

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР  
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М. Д. СТРАЖЕСКА»**

**ТОРБАС ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 616.12-008.331.1+612.14+616.13

**ВПЛИВ РІЗНИХ ТИПІВ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ  
ТЕРАПІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ТА ПРУЖНО-  
ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДРУГИМ  
ТА ТРЕТИМ СТУПЕНЕМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2015

Дисертація на правах рукопису

Робота виконана у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, м. Київ.

**Науковий керівник**

доктор медичних наук **Радченко Ганна Дмитрівна**,  
Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, провідний науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Жарінов Олег Йосипович**,  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика  
МОЗ України, завідувач кафедри функціональної діагностики, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Барна Ольга Миколаївна**,  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри загальної практики (сімейної медицини), м. Київ

Захист дисертації відбудеться « 15 » грудня 2015 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М. Д.Стражеска» НАМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5)

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

**Деяк С. І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Більше 30 % дорослого населення має підвищений рівень артеріального тиску (АТ). Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику захворюваності та смертності від інсульту, ішемічної хвороби серця, хронічних серцевої та ниркової недостатності, що зумовлює значні медичні й соціальні проблеми та великі економічні витрати (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2014). У багатьох дослідженнях було показано, що зниження рівню АТ супроводжується зменшенням частоти виникнення серцево-судинних подій та попередженням або регресом ураження органів-мішеней (Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V., 2008; Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Rodríguez-Sánchez E. et al., LOD-DIABETES study protocol, 2010), що доводить необхідність контролювати рівень АТ (Redón J., 2013).

Як правило, під ефективним контролем АТ розуміють досягнення його цільового рівня, яке оцінюється при рутинному (або «офісному») вимірюванні лікарем. У деяких дослідженнях було продемонстровано, що при однаковому контролі офісного АТ окремі препарати або комбінації краще попереджали серцево-судинні події, ніж інші. Однак, при детальному аналізі результатів цих досліджень з'ясувалося, що була достовірна різниця між групами терапії в зниженні середньодобового або центрального АТ. Тому оцінка рівню АТ не повинна обмежуватися тільки вимірюванням офісного АТ, а повинна спиратися на дані добового моніторування, домашнього самостійного вимірювання і оцінки центрального АТ. Рівень останнього, як відомо, більше пов'язаний із розвитком ускладнень при АГ та зі впливом на прогноз (Мойсеев В.С., 2007), проте не й досі не проводилося співставлення його значення для ураження органів-мішеней із середньодобовим рівнем АТ.

Довгий час проведення досліджень із використанням методики неінвазивного вимірювання центрального АТ стримувалось відсутністю валідної техніки, яка б дозволила неінвазивно оцінювати рівень тиску в аорті. Поява у 2001 році контурного аналізу пульсової хвилі за методикою O'Rourke та її стандартизація надали змогу в рутинній практиці визначати рівень центрального систолічного АТ (цСАТ) та кількісно оцінювати відбиту хвилю, що доповнило та розширило розуміння змін пружно-еластичних властивостей артерій та аорти при артеріальній гіпертензії (O'Rourke M., 2002). З появою таких приладів з'явилися дані щодо впливу лікування на рівень центрального АТ, в основному, монотерапії діуретиками, бета-блокаторами, іАПФ та антагоністами кальцію (Redón J., Pascual-Izuel J.M., Rodilla E. et al., 2013; Studinger P., Tabák A.G., Chen C.H., 2013.). Але в доступній літературі дані щодо ефективності сартанів та комбінацій різних класів препаратів обмежені, а в Україні такі дослідження не проводились. Окрім того, не вивчалися фактори, які впливають на ступінь зниження центрального АТ під впливом антигіпертензивної терапії.

Залишалось невирішеним питання щодо діагностики АГ у молодих пацієнтів із ізольованим підвищенням систолічного АТ. Згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2013 цей контингент осіб потребує обов'язкового вимірювання рівню цСАТ. Проте можливість проведення таких досліджень в Україні існує лише в декількох наукових центрах. Отже актуальним є визначення клініко-демографічних характеристик, що

асоціюються із підвищеним рівнем цСАТ з метою покращення діагностики та удосконалення подальшої тактики ведення таких пацієнтів.

Тому проведення подібних досліджень є перспективним напрямком.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно плану науково-дослідної роботи відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій і є часткою загальної теми відділу «Вивчити вплив різних комбінацій антигіпертензивних препаратів на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій у хворих на есенціальну та ренопаренхимну артеріальну гіпертензію» (№ держреєстрації 0113U000239). Здобувач є співвиконавцем теми.

**Мета і задачі дослідження.** Метою дослідження була розробка шляхів оптимізації антигіпертензивної терапії на основі визначення факторів, що пов'язані із центральним АТ та можливості корекції його за допомогою різних типів комбінованої терапії.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні задачі:

1. Визначити фактори, які достовірно та незалежно пов'язані із рівнем центрального АТ.
2. Оцінити чинники, що достовірно і незалежно пов'язані із підвищеним рівнем центрального САТ у пацієнтів молодого віку з ізольованою систолічною АГ.
3. Порівняти значення офісного, середньодобового та центрального АТ у формуванні ураження органів-мішеней.
4. Оцінити та порівняти вплив лікування на основі комбінацій бета-блокатор+діуретик, блокатор рецепторів ангіотензину II+діуретик та інгібітор АПФ+діуретик на рівні офісного, середньодобового та центрального АТ та швидкість розповсюдження пульсової хвилі.
5. Визначити фактори, які пов'язані із зниженням центрального АТ на фоні різної антигіпертензивної терапії.
6. Запропонувати практичні підходи щодо вибору адекватної медикаментозної терапії у пацієнтів із АГ 2–3 ступеню.

*Об'єкт дослідження:* артеріальна гіпертензія 2–3 ступеня.

*Предмет дослідження:* динаміка рівнів офісного, амбулаторного та центрального АТ, а також показники жорсткості артерій у пацієнтів із АГ під впливом різних комбінацій антигіпертензивної терапії. Обмін ліпідів, вуглеводів, сечової кислоти на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії. Клініко-демографічні фактори, що пов'язані із рівнем центрального АТ. Зв'язок ураження органів-мішеней із рівнем офісного, амбулаторного та центрального АТ.

*Методи дослідження:* загально клінічне обстеження; офісне вимірювання АТ; амбулаторне моніторування АТ; апланатійна тонометрія із дослідженням властивостей пульсової хвилі та визначенням центрального систолічного тиску в аорті (цСАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі по артеріям м'язевого (ШПІХм) та еластичного (ШПІХе) типів; біохімічне дослідження сироватки крові та аналіз сечі на мікроальбумінурію з подальшим розрахунком кліренсу креатиніну та відношення екскреції альбуміну до креатиніну; Доплер-ехокардіографія за стандартизованим розширеним протоколом; електрокардіографія;

ультразвукове дослідження сонних артерій із визначенням товщини комплексу інтима-медіа.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено порівняння впливу антигіпертензивного лікування на основі комбінацій лізиноприлу, лозартану та бісопрололу з гідрохлортіазидом на рівень центрального САТ та стан пружньо-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із 2-м та 3-м ступенем АГ. Визначено незалежні фактори, що асоціювалися зі зниженням рівню центрального АТ окремо для кожного типу комбінованої терапії.

Встановлено ступінь зв'язку офісного, середньодобового та центрального АТ з ураженням органів-мішеней та показано, що рівні центрального та офісного АТ мають більше значення для ураження судин, а середньодобового – для ураження нирок та серця. Вперше виявлено, що порушення діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) пов'язане із підвищенням центрального АТ незалежно від ступеню гіпертрофії ЛШ.

Визначено, що частота виявлення нормального центрального АТ серед молодих осіб з ізольованою систолічною АГ складає 38,6 % та встановлено основні предиктори виявлення підвищення центрального аортального тиску у таких пацієнтів (зріст < 178 см, маса тіла > 91 кг та рівень оДАТ > 80 мм рт.ст.), що дозволило оптимізувати діагностику АГ у даного контингенту хворих.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведене проспективне рандомізоване відкрите 6-місячне дослідження ефективності різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів із 2-м та 3-м ступенем АГ дозволило запропонувати індивідуальні підходи до лікування пацієнтів з АГ та встановлено, що ефективність щодо зниження цСАТ терапії на основі комбінації лозартана із гідрохлортіазидом не залежала від жодних додаткових клініко-демографічних факторів; ефективність терапії на основі комбінації лізиноприлу із гідрохлортіазидом в плані зниження цСАТ зменшувалася у курців, осіб старшого віку та при більшому рівні глікемії натще; на фоні терапії на основі комбінації бета-адреноблокатора із гідрохлортіазидом слід уникати зниження ЧСС менше, ніж 65 уд./хв, адже зниження цСАТ в такому випадку буде достовірно меншим, також зниження цСАТ буде менше у пацієнтів з ожирінням та при вищому рівні глюкози натще.

На основі визначення факторів (зріст < 178 см, вага > 91 кг та рівень офісного ДАТ > 80 мм рт.ст.), які асоціювалися із виявленням підвищеного рівню цСАТ у осіб молодого віку з ізольованою систолічною АГ сформовано рекомендації щодо необхідності направлення таких пацієнтів на додаткове обстеження – неінвазивне вимірювання рівню АТ в аорті. На основі визначення ступеню зв'язку офісного та центрального АТ встановлено, що визначення центрального АТ немає значних переваг для рутинної клінічної практики.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення симптоматичних гіпертензій, поліклінічного відділення Державної установи «Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, клініко-консультативного відділення Комунальної установи «Обласний медичний консультативно-діагностичний центр» Житомирської обласної ради та

кардіологічного відділення Комунальної установи «Центральна міська лікарня № 2» м. Житомира.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Автором самостійно сформульовані задачі дослідження, виконувалися патентно-інформаційний пошук, опрацювання методики дослідження, підбір тематичних хворих, їх клінічне обстеження. Автор самостійно виконувала неінвазивне вимірювання цСАТ та ШППХ, добове моніторування АТ з, Доплер-ехокардіографію та ультразвукове дослідження сонних артерій, визначення гомілково-плечового індексу. Дисертантом здійснювалося проспективне спостереження хворих, створення бази даних на персональному комп'ютері, статистичну обробку та аналіз і узагальнення отриманих результатів. Здобувач брав активну участь у представленні результатів роботи в матеріалах конференцій та доповідях. Здобувачем не використані ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (2015 р.).

Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на Літній школі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Порто, 2013), на XVI Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2015), на науково-практичній конференції ВГО «Проти гіпертензії» (Одеса, 2014; Львів, 2015), на конференції молодих вчених «Актуальні питання експериментальної, клінічної та профілактичної медицини» (Вінниця, 2014), на 23-му конгресі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Мілан, 2013), на 24-му конгресі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Афіни, 2014) та на 25-му конгресі Європейського товариства артеріальної гіпертензії (Мілан, 2015), на конкурсі молодих вчених в рамках підсумкової наукової сесії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (Київ, 2014).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 22 наукові друковані роботи, в тому числі 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, публікація в яких зараховується до числа основних публікацій за темою дисертації, з них 3 статті у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази. Одна стаття у іноземному науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази, 3 наукові статті в інших періодичних виданнях України, що входять до міжнародних наукометричних баз та 10 тез, опублікованих в збірках матеріалів науково-практичних конференцій і з'їздів. За матеріалами роботи отримано 2 патенти України на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 165 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 34 таблицями та 10 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методик дослідження, 3 розділи результатів власних

досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що містить 186 літературних найменувань, з яких 3 кирилицею, 183 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для проведення дослідження нами було обстежено 196 пацієнтів: 154 пацієнтів з АГ, а також 42 нормотензивні особи, що склали контрольну групу. Серед пацієнтів із АГ було 61 чоловік із 1-м ступенем АГ, 65 пацієнтів із 2-м та 28 осіб із 3-м ступенем АГ.

Діагностика пацієнтів проводилася у відповідності із національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р.

Пацієнтам було проведено наступні дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісних систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ) АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), добове моніторування АТ (ДМАТ), неінвазивне визначення цСАТ, визначення ШППХе та ШППХм, біохімічне дослідження крові, сечі.

Центральний АТ та ШППХ визначалися на апараті «Sphygmocor-PVx» («AtCor Medical Pty Ltd», Австралія) із визначенням центрального систолічного, діастолічного, середнього та пульсового АТ, індексу аугментації (Alx). Також за допомогою апланаційної тонометрії визначали ШППХ по артеріям еластичного та м'язевого типів.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 («Meditech», Угорщина). При цьому, вивчали наступні показники: середньодобовий (24), денний (д), нічний (н) та максимальний (Мак.) САТ і ДАТ, ЧСС. Біохімічні аналізи виконувалися на автоматичному фотометрі «Livia» («Cormau», Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (завідуюча відділенням Г.В. Пономарьова).

Ультразвукове вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) проводили згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографії 2008 р. на апараті «Sonos 5500», «Hewlett Packard», США. Вимірювання гомілково-плечового індексу (ГПІ) виконували за допомогою автоматичного приладу («Omron M-10», Японія).

Доплер-ехокардіографію виконували (апарат «Sonos 5500», «Hewlett Packard», США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій EACVI та із визначенням основних розмірів та об'ємів камер серця і магістральних судин, фракції викиду лівого шлуночку, діастолічної функції та індексу маси міокарду лівого шлуночку (ІММЛШ) за формулою ASE.

У проспективне рандомізоване відкрите 6-місячне дослідження ефективності різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії пацієнтів із 2-м та 3-м ступенем АГ було включено 91 пацієнта: 32 пацієнти увійшли у групу терапії на основі комбінації лозартан+гідрохлортiazид (Лоз+ГХТ), 27 – у групу комбінації бісопролол+гідрохлортiazид (Б+ГХТ), 32 пацієнти – у групу комбінації лізиноприл+гідрохлортiazид (Ліз+ГХТ).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були вік від 18 до 75 років; есенціальна артеріальна гіпертензія 2–3 ступеню; відсутність ускладнень в анамнезі та цукрового діабету.

В день рандомізації пацієнтам методом сліпих конвертів призначали вранці натще або фіксовану комбінацію лозартан+ГХТ у добовій дозі 100 та 25 мг відповідно, або комбінацію лізиноприл+ГХТ у добовій дозі 40 та 25 мг відповідно, або не фіксовану комбінацію бісопролол у добовій дозі 10 мг та гідрохлортиазид у добовій дозі 25 мг. Якщо рівень АТ через 1 місяць лікування становив більше, ніж 140/90 мм рт.ст., до лікування додавали амлодипін 5 мг, дозу якого збільшували до 10 мг при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Якщо на 3-місяці лікування рівень АТ залишався вище 140/90 мм рт.ст., до лікування додавали доксазозин 2–4 мг.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21 з виконанням наступних аналізів: стандартні методи описової статистики, визначення коефіцієнта достовірності – Р. Відмінність вважали достовірною при  $P < 0,05$ . Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин. Також проводили кореляційний за Spearman (після встановлення непараметричного характеру розподілу) та багатофакторний регресійний аналіз. Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні вірогідності  $p < 0,05$ . Крім того, аби встановити ступінь взаємозв'язку факторів між собою, проводилося ранжування коефіцієнта кореляції. Високою ступінь зв'язку вважалася при значенні коефіцієнту кореляції  $> 0,7$ , середньою –  $0,3–0,699$ , низькою –  $0–0,299$ .

**Основні результати дослідження.** Аби оцінити фактори, які були достовірно та незалежно пов'язані із рівнем цСАТ та пружньо-еластичними властивостями артерій, ми провели кореляційно-регресійний аналіз. Виявилось, що до факторів, які незалежно корелювали із рівнем цСАТ у пацієнтів із АГ, відносяться вік ( $\beta=0,105$ ,  $P=0,032$ ), рівень оСАТ ( $\beta=0,455$ ,  $P=0,003$ ), оДАТ ( $\beta=0,239$ ,  $P=0,021$ ) та оПАТ ( $\beta=0,252$ ,  $P=0,042$ ), ЧСС ( $\beta=-0,087$ ,  $P=0,018$ ), Аіх.Ст.75 ( $\beta=0,134$ ,  $P=0,009$ ), ШППХм ( $\beta=0,102$ ,  $P=0,022$ ), у пацієнтів контрольної групи – рівні оСАТ ( $\beta=0,892$ ,  $P<0,0001$ ) та оДАТ ( $\beta=0,112$ ,  $P=0,016$ ), Аіх.Ст.75 ( $\beta=0,415$ ,  $P<0,0001$ ), ШППХм ( $\beta=0,115$ ,  $P=0,025$ ). Із ШППХе в групі АГ достовірно і незалежно корелювали вік ( $\beta=0,604$ ,  $P=0,001$ ), рівень оСАТ ( $\beta=0,100$ ,  $P=0,053$ ) та тривалість АГ ( $\beta=0,063$ ,  $P=0,052$ ), у групі контролю – вік ( $\beta=0,398$ ,  $P=0,005$ ) та цСАТ ( $\beta=0,457$ ,  $P=0,002$ ). Із ШППХм у пацієнтів з АГ та у нормотензивних осіб незалежно були пов'язані цСАТ ( $\beta=0,412$ ,  $P<0,0001$  та  $\beta=0,420$ ,  $P=0,016$ , відповідно) та ШППХе ( $\beta=0,233$ ,  $P=0,008$  та  $\beta=0,336$ ,  $P=0,050$ , відповідно).

Було проведено порівняння зв'язку офісного, середньодобового АТ та цСАТ з ураженням органів-мішеней. Виявилось, що ШППХе незалежно корелювала лише із оДАТ ( $\beta=4,3$ ,  $P=0,042$ ), цСАТ ( $\beta=6,6$ ,  $P=0,05$ ) та цПАТ ( $\beta=4,5$ ,  $P=0,03$ ), а ШППХм лише із рівнем цСАТ ( $\beta=0,50$ ,  $P<0,001$ ). Незалежним фактором, що був пов'язаний із величиною ТІМ у лівій сонній артерії виявився лише цПАТ ( $\beta=0,40$ ,  $P=0,011$ ), із ТІМ у правій сонній артерії – цПАТ ( $\beta=0,34$ ,  $P=0,025$ ) та 24-г САТ ( $\beta=0,40$ ,  $P=0,009$ ). Величина ІММЛШ у більшій мірі визначалася рівнем 24-г САТ ( $\beta=0,47$ ,  $P=0,008$ ),



а величина А/К – 24-г ДАТ ( $\beta=0,40$ ,  $P=0,036$ ). Порушення діастолічної функції, що визначалося за величиною співвідношення  $E/E'$ , достовірно було пов'язано лише із рівнем цСАТ ( $\beta=0,55$ ,  $P=0,039$ ). Цей зв'язок ( $\beta=0,57$ ;  $P=0,043$ ) зберігався також після стандартизації за величиною ІММЛШ, що говорить про додаткове значення саме центрального АТ у виникненні порушення діастолічної функції лівого шлуночку.

Крім того, було обстежено 44 особи молодого віку (за критеріями ВООЗ) з ізольованою систолічною АГ – середній вік  $34,7 \pm 1,8$  років. Виявилося, що 38,6 % із обстежених молодих людей з ізольованою систолічною АГ мали нормальний рівень центрального АТ. Відповідно, усіх пацієнтів розподілили на дві групи: до 1-ї групи увійшли обстежені з нормальним рівнем аортального АТ ( $n=17$ ), до 2-ї – з підвищеним ( $n=27$ ). Пацієнти 2-ї групи були дещо старшими, та нижчими із більшим ІМТ (переважно з надлишковою масою тіла або ожирінням) та вищими рівнями САТ і ДАТ, із достовірно вищими показниками ШППХе ( $11,2 \pm 0,5$  м/с проти  $9,3 \pm 0,5$  м/с відповідно,  $P=0,019$ ) та  $E/E'$  ( $4,6 \pm 0,5$  проти  $2,9 \pm 0,2$  відповідно,  $P=0,05$ ).

При проведенні мультифакторного регресійного аналізу виявилося, що незалежними предикторами підвищеного аортального АТ були: зріст  $\leq 178$  см ( $\beta=7,038$ ;  $P=0,05$ ; ДІ 1,09–52,5), маса тіла  $\geq 91$  кг ( $\beta=5,53$ ;  $P=0,033$ ; ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст. ( $\beta=4,43$ ;  $P=0,05$ ; ДІ 1,06–20,44). Наявність двох або трьох із вказаних чинників збільшувала ймовірність виявлення підвищеного цСАТ у 10 разів ( $\beta=10,6$ ,  $P=0,001$ ; ДІ 2,54–43,9). При цьому два або більше чинників у групі пацієнтів з нормальним цСАТ мали лише 2 (11,8 %) пацієнти, тоді як у 2-й групі – 25 (92,6 %).

Пацієнти, що увійшли у проспективне рандомізоване відкрите 6-місячне дослідження ефективності різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії, як вже йшлося раніше, були розподілені на 3 групи. Групи достовірно не відрізнялися за основними клініко-демографічними показниками, показниками офісного АТ та рівнями АТ при добовому моніторингуванні, а також за кількістю доданої терапії протягом дослідження.

Зниження офісних САТ і ДАТ було статистично достовірним та еквівалентним у всіх трьох групах. До 6-го місяця лікування показники офісного САТ/ДАТ знизилися на  $44,7 \pm 0,9/18,4 \pm 1,1$  мм рт.ст. у групі Лоз+ГХТ, на  $44,5 \pm 1,9/19,0 \pm 2,1$  у групі Ліз+ГХТ і на  $42,2 \pm 1,1/16,5 \pm 0,8$  мм рт.ст. у групі Б+ГХТ ( $P=$ НД для різниці між групами). У групі Б+ГХТ ЧСС достовірно знизилась після 1-го місяця лікування, у групі Лоз+ГХТ – після 2-го, динаміка ЧСС у групі Ліз+ГХТ була недостовірною. Відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ ( $<140/90$  мм рт.ст.) наприкінці дослідження становив 96,9 % у групі Лоз+ГХТ, 93,8 % в групі Ліз+ГХТ та 92,6 % в групі Б+ГХТ ( $P=$ НД для різниці між групами).

Через 6 місяців терапії спостерігалось достовірне зниження середньодобових САТ/ДАТ в усіх групах, що складало  $24,6 \pm 1,3/17,6 \pm 1,1$  мм рт.ст. у групі Лоз+ГХТ ( $P < 0,001$ ),  $19,0 \pm 3,3/19,3 \pm 2,8$  мм рт.ст. у групі Ліз+ГХТ ( $P < 0,001$ ) і  $24,1 \pm 1,8/16,9 \pm 1,2$  мм рт.ст. ( $P < 0,001$ ) у групі Б+ГХТ ( $P=$ НД для різниці динаміки показників між групами). За даними ДМАТ достовірної динаміки середньодобової ЧСС у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ не спостерігалось, у групі Б+ГХТ показник знизився достовірно на 12 ударів на хвилину.

Жодної негативної динаміки показників біохімічного дослідження крові, які вивчалися, не спостерігалось ні в одній з груп. У групі Лоз+ГХТ відбулося достовірне зниження рівня сечової кислоти (з  $394,8 \pm 17,9$  мкмоль/л до  $325,3 \pm 16,3$  мкмоль/л). У групах Ліз+ГХТ та Б+ГХТ такі зміни не спостерігалися.

Зниження центрального САТ спостерігалось у всіх пацієнтів (в середньому, на  $21,3 \pm 3,1$  мм рт.ст,  $P < 0,01$  для всіх), але було достовірно більшим в групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ порівняно із Б+ГХТ ( $23,0 \pm 2,3$  мм рт.ст.,  $25,9 \pm 2,4$  мм рт.ст. проти  $15,4 \pm 2,9$  мм рт.ст.;  $P < 0,05$  відповідно для груп Лоз+ГХТ або Ліз+ГХТ проти Б+ГХТ) (табл. 1). Ступінь зниження цСАТ у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ достовірно не відрізнявся.

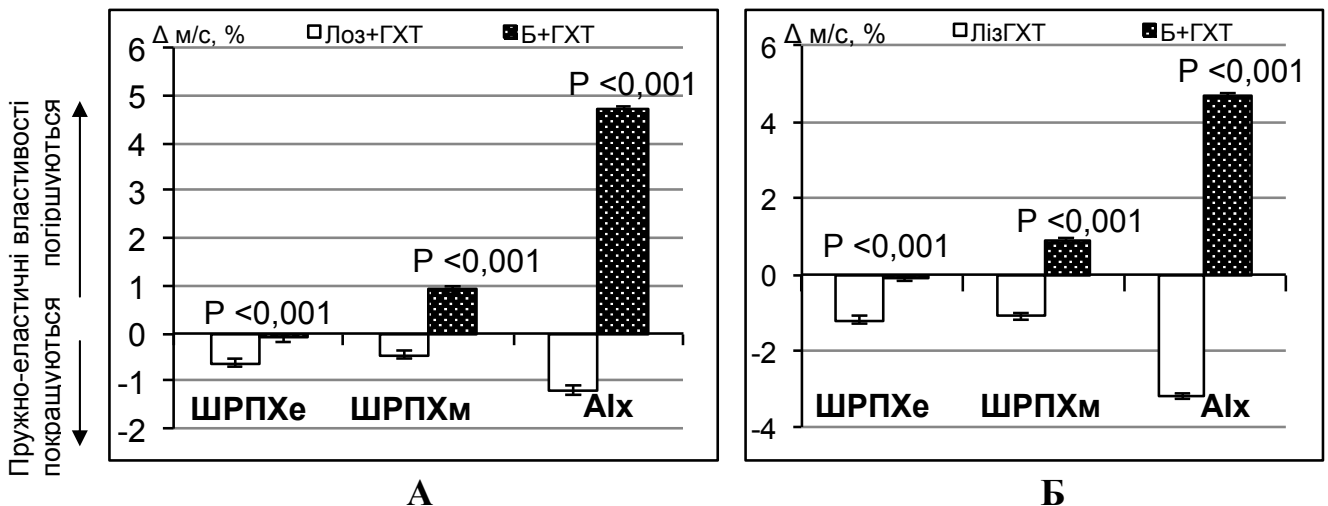
Таблиця 1

**Динаміка показників, що характеризували пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ на фоні лікування**

Показники	Лоз+ГХТ		Ліз+ГХТ		Б+ГХТ	
	На початку	В кінці	На початку	В кінці	На початку	В кінці
ШППХе, м/с	$13,2 \pm 0,5$	$12,7 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,7$	$12,4 \pm 0,6$	$13,1 \pm 0,7$	$13,0 \pm 0,5$
ШППХм, м/с	$9,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,2$	$10,5 \pm 0,49$	$11,5 \pm 0,6\#\wedge$
АІх, %	$23,1 \pm 1,8$	$21,9 \pm 3,1$	$28,5 \pm 1,9$	$25,1 \pm 2,3$	$19,7 \pm 1,7$	$24,6 \pm 1,5^*$
цСАТ, мм рт.ст.	$144,6 \pm 3,1$	$121,6 \pm 2,5^{**}$	$144,8 \pm 3,7$	$119,8 \pm 2,7^{**}$	$142,1 \pm 3,3$	$128,1 \pm 2,4^{**\wedge}$
ΔцСАТ, мм рт.ст.	$-23,0 \pm 2,3$		$-25,9 \pm 2,4$		$-15,4 \pm 2,9\#\wedge$	

Примітки: \* – достовірність різниці у порівнянні із початком: \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,001$ ; # – достовірно ( $P < 0,05$ ), у порівнянні із відповідними показниками у групі Лоз+ГХТ, ^ – достовірно ( $P < 0,05$ ), у порівнянні із відповідними показниками у групі Ліз+ГХТ.

ШППХе та ШППХм достовірно не змінилися в усіх групах протягом дослідження (рис. 1). Проте при порівнянні динаміки показників, які характеризують жорсткість артерій в групах лікування, виявилось, що існувала достовірна різниця динаміки цих показників: терапія на основі комбінації блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) більш позитивно впливала на пружно-еластичні властивості артерій, забезпечивши більші ΔШППХе та ΔШППХм ( $-0,63 \pm 0,09$  м / с,  $-1,2 \pm 0,08$  м/с та  $-0,46 \pm 0,08$  м/с,  $-1,1 \pm 0,07$  м/с відповідно у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ;  $P = \text{НД}$ ), ніж терапія на основі комбінації Б+ГХТ ( $-0,1 \pm 0,1$  м/с,  $0,91 \pm 0,10$  м/с,  $P < 0,001$  для відповідних показників у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ). Достовірні зміни індексу аугментації спостерігалися лише в групі Б+ГХТ (з  $19,7 \pm 1,7$  % до  $24,6 \pm 1,5$  %;  $P < 0,05$ ), що було пов'язано із зниження ЧСС менше 65 уд./хв у цій групі. Групи Лоз+ГХТ і Ліз+ГХТ достовірно не відрізнялися між собою за динамікою показників жорсткості артерій.



**Рис. 1** Динаміка показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій у групах Лоз+ГХТ та Б+ГХТ (А), Ліз+ГХТ та Б+ГХТ (Б)

Для визначення факторів, які були пов'язані із кінцевим рівнем цСАТ та ступенем його зниження у кожній групі, нами було проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Рівень цСАТ в кінці дослідження у групі Лоз+ГХТ достовірно корелював із рівнем ПАТ в денний та нічний час ( $r=0,53$ ,  $P=0,006$  та  $r=0,54$ ,  $P=0,024$ , відповідно). Крім того, із рівнем цСАТ в кінці дослідження у цій групі були пов'язані рівень глюкози після 6-ти місяців лікування ( $r=0,38$ ,  $P=0,05$ ), прийом АК раніше ( $r=0,36$ ,  $P=0,042$ ), варіабельність САТ в денний час в кінці дослідження ( $r=0,47$ ,  $P=0,018$ ) та ІМТ ( $r=0,33$ ,  $P=0,05$ ). Ступінь зниження цСАТ у групі Лоз+ГХТ достовірно корелював лише із рівнями цСАТ на початку та в кінці дослідження ( $r=0,53$ ,  $P=0,002$  та  $r=-0,60$ ,  $P<0,001$ , відповідно).

У групі Ліз+ГХТ кінцевий рівень цСАТ достовірно корелював із прийомом бета-адреноблокаторів в анамнезі ( $r=0,84$ ,  $P=0,036$ ), а ступінь його зниження – із його початковим рівнем ( $r=0,64$ ,  $P=0,025$ ), варіабельністю ПАТ в нічний час на початку дослідження ( $r=0,7$ ,  $P=0,023$ ), початковим рівнем глюкози ( $r=-0,59$ ,  $P=0,049$ ), палінням ( $r=-0,94$ ,  $P=0,045$ ) та віком ( $r=-0,53$ ,  $P=0,049$ ).

У групі Б+ГХТ рівень цСАТ в кінці дослідження був пов'язаний із ЧСС в кінці періоду спостереження ( $r=-0,51$ ,  $P=0,045$ ). Крім того, в цій групі ми спостерігали достовірну кореляцію динаміки цСАТ із такими факторами, як початкові рівні оДАТ ( $r=0,59$ ,  $P=0,01$ ) та цСАТ ( $r=0,54$ ,  $P=0,026$ ), рівень глюкози на початку дослідження ( $r=-0,54$ ,  $P=0,039$ ) та ІМТ ( $r=-0,47$ ,  $P=0,055$ ).

Для оцінки впливу ЧСС на зниження цСАТ ми порівняли показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ до та в кінці періоду лікування в залежності від офісної ЧСС (табл. 2).

Середній рівень ЧСС в загальній групі на початку дослідження склав 69,3 уд./хв. Відповідно, пацієнти були розподілені на дві підгрупи – з ЧСС менше 70 та понад 70 уд./хв. На початку дослідження не спостерігалось достовірної різниці між підгрупами за показниками, що вивчалися.

Середній рівень ЧСС в кінці дослідження склав 65,3 уд./хв. Відповідно пацієнти були розподілені на підгрупи – з ЧСС менше 65 та понад 65 уд./хв.

Виявлено, що на фоні лікування менша ЧСС асоціювалася із більшою ШППХе, ШППХм, більшими АІх та цСАТ.

Таблиця 2

**Динаміка показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ в залежності від початкової та кінцевої офісної ЧСС**

Показники	ЧСС до лікування (n=91)		P	ЧСС після лікування (n=91)		P
	≥ 70, n=50	< 70, n=41		≥ 65, n=54	< 65, n=37	
	ШППХе, м/с	13,8±0,4		14,2±0,5	НД	
ШППХм, м/с	10,3±0,3	10,1±0,6	НД	9,6±0,3	10,8±0,3	0,01
ED, %	33,6±0,5	35,8±1,2	НД	33,8±6,8	38,07±3,05	НД
АІх, %	21,06±1,4	22,8±2,1	НД	20,1±1,5	27,0±1,8	0,005
цСАТ	145,9±1,9	143,3±2,9	НД	117,5±2,5	126,6±2,1	0,01

У групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ не спостерігалось жодної достовірної різниці між показниками в залежності від досягнутої ЧСС. У групі ж Б+ГХТ у пацієнтів із ЧСС менше 65 уд./хв кінцевий рівень цСАТ був достовірно вищим, а ступінь зниження цСАТ протягом 6-ти місяців терапії – достовірно меншим (табл. 3). Крім того достовірно вищими в цій підгрупі були ШППХе, час викиду та АІх.

Таблиця 3

**Показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ в кінці дослідження в залежності від досягнутої ЧСС та лікування**

Показники	Лозартан+ГХТ		Лізиноприл+ГХТ		Бісопролол+ГХТ	
	ЧСС в кінці лікування		ЧСС в кінці лікування		ЧСС в кінці лікування	
	≥ 65 n=15	< 65 n=17	≥ 65 n=7	< 65 n=20	≥ 65 n=7	< 65 n=20
ШППХе, м/с	11,4±0,7	13,4±0,8	11,0±0,6	12,7±1,2	11,7±0,4	13,5±0,6*
ШППХм, м/с	9,5±0,4	10,3±0,5	9,6±0,2	9,9±0,2	10,9±0,58	11,1±0,8
Час викиду, %	41,6±5,6	35,4±1,1	35,9±1,0	34,0±0,5	33,0±2,0	40,3±1,8*
Індекс ауг., %	20,6±2,4	23,8±3,3	22,7±3,7	27,0±2,8	17,9±3,6	29,7±2,3*
цСАТ, мм рт.ст.	119,0 ±2,8	123,8 ±3,2	121,7 ±3,7	120,4 ±3,6	119,7 ±2,7	135,1 ±5,2*
ΔцСАТ, мм рт.ст.	-24,1 ±5,7	-22,1 ±4,0	-25,3 ±2,7	-26,5 ±4,3	-20,0 ±2,6	-11,3 ±2,4*
ЧСС, уд.за хв.	71,1±0,7	63,4 ±0,59**	72,7±1,9	60,1±1,6* *	71,7±1,6	62,3 ±0,93**

Примітки: \* – достовірно, порівняно із початком, на рівні P<0,05 у відповідній групі; \*\* – достовірно, порівняно із початком, на рівні P<0,001 у відповідній групі.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної задачі – вибір оптимальних комбінацій антигіпертензивної терапії з точки зору їх впливу на центральний артеріальний тиск та пружньо-еластичні властивості артерій. Встановлено діагностичну і прогностичну роль центрального артеріального тиску та його взаємозв'язок із ступенем ураження органів-мішеней, а також визначено предиктори виявлення підвищення рівню центрального артеріального тиску у молодих осіб із ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією.

1. Із рівнем цСАТ, як у пацієнтів із АГ, так і у осіб контрольної групи, корелювали: рівні офісних САТ ( $\beta=0,455$ ,  $P=0,003$  та  $\beta=0,892$ ,  $P<0,0001$  відповідно) та ДАТ ( $\beta=0,239$ ,  $P=0,021$  та  $\beta=0,112$ ,  $P=0,016$  відповідно), стандартизований індекс аугментації ( $\beta=0,134$ ,  $P=0,009$  та  $\beta=0,415$ ,  $P<0,0001$  відповідно) та ШППХм ( $\beta=0,102$ ,  $P=0,022$  та  $\beta=0,115$ ,  $P=0,025$  відповідно). Окрім того, у групі пацієнтів з АГ центральний тиск асоціювався із віком ( $\beta=0,105$ ,  $P=0,032$ ), рівнем офісних ПАТ ( $\beta=0,252$ ,  $P=0,042$ ) та ЧСС ( $\beta=-0,087$ ,  $P=0,018$ ).

2. Швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу (ШППХе) у пацієнтів з АГ корелювала із віком ( $\beta=0,604$ ,  $P=0,001$ ), рівнем оСАТ ( $\beta=0,100$ ,  $P=0,053$ ) та тривалістю АГ ( $\beta=0,063$ ,  $P=0,052$ ). У осіб контрольної групи величина ШППХе асоціювалася з віком ( $\beta=0,398$ ,  $P=0,005$ ) та цСАТ ( $\beta=0,457$ ,  $P=0,002$ ). Із ШППХм в обох групах були незалежно пов'язані рівень цСАТ ( $\beta=0,412$ ,  $P<0,0001$  та  $\beta=0,420$ ,  $P=0,016$  відповідно) та ШППХе ( $\beta=0,233$ ,  $P=0,008$  та  $\beta=0,336$ ,  $P=0,050$  відповідно).

3. При порівнянні значення центрального, офісного та середньодобового рівнів АТ виявилось, що рівень цСАТ, так само, як і офісного САТ, достовірно, але у більшому ступені, корелює із ураженням судин: ШППХе ( $\beta=6,6$ ,  $P=0,05$ ), товщиною комплексу інтима-медіа у правій ( $\beta=0,40$ ,  $P=0,011$ ) та лівій ( $\beta=0,34$ ,  $P=0,025$ ) загальних сонних артеріях. Окрім того, цСАТ незалежно від ступеню гіпертрофії ЛШ був пов'язаний із його діастолічною функцією, а саме – величиною  $E/E'$  ( $\beta=0,55$ ,  $P=0,039$ ). Рівень середньодобового АТ в більшій мірі асоціювався із ураженням серця (індексом маси міокарду ЛШ,  $\beta=0,47$ ,  $P=0,008$ ) та ураженням нирок ( $\beta=0,40$ ,  $P=0,036$ ).

4. Серед обстежених пацієнтів до 45 років з ізольованою систолічною АГ, 38,6 % мають нормальний рівень цСАТ. У пацієнтів із ізольованою систолічною АГ та підвищеним рівнем цСАТ, у порівнянні з особами із нормальним цСАТ, спостерігалися більш негативні зміни еластичності артерій (ШРПХе  $11,2\pm 0,5$  м/с проти  $9,3\pm 0,5$  м/с відповідно,  $P=0,019$ ) та діастолічної функції ЛШ ( $E/E'$   $4,6\pm 0,5$  проти  $2,9\pm 0,2$  відповідно,  $P=0,05$ ). Незалежними предикторами підвищеного аортального АТ були: зріст  $\leq 178$  см ( $\beta=7,038$ ;  $P=0,05$ ; ДІ 1,09–52,5), маса тіла  $\geq 91$  кг ( $\beta=5,53$ ;  $P=0,033$ ; ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст. ( $\beta=4,43$ ;  $P=0,05$ ; ДІ 1,06–20,44).

5. На фоні еквівалентного зниження рівню АТ, виміряного на плечовій артерії, в усіх групах комбінованого лікування, ступінь зниження центрального АТ виявився не однаковим: комбінації Лоз+ГХТ (ДцСАТ  $23,0\pm 2,3$  мм рт.ст.) та Ліз+ГХТ (ДцСАТ  $25,9\pm 2,9$  мм рт.ст.) забезпечували достовірно більшу ступінь зниження цСАТ, ніж

терапія на основі комбінації Б+ГХТ ( $15,4 \pm 2,9$  мм рт.ст.;  $P < 0,05$ ). Окрім початкового рівню центрального САТ, додаткові фактори, що пов'язані зі ступенем зниження цСАТ були різними у різних групах.

6. Терапія на основі комбінації блокаторів РАС більш позитивно впливала на пружньо-еластичні властивості артерій, забезпечивши більші ДШППХе та ДШППХм ( $-0,63 \pm 0,09$  м/с,  $-1,2 \pm 0,08$  м/с та  $-0,46 \pm 0,08$  м/с,  $-1,1 \pm 0,07$  м/с відповідно у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ), ніж терапія на основі комбінації Б+ГХТ ( $-0,1 \pm 0,1$  м/с,  $0,91 \pm 0,10$  м/с,  $P < 0,001$  для відповідних показників у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ). Достовірні негативні зміни індексу аугментації спостерігалися лише в групі Б+ГХТ (з  $19,7 \pm 1,7$  % до  $24,6 \pm 1,5$  %;  $P < 0,05$ ), що було пов'язано із зниження ЧСС менше 65 уд./хв у цій групі.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування на основі комбінації Ліз+ГХТ може бути менш ефективним в плані зниження цСАТ у пацієнтів похилого віку, курців та з порушенням толерантності до вуглеводів. Терапію на основі комбінації Б+ГХТ бажано призначати пацієнтам без ожиріння та з нормальним рівнем глюкози крові. Слід уникати зниження ЧСС менше, ніж 65 уд./хв на фоні такої терапії. Терапію на основі комбінації Лоз+ГХТ можливо застосовувати незалежно від наявності додаткових клінічних факторів.

2. На практиці вимірювання систолічного тиску в аорті немає переваг над рутинним офісним вимірюванням АТ, адже рівні цих показників однаково пов'язані із ураженням органів-мішеней у пацієнтів з АГ.

3. У пацієнтів, віком до 45 років з ізольованою систолічною АГ наявність двох або трьох із таких факторів, як зріст  $< 178$  см, маса тіла  $> 91$  кг та рівень оДАТ  $> 80$  мм рт.ст. обумовлює високу вірогідність виявлення підвищеного рівню цСАТ та дозволяє обговорювати призначення антигіпертензивної терапії. За відсутності вищенаведених факторів існує висока ймовірність нормального цСАТ у таких осіб, а тому їм варто забезпечити динамічне спостереження та рекомендувати корекцію додаткових факторів ризику.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Торбас О. О. Порівняння зв'язку рівня офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску із ураженням органів-мішеней у хворих з артеріальною гіпертензією / О. О. Торбас, Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 3–4. – С. 50–56. *(Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів дослідження та приймала участь у написанні статті).*

2. Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірно і тяжкою артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, О. О. Торбас, Ю. М. Сіренко, Г. В. Пономарьова, П. І. Сидоренко, С. А. Поліщук, О. О. Сніцаренко // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 20–28. *(Здобувач самостійно обстежувала та проводила спостереження пацієнтів, виконувала статистичний аналіз отриманих результатів, приймала участь у підготовці статті до друку).*

3. Радченко Г. Д. Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у молодих: чи всіх маємо лікувати? / Г. Д. Радченко, О. О. Торбас, Ю. М. Сіренко // Український кардіологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 17–25. *(Здобувачем самотійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження пацієнтів, проведено статистичний аналіз результатів).*

4. Сравнение эффективности комбинаций лозартан+гидрохлоротиазид и бисопролол+гидрохлоротиазид у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного исследования ЭЛИЗА / А. Д. Радченко, Ю. Н. Сиренко, Е. А. Торбас, С. Н. Кушнир, А. С. Доброход // Кровообіг та гемостаз. – 2013. – № 3–4. – С. 99–106. *(Здобувач самотійно проводила обстеження та спостереження пацієнтів обох груп порівняння, приймала участь у написанні статті).*

5. Влияние лечения на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида и свободной комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом на артериальное давление, упруго-эластические свойства артерий и сексуальную дисфункцию / А. Д. Радченко, Ю. Н. Сиренко, Е. А. Торбас, А. С. Доброход, Л. А. Муштенко, Е. А. Сницаренко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 1. – С. 35–48. *(Здобувач проводила обстеження та спостереження хворих групи терапії на основі бисопрололу).*

6. Оценка эффективности фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида в лечении больных с неосложненной умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения / А. Д. Радченко, Е. А. Торбас, А. С. Доброход, Ю. Н. Сиренко, С. А. Полищук // Український кардіологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 69–81. *(Здобувач проводила обстеження та спостереження хворих групи терапії на основі бисопрололу).*

7. Comparative effectiveness of a fixed-dose combination of losartan + HCTZ versus bisoprolol + HCTZ in patients with moderate-to-severe hypertension: results of the 6-month ELIZA trial / G. D. Radchenko, Y. M. Sirenko, S. M. Kushnir, O. O. Torbas, A. S. Dobrokhod // Vasc Health Risk Manag. – 2013. – № 9. – P. 535–549. *(Здобувач приймала участь в обстеженні і спостереженні пацієнтів, підготовці перекладу матеріалу).*

8. Торбас О. О. Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней / О. О. Торбас, Г. Д. Радченко // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 3. – С. 49–53 *(Здобувач самотійно виконувала всі обстеження пацієнтів, приймала участь у статистичному аналізі результатів)*

9. Радченко Г. Д. Клінічне значення тиску, виміряного різними способами, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Г. Д. Радченко, О. О. Торбас, Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 5. – С. 41–48. *(Здобувач самотійно виконувала всі обстеження пацієнтів, приймала участь у статистичному аналізі результатів та написанні статті).*

10. Оцінка ефективності фіксованої комбінації валсартану та гідрохлортіазиду (Вальсокор НД) у лікуванні хворих із неускладненою помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією (Результати 6-місячного спостереження) / Г. Д. Радченко, О. О. Торбас, Г. С. Доброход, Ю. М. Сіренко, С. А. Поліщук // Артеріальна

гіпертензія. – № 4. – С. 64–76. *(Здобувач виконувала обстеження і проводила спостереження за пацієнтами групи терапії на основі комбінації бісопрололу з гідрохлортіазидом).*

11. Пат. 106554 Україна, МПК А61К 31/00 (2014.01). Спосіб корекції центрального артеріального тиску у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу 2–3 ступеня / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, О. О. Торбас, Г. С. Доброход, С. М. Кушнір. – № 201305624 ; заявл. 30.04.13 ; опубл. 10.09.14, Бюл. № 17. *(Здобувач приймала участь в обстеженні і спостереженні пацієнтів, підготовки заявки на патент).*

12. Пат. 106849 Україна, МПК А61В 5/021 (2006.01). Спосіб корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу у хворих на ішемічну хворобу та гіпертонічну хворобу серця / Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, А. С. Доброход, О. О. Торбас, Кушнір С. М. – № 201311100 ; заявл. 17.09.13 ; опубл. 10.01.14, Бюл. № 19. *(Здобувач приймала участь в обстеженні та спостереженні пацієнтів із артеріальною гіпертензією).*

13. Relationship of central, office and 24-h blood pressure values with target organ damage in patients with mild to moderate arterial hypertension / O. Torbas, G. Radchenko, Y. Sirenko, A. Dobrokhod, S. Kushnir // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 148. *(Здобувачем самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено всі обстеження, виконано статистичний аналіз та написано тези).*

14. Torbas O. Diastolic dysfunction profile in patients with arterial hypertension and arterial stiffness impairment / O. Torbas, Y. Sirenko, G. Radchenko. // J. Am. S. of Hypertens. – 2015. – Vol. 9 (4S). – P. e49–e50. *(Здобувач самостійно проводила всі обстеження пацієнтів, статистичну обробку даних та сформулювала текст тези).*

15. Torbas O. Correlation of increased arterial stiffness with impaired left ventricular stiffness and diastolic function in patients with very mild left ventricular hypertrophy / O. Torbas, Y. Sirenko, G. Radchenko. // J. of Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. 18.03. *(Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів та статистичний аналіз, сформулювала текст тези).*

16. Torbas O. The role of arterial stiffness and ventricle-arterial coupling in formation of Left Ventricle diastolic dysfunction / Torbas O., Sirenko Yu., Radchenko G. // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 1 December 2014. – Vol. 15, Issue suppl. 2. – P. 156. *(Здобувач самостійно проводила обстеження пацієнтів та статистичний аналіз результатів дослідження, сформулювала текст тези).*

17. Radchenko G. Predictors of high aorta blood pressure in young men with isolated systolic hypertension / G. Radchenko, O. Torbas, Y. Sirenko, O. Snitzarenko // J. of Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. 06.19. *(Здобувач приймала участь в обстеженні пацієнтів, у виконанні статистичної обробки результатів дослідження та у формулюванні висновків).*

18. Fixed dose combination valsartan+hydrochlorthiazide vs bisoprolol+hydrochlorthiazide influence on arterial blood pressure, arterial stiffness and sexual dysfunction / G. D. Radchenko, E. A. Torbas, G. S. Dobrohod, Yu. N. Sirenko, L. A. Mushtenko, E. A. Snitsarenko // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 586. *(Здобувач виконувала обстеження і спостереження пацієнтів у групі лікування на основі бісопрололу).*



19. Вплив комбінацій лозартан+гідрохлортіазид і бісопролол+гідрохлортіазид на центральний артеріальний тиск і пружньо-еластичні властивості артерій у пацієнтів із помірною та важкою артеріальною гіпертензією: результати 6-місячного дослідження ЕЛІЗА / О. О. Торбас, Г. Д. Радченко, Ю. М. Сіренко, С. М. Кушнір, А. С. Доброход // *Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених, 15–16 трав. 2014 р. – Вінниця, 2014. – С. 62. (Здобувач приймала участь в обстеженні хворих, формулюванні тексту тези).*

20. Effectiveness of combination lisinopril + hydrochlorothiazide vs. bisoprolol + hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension / O. Torbas, G. Radchenko, Y. Sirenko, S. Kushnir, O. Rekovets, V. Granich, A. Dobrokhod, P. Sidorenko, S. Polischuk, O. Snitsarenko // *J. Am. S. of Hypertens. – 2015. – Vol. 9 (4S). – P. e19–e27/ (Здобувач самостійно проводила всі обстеження пацієнтів, контролювала прийом терапії та проводила подальше спостереження пацієнтів, виконувала статистичну обробку даних та сформулювала текст тези).*

21. Comparison of the effectiveness of treatment based on several combinations in patients with moderate to severe arterial hypertension / O. Torbas, G. Radchenko, Y. Sirenko, P. Sidorenko, S. Polischuk, O. Snitsarenko // *J. of Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. 07.33. (Здобувач самостійно проводила відбір пацієнтів у дослідження, контролювала прийом терапії та проводила спостереження, виконувала оцінку результатів та статистичну обробку даних дослідження).*

22. Relationship between central systolic pressure reduction dynamics and other clinical factors in 6-month clinical trial / O. Torbas, G. Radchenko, Y. Sirenko, A. Dobrokhod, S. Kushnir, I. Zhyvylo // *J. of Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-Suppl. 1. – P. 20.38. (Здобувач проводила обстеження пацієнтів та статистичний аналіз результатів дослідження, сформулювала текст тези).*

## АНОТАЦІЯ

**Торбас О. О. Вплив різних типів комбінованої антигіпертензивної терапії на центральний артеріальний тиск та пружньо-еластичні властивості артерій у пацієнтів із другим та третім ступенем артеріальної гіпертензії.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2015.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації антигіпертензивної терапії у пацієнтів із 2 та 3 ступенем артеріальної гіпертензії.

Визначено, що терапія на основі комбінацій лозартану із гідрохлортіазидом та лізиноприлу із гідрохлортіазидом призводила до достовірно більш вираженого зниження рівню центрального САТ, в порівнянні із терапією на основі бісопрололу із гідрохлортіазидом. У групі терапії на основі комбінації із бета-адреноблокатором ми спостерігали достовірне зростання індекса аугментації, порівняно із іншими режимами терапії. У групах комбінацій із БРА та іАПФ покращення еластичності судин було достовірно більшим.

**Ключові слова:** центральний систолічний тиск, пружньо-еластичні властивості артерій, лозартан, лізиноприл, бісопролол, гідрохлортіазид.

## АННОТАЦИЯ

**Торбас Е. А. Влияние различных типов комбинированной антигипертензивной терапии на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов со второй и третьей степенью артериальной гипертензии.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Государственное учреждение «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеска» Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с 2 и 3 степенью артериальной гипертензии с помощью изучения эффективности комбинированной терапии в плане снижения уровня центрального САД и улучшения упруго-эластических свойств артерий.

Установлена степень связи офисного, среднесуточного и центрального АД с поражением органов-мишеней, а также показано, что уровни центрального и офисного АД больше связаны с поражением сосудов, а среднесуточного – с поражением почек и сердца. Впервые выявлено, что нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) связано с повышением центрального АД независимо от степени гипертрофии ЛЖ.

Определено, что частота выявления нормального центрального САД среди молодых лиц с изолированной систолической АГ составляет 38,6 % и установлены основные предикторы выявления повышения центрального аортального давления у таких пациентов (рост < 178 см, масса тела > 91 кг и уровень офисного ДАД > 80 мм рт.ст.), что позволило оптимизировать диагностику АГ у данного контингента больных.

Определено, что терапия на основе комбинаций лозартана с гидрохлоротиазидом и лизиноприла с гидрохлоротиазидом приводила к достоверно более выраженному снижению уровня центрального САД, по сравнению с терапией на основе биспролола с гидрохлоротиазидом. В группе терапии на основе комбинации с бета-адреноблокатором мы наблюдали достоверное повышение индекса аугментации, по сравнению с другими режимами терапии. В плане улучшения упруго-эластических свойств артерий, не наблюдалось достоверной динамики скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) ни в одной из групп терапии в течение 6-ти месяцев лечения, однако в группах комбинаций с блокатором рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин превращающего фермента наблюдалась достоверно большая степень снижения СРПВ по артериям эластического и мышечного типов, чем в группе комбинации с биспрололом. Установлено, что не стоит снижать ЧСС меньше, чем 65 уд/мин на фоне терапии с бета-адреноблокаторами, ведь это приводит к повышению уровня аугментации и, как следствие, к меньшему снижению уровня центрального САД на фоне такой терапии.

Установлено, что эффективность в плане снижения центрального САД терапии на основе комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом не зависела от каких-либо дополнительных клинико-демографических факторов; эффективность терапии на основе комбинации лизиноприла с гидрохлоротиазидом в плане снижения

центрального САТ знижалась у курильщиків, лиць більш старшого віку та при більш високому рівні глюкози натощак до початку лікування; на фоні терапії на основі комбінації бета-адреноблокатора з гідрохлоротіазидом зниження центрального САТ буде нижче у пацієнтів з ожирінням, а також при більш високому рівні глюкози натощак.

**Ключевые слова:** центральное систолическое давление, упруго-эластические свойства артерий, лозартан, лизиноприл, бисопролол, гидрохлоротиазид.

#### ANNOTATION

**Torbas O. O. Effect of different types of combined antihypertensive therapy on central blood pressure and arterial stiffness in patients with second and third degree of arterial hypertension.** – In manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2015.

Dissertation is devoted to the optimization of antihypertensive therapy in patients with 2 and 3 degrees of arterial hypertension.

It was found that therapy based on the combinations of losartan with hydrochlorothiazide and lisinopril with hydrochlorothiazide led to the significantly greater cSBP reduction compared with therapy based on bisoprolol and hydrochlorothiazide. In the group of beta-blocker based combination therapy we observed a significant increase of augmentation index compared with other regimens of therapy. In groups of ARBs and ACE inhibitors based combinations the improvement of vascular stiffness was significantly greater.

**Keywords:** central systolic pressure, arterial stiffness, losartan, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину
ВООЗ	– Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ГХТ	– гідрохлортіазид
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
іАПФ	– інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту
ІМТ	– індекс маси тіла
мм рт.ст.	– міліметри ртутного стовпчика
оДАТ	– офісний діастолічний артеріальний тиск
оПАТ	– офісний пульсовий артеріальний тиск
оСАТ	– офісний систолічний артеріальний тиск
оЧСС	– офісна частота серцевих скорочень
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск

РАС	– ренін-ангіотензинова система
САТ	– систолічний артеріальний тиск
уд./хв	– ударів за хвилину
цСАТ	– центральний систолічний артеріальний тиск
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ШППХе	– швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу
ШППХм	– швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям м'язевого типу

---

Підписано до друку 10.11.2015 р. Формат 60x90/16.  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Зам. 93.

---

«Видавництво “Науковий світ”»<sup>®</sup>  
Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.  
м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.  
200-87-15, 050-525-88-77  
E-mail: [nsvit23@ukr.net](mailto:nsvit23@ukr.net)  
Сайт: [nsvit.cc.ua](http://nsvit.cc.ua)