

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

**Познанська Катерина Олександрівна**

**УДК 616.155.2-005.1-08+616.12-005+  
616.831-005]:616.12-008.331.1-02-07**

**ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ,  
ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ТА МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ  
У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ РІЗНОГО  
ДОДАТКОВОГО РИЗИКУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ**

**14.01.11 – кардіологія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Запоріжжя – 2011**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віталій Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, завідувач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології;

доктор медичних наук, професор **Коваль Олена Акідинівна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри госпітальної терапії № 2.

Захист відбудеться «08» червня 2011 р. о «14-00» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «05» травня 2011 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
д.мед.н., професор

Волошин М.А.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Частота виникнення захворювань системи кровообігу в 2009 році склала близько 26 мільйонів випадків, більшість з яких припадає на частку артеріальної гіпертензії (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2010). Значна поширеність серцево-судинних захворювань пов'язана зі способом життя й виникненням унаслідок цього факторів ризику (Горбась І.М., 2010). Серед населення України кількість пацієнтів без чинників ризику складає 15,3 %, з одним – 33,9 %, з двома – 28,2 %, з трьома та більше – 22,6 % (Коваленко В.М., 2008). Наявність у хворого документованого серцево-судинного захворювання автоматично включає такого пацієнта до групи високого додаткового ризику.

У хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) виникають порушення в системі гемостазу, що обумовлюють високий відсоток тромбогеморагічних ускладнень у цієї категорії хворих (Сіренко Ю.М., 2010). Початковим етапом розвитку тромбозів є утворення тромбоцитарних агрегатів у судинах. Незважаючи на сучасні можливості застосування безпечних та ефективних лікарських препаратів, артеріальна гіпертензія (АГ) та супутні їй фактори залишаються неконтрольованими у багатьох хворих (Messerli F. et al., 2007). В Україні у більш ніж 80 % хворих на АГ не досягаються цільові рівні артеріального тиску (АТ) (Коваль О.А., 2009). Проте досягнення нормотензивних значень АТ в процесі лікування не супроводжується нормалізацією гемостазу. Саме тому залишається актуальним дослідження функціональної активності тромбоцитів у хворих на ГХ.

Вітчизняні дослідники (Мартинів О.І. та співавт., 2006; Медведєв І.Н., Толмачов В.В., 2006; Краснова Н.М., Бушкова Э.А., 2007; Батушкін В.В., 2008; Фуштей І.М., 2009; Візир В.А., 2010; Крамарева В.Н., 2010) відмічають певну залежність між стадіями АГ, типами гемодинаміки та збільшенням агрегаційної активності тромбоцитів. Однак в жодному з досліджень не вивчалися порушення агрегації тромбоцитів з позиції стратифікації ризику та недостатньо даних щодо впливу антигіпертензивної терапії на тромбоцитарний гемостаз.

Антигіпертензивна ефективність (Antonopoulos S., 2008; Mukaddam-Daheer S., 2009; Jasper W.L., 2010) та церебропротективні (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2006; Fournier A., 2006; Hanon O., et al., 2008), кардіопротективні (Wang J.-G., 2007), нефропротективні (Paradopoulos D. P., 2009) властивості епросартана мезилата добре вивчені в багатьох дослідженнях, проте існують суперечливі повідомлення щодо впливу на агрегаційну активність тромбоцитів у хворих на ГХ (Сусліна З.А., Фонякін О.В., 2005; Медведєв І.Н., Кумова Т.А., 2007).

Доказова база існує і стосовно антигіпертензивної (Jiang H. et al., 2007; Suonsyrja T. et al., 2008; Papadopoulos D., Papademetriou V., 2008), кардіопротективної (Мелещик Л.В., 2008) ефективності бісопрололу. Мають місце суперечливі дані щодо впливу на стан мозкового кровотоку (Маколкін В.І., 2010) та агрегацію тромбоцитів (Шилов А.М., 2006; Ситникова М.Ю., Іванов С.Г., Хмельницька К.А., 2009). Підвищення альфа-адренергічної активності зі стійкими вазоспастичними реакціями у хворих на ГХ потребує залучення до базисної терапії ліків з альфа-блокуючим механізмом дії, яка притаманна ніцерголіну. До того ж ніцерголін має доведені ноотропний, вазоактивний, полінейромедиаторний, нейропротекторний, метаболічний та антиагрегантний ефекти (Winblad B., 2008).

Саме тому виникає потреба удосконалення лікування хворих на гіпертонічну хворобу шляхом корекції порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки, мозкового кровотоку та агрегації тромбоцитів в залежності від додаткового кардіоваскулярного ризику.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету і є фрагментом теми: «Дослідження тромбоцитарного гемостазу, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця у хворих на серцево-судинну та судинно-мозкову патологію» (№ державної реєстрації 0109U3984). Автором проведено відбір хворих, обстеження та динамічне спостереження з аналізом клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, диференційоване лікування хворих на ГХ різного додаткового кардіоваскулярного ризику.

### **Мета дослідження.**

Підвищення ефективності лікування хворих на ГХ на підставі дослідження впливу бета-блокаторів та блокаторів рецепторів ангіотензина II на порушення внутрішньосерцевої та мозкової гемодинаміки, тромбоцитарного гемостазу та встановлення додаткових факторів несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів низького кардіоваскулярного ризику.

### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити особливості структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, порушень мозкової гемодинаміки, тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу низького додаткового кардіоваскулярного ризику.
2. Дослідити зміни структурно-геометричних та функціональних показників серця, мозкової гемодинаміки, адреналін-індукованої агрегації

тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу помірного та високого додаткового кардіоваскулярного ризику.

3. Провести порівняльний аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця, мозкової гемодинаміки, адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного-високого додаткового кардіоваскулярного ризику.

4. Проаналізувати вплив монотерапії бісопрололом та комбінації бісопрололу із ніцерголіном на структурно-геометричні та функціональні показники серця, мозкову гемодинаміку, адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

5. Дослідити вплив монотерапії епросартаном та комбінації епросартану із ніцерголіном на структурно-геометричні та функціональні показники серця, мозкову гемодинаміку, адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу.

6. З'ясувати найбільш значущі чинники виникнення кардіоваскулярних ускладнень впродовж 5-ти років у хворих на ГХ низького додаткового ризику та удосконалити стратифікацію ризику для даної категорії пацієнтів.

*Об'єкт дослідження.* Гіпертонічна хвороба.

*Предмет дослідження.* Стан систолічної функції, діастолічний профіль наповнення лівого шлуночка, кровоток в вертебро-базиллярному та каротидному басейнах, агрегаційна активність тромбоцитів у хворих на ГХ різного додаткового ризику на фоні лікування.

*Методи досліджень.* Клінічні – для оцінки суб'єктивних та об'єктивних проявів, оцінки ефективності лікування ГХ; лабораторні – адреналін-індукована агрегація тромбоцитів (спектрофотометричним методом) для визначення агрегаційних властивостей тромбоцитів; інструментальні – добове моніторування артеріального тиску, електрокардіографія, ехокардіографія, доплерографічне дослідження кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейні для з'ясування особливостей центрального та мозкового кровотоку; статистичні – використовували методи варіаційної статистики, метод пропорційних ризиків Коксу, ROC-аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Отримано нові дані щодо прогнозування серцево-судинних ускладнень впродовж 5-ти років у хворих на ГХ низького додаткового ризику та розроблено для них стратифікацію ризику. Уточнено характер і частоту кардіоваскулярних ускладнень впродовж 5-ти років у хворих на ГХ низького ризику. Доведено, що найбільш потужні предикторні властивості мають показники добового моніторування артеріального тиску: індекс часу, середній систолічний артеріальний тиск за добу, середній діастолічний артеріальний тиск за добу. Критерії несприятливого перебігу захворювання за шкалою SCORE у хворих на ГХ

низького додаткового ризику доповнено власними – величиною кінцево-сistolічного об'єму, швидкістю кровотоку у середній мозковій артерії, ступенем адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Вперше встановлено наявність дезагрегантної дії бісопрололу. Доведено, що застосування бісопрололу у хворих на ГХ має переваги перед застосуванням епросартану, оскільки забезпечує кращий контроль за частотою серцевих скорочень, ефективніше пригнічує адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів. Обидва препарати дозволяють досягти цільового рівня АТ без погіршення мозкового кровотоку.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі доведено необхідність комплексного обстеження хворих на ГХ низького додаткового ризику для своєчасного виявлення початкових ознак субклінічного ураження органів-мішеней, порушень центральної та мозкової гемодинаміки, змін агрегаційної активності тромбоцитів. Визначено найбільш значущі чинники, які впливають на розвиток кардіоваскулярних подій у хворих на ГХ впродовж 5 років: вік хворого, рівень загального холестерину, кінцево-сistolічний об'єм, фракція викиду, індекс маси міокарда та внутрішньоміокардіальна напруга лівого шлуночка, індекс часу, середній систолічний артеріальний тиск, середній діастолічний артеріальний тиск (за даними добового моніторингу артеріального тиску), максимальна лінійна швидкість кровотоку в басейні середньої мозкової артерії та ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Встановлено доцільність оцінки цих факторів для розрахунку та прогнозування індивідуального ризику у хворих на ГХ. Доведено ефективність та обґрунтовано показання до застосування бісопрололу у хворих на ГХ низького та помірного додаткового ризику. За результатами дослідження оформлений інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №228-2010. Отримані дані впроваджені в практику роботи відділень кардіологічного профілю 6-ї міської клінічної лікарні, 10-ї міської клінічної лікарні, міської клінічної лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги, Запорізького обласного кардіологічного диспансеру та використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішніх хвороб–2 Запорізького державного медичного університету та кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувачем особисто проведено патентний пошук та проаналізовано наукову літературу, що дозволило визначити напрямок дослідження, окреслити мету, завдання та методичні підходи до їх вирішення. Дисертантом власноруч проведено скринінг та обстеження хворих, забір крові та визначення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, добове моніторування

артеріального тиску та ЕКГ, аналіз результатів інструментальних досліджень – ехокардіографії та доплерографічного дослідження мозкового кровотоку. Лабораторні дослідження проводились на базі клінічної та біохімічної лабораторії КУ «6 міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя. Автором самостійно проведено аналіз і узагальнення результатів дослідження, підготовлено до друку наукові праці і оформлено дисертаційну роботу. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на X Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2009), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2009» (м. Запоріжжя, 2009), III Міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я» (м. Луганськ, 2009), XIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2010 рік), XI Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2010» (м. Запоріжжя, 2010), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (м. Київ 2010). Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб; внутрішніх хвороб-1,2; сімейної медицини та терапії ФПО; нервових хвороб, психіатрії, наркології та медичної психології; клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного університету 9 лютого 2011 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них: 4 статті у фахових виданнях ВАК України, 5 - без співавторів; 1 деклараційний патент України на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 39 таблицями, 27 рисунками. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 198 джерел (з них 82 написано кирилицею, 116 - латиною).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** До відкритого проспективного дослідження залучено 102 хворих на ГХ, що документована вперше на

момент включення, віком від 40 до 64 років (середній вік –  $51,69 \pm 0,93$  років): 54 чоловіка та 48 жінок. Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб відповідної статі та віку, без ознак хвороб, що можуть вплинути на результати дослідження. Дослідження виконували на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри – д. мед. н., проф. Сиволап В.В.) – КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя в кардіологічному та терапевтичному відділеннях. Критеріями включення в дослідження були: наявність у пацієнта верифікованої гіпертонічної хвороби (ГХ верифікована вперше на момент включення в дослідження), відсутність прийому аспірину чи клопідогрелю в анамнезі (або інших препаратів, що мають вплив на агрегацію тромбоцитів), письмова інформована згода на участь у дослідженні, вік старший за 40 років.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» встановлювався згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008), кардіоваскулярний ризик оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з АГ (2007) з урахуванням факторів ризику за шкалою SCORE.

Відповідно до мети та завдань дослідження усім хворим на ГХ проводили такі методи дослідження: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання зросту та ваги тіла, офісне вимірювання артеріального тиску на обох руках, лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, креатинін, загальний холестерин, бета-ліпопротеїди, глюкоза, калій, натрій крові), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації за формулами Cockcroft-Gault та MDRD, ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, офтальмоскопію очного дна, добове моніторування артеріального тиску. Для визначення структурно-геометричного та функціонального стану міокарда усім хворим проводили ехокардіографічне дослідження. Для об'єктивізації церебральної гемодинаміки проводили ультразвукову доплерографію магістральних судин голови та шиї. Усіх хворим проводили визначення адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів спектрофотометричним методом.

До початку включення у дослідження кожен хворий проходив процедуру підписання інформованої згоди. Методом стратифікаційної рандомізації хворі були розподілені на 4 групи спостереження: пацієнти першої групи отримували монотерапію бісопрололом в добовій дозі 10 мг, другої – бісопролол в добовій дозі 10 мг та ніцерголін в добовій дозі 60 мг, третьої – епросартана мезилат в добовій дозі 600 мг, четвертої – епросартана мезилат 600 мг на добу та ніцерголіну 60 мг на добу. Обстеження хворих проводили

до початку призначення терапії, через 6 тижнів лікування; збір і аналіз кінцевих клінічних точок - на 5 році спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Застосували параметричні та непараметричні методи. Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. Описову статистику представляли у вигляді середнього арифметичного та похибки середнього арифметичного -  $M \pm m$ . Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та процентів. 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. Оцінку виживаності хворих робили шляхом побудування кривих Каплана-Майєра. Порівняння двох кривих виживаності проводили за допомогою Log-Rank test. 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 незалежних показників несприятливого перебігу ГХ було побудовано багатофакторну модель пропорційних ризиків Кокса. Дані представлено у вигляді відносних ризиків та їх довірчих інтервалів. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ГХ низького додаткового ризику у порівнянні із практично здоровими особами виявлено вірогідно вищі рівні загального холестерину на 29,5 % ( $p < 0,001$ ), бета-ліпопротеїдів, вищий рівень систолічного, діастолічного, пульсового, середнього артеріального тиску, та ЧСС (за даними офісного вимірювання), зниження швидкості клубочкової фільтрації (за формулою MDRD) на 24,0 % ( $p < 0,001$ ). Структурно-геометричний стан серця характеризувався наявністю гіпертрофії лівого шлуночка, що проявлялась у потовщенні стінок лівого шлуночка, збільшенні індексу маси міокарда лівого шлуночка на 90,83 % ( $p < 0,001$ ) та внутрішньоміокардіальної напруги на 185,88 % ( $p < 0,001$ ). За даними доплерографії магістральних судин голови та шиї у хворих на ГХ низького додаткового ризику зафіксовані достовірно нижчі показники кровотоку в каротидному басейні: в руслі загальної сонної артерії, внутрішньої сонної артерії та в руслі середньої мозкової артерії. Зменшення лінійних швидкостей кровотоку супроводжувалось вірогідним підвищенням індексів резистивності в басейні загальної та внутрішньої сонної артерії. У вертебро-базиллярному басейні у хворих на ГХ низького додаткового ризику спостерігалось зниження лінійних швидкостей кровотоку в басейні хребтової

артерії та основної артерії. У хворих на ГХ низького додаткового ризику виявлено достовірне зменшення часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 17,5 % ( $p < 0,001$ ), що свідчить про підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Встановлена асоціація між ступенем адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та швидкістю клубочкової фільтрації ( $r = +0,27$ ;  $p = 0,03$ ), між швидкістю агрегації тромбоцитів за 30 сек та ЧСС ( $r = +0,29$ ;  $p = 0,01$ ).

У хворих на ГХ помірного та високого додаткового ризику у порівнянні із практично здоровими особами виявлено достовірно вищий рівень загального холестерину на 35,1 % ( $p < 0,001$ ), бета-ліпопротеїдів, креатиніну на 40,3 % ( $p < 0,001$ ), зниження швидкості клубочкової фільтрації за Кокрофтом–Гаултом на 19,3 % ( $p < 0,001$ ), за MDRD - на 28,5 % ( $p < 0,001$ ). Був достовірно вищим рівень систолічного, діастолічного, пульсового та середнього артеріального тиску. Хворі на ГХ високого та помірного додаткового ризику мали вірогідно більший розмір аорти, лівого передсердя і меншу фракцію спорожнення лівого шлуночка. У хворих виявлено потовщення стінок лівого шлуночка, підвищення індексу маси міокарда лівого шлуночка на 121,6 % ( $p < 0,001$ ) та внутрішньоміокардіальної напруги. Також спостерігалось зменшення швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка на 15,2 % ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГХ помірного та високого додаткового ризику, на відміну від практично здорових осіб, виявлено зменшення лінійних швидкостей кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейні, що супроводжувалось достовірним підвищенням індексів циркуляторного опору. У хворих на ГХ помірного та високого додаткового ризику спостерігається зменшення часу агрегації тромбоцитів на 15,5 % ( $p < 0,001$ ).

Хворі на ГХ високого і помірного додаткового ризику, порівняно з хворими низького ризику, мали зіставні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску за даними офісного вимірювання та добового моніторування артеріального тиску. В той же час, у хворих на ГХ високого і помірного додаткового ризику встановлено достовірне переважання рівня пульсового артеріального тиску на 4,4 % ( $p < 0,01$ ), більші розміри лівого передсердя та менша фракція спорожнення лівого передсердя, більша на 9,4 % ( $p < 0,05$ ) товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу, на 15,6 % ( $p < 0,01$ ) внутрішньоміокардіальна напруга та більший на 16,2 % ( $p < 0,01$ ) індекс маси міокарда лівого шлуночка. У хворих високого і помірного ризику виявлено зниження лінійних швидкостей кровотоку в руслі внутрішньої сонної, хребтової, основної артерії на тлі підвищення індексів резистивності та зниження гіперкапнічного та гіпокапнічного індексу в основній артерії. Хворі на ГХ високого і помірного додаткового ризику, порівняно з хворими

низького ризику, мали меншу на 13,0 % ( $p<0,05$ ) швидкість клубочкової фільтрації за Кокрофтом-Гаултом. За показниками адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів (ступеня, часу, швидкості) хворі помірнього-високого та низького додаткового кардіоваскулярного ризику не розрізнялись.

Отже, у хворих на ГХ зі зростанням додаткового кардіоваскулярного ризику збільшується вираженість ознак субклінічного ураження органів-мішеней та підвищується функціональна активність тромбоцитів, що вимагає призначення, незалежно від рівня додаткового ризику, антигіпертензивних препаратів, які мають органопротекторні властивості та здатні пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

У хворих на ГХ під впливом лікування бісопрололом відбулось достовірне зниження систолічного артеріального тиску на 18,9 % ( $p<0,001$ ), діастолічного - на 10,4 % ( $p<0,001$ ), пульсового - на 30,2 % ( $p<0,001$ ), середнього - на 14,4 % ( $p<0,001$ ), уповільнення ЧСС на 16,0 % ( $p<0,001$ ). Наприкінці 6-го тижня лікування бісопрололом цільового рівня артеріального тиску досягло 88,9 % пацієнтів (24 особи). За даними ехокардіографічного дослідження зафіксовано зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка на 16,43 % ( $p<0,05$ ), внутрішньоміокардіальної напруги на 27,39 % ( $p<0,001$ ). Спостерігалось покращення профілю діастолічного наповнення лівого шлуночка. Терапія бісопрололом не приводить до достовірних змін кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах. Відмічено достовірне зменшення ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 56,45 % ( $p<0,001$ ) та швидкості агрегації на 52,37 % ( $p<0,001$ ). За даними кореляційного аналізу, до початку лікування існував прямий лінійний кореляційний зв'язок між  $V_{\max}$  правої внутрішньої сонної артерії ( $r=+0,63$ ;  $p=0,002$ ),  $V_{\max}$  лівої внутрішньої сонної артерії ( $r=+0,75$ ;  $p=0,001$ ) та швидкістю агрегації тромбоцитів за 30 сек. Цей зв'язок був втрачений під впливом лікування бісопрололом.

Комбінована терапія бісопрололом та ніцерголіном у хворих на ГХ вірогідно знижує артеріальний тиск та ЧСС, сприяє досягненню цільового рівня артеріального тиску у всіх хворих. На фоні лікування відбулось зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка на 16,68 % ( $p<0,05$ ), вірогідне зниження внутрішньоміокардіальної напруги та збільшення індексу об'єм-маса. В каротидному басейні під впливом лікування виявлено статистично значуще підвищення індексу гіперкапнії в басейні внутрішньої сонної артерії на 11,3 % ( $p<0,05$ ). Вірогідно знизився ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 82,1 % ( $p<0,001$ ). До початку лікування встановлено прямий кореляційний зв'язок між ступенем адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та індексом резистивності правої внутрішньої сонної артерії ( $r=+0,39$ ;  $p=0,04$ ), між ступенем агрегації

тромбоцитів та ЧСС ( $r=+0,36$ ,  $p=0,05$ ), які зникають під впливом лікування бісопрололом та ніцерголіном.

Шеститижнева терапія епросартана мезилатом привела до вірогідного зниження систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску. Цільового рівня артеріального тиску наприкінці шостого тижня лікування досягли 95,0 % хворих на ГХ. Виявлено вірогідний регрес гіпертрофії лівого шлуночка, про що свідчить зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка на 20,02 % ( $p<0,001$ ), зменшення внутрішньоміокардіальної напруги на 33,63 % ( $p<0,001$ ), збільшення індексу об'єм-маса лівого шлуночка на 24,92 % ( $p<0,05$ ). До початку лікування встановлено прямий кореляційний зв'язок ( $r=+0,53$ ;  $p=0,004$ ) між ступенем гіпертрофії лівого шлуночка та систолічним артеріальним тиском, який було втрачено під впливом лікування. Терапія епросартаном суттєво не впливає на стан кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейні і на показники адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів. Між товщиною задньої стінки лівого шлуночка у діастолу та часом агрегації тромбоцитів до лікування встановлено негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,40$ ;  $p=0,049$ ). Багатофакторний кореляційний аналіз встановив залежність товщини задньої стінки лівого шлуночка у діастолу від систолічного артеріального тиску та швидкості агрегації тромбоцитів за 30 с у хворих на ГХ до початку лікування. У хворих на ГХ до початку лікування епросартана мезилатом встановлено прямий лінійний кореляційний зв'язок між кількістю тромбоцитів та діастолічним розміром задньої стінки лівого шлуночка.

В групі хворих на ГХ, які отримували комбіновану терапію епросартана мезилатом та ніцерголіном, цільового рівня артеріального тиску досягли всі пацієнти. Встановлено достовірне зменшення розміру лівого передсердя та збільшення його фракції спорожнення. Терапія сприяє суттєвому зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка, зниженню внутрішньоміокардіальної напруги, збільшенню індексу об'єм-маса лівого шлуночка та вірогідно не впливає на показники мозкового кровотоку. Епросартана мезилат та ніцерголін у хворих на ГХ достовірно знижують ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 74,6 % ( $p<0,001$ ). Між ступенем адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів та індексом резистивності правої загальної сонної артерії ( $r=+0,58$ ;  $p=0,01$ ) до початку лікування встановлений прямий лінійний кореляційний зв'язок, що зникає під впливом лікування.

В результаті 5-річного спостереження за хворими на ГХ, які увійшли до дослідження отримано 9 комбінованих кінцевих клінічних точок, що склало 8,82 % від загальної кількості хворих ( $n=102$ ), залучених до дослідження. Кумулятивна кінцева точка, що поєднувала тільки серцево-судинні події, складалася із випадків фатального та нефатального інфаркту міокарда,

інсульту, нестабільної стенокардії і не перевищувала  $5,35 \pm 0,02$  %. В групі хворих на ГХ низького додаткового кардіоваскулярного ризику зареєстровано 2,78 %, в групі помірного та високого ризику - 10,0 % випадків серцево-судинних подій. Найбільш потужними предикторами кардіоваскулярних подій впродовж 5-ти років спостереження були такі показники: вік хворого понад 57 років підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних подій у 3,73 рази, рівень загального холестерину понад 4,9 ммоль/л - у 6,12 рази, кінцевий систолічний об'єм більший за 40,03 мл - у 9,26 рази, фракція викиду лівого шлуночка менша за 60,0 % - у 7,2 рази, індекс маси міокарда лівого шлуночка більший за  $217,7 \text{ г/м}^2$  - у 8,89 раз, внутрішньоміокардіальна напруга більша за 323,5 дин/см - у 7,79 раз, за даними добового моніторингу артеріального тиску: індекс часу понад 71,61 % - у 11,23 рази, середній систолічний артеріальний тиск понад 153,82 мм рт. ст. - у 15,95 разів, середній діастолічний артеріальний тиск понад 94,16 мм рт. ст. - у 14,44 рази, максимальна лінійна швидкість в басейні середньої мозкової артерії менше за 54,1 см/с - у 8,25 разів та ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів понад 85,5 % - у 4,18 рази.

Для з'ясування діагностичної та прогностичної ролі комбінованого використання антропометричних, біохімічних, гемодинамічних параметрів, показників добового моніторингу артеріального тиску, адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, які продемонстрували найбільшу предикторну потужність у однофакторних моделях, нами був проведений багатофакторний регресійний аналіз Кокса (табл. 1) комбінованого використання предикторів з метою поліпшення стратифікації ризику хворих на ГХ низького додаткового ризику.

Таблиця 1

**Багатофакторна модель Кокса комбінованого використання предикторів первинної кінцевої кардіоваскулярної клінічної точки у хворих на ГХ низького додаткового ризику**

Показник, одиниці вимірювання, граничні значення	P	Exp (b)	95% ДІ of Exp(b)
Загальний ХЛ > 4,9 ммоль/л	0,009	92,01	3,110 - 2721,729
V <sub>max</sub> СМА sin < 54,1 см/с	0,011	80,01	2,691 - 2378,899
КСО ЛШ > 40,03 мл	0,026	19,03	1,420 - 255,024
Вік > 57 років	0,04	16,94	1,144 - 251,042
Ступінь агрегації тромбоцитів > 85,5 %	0,037	12,17	1,170 - 126,512
Паління	0,026	5,28	1,290 - 96,138

До багатофакторної моделі увійшли рівень загального холестерину, максимальна лінійна швидкість в басейні середньої мозкової артерії, кінцевий

систоличний об'єм лівого шлуночка, вік хворого, ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, паління, які підвищують у хворих на ГХ ризик кардіоваскулярних подій впродовж 5-ти років у 92; 80; 19; 17; 12; 5 разів, відповідно.

Комплексна оцінка показників: вік хворого, рівень загального холестерину, кінцевий систолічний об'єм, фракція викиду, індекс маси міокарда, внутрішньоміокардіальна напруга лівого шлуночка, індекс часу, середній систолічний тиск за добу, середній діастолічний тиск за добу (за даними добового моніторингу АТ), максимальна лінійна швидкість в басейні середньої мозкової артерії та ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, дозволяє ідентифікувати, навіть в популяції хворих на ГХ низького додаткового кардіоваскулярного ризику, контингент з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень впродовж найближчих 5-ти років.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукового завдання – покращення ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу на підставі дослідження впливу бета-блокаторів та блокаторів рецепторів ангіотензину II на порушення внутрішньосерцевої та мозкової гемодинаміки, тромбоцитарного гемостазу та встановлення додаткових факторів несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів низького кардіоваскулярного ризику.

1. У хворих на ГХ низького додаткового ризику, на відміну від практично здорових осіб, виявлено вірогідне потовщення стінок лівого шлуночка та збільшення ІММЛШ на 90,83 %; зниження лінійних швидкостей кровотоку в каротидному на 29,58 % та вертебро-базиллярному на 30,0 % басейнах; підвищення рівня загального холестерину на 29,75 %; зниження швидкості клубочкової фільтрації на 24,0 %; зменшення часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 18,0 %. Підвищення ступеня адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ низького додаткового ризику асоціюється із швидкістю клубочкової фільтрації ( $r=+0,27$ ;  $p=0,03$ ) та вихідною ЧСС ( $r=+0,29$ ;  $p=0,01$ ).

2. Хворі на ГХ помірного та високого додаткового ризику, на відміну від практично здорових осіб, мають статистично більший ІМТ на 15,4 %; вищий рівень загального холестерину на 35,1%; зниження швидкості клубочкової фільтрації на 28,5 %; збільшення ІММЛШ на 121,6 %, порушення діастолічного профілю наповнення ЛШ за рахунок зниження раннього наповнення на 15,2 %; зниження лінійних швидкостей кровотоку на фоні збільшення індексів судинного опору та систоло-діастолічного

співвідношення в обох басейнах, зменшення часу адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 15,5 %.

3. Хворі на ГХ помірного-високого додаткового ризику, порівняно з хворими низького ризику, мають достовірно більший пульсовий АТ на 4,4 %, меншу швидкість клубочкової фільтрації на 13,0 %, меншу ФСЛП на 21,8 %, зниження лінійних швидкостей кровотоку на 18,1 % в руслі ОА на тлі підвищення індексу резистивності, систоло-діастолічного співвідношення на 13,8 % та зниження гіпокапнічного індексу на 19,2 %. За показниками ДМАТ та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, хворі помірного-високого та низького додаткового кардіоваскулярного ризику між собою не розрізнялись.

4. Монотерапія бісопрололом дозволяє досягти цільового рівня АТ у 88,9 % хворих на ГХ низького ризику, вірогідно знижує середній АТ на 14,4 %, пульсовий АТ на 30,2 %, суттєво уповільнює ЧСС на 16,0 %, без погіршення показників мозкової гемодинаміки в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах, зменшує ІММЛШ на 16,43 %, покращує профіль діастолічного наповнення, зменшує ступінь на 56,45 % та швидкість на 52,37 % адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.

5. Комбінована терапія (бісопролол і ніцерголін) дозволяє досягти цільового рівня артеріального тиску у 100 % хворих на ГХ низького ризику, достовірно знижує середній АТ на 14,27 %, ПАТ на 30,64 %, ЧСС на 13,47 %, зменшує ІММЛШ на 16,68 %, підвищує гіпокапнічний індекс в басейні внутрішньої сонної артерії на 11,3 %, знижує ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 82,1 %.

6. Монотерапія епросартана мезилатом сприяє досягненню цільового рівня АТ у 95 % хворих на ГХ низького ризику, статистично достовірно знижує середній АТ на 14,59 %, пульсовий АТ на 32,0 %, викликає регрес гіпертрофії міокарда ЛШ (зменшує ІММЛШ на 20,02 %), покращує діастолічний профіль наповнення лівого шлуночка. Показники систолічної функції ЛШ, мозкового кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах, адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів залишились незмінними.

7. Комбінована терапія епросартана мезилатом та ніцерголіном дозволяє досягти цільового рівня АТ у 100 % хворих на ГХ низького ризику, знижує середній АТ на 14,27 %, пульсовий АТ на 30,64 %, зменшує ІММЛШ на 16,59 %. Не впливає на систолічну функцію ЛШ, мозковий кровоток в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах, знижує ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів на 74,6 %.

8. Найбільш потужними предикторами кардіоваскулярних подій впродовж 5-ти років у хворих на ГХ низького додаткового кардіоваскулярного ризику слід вважати: вік хворого понад 57 років, вміст загального холестерину у

хворого понад 4,9 ммоль/л; вихідний кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка більший за 40 мл, фракція викиду лівого шлуночка менша за 60,0 %, вихідний індекс маси міокарда лівого шлуночка більший за 218 г/м<sup>2</sup>, вихідна внутрішньоміокардіальна напруга лівого шлуночка більша за 323 дин/см<sup>2</sup>; середній систолічний тиск за добу понад 153,82 мм рт.ст., середній діастолічний тиск за добу понад 94,16 мм рт.ст., добовий індекс часу понад 71,61 % (за даними ДМАТ); максимальна лінійна швидкість кровотоку в середній мозковій артерії менше за 54,1 см/с, ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів понад 85,5 %.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на гіпертонічну хворобу низького додаткового кардіоваскулярного ризику слід обов'язково проводити добове монітування артеріального тиску (з визначенням середнього САТ за добу, середнього ДАТ за добу, добового індексу часу), ехокардіографічне дослідження (з визначенням вихідних кінцевого систолічного об'єму, фракції викиду, індексу маси міокарда та внутрішньоміокардіальної напруги лівого шлуночка), доплерографічне дослідження магістральних судин голови та ший (з визначенням максимальної швидкості кровотоку в середній мозковій артерії), визначати ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.
2. У хворих на ГХ низького кардіоваскулярного ризику, поряд із урахуванням основних критеріїв шкали SCORE - віку хворого, статуту курця, рівня артеріального тиску та холестерину, доцільно визначати додаткові чинники несприятливих серцево-судинних подій впродовж найближчих 5-ти років: вихідний кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка, лінійну швидкість кровотоку в руслі середньої мозкової артерії та ступінь адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів.
3. Хворим на ГХ, незалежно від ступеня додаткового кардіоваскулярного ризику, доцільно призначати антигіпертензивні препарати, що пригнічують агрегацію тромбоцитів: пероральний бета-блокатор бісопролол в добовій дозі 10 мг; або комбінацію пероральних бісопрололу 10 мг/добу із ніцерголіном 60 мг/добу; або комбінацію пероральних епросартана мезилату 600 мг/добу із ніцерголіном 60 мг/добу.
4. Для досягнення швидкого регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка та покращення профілю його діастолічного наповнення доцільно призначати пероральний епросартана мезилат в добовій дозі 600 мг впродовж 6 тижнів.

## СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ЩО ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Познанская Е.А. Сравнение антигипертензивных и дезагрегантных свойств бисопролола и эпросартана мезилата у больных артериальной гипертензией / Е.А. Познанская // Запорожский медицинский журнал. - 2009. - № 4. - С. 46-48.
2. Познанська К.О. Зв'язок структурно-геометричних змін лівого шлуночка та функціональних властивостей тромбоцитів у хворих на артеріальну гіпертензію низького та помірного додаткового ризику під впливом терапії епросартана мезилатом / Познанська К.О. // Запорізький медичний журнал. - 2010. - № 12. - С. 34-38.
3. Познанська К.О. Зміни показників адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від додаткового кардіоваскулярного ризику / К.О. Познанська, В.В. Сиволап // Патологія. - 2010. - № 7. - С. 98-102. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
4. Сыволап В.В. Влияние терапии эпросартаном на структурно-геометрическое и функциональное состояние левого желудочка, вариабельность сердечного ритма, мозговой кровотока и агрегацию тромбоцитов у больных артериальной гипертензией 1-2 степени / В.В. Сыволап, Е.А. Познанская // Серце та судини. - 2009. - № 3. - С. 83-89. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
5. Пат. 55885 Україна, МПК<sup>6</sup> А 61 К 31/00. Спосіб корекції підвищеної агрегації тромбоцитів у хворих на гіпертонічну хворобу низького та помірного додаткового ризику / Познанська К.О., Сиволап В.В.; заявник та патентовласник Познанська К.О., Сиволап В.В.- №55885/10; опубл.27.12.10, Бюл.№24. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки).*
6. Познанская Е.А. Влияние монотерапии эпросартана мезилатом и его комбинации с сермионом на агрегационные свойства тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией низкого и умеренного дополнительного риска / Познанская Е.А. // X Національний конгрес кардіологів України, 23-25 вер. 2009 р.: тези доповідей. -К., 2009. – С. 112.
7. Познанская Е.А. Влияние бисопролола на агрегационные свойства тромбоцитов у больных артериальной гипертензией низкого

- дополнительного риска / Е.А. Познанская // III Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я», 26-27 березня 2009 р.: тези доповідей. - Луганськ, 2009. – С. 68.
8. Познанская Е.А. Влияние бисопролола и эпросартана мезилата на агрегационные свойства тромбоцитов у больных артериальной гипертензией низкого и умеренного дополнительного риска / Е.А. Познанская, В.В. Сиволап // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2009», 14-15 травня 2009 р.: тези доповідей. – Запоріжжя, 2009. – С. 117–118. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки)*
  9. Познанська К. Зміни агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих, що страждають на артеріальну гіпертензію низького та помірного додаткового ризику, під впливом різних антигіпертензивних препаратів / К. Познанська, В. Сиволап // XIV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2010 р.: тези доповідей. – Тернопіль, 2010. – С. 28-29. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки)*
  10. Познанська К.О. Зміни структурно-геометричного та функціонального стану лівого шлуночка у пацієнтів, що страждають на артеріальну гіпертензію низького та помірного додаткового ризику, під впливом монотерапії епросартана мезилатом / К.О. Познанська, В.В. Сиволап // Всеукраїнська науково-практична конференція «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні», 17-19 травня 2010 р.: тези доповідей. – Київ, 2010. – С. 137-138. *(Автором самостійно проводився збір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження, аналізувалися отримані дані, формулювалися висновки)*
  11. Познанська К.О. Корекція змін центральної та внутрішньомозкової гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію низького та помірного додаткового ризику за допомогою епросартана мезилата / К.О. Познанська // XI Національний конгрес кардіологів України, 28-30 вересня 2010 р.: тези доповідей. – Київ, 2010. - С. 34.

## АНОТАЦІЯ

**Познанська К.О. Зміни тромбоцитарного гемостазу, внутрішньосерцевої та мозкової гемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу різного додаткового ризику та їх корекція. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2011.

У дисертаційній роботі встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу низького додаткового кардіоваскулярного ризику спостерігаються зміни тромбоцитарного гемостазу, ліпідного обміну, клубочкової фільтрації, центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, що свідчить про розвиток субклінічного ураження органів-мішеней: серця, нирок, головного мозку, судин. Вираженість цих змін зростає зі збільшенням ступеня додаткового кардіоваскулярного ризику.

З'ясовано фактори ризику серцево-судинних ускладнень впродовж 5-ти років у хворих на гіпертонічну хворобу низького додаткового ризику. Критерії несприятливого перебігу захворювання за шкалою SCORE у хворих на гіпертонічну хворобу низького додаткового ризику доповнено власними – величиною кінцево-сistolічного об'єму, швидкістю кровотоку у середній мозковій артерії, ступенем адреналін індукованої агрегації тромбоцитів. Встановлена наявність дезагрегантної дії бісопрололу. Доведено, що застосування бісопрололу у хворих на гіпертонічну хворобу має переваги перед застосуванням епросартану, оскільки забезпечує кращий контроль за частотою серцевих скорочень та ефективніше пригнічує адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів. Обидва препарати дозволяють досягти цільового рівня АТ без погіршення мозкового кровотоку.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, додатковий серцево-судинний ризик, агрегація тромбоцитів, бісопролол, епросартан мезилат, ніцерголін.

## АННОТАЦИЯ

**Познанская Е.А. Изменения тромбоцитарного гемостаза, внутрисердечной и мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью разного дополнительного риска и их коррекция. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2011.

Диссертация посвящена усовершенствованию методов диагностики и лечения гипертонической болезни путем определения роли изменений агрегационной активности тромбоцитов, липидного спектра крови, клубочковой фильтрации, внутрисердечной и мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью низкого и умеренного-высокого дополнительного риска, возможности оптимизации лечения бисопрололом, эпросартаном и комбинации с ницерголином.

Данные проведенного обследования продемонстрировали, что у больных гипертонической болезнью по мере увеличения дополнительного кардиоваскулярного риска увеличивается выраженность признаков субклинического поражения органов-мишеней, повышается агрегационная активность тромбоцитов. При этом достоверные отличия степени и скорости агрегации тромбоцитов у больных низкого и умеренного-высокого риска отсутствовали.

В результате 5-летнего наблюдения за больными гипертонической болезнью получено 9 комбинированных конечных клинических точек. Кумулятивная конечная точка, которая включала только сердечно-сосудистые события (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия) не превышала 5,35 %. В группе больных гипертонической болезнью низкого риска зафиксировано 2,78 % событий, в группе умеренного-высокого риска – 10,0 % событий ( $p > 0,05$ ). У больных гипертонической болезнью низкого кардиоваскулярного риска установлены факторы неблагоприятного течения заболевания на протяжении 5 лет. К ним относятся: уровень общего холестерина более 4,9 ммоль/л, возраст больного старше 57 лет, статус курения, конечно-систолический объём более 40 мл, скорость кровотока в средней мозговой артерии меньше 54 см/мин, степень адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов более 85,5 %. Доказано, что наиболее мощными предикторными свойствами обладают показатели суточного мониторинга артериального давления: индекс времени, среднее систолическое и диастолическое артериальное давление за сутки. Полученные результаты свидетельствуют о наличии дополнительных дезагрегантных свойств у бисопролола и ницерголина. Шестинедельная терапия эпросартана мезилатом не оказывает влияния на показатели адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Все виды используемой терапии способствуют достижению целевого уровня артериального давления.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, дополнительный сердечно-сосудистый риск, агрегация тромбоцитов, бисопролол, эпросартана мезилат, ницерголин.

## SUMMARY

**Poznanska K.O. Changes of platelets hemostasis, intracardiac and cerebral hemodynamic in patients with hypertension of various additional risk and their correction. – Manuscript.**

Thesis for the Candidate Degree in Medicine, speciality 14.01.11 – cardiology. – Zaporizhzhya State Medical University. – Zaporizhzhya, 2011.

The thesis proves that changes in platelets hemostasis, lipid spectrum, glomerular filtration, central and intracardiac hemodynamics are observed in patients with hypertension that indicates subclinical organs damage: heart, kidneys, brain, blood vessels, and expression of these changes increases with the degree of additional cardiovascular risk.

Risk factors for cardiovascular complications were defined in patients with hypertension of low additional risk within 5 years. The criteria of adverse course of the disease on a SCORE scale in hypertensive patients low additional risk were supplemented by our own – the value of end-systolic volume, blood flow velocity in middle cerebral artery, the degree of epinephrine – induced platelets aggregation.

The presence of bisoprolol desaggregative properties was determined. It was proved that bisoprolol therapy in patients with hypertension has advantages over eprosartan therapy as it provides better control over heart rate, suppresses epinephrine – induced platelets aggregation more effectively. Both medicines make possible to achieve the target level of blood pressure without cerebral blood flow reduction.

**Key words:** hypertension, additional cardiovascular risk, platelets aggregation, bisoprolol, eprosartan mezylat, nicergoline.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
ВМН	– внутрішньоміокардіальна напруга
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЗСА	– загальна сонна артерія
ЕКГ	– електрокардіографія
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІОМ	– індекс об'єм маса
КДО	– кінцево-діастолічний об'єм
КСО	– кінцево-систолічний об'єм
ЛШ	– лівий шлуночок
ОА	– основна артерія
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СМА	– середня мозкова артерія
ФВ	– фракція викиду
ФСЛП	– фракція спорожнення лівого передсердя
ТЗСЛШд	– товщина задньої стінки лівого шлуночка у діастолу
ХА	– хребетна артерія
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

Підписано до друку 04.05.2011. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,83.  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 4746.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26