовим індексом за даними ДМАТ, систолічним, діастолічним, пульсовим та середнім АТ за даними «офісного» вимірювання АТ та максимальною лінійною швидкістю кровотоку в інтракраніальному сегменті хребетної артерії ( $V_3$ ).

За допомогою ROC-аналізу знайдено точки розподілу для кожного з цих показників. У відповідності до отриманих результатів точкою розподілу для ТЗСЛШс є позначка понад 1,67 см (площа під кривою 0,650 (95 % ДІ 0,549 - 0,742)  $p = 0,0529$ ; чутливість 70,6 %; специфічність – 56,5 %) (рис. 4.8).

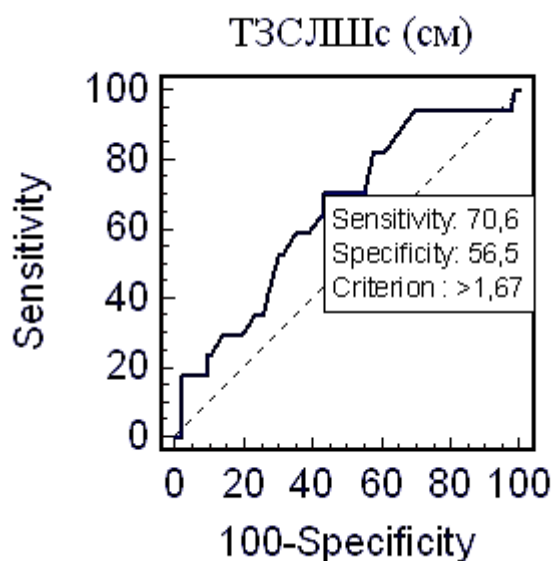


Рисунок 4.8 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника товщини задньої стінки лівого шлуночка у систолу

Добовий індекс менший за 12,89 ум.од. (площа під кривою 0,690 (95 % ДІ 0,574-0,791),  $p=0,0117$ ; чутливість 83,3 %, специфічність 51,6 %) асоціюється із збільшенням ризику недосягнення цільового ДАТ (рис. 4.9).

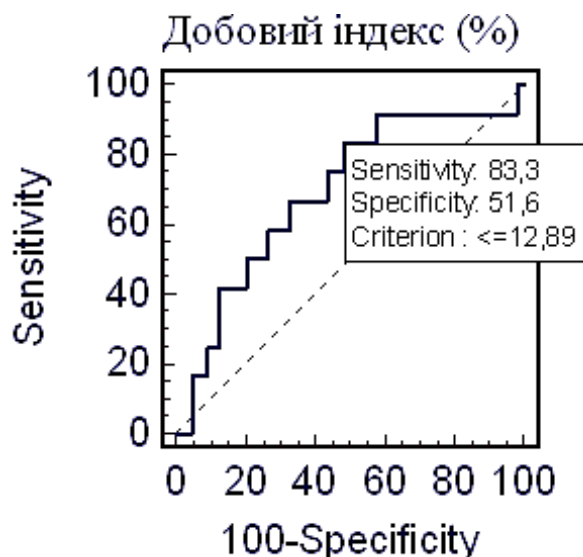


Рисунок 4.9 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника добового індексу

Систолічний АТ понад 120 мм рт. ст. (площа під кривою 0,706 (95 % ДІ 0,608-0,729),  $p = 0,0061$ , чутливість 94,1 %, специфічність 45,3 %) також збільшує шанси недосягнення цільового ДАТ (рис. 4.10).

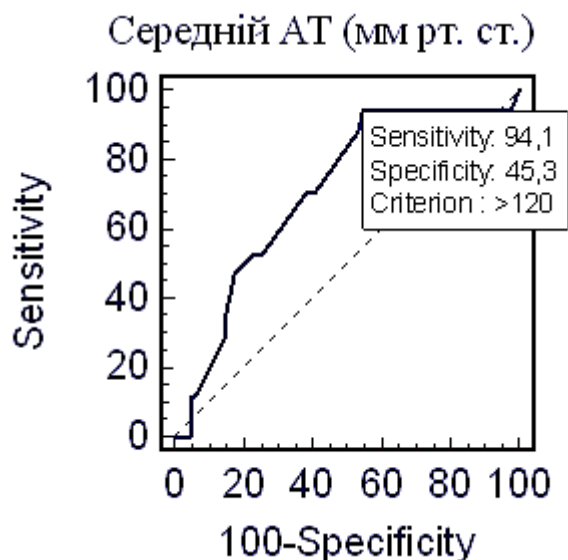


Рисунок 4.10 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника середнього АТ

Систолічний АТ понад 170 мм рт. ст. (площа під кривою 0,719 (95 % ДІ 0,622-0,803),  $p=0,0032$ , чутливість 70,6 %, специфічність 65,1 %) асоціюється із збільшенням ризику недосягнення цільового ДАТ (рис. 4.11).

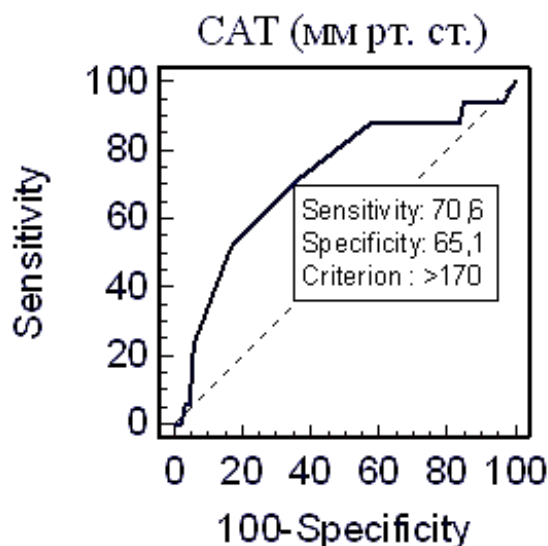


Рисунок 4.11 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника систолічного АТ

Пульсовий артеріальний тиск понад 70 мм рт. ст. (площа під кривою 0,681 (95 % ДІ 0,582 - 0,769),  $p = 0,0179$ , чутливість 70,6 %, специфічність 60,5 %) збільшує шанси недосягнення цільового рівня ДАТ (рис. 4.12).

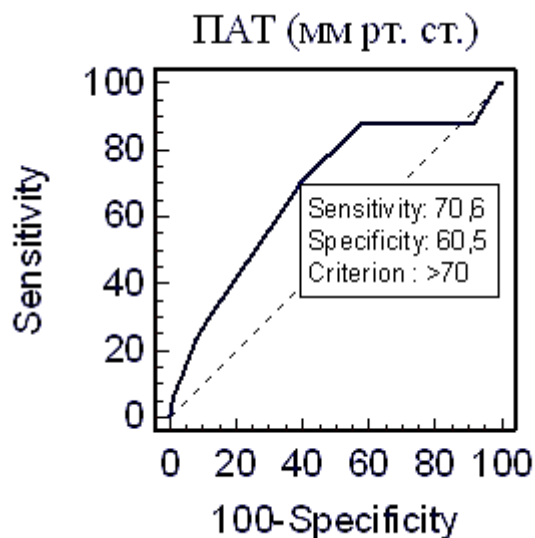


Рисунок 4.12 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника пульсового АТ

Максимальна лінійна швидкість кровотоку в хребетній артерії (інтракраніальний сегмент  $V_3$ ) менша за 34,5 см/с (площа під кривою

0,642 (95 % ДІ 0,536 - 0,763),  $p = 0,0449$ , чутливість 50,0 %, специфічність 76,6 %) асоціюється із підвищеним ризиком недосягнення цільового ДАТ (рис. 4.13).

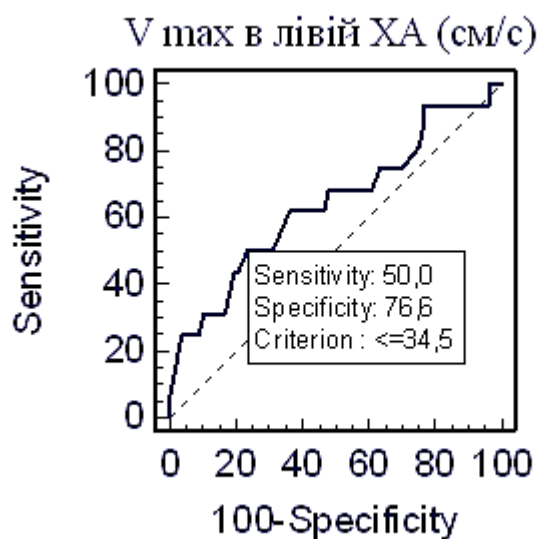


Рисунок 4.13 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника максимальної лінійної швидкості кровотоку в хребетній артерії (інтракраніальному сегменті  $V_3$ )

Діастолічний АТ понад 95 мм рт. ст. (площа під кривою 0,650 (95 % ДІ 0,550 - 0,742),  $p = 0,0522$ , чутливість 94,1 %, специфічність 29,1 %) також підвищує шанси недосягнення цільового рівня ДАТ, на межі статистичної вірогідності (рис. 4.14).

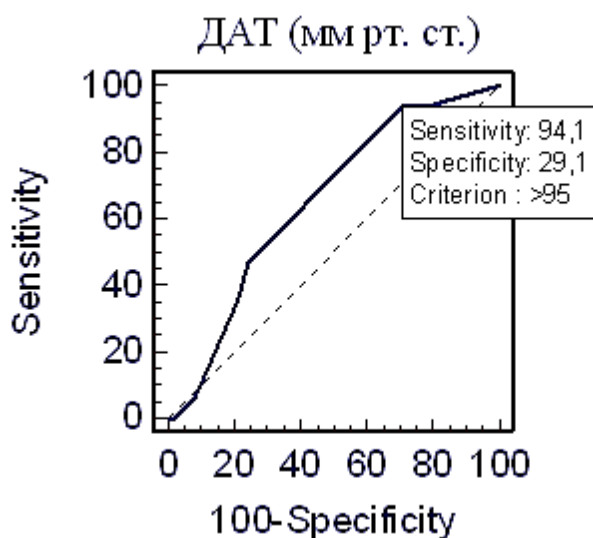


Рисунок 4.14 – Точка розподілу, чутливість та специфічність за даними ROC-аналізу для показника діастолічного АТ

За допомогою логістичного регресійного аналізу визначено залежні та незалежні предиктори недосягнення цільового рівня діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ з додатковими факторами КВР (табл.4.5.).

Таблиця 4.5 – Предиктори недосягнення цільового рівня діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ з додатковими факторами кардіоваскулярного ризику

Показник, точка розподілу	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель		
	Відношен- ня шансів	95 % ДІ	p	Відношен- ня шансів	95 % ДІ	p
Середній АТ понад 120 мм рт. ст.	13,28	1,68-104,63	0,001	7,8	1,01-68,62	0,047
Добовий індекс менший за 12,89 ум.од.	5,32	1,08-26,24	0,020	6,82	1,25-37,14	0,026
Максимальна швидкість кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с	3,28	1,08-9,98	0,0383	5,44	1,34-22,01	0,018
Систолічний АТ понад 170 мм рт. ст.	4,48	1,44-13,92	0,006	–	–	–
Пульсовий АТ понад 70 мм рт. ст.	3,67	1,19-11,35	0,018	–	–	–
ТЗСЛШс понад 1,67 см	3,11	1,01-9,62	0,0395	–	–	–

Отже, до залежних факторів ризику недосягнення цільового рівня діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ належать: середній АТ понад 120 мм рт. ст. (збільшує відношення шансів у 13,28 раза), добовий індекс менший за 12,89 ум.од. (збільшує відношення шансів у 5,32 раза), систолічний АТ понад 170 мм рт. ст. (збільшує відношення шансів у 4,48 раза), пульсовий АТ більше за 70 мм рт. ст. (збільшує відношення шансів у 3,67 раза), максимальна швидкість



кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с (збільшує відношення шансів у 3,28 раза), ТЗСЛШс понад 1,67 см (збільшує відношення шансів у 3,11 раза).

Вихідний рівень діастолічного тиску не мав статистично вірогідного впливу на відношення шансів незадовільного антигіпертензивного впливу терапії на рівень ДАТ через півроку лікування.

До незалежних факторів ризику недосягнення цільового рівня ДАТ у хворих на ГХ увійшло лише три чинника: середній АТ понад 120 мм рт. ст. (збільшує відношення шансів у 7,8 раза), добовий індекс менший за 12,89 ум.од. (збільшує відношення шансів у 6,82 раза), максимальна швидкість кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с (збільшує відношення шансів у 5,44 раза).

Порівняльний аналіз клінічної ефективності досліджуваних препаратів наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6 – Порівняльна характеристика ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на гіпертонічну хворобу

Ефекти	Телмісартан	Епросартан
Антигіпертензивна дія	Так	Так
Регресія гіпертрофії ЛШ	Так	Так
Покращення діастолічної функції ЛШ	Так	Так
Не впливає на ФВ ЛШ	Так	Так
Покращення кровотоку у каротидному басейні	Так	Так
Покращення кровотоку в вертебро-базилярному басейні	Ні	Так
Позитивний вплив на вегетативний баланс	Ні	Так
Вплив тютюнопаління на антигіпертензивну ефективність препарату (зниження)	Не впливає	Залежить
Вплив ожиріння на антигіпертензивну ефективність препарату (зниження)	Не впливає	Не впливає
Вплив гіперхолестеринемії на антигіпертензивну ефективність препарату (зниження)	Не впливає	Не впливає

Представлені дані переконливо свідчать про еквівалентну (або зіставну) антигіпертензивну дію телмісартану та епросартану, яка супроводжується односпрямованими змінами структури, геометрії та функції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу.

Обидва препарати викликають регресію гіпертрофії та покращують діастолічне наповнення лівого шлуночка без суттєвих змін його фракції викиду.

Нормалізація артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом обох препаратів сприяє покращенню кровотоку в каротидному басейні, проте, поліпшення кровотоку в вертебро-базиллярному басейні відбулося тільки під впливом епросартану. Епросартан на відміну від телмісартану додатково сприяв покращенню вегетативного балансу.

Антигіпертензивна дія епросартану та телмісартану не залежала від наявності у хворих на гіпертонічну хворобу таких факторів ризику, як ожиріння та гіперхолестеринемія, і як наслідок обидва препарати виявилися однаково ефективними і при супутньому ожирінні, і при гіперхолестеринемії. Тютюнопаління також не чинило негативного впливу на антигіпертензивну дію телмісартану, але знижувало гіпотензивний ефект епросартану, особливо щодо рівня діастолічного АТ.

Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).

2. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі додаткових факторів ризику. *Профілактика неінфекційних захворювань*:

*фокус на коморбідність : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Х., 2017. С. 151. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на значні успіхи сучасної кардіології, досягнуті у вивченні механізмів розвитку і прогресування АГ, дана проблема продовжує залишатися актуальною і вимагає подальшого удосконалення основних підходів до діагностики, тактики лікування і визначення прогнозу. За даними метааналізів багатьох досліджень, хронічне підвищення АТ спостерігається у 30-45% загальної популяції [76, 121, 144].

Першочерговим завданням під час curaції хворих на АГ слід вважати раннє виявлення і можливу елімінацію основних ФР, які не тільки сприяють маніфестації захворювання, але і визначають прогноз та наявність ускладнень [31, 142].

У міру старіння населення і збільшення ролі таких ФР, як ожиріння, гіперхолестеринемії і куріння, до 2025 р. очікується зростання частки ССЗ у структурі смертності населення до 60 % [5, 293].

На сьогодні результати численних клініко-епідеміологічних досліджень переконливо довели, що наявність ТП у пацієнтів із ССЗ не тільки здатна підвищувати смертність хворих з АГ у 2 рази, а й має синергічний ефект відносно інших ФР [9, 30].

За даними Wu O. et al., наявність вісцерального ожиріння у 65-75 % випадків розглядається в якості однієї з провідних причин формування АГ [78].

Результати великих метааналізів продемонстрували, що показники популяційної смертності та відносні ризики у хворих на АГ прогресивно збільшуються при наявності зайвої ваги [107].

Дисліпідемія вважається одним з найбільш «агресивних» та поширених ФР, приєднання якого до куріння та АГ підвищує ризик кардіоваскулярних подій у 16 разів [31].

Так, за даними Фремінгемського дослідження, ДЛ відзначається більш ніж у 40 % осіб з підвищеним АТ [194]. Отже, перспективною слід вважати розробку індивідуальної стратегії антигіпертензивної терапії із застосуванням телмісартану

та епросартану з огляду на особливості їх метаболізму і фармакодинаміки, що сприяють реалізації плейотропних ефектів та можуть впливати на індивідуальну клінічну ефективність при лікуванні хворих на АГ з урахуванням наявності окремих ФР та їх комбінацій.

Незважаючи на достатню вивченість поширеності і впливу ФР на основні епідеміологічні і популяційні показники розвитку серцево-судинної патології, ускладнень і смертності, бракує даних щодо впливу окремих ФР та їх поєднання на показники добового профілю АТ, кардіо-васкулярного ремоделювання і вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на ГХ II стадії та корекції цих змін за допомогою сартанів.

Метою роботи були оптимізація діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на підставі вивчення впливу модифікованих факторів ризику на показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного балансу.

Для реалізації поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Визначити вплив паління на артеріальний тиск, мозкову та внутрішньосерцеву гемодинаміку, ремоделювання серця та судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

2. Виявити порушення вегетативного балансу, системної, мозкової, внутрішньосерцевої гемодинаміки та з'ясувати особливості перебудови серця і судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з ожирінням.

3. Дослідити вплив дисліпідемії на мозкову і внутрішньосерцеву гемодинаміку, ремоделювання серця і судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

4. З'ясувати спрямованість поєднаної дії досліджуваних модифікованих факторів ризику на артеріальний тиск, мозкову і внутрішньосерцеву гемодинаміку, ремоделювання серця і судин, стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

5. Проаналізувати вплив сартанів (епросартану і телмісартану) на системну, мозкову, внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональну перебудову серця і судин, вегетативний баланс у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від факторів ризику.

6. Визначити залежні і незалежні предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, які палять, мають ожиріння або гіперхолестеринемію.

Дослідження було заплановане як відкрите, моноцентрове, проспективне, рандомізоване, що проводиться в паралельних групах. До початку випробування кожен пацієнт проходив процедуру підписання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Для вирішення поставлених завдань було обстежено 126 хворих на ГХ II стадії, першого-другого ступеня АГ, з яких 26 осіб у подальшому були виключені з дослідження. До випробування залучались хворі, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні та амбулаторному спостереженні у КУ «Міська лікарня № 7» м Запоріжжя.

При включенні хворих у дослідження були використані такі критерії: наявність ГХ II стадії; вік пацієнтів більше 18 років; добровільна письмова згода на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення належали: вторинні артеріальні гіпертензії; гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації; ішемічна хвороба серця; хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA); наявність штучного водія ритму; фібриляція передсердь; синоаурикулярна або атріовентрикулярна блокади II-III ступеня; вроджені та набуті вади серця; кардіоміопатії; пептична виразка шлунку і дванадцятипалої кишки; цукровий діабет, гіпотиреоз та інші ендокринні захворювання; наявність злоякісних новоутворень.

В залежності від наявності модифікованих ФР, а саме: ТП, ожиріння, ГХЕ та їх комбінацій, серед хворих на ГХ II ст. були сформовані сім груп спостереження. Першу групу склав 31 хворий з наявністю ТП, другу – 81 пацієнт з ожирінням,

а третю – 71 особа з ГХЕ. З урахуванням комбінації двох ФР додатково були виокремлені такі групи: четверта (ожиріння+ТП) – 24 особи, п'ята (ГХЕ+ожиріння) – 59 осіб та шоста (ТП+ГХЕ) – 25 осіб. До сьомої групи спостереження увійшло 23 хворих на ГХ II ст. з поєднанням трьох ФР (ТП+ожиріння+ГХЕ). Контрольну групу склали 10 хворих на ГХ II ст. без ФР. Всі групи спостереження були порівняні між собою, мали переважно нормальний розподіл та адекватно відповідали вимогам до репрезентативної вибірки.

Комплексне обстеження хворих на ГХ проводилося на початку дослідження і через шість місяців лікування та включало такі методи: загальноклінічні, біохімічні – для вимірювання рівня ЗХ у сироватці крові; антропометричні – для визначення ІМТ; інструментальні: офісне вимірювання АТ; ДМАТ – для верифікації добового профілю і рівня АТ; реєстрація ЕКГ протягом 24 годин – для аналізу показників ВСР; ЕхоКГ та імпульсно-хвильова доплерографія – для дослідження кардіогемодинамічних і структурно-функціональних характеристик серця; дуплексне сканування екстракраніальних артерій та транскраніальна доплерографія з кольоровим картуванням – для визначення показників церебральної гемодинаміки; статистичні методи: параметричні, кореляційний, одно- та багатofакторний логістичний регресійний аналіз, аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз), побудова кривих кумулятивних частот Каплана-Майєра, log-rank тест, Gehan's Wilcoxon тест.

Відповідно до мети і завдань дослідження, обстежені хворі в залежності від застосованої терапії БРА II методом «випадок-контроль» були рандомізовані на дві підгрупи: перша (50 осіб) отримувала телмісартан у дозі 80-160 мг, друга (50 осіб) – епросартан у дозі 300-600 мг один раз на добу впродовж 24 тижнів. В якості кінцевої точки дослідження розглядали випадки недосягнення цільових рівнів САТ та ДАТ за даними ДМАТ.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5) та Med.Calc.10.2.0.0. Застосовували параметричні

методи. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена [259].

Оцінку кумулятивних частот робили шляхом побудови кривих Каплана-Майєра. Порівняння двох кривих проводили за допомогою лог-ранк та Гехана-Уїлкоксона тестів [213].

Для визначення критичних значень (cut-off values) показників, за яких достовірно підвищується ризик несприятливого перебігу ГХ, використовували метод побудови кривих операційних характеристик (ROC-curves).

Для виявлення предикторів несприятливого перебігу ГХ застосовували логістичний регресійний аналіз. Для виявлення незалежних показників несприятливого перебігу ГХ було побудовано багатофакторну модель, змінні до якої залучалися зворотним покроковим методом [145].

Дані представлено у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

Відомо, що поєднання АГ і ТП здійснює взаємопотенціюючий, кумулятивний та негативний вплив як на рівень АТ, так і на показники кардіоваскулярного ремоделювання в порівнянні з ізольованим впливом кожного чинника окремо [140].

В нашому дослідженні хворі на ГХ з наявністю ТП мали достовірно вищі показники офісного АТ, такі як САТ та Сер. АТ на 4,9 % ( $p=0,033$ ) і 4,1% ( $p=0,036$ ) відповідно та ДМАТ - добових Сер. САТ на 6,1 % ( $p=0,05$ ) та Сер. ДАТ на 7,3 % ( $p=0,048$ ), у порівнянні з хворими на ГХ, які не палять.

Питання щодо впливу ТП на рівень АТ у хворих на ГХ до теперішнього часу є предметом жвавих дискусій у наукових колах і не можуть вважатися остаточно вирішеними. Існує обмежена кількість досліджень, в яких отримані суперечливі результати про вплив куріння на рівень АТ. Зокрема, Aziz Gumus et al. прийшли до висновку про те, що ТП сприяє зниженню АТ, та пов'язали цей феномен з меншою МТ у курців [243, 278].

Narkiewicz K. et al. поставили під сумнів можливість впливу хронічного куріння на розвиток АГ [225]. Проте, за даними великого багаторасового



метааналізу, який включав 7586 пацієнтів-курців з АГ, було однозначно встановлено, що ТП сприяє формуванню більш високих показників АТ за результатами як офісного вимірювання, так і ДМАТ [217], що збігається з результатами нашого дослідження.

Наявність ТП призводила до формування особливого кардіогемодинамічного профілю. Так, при аналізі показників кардіального ремоделювання у хворих на ГХ, які мали статус паління, було встановлено достовірно більший розмір РЛПд на 7,7 % ( $p=0,011$ ) та РЛПс на 10,4 % ( $p=0,017$ ). Отримані нами дані підтверджуються низкою експериментальних досліджень. Зокрема, у щурів лінії Dawley, які зазнали 5-тижневого інгаляційного навантаження тютюном, спостерігалися аналогічні зміни ЛП [185].

У хворих на ГХ, які мають статус ТП, нами виявлено більший ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ, про що свідчить достовірне перевищення ТМШП в діастолу на 11,2 % ( $p=0,018$ ) та систолу на 10,2 % ( $p=0,003$ ), ІММЛШ на 12,0 % ( $p=0,021$ ), що супроводжувалось вірогідним підвищенням діастолічного внутрішньоміокардіального напруження на 12,5 % ( $p=0,024$ ), у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які не палять. Отримані нами дані підтверджуються результатами дослідження Vang A. et al., які повідомили про провідну роль збільшення позаклітинного матриксу та інтерстиціального фіброзу міокарда у формуванні специфічного ремоделювання серця у хворих з АГ, які палять [165].

На підтвердження даної гіпотези дослідження ARIC переконливо продемонструвало збільшення ІММЛШ, показника відношення маси до об'єму ЛШ та вищий ступінь гіпертрофії ЛШ порівняно з некурцями [260].

За результатами нашої роботи, групи хворих на ГХ, які палять і не палять, не розрізнялись за показниками кінцевого діастолічного і систолічного розмірів та об'ємів ЛШ, фракції викиду ЛШ та за всіма параметрами діастолічної функції. З цього приводу у літературних джерелах зустрічаються поодинокі, підчас суперечливі повідомлення. Talukder M. A. et al. в експерименті на мишах, які зазнали 32-тижневого впливу тютюнового диму, показали порушення функції

систоли і діастоли при збереженому об'ємі ЛШ [138]. Minicucci M.F. et al. відзначили наявність тільки достовірного розширення порожнин серця та розвиток гіпертрофії ЛШ, яка, на думку авторів, розглядається як наслідок гемодинамічних і нейрогуморальних порушень, окислювального стресу, активації матриксних металопротеїназ та мітогенактивованої протеїнкінази, що обумовлені ТП [129].

Виявлені розбіжності можуть бути наслідком гендерних та вікових особливостей груп спостереження, експериментального характеру та, ймовірно, малою статистичною потужністю даних досліджень.

АГ вважається однією з провідних причин ремоделювання всіх відділів судинного русла, починаючи від мікроциркуляторної ланки і закінчуючи великими судинами екстра- та інтракраніальних басейнів. Структурні та функціональні зміни резистивних артерій головного мозку розглядаються як один з кардинальних механізмів стабілізації і незворотності АГ. Особливості ремоделювання судинного русла голови та шиї у хворих на ГХ багато в чому визначають ймовірність розвитку цереброваскулярних ускладнень [94].

На даний час триває активна наукова дискусія щодо впливу ТП на основні показники, що характеризують структуру і функцію брахіоцефальних артерій. Так, дослідження Винокурової І.Г. та співавт. продемонструвало достовірне зменшення швидкостей систолічного і діастолічного кровотоку у ВСА та наявність вираженої асиметрії кровотоку у всіх досліджуваних басейнах екстра- та інтракраніальних судин, що свідчить про негативний вплив куріння на стан мозкової ауторегуляції у хворих з АГ [8].

За даними Zakharchuk N.V. et al., у курців в СМА переважають вазоспастичні реакції, які супроводжуються збільшенням індексів, що характеризують рівень периферичного судинного опору, та спостерігається менш виражене зниження швидкісних характеристик потоку крові в порівнянні із ЗСА [167].

Song Y. et al. прийшли до висновку про зниження інтенсивності мозкового кровотоку і підвищення судинного опору в дистальних відділах передньої, середньої і задньої мозкових артерій в популяції курців [178].

Аналіз отриманих нами результатів довів, що у хворих на ГХ, які палять, реєструються достовірно менші показники систоло-діастолічного індексу на 4,1 % ( $p=0,027$ ) в руслі правої та індексу цереброваскулярної реактивності в руслі лівої ВСА на 7,9 % ( $p=0,029$ ), ніж у хворих на ГХ, які не палять, що свідчить про ізольоване підвищення судинного опору виключно в екстракраніальному каротидному басейні.

В нашому дослідженні отримано дані спектрального аналізу ВСР, які свідчать про значну активацію симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланок ВНС у хворих на ГХ, які палять, про що свідчить статистично вірогідне збільшення потужності спектру в діапазоні низьких частот на 13,2 % ( $p=0,048$ ), зниження потужності спектру в діапазоні високих частот на 20,6 % ( $p=0,038$ ) та збільшення симпато-вагального індексу на 67,5 % ( $p=0,049$ ) відносно аналогічних показників у хворих на ГХ без анамнезу ТП. Отримані нами дані повністю збігаються з результатами роботи Cesare Cuspidi et al. [146]. Проте Ohta Y et al. висловили припущення про ізольоване пригнічення парасимпатичної складової у формуванні симпатикотонії в денний час, тобто тільки у період активного ТП [168].

Наявність ожиріння сприяла формуванню певних особливостей ДМАТ, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, мозкової гемодинаміки і вегетативного балансу у хворих на ГХ.

Нами були отримані дані, згідно з якими хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не мали вірогідної різниці між показниками офісного вимірювання АТ. В той же час, за результатами ДМАТ, хворим на ГХ з ожирінням були властиві достовірно більші середній САТ за добу на 9,4 % ( $p=0,036$ ), середній ДАТ за добу на 12,1 % ( $p=0,027$ ) та ІЧ гіпертензії за добу на 83,3 % ( $p=0,012$ ), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Епідеміологічними дослідженнями доведено тісний, прямий взаємозв'язок між МТ і рівнем АТ. Останні результати дослідження NHANES показали, що поширеність АГ серед осіб, які страждають на ожиріння, з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> становить 42,5 %, в порівнянні з 27,8 % для осіб з надмірною вагою [233, 284].

Дані багатофакторного аналізу свідчать, що збільшення МТ на 10 кг супроводжується підвищенням САТ на 2-3 мм рт. ст., ДАТ – на 1-3 мм рт. ст. [231, 298]. Доказом взаємозв'язку ожиріння й АГ також може слугувати тенденція до зниження рівня АТ у міру нормалізації МТ [288].

На цей час багатьма авторами підкреслюється широкий поліморфізм можливих впливів надмірної ваги на підвищення АТ [78]. Зокрема, John E. Hall et al. пов'язують розвиток АГ з компресією нирок жировою клітковиною, що призводить до активації РААС і підвищення активності САС, які мають взаємну потенціуючу дію [199, 232].

В роботі Faulkner J.L. et al. отримані нові дані стосовно провідної ролі лептин-опосередкованого синтезу альдостерону [179, 297].

Численними дослідженнями показано, що основні компоненти РААС можуть синтезуватися жировими клітинами в локальних тканинних системах і відіграють важливу аутокринну, паракринну та ендокринну роль в патогенезі ожиріння, інсулінорезистентності й АГ [241, 252].

Проведений нами аналіз структурно-геометричних і функціональних показників серця у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ встановив, що систолічний і діастолічний розміри ЛП у хворих на ГХ з ожирінням були вірогідно більшими, ніж у хворих на ГХ з нормальною МТ: РЛПд на 11,1 % ( $p=0,007$ ), РЛПс на 13,1 % ( $p=0,039$ ), відповідно, що не привело до вірогідної зміни ФСЛП. У хворих на ГХ з нормальною МТ цей показник лише мав тенденцію до переважання, що збігається з думкою Vaidean G. D et al., які звернули увагу на збільшення об'єму і розмірів ЛП у хворих на ГХ із супутнім ожирінням [289].

Згідно з отриманими нами даними, у хворих на ГХ з ожирінням, у порівнянні із хворими на ГХ з нормальною МТ, реєструються вірогідно більші показники КДР на 10,5 % ( $p=0,01$ ) та об'єму на 28,2 % ( $p=0,01$ ) ЛШ, ТМШП в систолу та діастолу на 23,7 % ( $p=0,001$ ) та 14,3 % ( $p=0,004$ ), відповідно, відносної товщини стінки ЛШ на 18,8 ( $p=0,013$ ), ІММЛШ на 17,9 % ( $p=0,022$ ), та зменшення ІОМ ЛШ на 18,4 % ( $p=0,013$ ). Вищезазначені зміни не супроводжуються порушенням систолічної і діастолічної функції ЛШ, зростанням ВМН, легеневою гіпертензією.

Головний координатор дослідження MESA, Turkbey E.B. et al., дотримується аналогічної точки зору, вважаючи, що ожиріння призводить до стану хронічного перевантаження об'ємом і супроводжується формуванням ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ [282].

В той же час існує інша точка зору, що пов'язує надмірну МТ, АГ і структурно-функціональні характеристики ЛШ, зокрема ожиріння, внаслідок різних нейрогуморальних і метаболічних процесів, може сприяти різним гемодинамічним змінам, що лежать в основі формування характерної серцевої морфології. Більшість пацієнтів з ожирінням мають збільшення товщини задньої стінки або ММЛШ відносно розміру порожнини, що розцінюється як прояв АГ з хронічним перевантаженням тиском, а не об'ємного перевантаження, пов'язаного з надмірною МТ, що може призвести до порушення діастолічної функції, а, у ряді випадків, і до субклінічної систолічної дисфункції ЛШ [92].

Гончарь А.В. у своєму дослідженні у хворих на ГХ з та без ожиріння не виявив достовірних відмінностей в розподілі типів діастолічної дисфункції в групах різних варіантів кардіального ремоделювання [13].

У хворих на ГХ з ожирінням спостерігалось вірогідне зниження максимальної лінійної швидкості кровотоку в лівій ЗСА – на 16,5 % ( $p=0,003$ ), в правій – на 12,6 % ( $p=0,046$ ); середньої лінійної швидкості кровотоку в лівій ЗСА на 16,8 % ( $p=0,001$ ), в правій – 14,4 % ( $p=0,009$ ); лінійної максимальної швидкості кровотоку у правій ВСА на 19,1 %, ( $p=0,002$ ), середньої – на 21,9 % ( $p=0,002$ ), максимальної і середньої лінійної швидкості кровотоку у лівій СМА відповідно на 10,2 % ( $p=0,043$ ) і 12,5 % ( $p=0,044$ ); в лівій ХА – максимальної лінійної швидкості кровотоку на 13,9 % ( $p=0,015$ ), середньої лінійної швидкості кровотоку на – 17,7 % ( $p=0,011$ ); у правій ХА – максимальної лінійної швидкості кровотоку на 14,5 % ( $p=0,013$ ), середньої лінійної швидкості кровотоку на 25,8 % ( $p=0,003$ ); в ОА – середньої лінійної швидкості кровотоку на 17,3 % ( $p=0,021$ ); індексу реактивності чутливої до гіперкапнії, на 23,1 % ( $p=0,002$ ) в ОА, в лівій СМА – на 14,6 % ( $p=0,015$ ), у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Наявність надмірної МТ у хворих з АГ супроводжується різними структурними і функціональними змінами судинної стінки. Зокрема, в роботі Андреевой А. А. та співавт. була відмічена висока частота поєднаних змін брахіоцефальних артерій і деформацій судин, обумовлених прозапальною імунною активацією [1].

Останнім часом з'явилися роботи, присвячені дослідженню порушення функції ендотелію при ожирінні, що супроводжується достовірними змінами ендотелійзалежної вазодилатації брахіальних артерій та підвищенням судинного опору [58].

Однією з вірогідних причин порушення вазомоторної функції ендотелію у пацієнтів з надмірною МТ можна вважати ригідність судин, більш виражену за наявності ожиріння [130].

У хворих з ожирінням відзначаються зміни показників, які характеризують судинну жорсткість, а саме: збільшення індексів судинної резистентності та зменшення лінійних швидкостей кровотоку [148].

Хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не розрізнялись за часовими та спектральними показниками ВСР. Оскільки показник LF/HF в обох групах перевищував 2 ум.од., то можна стверджувати, що у хворих на ГХ, незалежно від МТ, переважає симпатична ланка ВНС.

Дослідження Ohta H. et al. підтвердило дані про переважання симпатичної складової вегето-судинного балансу в осіб з ожирінням та АГ [147], а Jarrin DC et al. відзначили наявність вегетативного дисбалансу в осіб з надмірною МТ виключно в нічний час і пов'язали даний феномен з низькою якістю сну [210].

Дисліпідемія й АГ є взаємопотенціюючими патологічними станами, які ушкоджують ендотелій, сприяють розвитку ремоделювання судин, потенціюють апоптоз, підвищують клітинну проникність, що супроводжується збільшенням молекул адгезії, зв'язуючих моноцити і Т-лімфоцити, які диференціюються в макрофаги, захоплюють окислені ЛПНЩ, утворюючи піністі клітини, викликають розвиток атеросклеротичного процесу, що посилює дисфункцію

ендотелію. Дане замкнене коло, яке здатне самовідтворюватися, є основою взаємного потенціювання АГ і ДЛ [277].

Численні епідеміологічні дослідження підтвердили цю тезу та показали, що поєднання АГ і ДЛ знаходиться в діапазоні від 15 до 35 %, що дозволило ввести специфічний термін – «LIPITENSION», який покликаний зробити акцент і звернути увагу практикуючих лікарів на частоту, взаємне потенціювання і небезпеку комбінації цих ФР [258, 299].

Отримані у нашому дослідженні результати свідчать про те, що хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись між собою за всіма показниками як офісного вимірювання, так і ДМАТ. Відсутність різниці рівнів АТ у даних когортах пацієнтів сприяло формуванню незначних відмінностей кардіогемодинамічного статусу. Аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ з ГХЕ продемонстрував переважання розмірів ЛП в систолу на 10,8 % ( $p=0,039$ ) та діастолу на 6,9 % ( $p=0,034$ ) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. Збільшення розмірів ЛП у хворих на ГХ з ГХЕ вірогідно не позначилось на його фракції спорожнення ( $26,32\pm 8,50$  % проти  $28,71\pm 8,97$  %,  $p=0,200$ ). Проте ТМШП в систолу у хворих на ГХ з ГХЕ була вірогідно більша на 13,33 % ( $p=0,001$ ) у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ.

В роботі Хурс Е. М та співавт. були отримані дані, згідно з якими у хворих на ГХ із супутньою ГХЕ виявлено статистично значуще зростання ІММ ЛШ і відносної товщини його стінки, збільшення міокардіального стресу в систолу, кінцево-діастолічного тиску, кінцевого діастолічного напруження стінки, а також інтегрального діастолічного індексу, що не підтверджують отримані нами результати. Цей факт, можливо, пов'язаний з вірогідно більшим відсотком чоловіків в нашому дослідженні та різницею у ступені АГ [62].

Проте дослідження Demuydenko G. et al. продемонструвало наявність взаємозв'язку між рівнем ДЛ та ступенем ремоделювання всіх структур ЛШ [150],

при цьому найбільший вплив на розвиток ураження міокарда мають рівні ЗХ і ЛПНЩ [33].

Підтвердженням впливу ДЛ на ремоделювання ЛШ можуть вважатися результати двадцятирічного дослідження, згідно з яким наявність підвищеного вмісту ЗХ і ЛПНЩ у 50-річних хворих на ГХ призводила до розвитку гіпертрофії ЛШ [157].

Оцінку мозкового кровотоку у хворих на ГХ з ГХЕ та хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ було проведено за показниками доплерографії судин шії та голови. У хворих на ГХ з ГХЕ має місце достовірне зниження максимальної на 11 % ( $p=0,022$ ) та середньої на 11 % ( $p=0,017$ ) лінійних швидкостей кровотоку в лівій ЗСА, в обох ХА на 16 % ( $p=0,001$ ), в ОА на 12,9 % ( $p=0,039$ ), а також вірогідне зниження індексу судинної реактивності, чутливї до гіперкапнії, в ОА на 15,1 % ( $p=0,035$ ), в порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. Вищезазначені зміни свідчать про погіршення кровотоку як в каротидному, так і вертебро-базиллярному басейнах у хворих на ГХ з ГХЕ.

Літературні дані свідчать про те, що показники кровотоку в екстра- та інтракраніальних артеріях у хворих на ГХ і ДЛ залежать від віку і стану ліпідного обміну. Зокрема, індекси фази прискорення і розповсюдження потоку були підвищені та мали негативні кореляційні зв'язки з віком, рівнем ЗХ, ЛПНЩ і ТГ, і позитивні – з рівнем ЛПВЩ [32].

У хворих з АГ старшої вікової категорії відзначається вірогідне підвищення пікової систолічної швидкості кровотоку в ЗСА разом зі збільшенням значень індексів резистивності і пульсативності, порівняно з молодшими суб'єктами, у яких дані показники мають тенденцію до зниження [42].

На думку ряду авторів, порушення кровотоку у брахіоцефальних артеріях пов'язані з негативним впливом ДЛ на функціональні і структурні властивості артерій м'язового та еластичного типу та погіршенням ендотеліальної функції, асоційованої зі зниженням синтезу оксиду азоту [200, 286].

Згідно з отриманими нами даними, хворі на ГХ з ГХЕ та з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись за всіма часовими та спектральними показниками ВСР.



В ряді досліджень вивчався можливий вплив ліпідних фракцій сироватки крові на показники вегетативного балансу у хворих на ГХ. Результати не продемонстрували наявності достовірних кореляційних взаємозв'язків компонентів ліпідного спектру як з часовими, так і з частотними характеристиками варіабельності серцевого ритму [242, 283].

В Україні за останній час число осіб з одним ФР зменшилося у 2,6 раза, тоді як кількість чоловіків з трьома і більше факторами збільшилася у п'ять разів. У структурі АГ постійно зростає частка осіб з поєднанням таких ФР як: ожиріння, ДЛ та ТП [144]. Незважаючи на певні відмінності впливу гіперхолестеринемії, ожиріння або паління на показники, які вивчаються, в нашому дослідженні вірогідних розбіжностей впливу окремих ФР, різних комбінацій двох або трьох ФР на структурно-геометричні та функціональні показники серця, мозкової гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму не отримано.

На противагу цьому, у порівнянні з хворими на ГХ без ФР, наявність будь-якого одного ФР (гіперхолестеринемії, ожиріння або паління) асоціюється зі збільшенням сер. ДАТ за добу та ІЧ, чинить односпрямований вплив на структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, а саме: сприяє збільшенню РЛПд та РЛПс, ІММЛШ переважно за рахунок потовщення МШП, що супроводжується вірогідним порушенням діастолічного наповнення ЛШ, характеризується тенденцією до зменшення кровообігу у всіх басейнах, особливо в руслі ЗСА з обох боків.

Результатами нашого дослідження встановлено, що хворі на ГХ з різними комбінаціями двох або трьох ФР не відрізняються між собою за показниками офісного вимірювання АТ, ДМАТ, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, екстра- та інтра-краніального кровотоку, часових і спектральних характеристик ВСР.

Зосередження клінічних зусиль на модифікації ФР, які є ранніми компонентами серцево-судинного континууму, і максимально більш повна фармакологічна блокада патологічної активації РААС надає можливість загальмувати прогресуючий розвиток ССЗ на ранніх етапах [123].

Вкрай важливою є розробка персоніфікованої стратегії терапії із застосуванням телмісартану та епросартану з огляду на особливості їх метаболізму і фармакодинаміки, що сприяють реалізації плеiotропних ефектів та можуть впливати на індивідуальну клінічну ефективність при лікуванні хворих на АГ з урахуванням наявності окремих ФР та їх комбінації [20, 87, 152, 155].

В даний час продовжуються додаткові дослідження для оцінки особливостей впливу сартанів на клінічні ефекти і кінцеві точки, такі як захворюваність, смертність і розвиток кардіо- і цереброваскулярних ускладнень [98, 131].

При вивченні антигіпертензивної дії телмісартану та епросартану спостерігалися вірогідні односпрямовані зіставні зміни показників як офісного вимірювання, так і добового моніторування АТ.

Лікування телмісартаном та епросартаном впродовж півроку викликає вірогідне зменшення показників офісного САТ на 24,8 % ( $p < 0,001$ ) та 25,8% ( $p < 0,001$ ), ДАТ на 20 % ( $p < 0,001$ ) та 21,6 % ( $p < 0,001$ ), ПАТ на 31,8 % ( $p < 0,001$ ) та 41,4 % ( $p < 0,001$ ), середнього АТ на 22,2 % ( $p < 0,001$ ) та 25,5 % ( $p < 0,001$ ) відповідно. За даними ДМАТ, відбулося достовірне зниження середньодобового САТ на 5,7 % ( $p < 0,05$ ) та 6,2 % ( $p < 0,05$ ), середньодобового ДАТ на 3,8 % ( $p < 0,05$ ) та 5,1 % ( $p < 0,05$ ), ІЧ на 23,3 % ( $p < 0,05$ ) та 23,2 % ( $p < 0,05$ ). ДІ достовірно знизився на 22,5 % ( $p < 0,05$ ) тільки під впливом лікування телмісартаном.

Отримані нами дані підтверджуються результатами багатьох клінічних досліджень, які переконливо довели, що телмісартан та епросартан мають потужну антигіпертензивну ефективність, що забезпечує достовірне зниження АТ протягом 24 годин після одноразово прийнятої дози препаратів, запобігає розвитку вранішньої АГ, яка є безпосередньою причиною розвитку серцево-судинних ускладнень, і модифікують показники серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з ФР [105, 141, 237, 239, 253, 261, 290].

Лікування телмісартаном викликає регресію гіпертрофії ЛШ. Спостерігалось вірогідне зменшення ТЗСЛШ в діастолу на 13,9 % ( $p < 0,001$ ) та на 8,4 % ( $p < 0,05$ ) в систолу, ТМШП в діастолу на 16,9 % ( $p < 0,05$ ) та на 15,1 % ( $p < 0,05$ ) в систолу, відносної товщини стінки ЛШ на 20,4 % ( $p < 0,001$ ). ІММЛШ зменшився на 16,5 %

( $p < 0,05$ ), а ВМН на 29,7 % ( $p < 0,001$ ), тоді як ІОМ ЛШ збільшився на 18,0 % ( $p < 0,05$ ). Покращилось діастолічне наповнення ЛШ, про що свідчить вірогідне збільшення відношення інтегральних швидкостей раннього до передсердного наповнення ЛШ на 12 % ( $p < 0,05$ ).

Отримані нами дані цілком узгоджуються з результатами багатьох досліджень, які довели, що вплив телмісартану на структурно-геометричні та функціональні показники серця супроводжується покращенням функції міокарда завдяки зменшенню гіпертрофії ЛШ і зниженню інтенсивності фіброзу, відновлення балансу матриксних металопротеїназ/тканинного інгібітора металопротеїназ, шляхом блокування синтезу міокардіального колагену [137, 272].

Misra K. N et al. переконливо довели, що телмісартан перевершує атенолол в досягненні регресії патологічного ремоделювання ЛШ і може вважатися препаратом вибору при лікуванні хворих на ГХ з підтвердженою гіпертрофією ЛШ [222].

Дані відомості підтверджуються результатами, отриманими Mattioli A.V. et al., які у своєму дослідженні припустили, що регресія гіпертрофії ЛШ під впливом телмісартану може бути пов'язана зі зменшенням об'єму та підвищенням ФСЛП, що обумовлює зниження кінцево-діастолічного тиску ЛШ і збільшення його діастолічного наповнення [206, 235].

Зміни структурно-геометричних показників серця під впливом епросартану характеризувались регресією гіпертрофії ЛШ, а саме: зменшенням ТЗСЛШ в діастолу на 15,8 % ( $p < 0,05$ ) та в систолу на 14,3 % ( $p < 0,05$ ), ТМШП в діастолу на 16,7 % ( $p < 0,05$ ) та в систолу на 14,7 % ( $p < 0,05$ ), відносної товщини стінки на 19,6 % ( $p < 0,05$ ) та ІММЛШ на 17,9 % ( $p < 0,05$ ). Систолічні і діастолічні розміри та об'єми порожнини ЛШ залишились незмінними, що за умов регресії гіпертрофії супроводжувалось вірогідним збільшенням ІОМ на 26,6 % ( $p < 0,05$ ). Регресія гіпертрофії ЛШ також супроводжувалась покращенням його діастолічного наповнення, про що свідчило достовірне збільшення на 13,2 % ( $p < 0,05$ ) ФСЛП та зменшення часу ізометричного розслаблення на 9,9 % ( $p < 0,05$ ). Внутрішньо-міокардіальне напруження зменшилось на 32,9 % ( $p < 0,001$ ).

Отримані в ряді досліджень результати вказують на чіткий регрес гіпертрофії ЛШ на тлі 24-тижневої терапії епросартаном, причому зниження ІММЛШ не залежало від динаміки АТ, що може свідчити про безпосередній вплив епросартану на негемодинамічні детермінанти ремоделювання міокарда, зокрема на активність РААС та САС. Регрес ІММЛШ під впливом епросартану відбувається за рахунок зменшення ТЗСЛШ та ТМШП при незначній динаміці КДР. На тлі лікування також скоротився IVRT, ступінь зміни якого залежав від зниження ІММЛШ. Препарат достовірно покращував показники раннього наповнення ЛШ і передсердної систоли.

На відміну від телмісартану, який сприяв перерозподілу трансмітрального кровотоку у бік збільшення швидкості раннього наповнення ЛШ, тривале лікування епросартаном приводило до більш вираженої корекції діастолічної функції ЛШ за рахунок додаткового зменшення періоду ізвольюмічного розслаблення та покращення функції ЛП [10, 16, 103, 174, 180, 240].

Відомо, що в основі церебропротективної дії БРА лежать процеси, які зменшують ступінь вираженості ремоделювання церебральних судин, та непряма стимуляція АТ<sub>2</sub>-рецепторів, що призводить до дилатації мозкових артерій і регенерації нейронів [52].

Телмісартан чинив позитивний вплив на каротидний кровоток за рахунок збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій загальній сонній артерії на 2,6 % ( $p < 0,05$ ), середньої лінійної швидкості в правій ВСА на 3,5 % ( $p < 0,05$ ), систоло-діастолічного індексу в правій середній мозковій артерії на 8,9 % ( $p < 0,05$ ), та зниження індексу резистентності на 1,3 % ( $p < 0,05$ ) у правій загальній сонній артерії. Під впливом телмісартану вірогідних змін кровотоку у вертебро-базиллярному басейні не відбулося.

Deguchi I. et al. при вивченні впливу телмісартану на показники мозкового кровотоку підтвердили, що у хворих на ГХ із хронічною цереброваскулярною недостатністю препарат продемонстрував відсутність негативного впливу на показники кровотоку у півкулях мозку і помірне збільшення регіонального мозкового кровотоку фактично у всіх мозкових басейнах [173].

У роботах інших авторів було встановлено, що телмісартан послаблює хронічну вазоконстрикцію, інтенсивність оксидантного стресу, покращує судинну реактивність і зменшує накопичення колагену в артеріальній стінці, запобігаючи прогресуванню васкулярного ремоделювання і, як наслідок, поліпшує показники екстракраніального кровотоку. Дані ефекти автори пов'язують з частковим блокуванням трансформуючого фактора росту- $\beta 1$  [269, 271].

За результатами нашого дослідження встановлено, що під дією епросартану відбувалося покращення кровотоку в каротидному басейні, про що свідчить збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій ВСА на 2,8 % ( $p < 0,05$ ) та вертебро-базиллярному басейні: на 24,3 % ( $p < 0,05$ ) знизився індекс резистентності в ОА та збільшився на 2,0 % ( $p < 0,05$ ) систоло-діастолічний індекс у правій ХА.

Згідно з літературними джерелами, лікування епросартаном не приводило до погіршення мозкової перфузії, у тому числі і у хворих з гемодинамічно значущим ураженням магістральних артерій голови і шиї [37].

За даними Рипп Т. М та співавт., призначення епросартану у хворих на ГХ супроводжувалося збільшенням лінійної швидкості кровотоку у СМА та ВСА, моделюванням цереброваскулярного резерву та підвищенням стійкості ауторегуляторної здатності головного мозку [47].

На думку багатьох авторів, вплив епросартану на показники екстракраніального кровотоку безпосередньо залежить від тривалості терапії. Так, через місяць лікування спостерігалось зменшення судинного опору у всіх досліджуваних екстра- та інтракраніальних басейнах і збільшення індексу пульсації у ХА, тоді як при тривалому призначенні препарату достовірно знижувався церебральний опір в брахіоцефальних судинах. Тривале лікування епросартаном протягом 24 тижнів у нашому дослідженні також супроводжувалося зменшенням судинного опору в ОА та покращенням показників максимальної лінійної швидкості кровотоку у лівій ВСА [97, 101, 131, 135].

Нами були отримані дані, згідно з якими 24-тижнева терапія телмісартаном не супроводжувалась появою вірогідної різниці змін як часових, так і спектральних показників ВСР.

В літературі є нечисленні і контрверсійні дані про позитивний вплив телмісартану на показники вегетативного забезпечення серцевого ритму, зокрема, за даними Karas M et al., терапія телмісартаном значно підвищує парасимпатичну активність як в денний, так і в нічний час [164].

В іншій роботі додавання бісопрололу та телмісартану до комплексної терапії хворих на АГ I і II ступенів зменшує активність симпатичного відділу ВНС. Вочевидь, ці ефекти досягаються за рахунок пригнічення симпато-адреналової системи бета-адреноблокаторами [27].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що епросартан не чинить впливу на переважну більшість показників вегетативного балансу, за винятком загальної потужності спектру, яка вірогідно збільшилась на 7,6 % ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що серед блокаторів рецепторів ангіотензину II лише епросартан має симпатолітичну дію [114, 102, 208, 263].

В експериментальних дослідженнях виявлена найважливіша відмінність епросартану від інших представників цього класу. Препарат блокує симпатичний викид і пресорні реакції, тоді як лозартан, валсартан та ірбесартан не мають таких ефектів [208]. Епросартан оптимізує вегетативний профіль у хворих з АГ завдяки зниженню добового коефіцієнта симпато-вагальної рівноваги на 18 % [108].

За даними ДМАТ, усі 100 % хворих досягли цільового рівня середньодобового систолічного АТ (<130 мм рт.ст.) на тлі антигіпертензивної терапії незалежно від застосованого сартану. Проте 13 (26 %) хворих, які отримували лікування епросартаном у добовій дозі 300-600 мг, та 5 (10 %) пацієнтів, які вживали телмісартан в добовій дозі 80-160 мг, не досягли цільового рівня середньодобового ДАТ (<80 мм рт. ст.), що стало підставою для подальшого пошуку можливих чинників неефективності антигіпертензивного лікування. При цьому достовірної різниці щодо ефективності антигіпертензивної терапії між групами спостереження не відмічено (Log-Rank Test;  $p = 0,15309$ ).

При визначенні залежності результатів терапії сартанами від наявності окремих ФР було встановлено, що телмісартан може розглядатися в якості універсального антигіпертензивного препарату при лікуванні хворих на ГХ з

наявністю будь-якого додаткового ФР (тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія). Епросартан однаково ефективний щодо зниження САТ і ДАТ за добу у хворих на ГХ з ожирінням та ГХЕ. В той же час, при порівнянні кривих Каплана-Майєра за допомогою узагальненого критерію Гехана-Уїлкоксона виявилось, що наявність тютюнопаління зменшує антигіпертензивну активність препарату щодо діастолічного артеріального тиску (Gehan's Wilcoxon Test:  $WW = 112,00$ ;  $Sum = 14140$ ;  $Var = 3139,7$ ;  $Test\ statistic = 1,989911$ ;  $p = 0,04660$ ).

Окрім ФР, які вивчаються, на досягнення цільового ДАТ впливали й інші чинники. Так, за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, залежними факторами ризику недосягнення ДАТ є середній АТ за добу понад 120 мм рт. ст. (площа під кривою 0,706 (95 % ДІ 0,608-0,729),  $p = 0,0061$ , чутливість 94,1 %, специфічність 45,3 %), добовий індекс менший за 12,89 % (площа під кривою 0,690 (95 % ДІ 0,574-0,791),  $p=0,0117$ ; чутливість 83,3 %, специфічність 51,6 %), систолічний АТ понад 170 мм рт. ст. (площа під кривою 0,719 (95 % ДІ 0,622-0,803),  $p=0,0032$ , чутливість 70,6 %, специфічність 65,1 %), пульсовий АТ більше за 70 мм рт. ст. (площа під кривою 0,681 (95 % ДІ 0,582 - 0,769),  $p = 0,0179$ , чутливість 70,6 %, специфічність 60,5 %), максимальна швидкість кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с (площа під кривою 0,642 (95 % ДІ 0,536 - 0,763),  $p = 0,0449$ , чутливість 50,0 %, специфічність 76,6 %) та ТЗСЛШс понад 1,67 см (площа під кривою 0,650 (95 % ДІ 0,549 - 0,742)  $p = 0,0529$ ; чутливість 70,6 %; специфічність 56,5 %), з яких незалежний характер мали лише три чинника: середній АТ, добовий індекс, максимальна швидкість кровотоку в ХА.

Отже, обидва сартани продемонстрували односпрямовану дію щодо зниження артеріального тиску, впливу на показники структури, геометрії, функції лівого шлуночка та кровотоку в каротидному басейні, при цьому їх антигіпертензивні ефекти не залежали від наявності ожиріння та гіперхолестеринемії. Проте поліпшення кровотоку у вертебро-базиллярному басейні та покращення вегетативного балансу було властиве тільки епросартану, незважаючи на те, що тютюнопаління знижувало його антигіпертензивний ефект щодо рівня ДАТ.

## 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. Модифіковані фактори ризику є провідною ланкою кардіоваскулярного континууму з огляду на їх високу розповсюдженість, взаємопотенціюючу та синергічну дію. Патогенетичні механізми формування фактор-специфічних гемодинамічних сценаріїв розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії достеменно не відомі, прогнозування ефективності лікування хворих в залежності від наявності окремих факторів серцево-судинного ризику та їх поєднання не досліджувалося. В роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної кардіології – оптимізація діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на підставі вивчення впливу модифікованих факторів ризику на показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного балансу.

2. Встановлено, що наявність паління у хворих на ГХ супроводжується вірогідно більшими показниками як офісного: систолічного та середнього АТ, так і середніх значень систолічного та діастолічного АТ за добу, достовірним збільшенням в систолу та діастолу РЛП і ТМШП; ІММЛШ та ВМН лівого шлуночка без розширення його порожнин, зменшенням систоло-діастолічного індексу на 0,27 ум. од. ( $p=0,027$ ) та індексу судинної реактивності, чутливої до гіпоксії, на 0,06 ум. од. ( $p=0,029$ ) в руслі лівої ВСА, а також підвищенням активності симпатичної, значним пригніченням парасимпатичної ланок ВНС та збільшенням симпато-вагального коефіцієнта на 1,35 ум. од.

3. Визначено, що у хворих на ГХ, коморбідну з ожирінням, порівняно з хворими з нормальною масою тіла, спостерігаються вірогідно ( $p<0,05$ ) більші значення середньодобових САТ (12,29 мм рт. ст.), ДАТ (9,39 мм рт. ст.) та індексу часу гіпертензії (83,3 %), систолічного і діастолічного розмірів ЛП і ТМШП, ІММЛШ (26,57 г/м<sup>2</sup>) та відносної товщини стінки ЛШ (0,09 ум. од.) на тлі



підвищення кінцево-діастолічного розміру (0,46 см) та об'єму (24,85 мл) і зменшення індексу об'єм-маса лівого шлуночка (0,13 мл/г), що асоціюється з погіршенням кровотоку як в екстра-, так і в інтракраніальних судинних басейнах. Офісні показники АТ та часові і спектральні значення ВСР не розрізнялись в групах спостереження.

4. На відміну від хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину, у пацієнтів з наявністю гіперхолестеринемії статистично значуща різниця була зареєстрована відносно збільшення розмірів ЛП в систолу (0,26 см) і діастолу (0,29 см), товщини міжшлуночкової перетинки у систолу (0,20 см) та зменшення максимальної і середньої лінійних швидкостей кровотоку в басейнах загальних сонних, хребтових та основній артеріях та індексу судинної реактивності, чутливої до гіперкапнії в ОА. Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією за всіма показниками офісного, добового моніторування АТ та варіабельності серцевого ритму вірогідно не відрізнялись від пацієнтів з нормальним рівнем загального холестерину.

5. Незважаючи на певні відмінності впливу гіперхолестеринемії, ожиріння або паління на показники офісного і добового моніторування АТ, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, екстра- та інтра-краніального кровотоку, часових та спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму у хворих на ГХ, вірогідних розбіжностей при порівнянні дії окремих ФР та різних комбінацій двох або трьох ФР на досліджувані параметри не зареєстровано. Пацієнти з АГ з будь-яким одним ФР відрізнялись від осіб контрольної групи та мали вірогідно ( $p < 0,05$ ) більші середньодобові значення ДАТ та індексу часу гіпертензії, розміри лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу маси міокарда та менший показник відношення інтегралів швидкостей трансмітрального кровотоку.

6. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії 24-тижнева терапія телмісартаном та епросартаном приводила до вірогідних односпрямованих зіставних змін показників як офісного вимірювання, так і добового моніторування АТ, за винятком добового індексу, який знизився на 22,5 % ( $p < 0,05$ ) тільки в групі

телмісартану. Під впливом лікування сартанами відбулося вірогідне зменшення показників ТЗСЛШ та ТМШП як в систолу, так і в діастолу, відносної товщини стінки ЛШ, ІММЛШ, ВМН та збільшився індекс об'єм-маса лівого шлуночка. В групі епросартану виявлено більш значуще покращення діастолічної функції лівого шлуночка, про що свідчить скорочення IVRT на 0,01 с ( $p < 0,05$ ) та збільшення ФСЛП на 13,2 % ( $p < 0,05$ ). Телмісартан покращував кровоток тільки в каротидному басейні, а епросартан – у внутрішніх сонних, хребтових та основній артеріях та додатково підвищував загальну потужність спектру варіабельності серцевого ритму.

7. Під впливом антигіпертензивної терапії, незалежно від застосованого сартану, за даними ДМАТ всі хворі на ГХ досягли цільового рівня середньодобового САТ, у 26 % пацієнтів епросартан виявився неефективним відносно досягнення цільового рівня середньодобового ДАТ. Наявність тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемії не впливає на ефективність терапії телмісартаном по відношенню до середньодобових САТ і ДАТ, тоді як тютюнопаління зменшує антигіпертензивну активність епросартану щодо цільового рівня середнього ДАТ за добу. Уніваріантний логістичний регресійний аналіз встановив залежні фактори недосягнення середнього ДАТ за добу:  $\text{сер.АТ} > 120$  мм рт. ст.,  $\text{ДІ} < 12,89$  %,  $\text{сер.САТ} > 170$  мм рт. ст.,  $\text{ПАТ} > 70$  мм рт. ст.,  $V_{\text{max}}$  в ХА  $< 34,5$  см/с та  $\text{ТЗСЛШс} > 1,67$  см., з яких незалежний характер мали лише середній АТ, добовий індекс і максимальна швидкість кровотоку в ХА.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії епросартан може бути рекомендований хворим на ГХ II стадії, які не палять, та при наявності доплерографічних ознак зниження мозкового кровотоку в каротидному і вертебро-базиллярному басейнах або пригнічення ВСР. Телмісартан може використовуватися незалежно від наявності будь-якого фактора ризику, проте найбільша його ефективність очікується в осіб з ожирінням та гіперхолестеринемією.

2. Для верифікації АГ у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням слід використовувати ДМАТ у зв'язку з недостатньою інформативністю даних, отриманих за результатами офісного вимірювання АТ.

3. При обстеженні хворих на ГХ II стадії із супутніми ФР (тютюнопаління, ожиріння або гіперхолестеринемія) необхідно враховувати, що приєднання додаткового третього ФР до вже існуючої комбінації з будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

4. З метою оптимізації лікування хворих на ГХ II стадії телмісартаном або епросартаном слід визначати такі предиктори недосягнення цільового рівня ДАТ за добу: сер.АТ  $>120$  мм рт. ст., ДІ  $< 12,89$  %, сер.САТ  $>170$  мм рт. ст., ПАТ  $>70$  мм рт. ст.,  $V_{\max}$  в ХА  $< 34,5$  см/с та ТЗСЛШс  $> 1,67$  см. В разі виявлення будь-якого з них слід призначати ініціальну комбіновану антигіпертензивну терапію.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреева А. А., Школьник В. В., Ярмыш Н. В. Взаимосвязь ремоделирования сосудов и маркеров иммунного воспаления у пациентов с гипертонической болезнью на фоне абдоминального ожирения. *Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация*. 2014. № 4, вып. 25. С. 35–40.
2. Артериальная гипертензия: 35-летняя динамика распространенности и эффективности ее контроля на популяционном уровне среди мужчин, проживающих в городе / Е. А. Кваша, И. М. Горбась, И. П. Смирнова, О. В. Срибная. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 3 (47). С. 18–23.
3. Артериальная гипертензия: медико-социальные аспекты : (по итогам науч.-практ. конф., 25-27 мая, г. Днепр) / Ю. Н. Сиренко, С. Н. Коваль, Е. А. Кваша и др. *Здоров'я України*. 2016. № 11-12 (384-385). С. 60–61.
4. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Варіабельність серцевого ритму: теоретичні аспекти та можливості клінічного застосування. *Ультразвукова функціональна діагностика*. 2001. № 3. С. 108–127.
5. Барышникова Г. А. Сравнительный мета-анализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2010. № 22. С. 1356.
6. Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архивъ внутренней медицины*. 2017. № 7 (1). С. 30–34.
7. Взаимосвязь между лептинорезистентность и сердечно-сосудистым риском у больных с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом / А. И. Митченко, В. Ю. Романов, А. Ю. Кулик, Л. В. Якушко. *Артериальная гипертензия*. 2015. № 3 (41). С. 51–58.
8. Винокурова И. Г., Давидович И. М., Процьк О. М. Артериальная ригидность и цереброваскулярный кровоток у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни: влияние курения табака. *Тихоокеанский мед. журн.* 2016. № 4. С. 53–56.

9. Відмова від тютюнокуріння у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями : (метод. рекомендації для лікарів) / О. О. Кваша, Ю. М. Сіренко, І. М. Горбась, Л. Л. Вавілова. *Артеріальна гіпертензія*. 2014. № 3 (35). С. 94–100.
10. Влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние сердца и крупных сосудов и вегетативную регуляцию кровообращения у больных гипертонической болезнью / О. И. Яковлева, О. В. Мамонтов, А. Н. Яковлев и др. *Артериальная гипертензия*. 2003. № 1. С. 43–52.
11. Влияние терапии эпросартаном на выраженность гипертензивной реакции при проведении психологического тестирования и проб с физической нагрузкой у больных артериальной гипертензией со стресс-индуцированной реакцией артериального давления / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, С. В. Макарова и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003. № 5. С. 14–19.
12. Глобальные факторы риска для здоровья, смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска / Всемирная организация здравоохранения. 2015. URL : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/9789244563878\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/9789244563878_rus.pdf?ua=1).
13. Гончарь А. В. Ремоделирование миокарда и диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью с ожирением. Медицина третьего тысячеліття : зб. тез міжвуз. наук. конф. Харків, 2013. С. 79–80.
14. Давыдова И. В. Сартаны при артериальной гипертензии: одним препаратом поражаем две мишени. *Артериальная гипертензия*. 2014. № 3 (35). С. 21–27.
15. Динамика закономерностей патологического ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ: грань между адаптацией и патологической направленностью процесса / Е. М. Хурс, Ю. А. Зиновьева, А. В. Поддубная, О. Г. Смоленская. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2008. № 2. С. 91.
16. Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта / Н. А. Ковалевская, Н. А. Козиолова, А. В. Бушмакина, И. М. Шатунова. *Системные гипертензии*. 2012. Т. 9, № 2. С. 5–10.

17. Дудник С. В., Кошеля І. І. Тенденції стану здоров'я населення України. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 4 (40). С. 67–77.
18. Ещенко К. Н., Жадан А. В. Сердечно-сосудистая система и курение. *Діабет і серце*. 2013. № 4 (170). С. 12–20.
19. Журавльова Л. В., Ильченко И. А., Котовщикова Н. Н. Дислипидемия как фактор риска в возникновении артериальной гипертензии. *Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини* : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 12 вер. 2013 р. Х., 2013. С. 50.
20. Карева Е. Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? *Клинич. фармакология и терапия*. 2016. Т. 25, № 3. С. 11–21.
21. Коваленко В. М. Сучасні пріоритети і результати розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2013. Додаток 1. С. 4–8.
22. Коваленко В. М., Дорогой А. П. Серцево-судинні хвороби: медично-соціальне значення та стратегія розвитку кардіології в Україні. *Укр. кардіол. журн.* 2016. Додаток 3. С. 5–14.
23. Коваленко В. Н., Лутай М. И. Анализ эффективности амбулаторного лечения больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией в Украине. *Евразийский кардиол. журн.* 2012. № 2. С. 17–31.
24. Коваль Е. А. Гиполипидемическая терапия розувастином в реальной практике: новые дозы, новые возможности : по материалам IX ежегодного заседания Укр. о-ва атеросклероза "Современные подходы к диагностике и лечению атеросклероза" (26 нояб. 2015 г., г. Киев). *Здоров'я України*. 2016. № 3 (376). С. 13.
25. Козловский В. И., Симанович А. В. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени : обзор лит. и собственные данные. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та*. 2014. Т. 13, № 2. С. 6–16.
26. Коротков Н. С. К вопросу о методах исследования кровяного давления. *Известия Императорской Воен.-мед. академии*. 1905. Т. 11. С. 365–367.
27. Кошля В. І., Бен-Абід Муна. Зміни варіабельності ритму серця у хворих на артеріальну гіпертензію у процесі амбулаторного лікування. *Запорозж. мед. журн.* 2015. № 6. С. 10–15.

28. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Ультразвуковая ангиология. М. : Реальное время, 2003. С. 83–106.
29. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. К. : Укрмед, 2001. 166 с.
30. Липовецкий Б. Эпидемиология ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и артериальной гипертензии. 2-е изд. СПб. : Эко-Вектор, 2017. 178 с.
31. Лутай М. И. Стратификация кардиоваскулярного риска: современные подходы к определению и оценке. *Здоров'я України*. 2015. № 3. С. 12–13.
32. Макаренко Е. С., Кательницкая Л. И. Фазовый анализ кровотока в сонных артериях и липидный спектр крови у больных АГ. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007. № 4. С. 123.
33. Медведев Н. В., Панкова А. В. Значимость нарушений липидного обмена в развитии поражений органов-мишеней у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. *Фундаментальные исследования*. 2009. № 4. С. 53–54.
34. Медико-демографічна ситуація та основні показники медичної допомоги населенню в регіональному аспекті: 2012 рік / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». К., 2013. 190 с.
35. Метаболічні ефекти телмісартану та фозіноприлу у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом / О. Л. Рековець, С. Ю. Савицький, Є. А. Павлюк, Ю. М. Сіренко. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 10. С. 18–19.
36. Мисюра Е. В., Казаков А. В., Кравчун Н. А. Эпидемиологические аспекты ожирения в Украине. *Эндокринология*. 2014. Т. 19, № 4. С. 325.
37. Мозговое кровообращение и когнитивные функции у больных цереброваскулярной патологией при лечении Теветеном / З. А. Суслина, А. В. Фонякин, Т. Н. Шарыпова. *Нервные болезни*. 2005. № 1. С. 32–36.
38. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги при артеріальній гіпертензії». URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn\\_20120524\\_384.html](http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20120524_384.html).

39. Ожирение и избыточный вес. *Информ. бюл.* 2014. № 311, август. ВОЗ Source: World Health Organisation Fact sheet N 311.

40. Особенности показателей ультразвукового дуплексного сканирования сосудов шеи у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией / В. Я. Поляков, Ю. А. Николаев, С. В. Пегова и др. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2015. № 12. С. 88–90.

41. Павлова О. С. Современные возможности эффективной сердечно-сосудистой профилактики у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Мед. новости.* 2012. № 1. С. 62–68.

42. Петросов С. Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертензией и нарушением жирового обмена в возрастном аспекте. *Рос. кардиол. журн.* 2012. № 6 (98). С. 29–33.

43. Поддубная А. В. Влияние факторов кардиоваскулярного риска на ремоделирование левого желудочка и вариабельность сердечного ритма у больных артериальной гипертензией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 24 с.

44. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння / О. І. Мітченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник та ін. *Международ. эндокринол. журн.* 2015. № 3 (67). С. 13–17.

45. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах : посібник / під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. К. : Друкарня «Гордон», 2017. 209 с.

46. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4 е вид., випр. і доп. К. : ПП ВМБ. 2008. 80 с.

47. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Карпов Р. С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II. *Артериальная гипертензия.* 2010. Т. 16, № 5. С. 504–510.



48. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии / Т. Н. Василькова, Т. Б. Баклаева, С. И. Матаев, Ю. А. Рыбина. *Практич. медицина*. 2013. № 7 (76). С. 117–132.
49. Савустьяненко А. В. Телмисартан проявляет органопротекцию и уменьшает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в дополнение к антигипертензивному действию. *Артериальная гипертензия*. 2016. № 4 (48). С. 65–72.
50. Самооцінка населенням стану здоров'я та рівня доступності окремих видів медичної допомоги у 2016 році (за даними вибіркового опитування домогосподарств у жовтні 2015 року). К. : Держ. служба статистики України, 2017. 149 с.
51. Свіщенко Є. П. Міщенко Л. А. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. *Укр. кардіол. журн.* 2017. № 6. С. 14–23.
52. Сизова Ж. М. Возможности антагонистов рецепторов ангиотензина в оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии у больных, перенесших инсульт. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. Т. 9, № (6). С. 678–682.
53. Сіренко Ю. М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. *Проблеми безперервної мед. освіти та науки*. 2014. № 2. С. 6–10.
54. Славнов В. М., Савицький С. Ю., Строганова Н. П. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ендокринними гіпертензіями. *Укр. кардіол. журн.* 2013. № 4. Р. 111–116.
55. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины / Е. И. Митченко, М. Н. Мамедов, Т. В. Колесник, А. Д. Деев. *Укр. кардіол. журн.* 2013. Додаток 4 : матеріали XIV Нац. конгресу кардіологів України. С. 76–83.
56. Спільний наказ МОЗ України та Національної академії медичних наук України від 15.07.2016 року № 711/61 «Національна програма профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2016 - 2020 рр.».

57. Стан впровадження в лікарську практику клінічного протоколу з лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою та нагляду за безпекою й ефективністю антигіпертензивних препаратів / В. З. Нетяженко, Л. Ф. Матюха, О. О. Нагорная та ін. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 2 (100), III/IV. С. 40–44.
58. Сухонос В. А. Структурно-функціональне состояние магістральних судів и показателів клініко-лабораторного статусу у больних гіпертонічної болєзнью с різничной масою тела. *Журн. клінічних та експериментальних мед. досліджень*. 2013. Т. 1, № 2. С. 209–213.
59. Сытина И. В., Ащеулова Т. В., Ковалева О. Н. Курение и ремоделирование миокарда левого желудочка у больних с гипертонической болєзнью. *Евразийский кардиол. журн.* 2017. № 3 : материалы V конгресса кардиологов, Бишкек, Кыргызстан, 11-12 сент. 2017 г. С. 59.
60. Характер дислипидемии, ремоделирование миокарда и сонных артерий у пациентов молодого возраста с эссенциальной артериальной гипертонией / И. Б. Базина, Р. С. Богачев, В. С. Рафеенкова и др. *Клинич. медицина*. 2007. Т. 85, № 6. С. 42–45.
61. Характеристика заболеваемости населения Украины старших возрастных групп / Г. А. Слабкий, И. С. Миронюк, В. В. Шафранский и др. *Проблемы биологии и медицины*. 2016. № 3, 1 (89) : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии», Самарканд, 03-04 нояб. 2016 г. С. 111.
62. Хурс Е. М., Поддубная А. В., Евсина М. Г. Влияние дислипидемии на раннюю структурно-геометрическую перестройку сердца у больних артериальной гипертонией. *Артериальная гипертония*. 2010. № 5. С. 81–86.
63. Целуйко В. И. Систолическая артериальная гипертония в украине: реалии клинической практики по данным исследования система. *Артериальная гипертония*. 2016. № 2 (46). С. 69–75.
64. Чепелевська Л. А., Рудницький О. П. Аналіз демографічної ситуації в Україні. *Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік /*

за ред. О. Квіташвілі ; МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К. : МВЦ «Медінформ», 2015. С. 13–35.

65. Чинники, які впливають на контроль артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від віку / Г. Д. Радченко, Т. Г. Слащева, Ю. М. Сіренко, Л. О. Муштенко. *Укр. кардіол. журн.* 2015. № 5. С. 19–30.

66. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К, 2017. 516 с.

67. Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском / Л. Ш. Хафизова, Г. А. Хамидуллаева, Д. Р. Курбанова, Б. Ш. Каримова. *Артериальная гипертензия.* 2015. № 4. С. 58–64.

68. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

69. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1105–1118.

70. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 2949–3003. DOI :10.1093/eurheartj/eh296

71. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.

72. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachiery et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, issue 1. P. 67–119.

73. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, issue 39. P. 2999–3058.

74. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall et al. *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37, issue 29. P. 2315–2381.

75. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / AphA / ASH / ASPC / NMA / PCNA. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29133356>.

76. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. ; ESC Scientific Document Group. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, issue 33. P. 3021–3104. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

77. 21st Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States / P. Jha, C. Ramasundarahettige, V. Landsman et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 341–350.

78. A comparative research on obesity hypertension by the comparisons and associations between waist circumference, body mass index with systolic and diastolic blood pressure, and the clinical laboratory data between four special Chinese adult groups / O. Wu, J. H. Leng, F. F. Yang et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2018. Vol. 40 (1). P. 16–21.

79. 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. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman et al. *Lancet.* 2012. Vol. 380 (9859). P. 2224–2260.

80. A European Smoking Cessation Guidelines: The authoritative guide to a comprehensive understanding of the implications and implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence / P. Behrakis, N. Bilir, L. Clancy et al. 1st ed. Brussels, 2012. URL : <http://ensp.org/european-smoking-cessation-guidelines-and-quality-standards>.
81. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva : WHO, 2013. URL : [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf).
82. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients / Y. Yang, R. B. Wei, Y. Xing et al. *Metabolism*. 2013. Vol. 62 (12). P. 1858–1866.
83. A prospective study on the association between dyslipidemia and hypertension / Z. R. Guo, X. S. Hu, M. Wu et al. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2009. Vol. 30 (6). P. 554–558.
84. A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists / M. C. Michel, C. Foster, H. R. Brunner, L. Liu. *Pharmacol. Rev.* 2013. Vol. 65. P. 809–848.
85. Aaslid R., Markwalder T. M., Nornes H. Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 1982. Vol. 57 (6). P. 769–774.
86. Aaslid R., Newell R. Cerebral hemodynamics. N.Y : Raven, 1992. 500 p.
87. Abraham H. M., White C. M., White W. B. FASH, FACP, FAHA The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf.* 2015. Vol. 38 (1). P. 33–54.
88. Acute effects of cigarette smoking on the cardiac diastolic functions / Abdullah M. Alshehri, Ayman M. Azoz, Hosam A. Shaheen et al. *J. Saudi Heart Assoc.* 2013. Vol. 25 (3). P. 173–179.
89. Acute effects of passive smoking on left ventricular systolic and diastolic function in healthy volunteers / A. Dogan, M. Yarlioglu, I. Gul et al. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 2011. Vol. 24 (2). P. 185–191.

90. AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk / R. H. Eckel, J. M. Jakicic, J. D. Ard et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Doi : 10.1016/j.jacc.2013.11.003.
91. Alarming high prevalence of hypertension and pre-hypertension in India-results from a large cross-sectional STEPS survey / J. P. Tripathy, J. S. Thakur, G. Jeet et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (12). P. e0188619.
92. Alpert M. A., Omran J., Bostick B. P. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr. Obes. Rep.* 2016. Vol. 5 (4). P. 424–434.
93. Alshaarawy O., Xiao J., Shankar A. Association of serum cotinine levels and hypertension in never smokers. *Hypertension.* 2013. Vol. 61 (2). P. 304–308.
94. Alterations of carotid arterial mechanics preceding the wall thickening in patients with hypertension / S. A. Kim, S. H. Park, S. H. Jo et al. *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 248. P. 84–90.
95. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2004. Vol. 17. P. 1086–1119.
96. Andersen U. O. Trends in population blood pressure and determinant factors for population blood pressure. *Dan. Med. J.* 2017. Vol. 64 (3). P. 53.
97. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension / C. Savoia, D. Burger, N. Nishigaki et al. *Expert Rev. Mol. Med.* 2011. Vol. 13. P. e11.
98. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? / P. R. Conlin, J. D. Spence, B. Williams et al. *Am. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13. P. 418–426.
99. Angiotensin II receptor blockers improve endothelial dysfunction associated with sympathetic hyperactivity in metabolic syndrome / T. Kishi, Y. Hirooka, S. Konno, K. Sunagawa. *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30 (8). P. 1646–1655.
100. Angiotensin II status and sympathetic activation among hypertensive patients: a cross-sectional study / J. Mayito, M. Mungoma, B. Kakande et al. *BMC Res. Notes.* 2015. Vol. 8. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612413/>.

101. Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence / L. M. Willis, A. B. E-Remessy, P. R. Somanath et al. *Clin. Sci.* 2011. Vol. 120 (8). P. 307–319.
102. Angiotensin receptor blockers for bipolar disorder / A. I. de Góis Queiroz, C. D. Medeiros, B. M. Ribeiro et al. *Med. Hypotheses.* 2013. Vol. 80 (3). P. 259–263.
103. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury / S. Arumugam, R. Sreedhar, R. A. Thandavarayan et al. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016. Vol. 26 (3). P. 221–228.
104. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006 / M. A. McDowell, C. D. Fryar, C. L. Ogden, K. M. Flegal. *National health statistics reports* / National Center for Health Statistics. 2008. N 10. P. 48.
105. Antihypertensive effects and safety of eprosartan: a meta-analysis of randomized controlled trials / Feng-Ying Xu, Bo Yang, Duo Shi et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 68, issue 2. P. 195–205.
106. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England / P. Primatesta, E. Falaschetti, S. Gupta et al. *Hypertension.* 2001. Vol. 37. P. 187–193.
107. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories A Systematic Review and Meta-analysis / K. M. Flegal, B. K. Kit, H. Orpana et al. *JAMA.* 2013. Vol. 309 (1). P. 71–82.
108. AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain / K. Heusser, J. Vitkovsky, R. E. Schmieder, H. P. Schobel. *Auton Neurosci.* 2003. Vol. 107 (1). P. 45–51.
109. AT1 Receptor Antagonists: Pharmacological Treatment of Hypertension in Brazil / V. Pepeliascov, K. de Magalhães Galvão, D. C. Janz Jr et al. *Biomed. Sci. Engineering.* 2015. Vol. 3, N 2. P. 41–45.
110. Attenuation of ligand-induced activation of angiotensin II type 1 receptor signaling by the type 2 receptor via protein kinase C / T. Inuzuka, Y. Fujioka, M. Tsuda et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Art. 21613.

111. Aurelio L. Smoking and Hypertension. *J. Cardiol. Curr. Res.* 2015. Vol. 2 (2). P. 00057.
112. Autoimmune mechanisms activating the angiotensin AT1 receptor in 'primary' aldosteronism / D. C. Kem, H. Li, C. Velarde-Miranda et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99 (5). P. 1790–1797.
113. Autonomic Cardiac Activity in Patients with Smoking and Alcohol Addiction by Heart Rate Variability Analysis / Ramazan Yuksel, Rabia Nazik Yuksel, Tijen Sengezer, Senol Dane. *Clin. Invest. Med.* 2016. Vol. 39 (6). P. S147–S152.
114. Ayada C., Toru Ü., Korkut Y. The relationship of stress and blood pressure effectors. *Hippokratia.* 2015. Vol. 19 (2). P. 99–108.
115. Babiker M. S. The Effects of Smoking on Carotid Artery Hemodynamics. *J. Diagn. Med. Sonograph.* 2016. Vol. 32, issue 3. P. 342.
116. Balakumar P., Anand-Srivastava M. B., Jagadeesh G. Renin-angiotensin-aldosterone: An inclusive, an invigorative, an interactive and an interminable system. *Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 125, pt A. P. 1–3.
117. Benowitz N. L. Effects of carbon cardiovascular disease pathophysiology and implications for treatment. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003. Vol. 46. P. 91–111.
118. Bhandaru J. S., Malothu N., Akkinapally R. R. Characterization and Solubility Studies of Pharmaceutical Cocrystals of Eprosartan Mesylate Cryst. *Growth Des.* 2015. Vol. 15 (3). P. 1173–1179.
119. Biased agonism/antagonism at the AngII-AT1 receptor: Implications for adrenalaldosterone production and cardiovascular therapy / J. Maning, S. Negussie, M. A. Clark, A. Lympelopoulos. *Pharmacol. Res.* 2017. Vol. 125 (pt A). P. 14–20.
120. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George et al. *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 1899–1911.
121. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C. A. Emdin, K. Rahimi, B. Neal et al. *JAMA.* 2015. Vol. 313. P. 603–615.
122. Blunted vagal reactivity predicts stress-precipitated tobacco smoking / R. L. Ashare, R. Sinha, R. Lampert et al. *Psychopharmacology.* 2012. Vol. 220 (2). P. 259–268.



123. Borghi C., Morbini M., Cicero A. F. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine. *J. Ardiovasc. Med.* 2015. Vol. 16, issue 5. P. 390–399.
124. Borghi C., Urso R., Cicero A. F. Renin-angiotensin system at the crossroad of hypertension and hypercholesterolemia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 27 (2). P. 115–120.
125. Brown T., Gonzalez J., Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J. Clin. Hypertens.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28994183>.
126. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175634 patients / P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Petretta et al. *J. Hypertens.* 2009. Vol. 27. P. 1136–1151.
127. Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zucker rats / E. J. Lezcano, P. Iñigo, A. M. Larraga et al. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2014. Vol. 6 (1). P. 6–10.
128. Cardiac autonomic function in healthy young smokers / A. Erdem, S. S. Ayhan, S. Öztürk et al. *Toxicol. Ind. Health.* 2015. Vol. 31 (1). P. 67–72.
129. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms / M. F. Minicucci, P. S. Azevedo, B. F. Polegato et al. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2012. Vol. 11 (6). P. 442–447.
130. Cardiorenal the syndrome as predictor remodeling of vessels at sick of the arterial hypertonia / Г. А. Грицаенко, Л. Н. Хусаинова, И. Г. Беляева, Л. Н. Мингазетдинова. *Modern problems of science and education.* 2010. № 3. P. 37–43.
131. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension / L. Akioyamen, M. Levine, D. Sherifali et al. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2016. Vol. 10 (1). P. 55–69.e1.
132. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Morbid Obesity / A. J. Sant, J. R. Carneiro, R. F. Carvalhal et al. *Arq. Bras. Cardiol.* 2015. Vol. 105 (6). P. 580–587.

133. Cardiovascular Continuum 25 years - The Evolution of an Etiopathophysiology / E. T. Mesquita, D. dos Santos Bitencourt, A. V. Demarchi et al. *Model Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2016. Vol. 29 (1). P. 56–64.
134. Carey R. M. AT2 Receptors: Potential Therapeutic Targets for Hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2017. Vol. 30 (4). P. 339–347.
135. Cerebral hemodynamics and endothelium function in patients with cerebrovascular pathology treated by teveten / Z. A. Suslina, L. A. Geraskina, A. V. Foniakin et al. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2005. Suppl. 13. P. 14–18.
136. Chongthawonsatid S. Relationship between Dyslipidemia and Hypertension: Follow-Up of Medical Record Data in Dyslipidemia Patients. *J. Health Res.* 2015. Vol. 29 (5). P. 365–371.
137. Chopra H. K. *Cardiological Society of India: Cardiology Update 2014.* New Delhi: JP Medical Ltd., 2015. 1298 p.
138. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice / M. A. Talukder, W. M. Johnson, S. Varadharaj et al. *Am. J. Physiol. Heart Circulatory Physiol.* 2011. Vol. 300 (1). P. H388–396.
139. Chrysant S. G. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. *Hippokratia.* 2011. Vol. 15 (1). P. 7–11.
140. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity / J. Levenson, A. C. Simon, F. A. Cambien, C. Beretti. *Am. J. Hypertens.* 2007. Vol. 20 (6). P. 637–641.
141. Clinical Advantages Of Telmisartan: Features Of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Effects On The Daily Blood Pressure Profile / O. D. Ostroumova, E. A. Smolyarchuk, O. V. Bondarec, E. E. Paleeva. *Rational Pharmacother. Cardiol.* 2017. Vol. 13 (4). P. 550–557.
142. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community / M. Weber, E. Schiffrin, W. White et al. *J. Clin. Hypertens.* 2014. Vol. 16 (1). P. 14–26.

143. Comparison of endothelial function improvement estimated with reactive hyperemia index between ramipril and telmisartan in hypertensive patients / Y. Ki, J. Seo, H. L. Kim et al. *Clin. Hypertens.* 2017. Vol. 23. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309991/>.
144. Country of the month - Ukraine. February 2017. The short report on CVD prevention in Ukraine was prepared by: Kovalenko V., Nesukay E. 2017 European Society of Cardiology URL : [https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-\(EAPC\)/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-ukraine](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Association-of-Preventive-Cardiology-(EAPC)/Prevention-in-your-country/country-of-the-month-ukraine).
145. Cox D. R. Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Statist. Soc. Ser. B (Methodological)*. 1972. Vol. 34, N 2. P. 187–220.
146. Cuspidi C., Tadic M., Sala C. Blood Pressure, Heart Rate Variability, and Renal Function in Nonsmoker and Smoker Hypertensive Patients. *J. Clin. Hypertens.* 2015. Vol 17, N 12. P. 944–946.
147. Deletion of the Neurotrophic Factor neudesin Prevents Diet-induced Obesity by Increased Sympathetic Activity / H. Ohta, M. Konishi, Y. Kobayashi et al. *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 10049.
148. DeMarco V. G., Aroor A. R., Sowers J. R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10. P. 364–376.
149. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality / G. A. Roth, M. H. Forouzanfar, A. E. Moran et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 1333–1341.
150. Demydenko G., Kovalyova O., Ashcheulova T. Types of left ventricular remodeling and features lipid and cytokine profile in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33 (1). P. 387.
151. Devereux R. B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977. Vol. 55 (4). P. 613–618.
152. Dézsi C. A. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2016. Vol. 16, issue 4. P. 255–266.

153. Distinct properties of telmisartan on agonistic activities for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  among clinically used angiotensin II receptor blockers: drug-target interaction analyses / H. Kakuta, E. Kurosaki, T. Niimi et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 349 (1). P. 10–20.
154. Does cigarette smoking exacerbate the effect of blood pressure on the risk of cardiovascular and all-cause mortality among hypertensive patients? / Z. Ge, Y. Hao, J. Cao et al. *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30 (12). P. 2307–2313.
155. Düsing R. Pharmacological interventions into the rennin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 10 (3). P. 151–161.
156. Dutta S., Bharucha E. Environmental Health Monitoring: A Risk Factor Approach towards Health. *Int. J. Hum. Soc. Studies.* 2015. Vol. 3, issue 8. P. 178–185.
157. Dyslipidemia and an Unfavorable Fatty Acid Profile Predict Left Ventricular Hypertrophy 20 Years Later / J. Sundström, L. Lind, B. Vessby et al. *Circulation.* 2001. Vol. 6. P. 836–841.
158. Dyslipidemia and the Risk of Developing Hypertension in a Working Age Male Population / T. Otsuka, H. Takada, Y. Nishiyama et al. *J. Am. Heart Ass.* 2016. Vol. 5. P. 003–053.
159. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart. J.* 1991. Vol. 121 (4, pt. 1). P. 1244–1263.
160. 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. Article ID 165789. 8 p.
161. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Ôunpuu, T. Dans et al. *Lancet.* 2004. Vol. 364, N 9438. P. 937–952.
162. Effect of Telmisartan on Cerebral and Systemic Haemodynamics in Patients with Recent Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial / G. M. Sare, A. Ghadami, S. Ankolekar et al. *Int. Scholar. Res. Notices.* 2013. Vol. 2013. Article ID 87954. 9 p.

163. Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension – Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR) / T. Inoue, T. Morooka, K. Moroe et al. *Horm. Metab. Res.* 2007. Vol. 39 (5). P. 372–376.
164. Effect of the rennin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients / M. Karas, Y. Lacourcière, A. R. LeBlanc et al. *J. Hypertens.* 2005. Vol. 23 (6). P. 1251–1260.
165. Effect of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor activation on cardiac fibroblasts: a mechanism underlying RV fibrosis associated with cigarette smoke exposure / A. Vang, R. T. Clements, H. Chichger et al. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2017. Vol. 312 (5). P. L748–L759.
166. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients. A systematic review / J. A. Iestra, D. Kromhout, Y. T. van der Schouw et al. *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 924–934.
167. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow / N. V. Zakharchuk, V. A. Nevzorova, V. M. Chertok, N. S. Sarafanova. *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova.* 2017. Vol. 117, N 2. P. 124–129.
168. Effects of cigarette smoking on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in treated hypertensive patients / Y. Ohta, Y. Kawano, S. Hayashi et al. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. Vol. 3. P. 510–513.
169. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial / P. J. Elmer, E. Obarzanek, W. M. Vollmer et al. *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. P. 485–495.
170. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial / A. D. Gepner, M. E. Piper, H. M. Johnson et al. *Am. Heart J.* 2011. Vol. 161 (1). P. 145–151.
171. Effects of Smoking on Cardiovascular Function: The Role of Nicotine and Carbon Monoxide / G. Papathanasiou, A. Mamali, S. Papafloratos, E. Zerva. *Health Sci. J.* 2014. Vol. 8, issue 2. P. 274–290.

172. Effects of telmisartan on fat distribution: a meta-analysis of randomized controlled trials / G. J. Choi, H. M. Kim, H. Kang, J. Kim. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32 (7). P. 1303–1309.
173. Effects of telmisartan on the cerebral circulation of hypertensive patients with chronic-stage stroke / I. Deguchi, D. Furuya, T. Fukuoka, N. Tanahashi. *Hypertens. Res.* 2012. Vol. 35 (12). P. 1171–1175.
174. Effects of the AT1receptor antagonist eprosartan on the progression of left ventricular dysfunction in dogs with heart failure / G. Suzuki, T. Mishima, E. J. Tanhehco et al. *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 138 (2). P. 301–309.
175. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1635–1701.
176. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale et al. *Eur. Heart J.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29190377>.
177. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring / E.O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31 (9). P. 1731–1768.
178. Evaluation of cerebral blood flow change after cigarette smoking using quantitative MRA / Y. Song, J. G. Kim, H. J. Cho et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (9). P. e018455.
179. Faulkner J. L., Bruder-Nascimento T., Belin de Chantemèle E. J. The regulation of aldosterone secretion by leptin: implications in obesity-related cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135585>.

180. Fisher J. P., Paton J. F. R. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2012. Vol. 26. P. 463–475.
181. Fitchett D. Results of the ONTARGET and TRANSCEND studies: an update and discussion. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 21–29.
182. Flack J. M., Nasser S. A. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 777–787.
183. Flynn C. Increased aldosterone: mechanism of hypertension in obesity. *Semin Nephrol.* 2014. Vol. 34 (3). P. 340–348.
184. Foulquier S., Lartaud I., Dupuis F. Impact of short-term treatment with telmisartan on cerebral arterial remodeling in SHR. *PLoS One.* 2014. Vol. 9 (10). P. e110766.
185. Functional, Cellular, and Molecular Remodeling of the Heart under Influence of Oxidative Cigarette Tobacco Smoke / A. Kaplan, E. Abidi, R. Ghali et al. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541812/>.
186. Gao K., Shi X., Wang W. The life-course impact of smoking on hypertension, myocardial infarction and respiratory diseases. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7 (1). Art. 4330.
187. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016. Vol. 388. P. 1459–1544.
188. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 1151–1210.
189. Global Adults Tobacco Survey, Ukraine 2017. URL : <http://www.euro.who.int/en/countries/ukraine/publications/global-adult-tobacco-survey-gats-fact-sheet-ukraine-2017>.
190. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva : World Health Organization, 2009. URL : [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en).

191. Goudev A. New Insights into the Management of Hypertension and Cardiovascular Risk with Angiotensin Receptor Blockers: Observational Studies Help Us? *Open Cardiovasc. Med. J.* 2014. Vol. 8. P. 35–42.
192. Goudev A., Berrou J. P., Pathak A. Effect of eprosartan-based therapy on systolic blood pressure and total cardiovascular risk in a large international population: preliminary report of the observational POWER study / POWER Investigators. *Vasc. Health Risk Manag.* 2012. Vol. 8. P. 563–568.
193. Guindon G. E., Boisclair D. Past, current and future trends in tobacco use. Washington : Int. Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2009. P. 13–16.
194. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views.* 2016. Vol. 17 (2). P. 78–81.
195. Hanon O., Lee Y. S., Pathak A. OSCAR Publication Group Association between eprosartan-based hypertension therapy and improvement in cognitive function score: long-term follow-up from the OSCAR observational study. *J. Renin. Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. Vol. 16 (2). P. 366–373.
196. Harte C. B., Meston C. M. Effects of smoking cessation on heart rate variability among long-term male smokers. *Int. J. Behav. Med.* 2014. Vol. 21 (2). P. 302–309.
197. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study / K. Liu, M. L. Daviglus, C. M. Loria et al. *Circulation.* 2012. Vol. 125. P. 996–1004.
198. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2017. Vol. 93. P. 1043–1065.
199. Heymsfield S. B., Wadden T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376. P. 254–266.
200. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real



- world observational study / K. Kario, I. Saito, T. Kushiro et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 64 (5). P. 989–996.
201. Hyman D. J., Pavlik V. N. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 479–86.
202. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control / P. Lloyd-Sherlock, J. Beard, N. Minicuci et al. *Int. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 43 (1). P. 116–128.
203. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study / M. Joffres, E. Falaschetti, C. Gillespie et al. *BMJ Open*. 2013. Vol. 3 (8). P. e003423.
204. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis / K. Husain, W. Hernandez, R. A. Ansari, L. Ferder. *World J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 6 (3). P. 209–217.
205. Influence of aging and other cardiovascular risk factors on baroreflex sensitivity / G. Piccirillo, V. Di.Giuseppe, M. Nocco et al. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001. Vol. 49. P. 1059–1065.
206. Influence of regression of left ventricular hypertrophy on left atrial size and function in patients with moderate hypertension / A. V. Mattioli, S. Bonatti, D. Monopoli et al. *Blood Press*. 2005. Vol. 14 (5). P. 273–278.
207. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials / J. E. Neter, B. E. Stam, F. J. Kok et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 42. P. 878–884.
208. Inhibition of facilitation of sympathetic neurotransmission and angiotensin II-induced pressor effects in the pithed rat: comparison between valsartan, candesartan, eprosartan and embusartan / J. C. Balt, M. J. Mathy, M. Pfaffendorf, P. A. van Zwieten. *J. Hypertens*. 2001. Vol. 19 (12). P. 2241–2250.
209. Ioannidis J. P. A. Diagnosis and Treatment of Hypertension in the 2017 ACC/AHA Guidelines and in the Real World. *JAMA*. 2018. Vol. 319 (2). P. 115–116.

210. Jarrin D. C., McGrath J. J., Poirier P. Quality Cohort Collaborative Group. Autonomic dysfunction: a possible pathophysiological pathway underlying the association between sleep and obesity in children at-risk for obesity. *J. Youth Adolesc.* 2015. Vol. 44 (2). P. 285–297.
211. Kamo T., Akazawa H., Komuro I. Pleiotropic Effects of Angiotensin II Receptor Signaling in Cardiovascular Homeostasis and Aging. *Int. Heart J.* 2015. Vol. 56 (3). P. 249–254.
212. Kannel W. B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hypertens.* 2000. Vol. 13. P. 3s–10s.
213. Kaplan E. L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assoc.* 1958. Vol. 53. P. 457–481.
214. Kim S. A., Park J. B., O'Rourke M. F. Vasculopathy of Aging and the Revised Cardiovascular Continuum. *Pulse. Basel*, 2015. Vol. 3 (2). P. 141–147.
215. Kindig D. A. Understanding population health terminology. *Milbank Quarterly.* 2007. Vol. 85 (1). P. 139–161.
216. Leary P. J. Causality, Correlation, and Cardiac Disease: Does Smoking Cause Cardiac Hypertrophy and Diastolic Dysfunction? *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2016. Vol. 9 (9). P. e005441.
217. Leone A. Passive smoking, endothelial dysfunction and related markers in healthy individuals. An update. *Curr. Hypertens. Rev.* 2012. Vol. 8. P. 141–150.
218. Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study / D. Orozco-Beltran, V. F. Gil-Guillen, J. Redon et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (10). P. 1–20.
219. Liu X., Byrd J. B. Cigarette Smoking and Subtypes of Uncontrolled Blood Pressure Among Diagnosed Hypertensive Patients: Paradoxical Associations and Implications. *Am. J. Hypertens.* 2017. Vol. 30, issue 6. P. 602–609.
220. Mathers C., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006. Vol. 3 (11). P. 442.
221. Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more

- landmark step in the combat against stroke and vascular disease. *Stroke*. 2015. Vol. 46 (5). P. e121–122.
222. Misra K. H., Das M. C., Ramani Y. R. Effect of Telmisartan on the Regression of the Left Ventricular Hypertrophy in the Patients of Essential Hypertension. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013. Vol. 7 (7). P. 1352–1355.
223. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulchewski et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36. P. 1218–1226.
224. Murali Krishna T. V., Kumar Vasa Vijaya, Deepika Ponnuru V. A. The study of correlation between dyslipidemia and hypertension and its complications in 30-70 years age group. *IAIM*. 2016. Vol. 3 (4). P. 84–90.
225. Narkiewicz K., Kjeldsen S. E., Hedner T. Is smoking a causative factor of hypertension? *Blood Pressure*. 2015. Vol. 14. P. 69–71.
226. National guidelines for smoking cessation in primary care: a literature review and evidence analysis / M. Verbiest, E. Brakema, R. van der Kleij et al. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017. Vol. 27. P. 2.
227. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants / M. M. Finucane, G. A. Stevens, M. J. Cowan et al. *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 557–567.
228. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants / G. Danaei, M. M. Finucane, Y. Lu et al. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 31–40.
229. Obesity and hypertension / Shu-Zhong Jiang, Wen Lu, Xue-Feng Zong et al. *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12 (4). P. 2395–2399.
230. *Obesity: A Practical Guide* / eds. Shamim I Ahmad, Syed Khalid Imam. Springer International Publishing, 2016. 361 p.
231. *Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity* / World Health Organization. Geneva, 1997. 276 p.

232. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva et al. *Circ. Res.* 2015. Vol. 116 (6). P. 991–1006.
233. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms / I. Vaněčková, L. Maletínská, M. Behuliak et al. *J. Endocrinol.* 2014. Vol. 223 (3). P. R63–78.
234. Omerbegovic M. Linear Short-Term Heart Rate Variability Parameters of Subjects Tobacco Cigarette Smokers and Subjects Nonsmokers in Preoperative Period. *Med. Arch.* 2017. Vol. 71 (1). P. 12–15.
235. Pan G., Zhou X., Zhao J. Effect of telmisartan on atrial fibrillation recurrences in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Ther.* 2014. Vol. 32, N 4. P. 184–188.
236. Penuela R., Penuela T. Relationship between blood pressure, age, gender, body mass index and short term blood pressure variability in untreated hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2015. Vol. 33. P. e286.
237. Petrella R. J., Gill D. P., Berrou J. P. Effect of eprosartan-based antihypertensive therapy on coronary heart disease risk assessed by Framingham methodology in Canadian patients with diabetes: results of the POWER survey. *Diabet. Metab. Syndr. Obes.* 2015. Vol. 8. P. 173–180.
238. Pocket Guide to Echocardiography / A. G. Kacharava, A. T. Gedevanishvili, G. G. Imnadze et al. Wiley-Blackwell, 2012. 110 p.
239. Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I. Telmisartan in the treatment of hypertensive patients. *Ter. Arkh.* 2017. Vol. 89 (6). P. 110–113.
240. Pokharel P., Bella J. N. Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials. *OA Evidence-Based Med.* 2013. Vol. 1 (2). P. 13.
241. Potential mechanisms of hypothalamic renin-angiotensin system activation by leptin and DOCA-salt for the control of resting metabolism / S. A. Sapouckey, G. Deng, C. D. Sigmund, J. L. Grobe. *Physiol. Genomics.* 2017. Vol. 49 (12). P. 722–732.
242. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability / S. H. Kim, M. K. Kim, H. Y. Lee et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 65 (1). P. 110–116.

243. Racial/ethnic disparity in the associations of smoking status with uncontrolled hypertension subtypes among hypertensive subjects / X. Liu, T. Zhu, M. Manojlovich et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (8). P. e0182807.
244. Rahman A. R. A., Rashid A. A. Hypertension; East and West. *J. Cardiol. Curr. Res.* 2017. Vol. 10 (1). P. 00353.
245. Raised blood pressure (SBP  $\geq$  140 OR DBP  $\geq$  90), age-standardized (%) Estimates by country / Global Health Observatory data repository. URL : <http://apps.who.int/gho/data/view.main.2464ESTSTANDARD?lang=en>.
246. Reactive oxygen species mediate angiotensin II-induced transcytosis of low-density lipoprotein across endothelial cells / F. Bian, J. Cui, T. Zheng, S. Jin. *Int. J. Mol. Med.* 2017. Vol. 39 (3). P. 629–635.
247. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005. Vol. 18 (12). P. 1440–1463.
248. 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. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton et al. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol. 29. P. 277–314.
249. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram. Pt I : The electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / P. Kligfield, L. Gettes, J. J. Bailey et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 1109–1127.
250. Reducing lifetime cardiovascular risk. Key paper on lifetime cardiovascular risk. *Featured Commentary*. 2012. Issue 1. URL : <http://www.eas-society.org/featured-commentary,-no.1-reducing-lifetime-cardiovascular-risk.aspx>.

251. Regional and Sex Differences in the Prevalence and Awareness of Hypertension: An H3Africa AWI-Gen Study Across 6 Sites in Sub-Saharan Africa / F. X. Gómez-Olivé, S. A. Ali, F. Made et al. ; as members of AWI-Gen and the H3Africa Consortium (2017) Stark. *Glob. Heart*. 2017. Vol. 12 (2). P. 81–90.
252. Regulation and Functions of the Renin-Angiotensin System in White and Brown Adipose Tissue / M. Pahlavani, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam, N. Moustaid-Moussa. *Compr. Physiol*. 2017. Vol. 7 (4). P. 1137–1150.
253. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies / C. Anderson, K. Teo, P. Gao et al. *Lancet Neurol*. 2011. Vol. 10 (1). P. 43–53.
254. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376, N 9735. P. 112–123.
255. Risk factors to health / Australian Institute of Health and Welfare. 2015. URL : <http://www.aihw.gov.au/risk-factors/>.
256. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. W. Hansen et al. *Eur. Heart J*. 2010. Vol. 31. P. 883–891.
257. Rose G., Khaw Kay-Tee, Marmot M. *The Strategy of Preventive Medicine*. Oxford: Oxford University Press. 1992. 17 p.
258. Sabbineni J. A Study of Lipid Profile in Hypertension Research & Reviews. *J. Med. Org. Chem*. 2016. Vol. 3, issue 2. P. 81–86.
259. Savin N. E., White K. J. *The Durbin-Watson test for serial correlation with extreme sample sizes or many regressors*. *Econometrica*. 1977. Vol. 45 (8). P. 1989–1996.
260. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / W. Jr. Nadruz, B. Claggett, A. Gonçalves et al. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2016. Vol. 9 (9). P. e004950.
261. Spinar J., Vitovec J. AII antagonists in the treatment of hypertension and prevention of CVA. *Vnitr. Lek*. 2013. Vol. 59 (1). P. 71–78.

262. Status report on hypertension in Africa-consultative review for the 6th Session of the African Union Conference of Ministers of Health on NCD's / S. van de Vijver, H. Akinyi, S. Oti et al. *Pan. Afr. Med. J.* 2013. Vol. 16. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24570798>.
263. Stress-associated hypertension in the work place: results of the STARLET project / S. Lüders, F. Hammersen, A. Kulschewski et al. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006. Vol. 131 (46). P. 2580–2585.
264. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome / J. G. Wang, J. A. Staessen, S. S. Franklin et al. *Hypertension.* 2005. Vol. 45 (5). P. 907–913.
265. Takagi H., Umemoto T. A meta-analysis of randomized controlled trials of telmisartan for flow-mediated dilatation. *Hypertens. Res.* 2014. Vol. 37 (9). P. 845–851.
266. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study / D. Tientcheu, C. Ayers, S. R. Das et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66 (20). P. 2159–2169.
267. Tasic I., Lovic D. Hypertension and cardiometabolic disease. *Front Biosci.* 2018. Vol. 10. P. 166–174.
268. Taylor A. A., Siragy H., Nesbitt S. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Clin. Hypertens.* 2011. Vol. 13. P. 677–686.
269. Telmisartan ameliorates oxidative stress and subarachnoid haemorrhage-induced cerebral vasospasm / F. Erdi, F. Keskin, H. Esen et al. *Neurol. Res.* 2016. Vol. 38 (3). P. 224–231.
270. Telmisartan delays myocardial fibrosis in rats with hypertensive left ventricular hypertrophy by TGF- $\beta$ 1/Smad signal pathway / Y. Zhang, L. Shao, A. Ma et al. *Hypertens. Res.* 2014. Vol. 37 (1). P. 43–49.
271. Telmisartan improves vascular remodeling through ameliorating prooxidant and profibrotic mechanisms in hypertension via the involvement of transforming growth factor- $\beta$ 1 / P. Shang, T. Liu, W. Liu et al. *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16 (4). P. 4537–4544.

272. Telmisartan inhibited angiotensin II-induced collagen metabolic imbalance without directly targeting TGF- $\beta$  1/Smad signaling pathway in cardiac fibroblasts / Y. Zhang, N. A. Zhao, J. K. Wang et al. *Minerva Cardioangiol.* 2015. Vol. 63 (6). P. 507–514.
273. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study / A. E. Moran, M. H. Forouzanfar, G. A. Roth et al. *Circulation.* 2014. Vol. 129. P. 1483–1492.
274. The burden of hypertension in sub-Saharan Africa: a four-country cross sectional study / D. Guwatudde, J. Nankya-Mutyoba, R. Kalyesubula et al. *BMC Public. Health.* 2015. Vol. 15. P. 1211.
275. The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology / P. Kirchhof, M. R. Cowie, Th. Eschenhagen et al. *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, issue 46. P. 3250–3257.
276. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries / M. Di Cesare, J. E. Bennett, N. Best et al. *Int. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 42 (3). P. 838–848.
277. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis / J. Hurtubise, K. McLellan, K. Durr et al. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016. Vol. 18 (12). P. 82.
278. The Effect of Cigarette Smoking on Blood Pressure and Hypertension / A. Gumus, S. Kayhan, H. Cinarka, U. Sahin. *Adv. Biosci. Clin. Med.* 2013. Vol. 1, N 1. P. 8–15.
279. The effects of acute passive smoke exposure on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy individuals / D. Giannini, A. Leone, D. Di Bisceglie et al. *Angiology.* 2007. Vol. 58 (2). P. 211–217.
280. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General / U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, 2014.
281. The impact of angiotensin receptor blockers on arterial stiffness: a meta-analysis / F. Peng, H. Pan, B. Wang et al. *Hypertens. Res.* 2015. Vol. 38 (9). P. 613–620.
282. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / E. B. Turkbey, R. L. McClelland, R. A. Kronmal et al. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2010. Vol. 3. P. 266–274.



283. The Relationship between Serum Lipid Fractions and Heart Rate Variability in Diabetic Patients with Statin Therapy / A. R. Badea, L. Nedelcu, M. Valeanu, D. Zdrengea. *Clujul. Med.* 2014. Vol. 87 (3). P. 152–158.
284. The reliability of in-home measures of height and weight in large cohort studies: Evidence from Add Health / J. M. Hussey, Q. C. Nguyen, E. A. Whitsel et al. *Demographic Res.* 2015. Vol. 32 (1). P. 1081–1098.
285. The role of lipotoxicity in smoke cardiomyopathy / P. P. Santos, F. Oliveira, V. C. Ferreira et al. *PloS One.* 2014. Vol. 9 (12). Article e113739.
286. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients / P. R. Casino, C. M. Kilcoyne, A. A. Quyyumi et al. *Circulation.* 1993. Vol. 88 (6). P. 2541–2547.
287. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in the Seychelles between 1989 and 2013 / S. Heiniger, B. Viswanathan, J. Gedeon et al. *J. Hypertens.* 2017. Vol. 35 (7). P. 1465–1473.
288. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications / R. Romero, J. Bonet, A. de la Sierra, M. T. Aguilera. *Blood Press.* 2007. Vol. 16. P. 347–353.
289. Vaidean G. D., Manczuk M., Magnani J. W. Atrial electrocardiography in obesity and hypertension: Clinical insights from the Polish-Norwegian Study (PONS). *Obesity.* 2016. Vol. 24, issue 12. P. 2608–2614.
290. Weber M. The telmisartan programme of research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) programme. *J. Hypertens.* 2003 (suppl.). Vol. 21 (6). P. S37–46.
291. Weber M. A. The Evolving Clinical Management of Hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2014. Vol. 16. P. 917–924.
292. Westerhof N., Lankhaar J. W., Westerhof B. E. The arterial windkessel. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2008. Vol. 2. P. 131–141.
293. Whitworth J. A. World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1983–1992.

294. World Health Organisation. Health topics Risk factors. URL : [http://www.who.int/topics/risk\\_factors/en/](http://www.who.int/topics/risk_factors/en/).
295. World Health Organization - Obesity and overweight. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
296. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z. A. Abdeen, Z. A. Hamid et al. *Lancet*. 2017. Vol. 390 (10113). P. 2627–2642.
297. Xie D., Bollag W. B. Obesity, hypertension and aldosterone: is leptin the link? *J. Endocrinol.* 2016. Vol. 230 (1). P. F7–F11.
298. Yasmin Enigma. Mechanisms underlying elevated SBP differ with adiposity in young adults: the Enigma study / J. E. Middlemiss, K. L. Miles, B. J. McDonnell et al. *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34 (2). P. 290–297.
299. Yilmazel G. Co-existence of hypertension and central obesity: an epidemiologic study of primary care patients. *Acta Medica Mediterranea*. 2017. Vol. 33. P. 437–441.

## Додаток А

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Візір-Тронова О. В. Кардіоваскулярні аспекти та стан вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу, що асоційована з дисліпідемією. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 5. С. 540–546.

2. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 2. С. 116–123. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

3. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. *Патологія.* 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).

4. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Внесок модифікованих факторів ризику в формування серцево-судинного ремоделювання та вегетативного балансу у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорозж. мед. журн.* 2017. Т. 19, № 6. С. 694–701. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

5. Сыволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца у больных гипертонической болезнью II стадии, имеющих статус курильщика. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 1. С. 52–54. (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних та підготовка статті до друку).

6. Особенности интра- и экстракраниального кровотока у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика / В. В. Сиволап, Е. А. Познанская, Р. П. Никулина, Е. В. Визир. *Патологія*. 2014. № 1. С. 25–29. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір і інструментальне обстеження хворих, статистична обробка даних та написання статті).

7. Vizir-Tronova O. V. Gender peculiarities of the extracranial blood flow and vascular remodeling in smoking patients with hypertension. *Тенденції и інновації сучасної науки (Trends and innovation of modern science)*: матеріали Міжнарод. молодіжної науч.-практ. конф., 10 дек. 2015 г. Прага : Vydavatel «Osvícení», 2015. P. 976–985.

8. Сиволап В. В., Познанская Е. А., Визир Е. В. Особенности интра- и экстракраниального кровотока, структурно-геометрическая и функциональная перестройка сердца и состояние вегетативной нервной системы у больных гипертонической болезнью II стадии в зависимости от статуса курильщика. *Артериальная гипертензия*. 2015. № 1. С. 47–59. (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір хворих, статистична обробка, та написання статті).

9. Пат. 122321. Україна, МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику / В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u2017 09814; заявл. 10.10.17; опубл. 26.12.17, Бюл. № 24. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

10. Vizir-Tronova O. V. Multimorbidity of hypertension and obesity: focus on cardiovascular remodeling. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 137.

11. Візір-Тронова О. В. Вплив тютюнопаління на вегетативне забезпечення серцевого ритму та добовий профіль артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії чоловічої статі. *Актуальні питання клінічної*

*медицини* : тези доп. ІХ Всеукр. наук.- практ. конф. молодих вчених, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 18–19.

12. Визир-Тронова Е. В. Особенности кардиального ремоделирования у больных гипертонической болезнью, имеющих статус курильщика. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2015* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 63.

13. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив факторів ризику на показники серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 14-15 вер. 2017 р. Запоріжжя, С. 35–36. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

14. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Дисліпідемія і артеріальна гіпертензія: кардіоваскулярні аспекти. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України, м. Київ, 20-22 вер. 2017 р. С. 66. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

15. Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі додаткових факторів ризику. *Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Х., 2017. С. 151. (Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

16. Познанская Е. А., Визир Е. В. Мозговой кровоток у курильщиков с артериальной гипертензией. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014* : тези

доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15-16 трав. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 128. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

17. Сиволап В. В., Познанська К. О., Візір О. В. Вплив паління на структурно - функціональний стан лівого шлуночка у хворих на ГХ. *Укр. кардіол. журн.* 2014. Додаток 4 : матеріали XV Нац. конгресу кардіологів України (Київ, 23-25 вер. 2014 р.). С. 35. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).*

18. Вплив паління на вегетативний стан у хворих на гіпертонічну хворобу / К. О. Познанська, Л. О. Курілець, С. П. Жеманюк, О. В. Візір. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 21 листоп. 2014 р. Полтава, 2014. С. 49. *(Здобувачу належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження хворих, аналіз отриманих даних та написання тез).*

## Додаток Б

### Апробація результатів дисертації

Основні положення і результати дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя, 2014 р. *(публікація, усна доповідь)*.

2. ІХ Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 2015 р. *(публікація, усна доповідь)*.

3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя, 2015 р. *(публікація, усна доповідь)*.

4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

5. XVIII Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2017 р. *(публікація, стендова 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», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність», Харків, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.

8. XV Національний конгрес кардіологів України, м. Київ, 2014 р. *(публікація)*.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 2014 р. *(публікація)*.

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом хворими, внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 та кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології Запорізького державного медичного університету МОЗ України 27 листопада 2018 р.



## Додаток В

**Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту України  
на корисну модель**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Державної установи  
“Національний інститут терапії імені  
Л.Т.Малої Національної Академії  
Медичних Наук України”, Заслужений  
лікар України, доцент

Гверетінов О.Б.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«22» \_\_\_\_\_ 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

## 1. Назва пропозиції для впровадження

«Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику» (КПКВ 6561040)

## 2. Ким і коли запропонований

Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна,  
Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26

3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01)  
A61K 31/00 A61P 9/00 від 26.12.2017

4. Де і коли впроваджено: відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ  
“Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України”

(назва лікувального закладу)

Строки впровадження з 15.03.2018 р. по 19.10.2018 р.

Загальна кількість спостережень 50

## 5. Результати застосування методу за період

Кількість позитивних результатів – 46 (92,0 %)

Кількість негативних результатів – 2 (4,0 %)

Кількість невизначених результатів – 2 (4,0 %)

## 6. Ефективність впровадження:

Авторами запропонований диференційований підхід до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику та вибору антигіпертензивного препарату, який відрізняється тим, що у пацієнтів визначають обтяжуючі фактори і при наявності гіпертонічної хвороби з супутнім ожирінням призначають епросартан в добовій дозі 600 мг протягом 6 місяців, а при гіпертонічній хворобі на тлі тютюнопаління та/або гіперхолестеринемії – телмісартан в добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців.

7. Зауваження і пропозиції немає

Дата «22» 10 2018 р.

Підпис відповідального за впровадження \_\_\_\_\_

Дунаєвська М.М.  
Зав. відділенням, к.мед.н. Дунаєвська М.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікар КМУ «Чернівецький  
обласний клінічний кардіологічний

Маковійчук І.О.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

10 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Валдимівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01)  
A61K 31/00 A61P 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих  
на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. загальне кардіологічне відділення №1  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 02. 2018 р. по 09.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації  
(3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення  
антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

«13» 10 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач загального кардіологічного  
відділення №1

М.В. Дубінська

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР

Шишка І.В.

керівник установи, в якій проведено впровадження)

20 18 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Валентина  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику»  
( 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 02. 2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 42
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

«07» 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кардіологічного відділення  
КУ «ЗОКЛ» ЗОР



О.Є. Литвиненко



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора

ННМК «Університетська клініка» ХНМУ  
професор Мальцев А.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 01 » 11 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26 Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. у відділенні соматичної патології ННМК «Університетська клініка» ХНМУ  
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 03.2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83,3%

8. Зауваження, додатки немає

« 01 » 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділення соматичної патології  
ННМК «Університетська клініка» ХНМУ

 Бровко ТП

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікар  
КНП «Міська клінічна лікарня №8»  
Харківської міської ради  
Сиротніков Є. Л.  
(керівник установи, в якій проводилося впровадження)  
«03» 10 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01)  
A61K 31/00 A61P 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих  
на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
( 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 02.2018 р. по 09.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації  
(3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення  
антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

«03» 10 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідуючий кардіологічним відділенням  
для хворих на інфаркт міокарду №2



Перемот Я. О.


  
 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар  
 КУ «Міська клінічна лікарня №6»  
 Познанська Н.К.  
 (керівник установи, який проведено впровадження)  
 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, викідні данні статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено за 2018 р. в кардіологічному відділенні КУ «Міська клінічна лікарня №6»  
( назва лікувально-профілактичної установи )
5. Строки впровадження з 02. 2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83,3%

8. Зауваження, додатки немає

«31» 10 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кардіологічного відділення  
 КУ «Міська клінічна лікарня №6» м. Запоріжжя

  
 Н.П. Добровольська




 «ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар КУ «Міська лікарня №7»  
 Смирнова І.К.  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 « 11 » 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
( 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 03. 2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	80%

8. Зауваження, додатки немає

« 01 » 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кардіологічного відділення  
 КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя



Т.В. Шейченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10»

Подлужний С.Г.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«04» 10 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику»  
(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 02.2018 р. по 09.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	82%

8. Зауваження, додатки немає

«04» 10 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
В.о. завідувача кардіологічного відділення  
КУ «Запорізька міська клінічна лікарня №10»

Ю.М. Мороз





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
( 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 03. 2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	100%	85%

8. Зауваження, додатки немає

«31» 10 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач відділення серцевої недостатності  
КУ «ОМЦССЗ» ЗОР



Федотов С.В.

«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, в якій проведено впровадження)  
«03» 10 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
(назва пропозицій для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного ризику»  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № паєнту 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 02. 2018 р. по 09.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 28
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	83%

8. Зауваження, додатки немає

«03» 10 2018 р.

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.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Т.в.о.начальника КЗ СОР СОКГВВ  
 Т.СКОРОБАГАТА  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 « 02 » 11 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику»  
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2018 р. у терапевтичному відділенні  
 (назва лікувально-профілактичної установи)  
 Строки впровадження з 03.2018 р. по 10.2018 р.
5. Загальна кількість спостережень 29
6. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	100%	93,1%

7. Зауваження, додатки немає  
 « 02 » 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення:

*Сиволап Віталій Вікторович*



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Комунального  
некомерційного підприємства "5-а міська  
клінічна лікарня м. Львова"

Матвієв Б.М.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«01» 11 2018 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Валдимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: патент №122321 України на корисну модель МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 9/00 від 26.12.2017 «Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику»  
( 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 02.2018 р. по 10.2018 р.
6. Загальна кількість спостережень 42
7. Ефективність впровадження, відповідно до критеріїв, вказаних у джерелах інформації (3), полягає у застосуванні диференційованого підходу до призначення антигіпертензивної терапії в залежності від наявних факторів ризику.

Показники <sup>3</sup>	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження <sup>2</sup>
Клінічна ефективність	85%	85,7%

8. Зауваження, додатки немає

«01» 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач терапевтичного відділення  
Комунального некомерційного підприємства  
"5-а міська клінічна лікарня м. Львова"

  
О.В.Юськів



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)  
«23» 11 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
(назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)<sup>1</sup>
- Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія, 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
- Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО
- Строки впровадження з 01.2018 р. по 10.2018 р.
- Загальна кількість спостережень: 25
- Ефективність впровадження: результати дослідження впроваджені в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу студентів
- Зауваження, пропозиції: немає

«23» 11 2018 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри кардіології  
та функціональної діагностики ХМАПО  
д.мед.н., професор

Целуйко В.Й.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані 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 02.2018 р. по 10.2018 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



«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)

11 2018 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )'
  2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )'
  3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
( 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 01. 2018 р. по 10.2018 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. Сміян

Директор Інституту  
 Сумського державного університету  
 д.мед.н., професор М. Лобода  
 (керівник уст. / орган. / метод. / науков. / навчально-впровадження)  
 « 02 » \_\_\_\_\_ 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
( 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 01. 2018 р. по 10.2018 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



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 2
5. Строки впровадження з 02. 2018 р. по 10.2018 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



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової та лікувальної роботи  
ДЗ "Дніпропетровська медична академія  
МОЗ України

професор, д.мед.н.  
(керівник установи, в якій проведено впровадження)  
Мамчур В.Й.  
2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
  2. Запорізький державний медичний університет,  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
  3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія. 2017. Т. 14, № 3. С. 263–270.  
( 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 01. 2018 р. по 10.2018 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

Ханоків О.О.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оцінка впливу додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу  
( назва пропозиції для впровадження )<sup>1</sup>
2. Запорізький державний медичний університет.  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26  
Сиволап Віталій Вікторович, Візір-Тронова Олена Вадимівна  
( установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів )<sup>1</sup>
3. Джерело інформації: Сиволап В. В., Візір-Тронова О. В. Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу. Патологія, 2017, Т. 14, № 3, С. 263–270.  
( назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо )
4. Впроваджено у 2018 р. в навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1
5. Строки впровадження з 01. 2018 р. по 10. 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:  
 Професор кафедри пропедевтики  
 внутрішньої медицини №1  
 Львівського національного  
 медичного університету  
 імені Данила Галицького  
 д.мед.н., професор

А.Я. Базилевич





(11) **122321**(19) **UA**(51) **МПК (2017.01)**  
**A61K 31/00**  
**A61P 9/00**(21) Номер заявки: **u 2017 09814**(22) Дата подання заявки: **10.10.2017**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.12.2017**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **26.12.2017, Бюл. № 24**(72) Винахідники:  
**Сиволап Віталій Вікторович, UA,**  
**Візір-Тронова Олена Вадимівна, UA**(73) Власники:  
**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,**  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA,  
**Сиволап Віталій Вікторович,**  
просп. Соборний, 159, кв. 29, м. Запоріжжя, 69035, UA,  
**Візір-Тронова Олена Вадимівна,**  
вул. Тбіліська, 9, кв. 11, м. Запоріжжя, 69001, UA

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НИЗЬКОГО ТА ПОМІРНОГО РИЗИКУ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб визначення тактики лікування хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірною ризику шляхом диференційованого вибору антигіпертензивного препарату, який відрізняється тим, що у пацієнтів визначають обтяжуючі фактори, і при наявності гіпертонічної хвороби з супутнім ожирінням призначають епросартан в добовій дозі 600 мг протягом 6 місяців, а при гіпертонічній хворобі на тлі тютюнопаління та/або гіперхолестеринемії - телмісартан в добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців.