

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

на правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

**Науковий керівник: доктор медичних наук
Радченко Ганна Дмитрівна**

Київ – 2015 рік

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1. Значення центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней та ССЗ	13
1.2 Методики неінвазивної оцінки центрального АТ, характеристика контуру пульсової хвилі та швидкості її розповсюдження, фактори, котрі впливають на ці показники.....	16
1.3. Можливості корекції центрального артеріального тиску за допомогою медикаментозної терапії.....	26
1.4. Порухення пружно-еластичних властивостей артерій та можливості їх корекції за допомогою антигіпертензивної терапії.....	29
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	35
2.1. Клінічна характеристика хворих	35
2.2.Методи дослідження.....	38
2.3.Методи лікування.....	44
2.4.Статистичний аналіз результатів дослідження.....	46
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	
РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РІЗНОМАНІТНИХ КЛІНІЧНИХ ФАКТОРІВ ІЗ РІВНЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ПРУЖНО-ЕЛАСТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ АРТЕРІЙ.....	48
3.1. Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі на початку дослідження.....	48
3.2.Клініко-демографічні фактори, що пов'язані із рівнем центрального артеріального тиску.....	52
3.3.Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней.....	61

РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ВИЯВЛЕННЯ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЮ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У МОЛОДИХ ОСІБ ІЗ ІЗОЛЬОВАНОЇ СИСТОЛІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	69
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ТА ПРУЖНЬО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРТЕРІЙ	77
5.1. Клініко-демографічна характеристика груп.....	77
5.2. Ефективність терапії на основі комбінації лозартан +гідрохлортіазид.....	79
5.3. Ефективність терапії на основі комбінації лізиноприл+гідрохлортіазид.....	87
5.4. Ефективність терапії на основі комбінації бісопролол+гідрохлортіазид.....	94
5.5. Порівняння ефективності терапії на основі комбінації лозартан+гідрохлортіазид, лізиноприл+гідрохлортіазид та бісопролол+гідрохлортіазид. Їх вплив на центральний артеріальний тиск та пружньо-еластичні властивості артерій.....	100
5.6. Фактори, що пов'язані із динамікою центрального артеріального тиску на фоні комбінованої 6-місячної антигіпертензивної терапії.....	109
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	119
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

24-г	середньодобовий показник
AIx –	індекс аугментації
ED –	час викиду
SEVR –	субендокардіальний індекс життєздатності
AT –	артеріальний тиск
ATII –	ангіотензин II
БРА –	блокатори рецепторів ангіотензину II
Var. –	варіабельність AT
ВООЗ –	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ГЛШ –	гіпертрофія лівого шлуночка
ГПІ –	гомілково-плечовий індекс
ГХ –	гіпертонічна хвороба
ГХТ –	гідрохлортіазид
Д –	значення показника за денний період
ДАТ –	діастолічний артеріальний тиск
ДІ –	добовий індекс
ДМАТ –	добове моніторування артеріального тиску
ЕКГ –	електрокардіограма
ЕХО КС –	ехокардіоскопія
Ж –	жінки
ІА –	індекс атерогенності
іАПФ –	інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту
ІМТ –	індекс маси тіла
ІММЛШ –	індекс маси міокарда лівого шлуночка
Ін. Пл. –	індекс площі
ІХС –	ішемічна хвороба серця
мм рт.ст. –	міліметри ртутного стовпчика

КДО –	кінцево-діастолічний об'єм
КК –	кліренс креатиніну
КСО –	кінцево-сistolічний об'єм
ЛП –	ліве передсердя
ЛШ –	лівий шлуночок
Н –	значення показника за нічний період
НД –	не достовірно
оДАТ –	офісний діастолічний артеріальний тиск
оПАТ –	офісний пульсовий артеріальний тиск
оСАТ –	офісний систолічний артеріальний тиск
оЧСС –	офісна частота серцевих скорочень
ПАТ –	пульсовий артеріальний тиск
ПП –	праве передсердя
ППК –	площа під кривою
РАС –	ренін-ангіотензинова система
САТ –	систолічний артеріальний тиск
СЕІЖ –	субендокардіальний індекс життєздатності
СН –	серцева недостатність
ССЗ –	серцево-судинні захворювання
СВ –	стандартне відхилення
ТВ –	тривалість викиду
ТГ –	тригліцериди
уд/хв. –	ударів за хвилину
ФВ –	фракція викиду
ФК –	функціональний клас
ХС –	холестерин
ХС ЛПВЩ –	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ –	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПНЩ –	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХНН –	хронічна ниркова недостатність
ЦД –	цукровий діабет
цПАТ –	центральний пульсовий артеріальний тиск
цСАТ –	центральний систолічний артеріальний тиск
Ч –	чоловіки
Час. Ін. –	індекс часу
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

ВСТУП

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 [1]. У багатьох дослідженнях було показано, що зниження рівню АТ супроводжується зменшенням частоти виникнення серцево-судинних подій та попередженням або регресом ураження органів-мішеней [2, 3], що доводить необхідність контролювати рівень АТ [4].

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 [5], 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 [6]. З появою таких приладів з'явилися дані щодо впливу лікування на рівень центрального АТ, в основному, монотерапії діуретиками, бета-блокаторами, іАПФ та антагоністами кальцію [7, 8]. 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.

Залишалося 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; апланаційна тонометрія із дослідженням властивостей пульсової хвилі та визначенням центрального систолічного тиску в аорті (цСАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі по артеріям м'язевого (ШППХм) та еластичного (ШППХе) 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.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Значення центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней та ССЗ.

Оскільки ССЗ є основною причиною смерті в усьому світі [9], зупинити поширеність основних факторів ризику несприятливих подій стало першочерговою задачею для клініцистів і науковців у всьому світі.

АГ – найбільш поширений фактор ризику серцево-судинних подій, що призводить до ураження органів-мішеней, виникнення тяжких ускладнень, і, як наслідок, інвалідизації осіб працездатного віку. 9,4 мільйона щорічних випадків смерті (або 16,5% всіх випадків смерті) може бути обумовлено підвищеним АТ [10]. У це число входять 51% випадків смерті в результаті інсультів і 45% випадків смерті в результаті ішемічної хвороби серця [11]. У структурі смертності від ССЗ частота смерті від інсульту або гострої ішемічної хвороби серця майже однакова. За оцінками ВООЗ, в 2008 році від ССЗ померло 17,3 мільйона чоловік, що склало 30% всіх смертей у світі [11], при чому 7,3 мільйона чоловік померло від ішемічної хвороби серця і 6,2 мільйона чоловік в результаті інсульту [11].

Все це зумовило створення як світових, так і національних рекомендацій з артеріальної гіпертензії, а також пошук нових методик оцінки серцево-судинного ризику у пацієнтів з АГ. На перший план наукових доробок сучасності вийшли намагання віднайти нові або ж удосконалити існуючі методики вимірювання АТ.

Гемодинаміка різних сегментів тіла людини – нерівномірною. У систолу кров викидається в аорту із лівого шлуночка і хвиля тиску викиду поширюється до латеральних сегментів. В діастолу при закритті артеріального клапану тиск знижується, але не падає до нуля, оскільки аорта виконує функцію пружного резервуару. Розширюючись у систолу та повертаючись до попереднього стану завдяки еластичності стінок, аорта забезпечує хоч і пульсуючий, але все ж таки

безперервний потік крові по судинам [12]. Очевидно, що рівень систолічного тиску в аорті, а також гемодинамічна ефективність діастолі, детермінуються її пружньо-еластичними властивостями. Анатомічна структура аорти зумовлює її властивості, а також основні відмінності від інших артерій в організмі. Оскільки морфологічно аорта має іншу структуру, властивості, а також виконує свої специфічні функції, впливає на коливання центрального тиску у різні фази серцевого циклу, а також різницю його, порівняно із тиском у інших сегментах артеріального дерева. Іншим специфічним і своєрідним типом артерій є коронарні артерії, невеликі за діаметром, єдині, кровопостачання яких проходить у діастолу, тобто тік крові по судинам серця не залежить від проходження пульсової хвилі у систолу, ефективність коронарного кровообігу визначається тривалістю діастолі, повернення пульсової хвилі, стану аортального клапану та еластичністю аорти.

Відбиття пульсової хвилі від периферії та повернення її в аорту спричинює приріст (аугментацію) тиску у ній, особливо при сумачії прямої та відбитої хвилі. В експериментах на артеріальній моделі [13] було встановлено, що є дві основні причини, що зумовлюють утворення відбитої хвилі, – місця біфуркації артерій та високо резистентні артерії термінальних сегментів. Для розрахунку долі відбитої хвилі у підвищенні центрального тиску, як правило, застосовують індексовані показники, що було отримано шляхом математичних розрахунків.

Все це є детермінуючими факторами, які визначають рівень центрального аортального тиску, що, як вже зазначалося вище, істотно відрізняється від периферичного. Використання методики неінвазивного вимірювання цСАТ та дослідження пружньо-еластичних властивостей артерій в наукових дослідженнях, а також в рутинній клінічній практиці, видається перспективним, але тривалий час проведення даних досліджень стримувалося відсутністю відповідної техніки.

Результатами дослідження Chen та співавторів сприяли валідазації використання генералізованої трансферної функції в нормальних умовах, яку згодом було покладено в основу принципу неінвазивного вимірювання центрального АТ багатьох приладів [14]. В дослідженні прийняло участь 20 осіб, вимірювання центрального АТ проводилося одночасно інвазивно шляхом

катетеризації та неінвазивно за допомогою апланаційної тонометрії. Дослідники встановили, що індивідуальні трансферні функції лише частково відрізнялися від генералізованої, а отже використання генералізованої трансферної функції для загальної популяції виправдано і підтверджено експериментально.

Не дивлячись на те, що в підручниках із фізіології давно описано те, що рівень брахіального АТ вищий за рівень центрального АТ завдяки явищу ампліфікації, цей факт тривалий час залишався поза увагою клініцистів [12, 15]. Але на практиці використовували вимірювання периферичного АТ, розуміючи, що останній буде подібним або еквівалентним до центрального. Тому дослідження, в яких оцінювали клінічне та прогностичне значення центрального АТ привертає до себе увагу науковців. Хоча жоден метод, із наявних наразі, не являється ідеальним [16, 17].

Поява та популяризація валідної техніки неінвазивного визначення цСАТ стала поштовхом до проведення великої кількості досліджень із вивчення та порівняння значень центрального та периферичного АТ. Виявилось, що не тільки рівень офісного АТ має значення у формуванні уражень органів-мішеней та розвитку несприятливих подій.

Виявилось, що саме центральний АТ має безпосередній вплив на органи-мішені. В результаті проведення великої кількості досліджень вдалося виявити перевагу цСАТ перед офісним САТ у прогнозуванні розвитку гіпертрофії лівого шлуночка [18], систолічної дисфункції ЛШ [19], дилатації ЛП та виникнення пароксизмів фібриляції передсердь [20], виникненні діастолічної дисфункції ЛШ [21]. А тому можливо припустити, що рівень цСАТ впливає і на прогноз. У популяційному дослідженні Strong Heart [22] продемонстровано, що збільшення центрального ПАТ на кожні 10 мм рт.ст. призводить до достовірного збільшення ризику кардіоваскулярних ускладнень на 23%, в той час як збільшення на ці ж 10 мм рт.ст. тиску на плечовій артерії супроводжується лише тенденцією до збільшення ризику на 12%.

Тому проведення досліджень із визначення цСАТ, а також вивчення факторів, які з ним пов'язані, останнім часом набуває все більшої популярності.

Проте недоліком більшості подібних досліджень є те, що центральний АТ порівнювали, здебільшого із рівнем офісного АТ, тим більше, не проводилося повне розширене зіставлення рівнів офісного, добового та центрального АТ із ураженням органів-мішеней. Раніше не порівнювали одночасно вплив всіх факторів на прогресування ураження органів-мішеней при АГ, не оцінювали незалежність впливу та ранжування важливості цього впливу. Тому проведення таких досліджень є перспективним.

1.2. Методики неінвазивної оцінки центрального АТ, характеристика контуру пульсової хвилі та швидкості її розповсюдження, фактори, котрі впливають на ці показники.

Протягом тривалого часу лікарі були схильні ігнорувати такі важливі показники, як рівень систолічного і пульсового АТ [23], концентруючи свою увагу на визначенні діастолічного тиску, та можливості його корекції шляхом призначення відповідної медикаментозної терапії. Проте згодом стало очевидним, що звичайне вимірювання АТ за допомогою звичної сфігмоманометрії призводить до недооцінки деяких клінічних параметрів, а також до виникнення помилок у постановці діагнозу. Ці знахідки призвели до необхідності повернутися до вивчення структури артерій та визначити можливі методи оцінки пружньо-еластичних властивостей артерій. На сьогодні ми маємо два потужних методи діагностики пацієнтів із АГ – це методики контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі.

Одним з найбільш фундаментальних властивостей пульсової хвилі є те, що форма пульсового сигналу може видозмінюватись при проходженні по периферичним артеріям. В основному, амплітуда сигналу зростає, а форма контуру пульсової хвилі видозмінюється [24, 25, 26]. В нормальних умовах ампліфікація сигналу пульсової хвилі на проміжку між центральним та периферичним сегментами залежить від частоти серцевих скорочень. В експериментах із фізичним навантаженням було виявлено, що при збільшенні ЧСС рівень периферичного пульсового АТ може зрости втричі, порівняно із

рівнем центрального АТ [27, 28].

Крім того, контур пульсової хвилі може змінюватися із віком. Відомо, що підвищення жорсткості артерій при старінні призводить до зростання амплітуди відбитої хвилі, що, в свою чергу, зумовлює зростання центрального пульсового АТ [29, 30, 31, 32]. Ці механізми давно відомі і добре вивчені, але, зазвичай, вони ігноруються в повсякденній клінічній практиці, адже звичайне манжеткове вимірювання АТ не враховує вищенаведені властивості, а тому не може в повній мірі оцінити зміни тиску, що виникають внаслідок роботи серця.

З цією метою і було розроблено методики, засновані на реєстрації актуального пульсового сигналу на променевій артерії із використанням трансферної функції та отримання результату про рівень центрального АТ. В стандартну трансферну функцію закладено, що контур пульсової хвилі аорти приймається за вхідний сигнал, а контур пульсової хвилі на променевій артерії – за вихідний. Якщо ж змінити цю функцію, застосовуючи математичне моделювання, отримаємо, що контур пульсової хвилі на променевій артерії буде вхідним сигналом, а контур пульсової хвилі аорти – вихідним [33].

Реєстрацію контуру пульсового сигналу на променевій артерії можна отримати за допомогою неінвазивного високочутливого датчика, що працює за принципом апланаційної тонометрії. Принцип, за яким працює апарат подібний до методу вимірювання внутрішньо очного тиску. Форма результуючого сигналу калібрується у відповідності до рівнів САТ і ДАТ, отриманих шляхом звичайного манжеткового вимірювання периферичного АТ. Апарат під'єднано до комп'ютера та виводить на його монітор результуючий контур пульсової хвилі протягом всього серцевого циклу. Усереднений контур пульсової хвилі вираховується шляхом накладання декількох послідовних пульсових контурів [33].

Отримавши в результаті такої обробки сигнал проходження пульсової хвилі можливо, шляхом аналізу контуру цього сигналу, підрахувати велику кількість гемодинамічних показників. Ці дані було б неможливо отримати шляхом контурного аналізу пульсової хвилі на променевій артерії або за даними манжеткового вимірювання АТ.

Форма контуру пульсової хвилі в аорті утворюється за допомогою викиду крові із лівого шлуночка та детермінується індивідуальними властивостями артеріального русла. Викид крові із лівого шлуночка в результаті його систоли визначає рівень систолічного АТ. Якщо б не було відбиття пульсової хвилі форма систолічної пульсової хвилі була б результатом проходження хвилі викиду, а також залежала б від еластичних властивостей висхідної аорти та її геометрії. За відсутності відбитої хвилі крива тиску та крива потоку виглядали б подібно [34, 35, 36].

Лівий шлуночок здорової людини при скороченні виштовхує приблизно однакову кількість крові, навіть при умові, якщо рівень АТ змінюється, а отже хвилі викиду будуть завжди майже однаковими. Якщо відбита хвиля повертається в систолу лівого шлуночка, це призведе до підвищення тиску, проти якого лівий шлуночок виганяє кров із камери. Розуміння цього механізму, так само, як і визначення значень систолічного та діастолічного тиску в аорті, реєстрація пульсового сигналу, допомагає провести аналіз взаємодії викиду лівого шлуночка та зростання АТ. Ці параметри можлива отримати із реєстрації контуру пульсового сигналу, а саме – перший систолічний пік P_1 , систолічний пік P_2 , відносна різниця між ними в умовах приросту тиску внаслідок відбиття пульсової хвилі, рівень тиску в кінці систоли та відносна площа під кривою під час систоли та діастолі (Рисунок 1.1) [33].

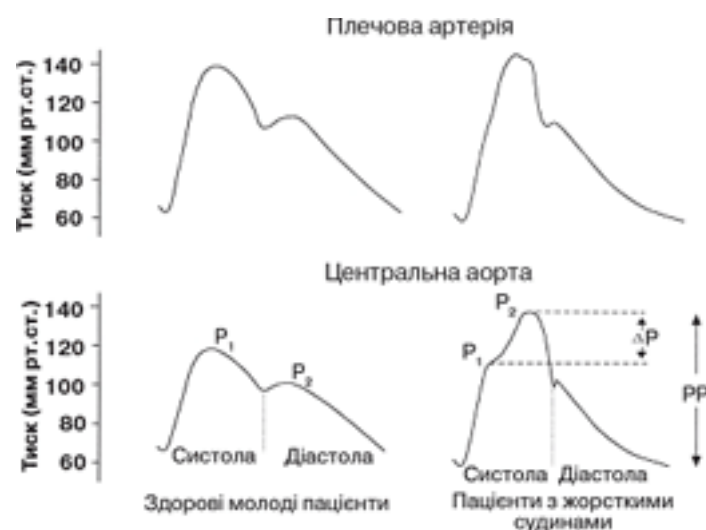


Рис. 1.1 Результуючі контури пульсової хвилі на плечовій артерії та в аорті

Загалом, результуючий контур пульсової хвилі в аорті можливо віднести до одного із трьох типів – тип А, тип В та тип С [30], які залежать від різного ступеню відбиття пульсової хвилі при зміні пружньо-еластичних властивостей артерій. Ці зміни виникають фізіологічно із віком, або внаслідок патології, як, наприклад, АГ, ЦД або ж гіперхолестеринемія.

Тип А. Ранній систолічний підйом, пізній систолічний пік, позитивний тиск аугментації.

Тип В. Нульовий тиск аугментації.

Тип С. Піковий тиск співпадає із піковим потоком, пізній систолічний підйом, відсутній тиск аугментації, негативний аугментаційний індекс.

Викид крові із лівого шлуночка в аорту зумовлює проходження пульсової хвилі. В багатьох випадках виникнення піку тиску не співпадає у часі із піком об'єму, наприклад, якщо пік тиску виникає після нього. В такому випадку ми, як правило, отримуємо систолічне плече на висхідній частині контуру пульсової хвилі, що співпадає із піком потоку, далі – підвищення тиску до систолічного піку. Це додаткове підвищення тиску називається аугментаційним тиском, що виникає, в основному, завдяки відбитим компонентам початкової пульсової хвилі, утвореної в результаті викиду крові лівим шлуночком. Швидкість проходження пульсової хвилі по артеріям в нормальних умовах дозволяє відбитій хвилі з'явитися в діастолу, проте можливі випадки, коли хвиля повертається в систолу при відкритому аортальному клапані, що призводить до збільшення після навантаження на лівий шлуночок [24, 30].

При ущільненні артерій зростає і рівень відбиття хвилі. У молодих осіб (15-25 років), як правило, ми не спостерігаємо ніякої аугментації. А отже піковий тиск в них складається із піку потоку, а систолічне плече виникає після цього потоку. Це важливий момент у диференціюванні випадків, коли при подібних рівнях центральних САТ та ДАТ контур пульсового сигналу у систолу відрізняється. Тиск аугментації в систолу призводить до різних умов викиду крові для кардіоміоцитів, навіть при тому, що пікові показники можуть бути однаковими

[37]. Цей стан можливо виявити лише шляхом повного аналізу контуру пульсової хвилі в аорті, а не звичайним манжетовим вимірюванням периферичного АТ.

Вважається, що в популяції оптимальним рівнем центрального САТ є його величина <110 мм рт.ст. (ближче до 100 мм рт.ст.), що еквівалентно тиску на плечовій артерії <120 мм рт.ст. [38, 39]. У той же час, центральний САТ <120 мм рт.ст. еквівалентний тиску на плечовій артерії <140 мм рт.ст.

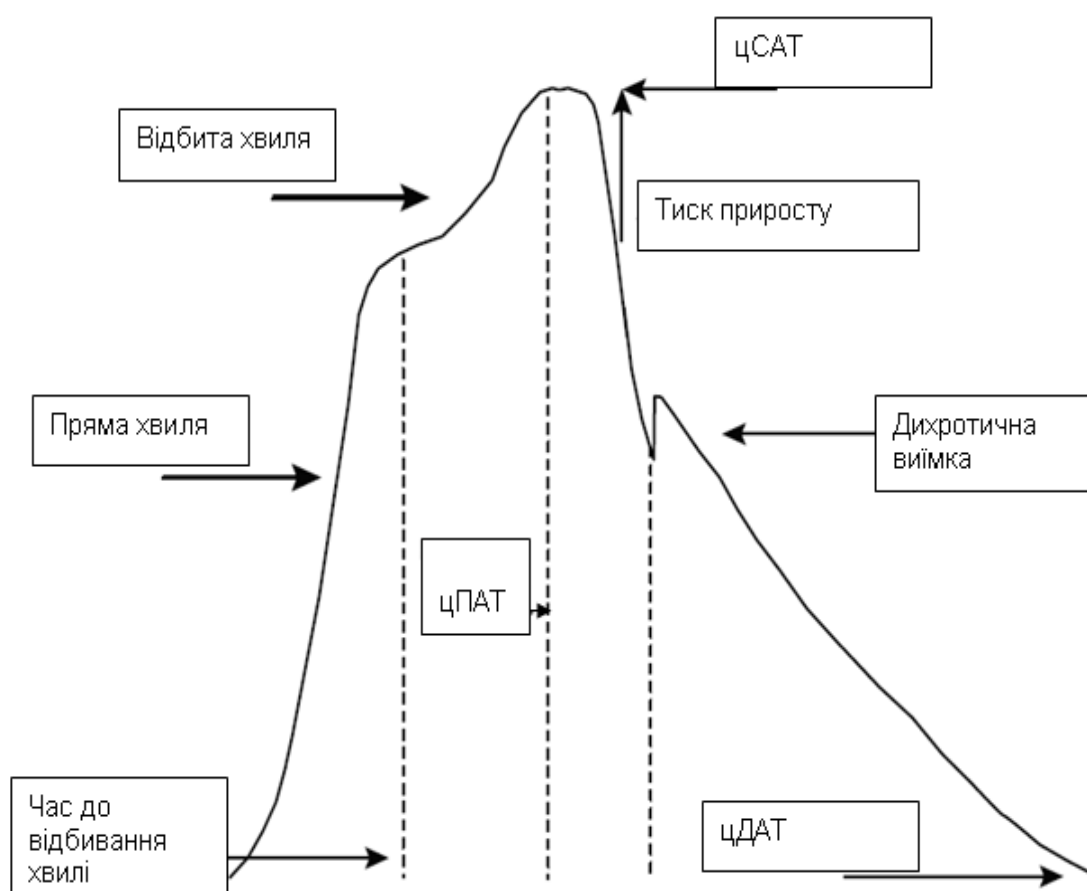


Рис. 1.2 Форма та складові характеристики центрального АТ

Безумовно, існує кореляція між АТ, вимірюваному на плечовій артерії звичайним способом і АТ, що існує реально в аорті. Однак, насправді, центральний (або аортальний) АТ нижче, ніж рівень АТ у плечовій артерії [40, 41]. Найбільші відмінності існують між рівнями САТ і пульсового АТ (ПАТ), що також було показано і для осіб молодого віку з ізольованою АГ [42]. Це пов'язано

з тим, що рівень САТ, частково залежить від відображення пульсової хвилі (місця відбиття, амплітуди, швидкості повернення) та її сумачі з прямою хвилею [43, 44, 45]. Тому він може бути різним у різних місцях артеріального дерева. Чим далі ми вимірюємо АТ, тим більша ймовірність того, що пряма і відбита пульсові хвилі зустрінуться в систолу і тоді САД збільшиться на величину, яку вносить відображена пульсова хвиля (ефект ампліфікації). Ця різниця між центральним і периферичним АД може коливатися від 1 до 33 мм рт.ст. [35, 36]. Центральний ДАТ, як правило, приблизно однаковий із периферичним ДАТ. Середній АТ залишається відносно постійним (з тенденцією до зниження в міру руху до периферії) у великих артеріях великого кола [25, 35, 36]. Якби величина ампліфікації тиску залишалася постійною для одного і того ж пацієнта, то тиск на плечовій артерії був би хорошим сурогатним показником для оцінки центрального АТ (Рис. 1.3). Однак, виявляється, що ступінь ампліфікації змінюється під впливом різних факторів: віку, АТ, ЧСС, терапії. Тому, периферичний АТ, на відміну від центрального, не може вважатися ідеальним предиктором прогнозу.

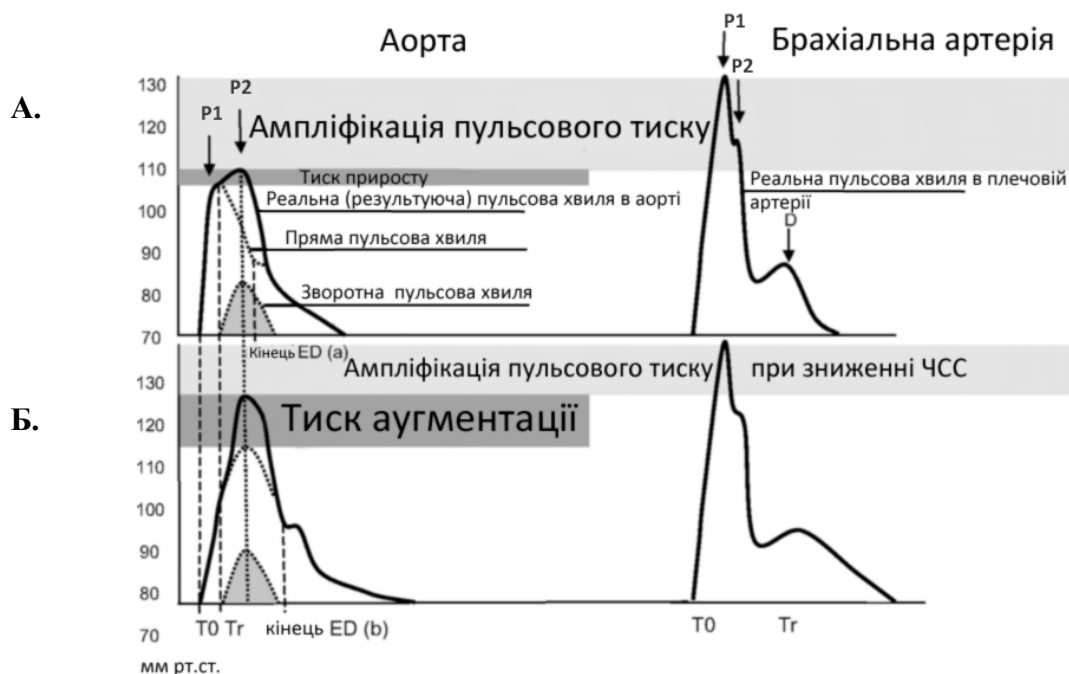


Рис. 1.3 Схематичне зображення: морфологічна різниця між пульсовими хвилями в аорті та плечовій артерії в молодих людей (А) та при зменшенні ЧСС (Б)

Примітка: Аортальний P1 вказує на перший систолічний пік, пов'язаний із прямою пульсовою хвилею; аортальний P2 – другий систолічний пік, пов'язаний зі зворотною пульсовою хвилею; плечовий P2 – систолічний пік, пов'язаний із відбиванням пульсової хвилі у верхніх кінцівках; D – діастолічна хвиля, пов'язана із затримкою прибуття зворотної пульсової хвилі з нижніх кінцівок; ED – тривалість викиду; T0 – момент виникнення прямої хвилі; Tr – час повернення до аорти зворотної пульсової хвилі від моменту виникнення прямої.

У молодих людей, особливо високого зросту, за рахунок ампліфікації (рис. 1.4) може значно збільшуватися САТ і ПАТ на плечовій артерії (виникає, так звана ізолювана систолічна гіпертензія у молодих), тоді як центральне САТ і ПАТ може бути нормальним [46]. Це може привести до гіпердіагностики АГ і вплинути на вибір професії або подальшу кар'єру цих молодих людей. Як правило, такі молоді люди з ізолюваною систолічною АГ і нормальним центральним АТ не потребують лікування [47]. І це є єдина, на даний момент, категорія пацієнтів з АГ, якій, згідно Європейським рекомендаціям 2013 [48], обов'язково необхідно проводити неінвазивне визначення центрального АТ.

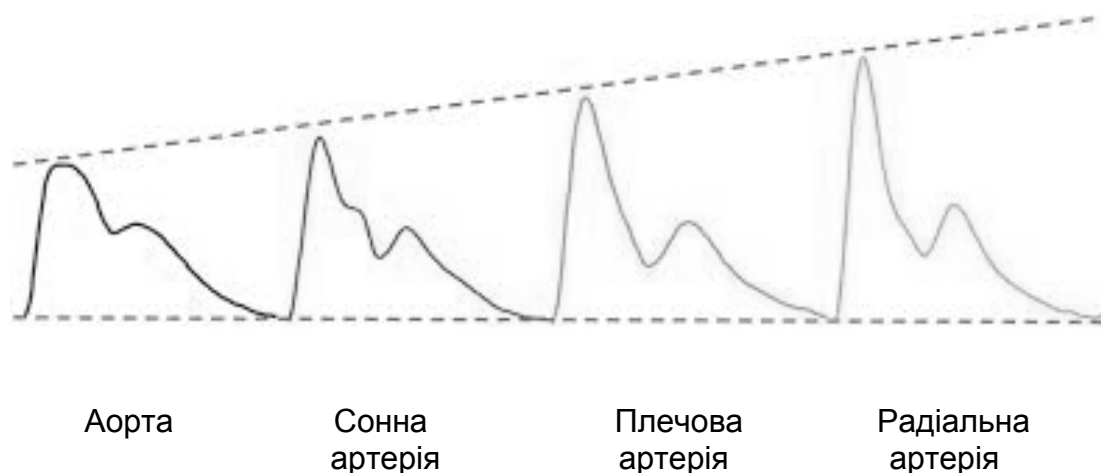


Рис. 1.4 Явище ампліфікації пульсової хвилі в різних сегментах артеріального русла.

У літніх людей ефект ампліфікації значно менше. Але може спостерігатися ситуація, коли ступінь зниження АТ під впливом терапії на плечовій артерії не збігається зі зниженням центрального АТ. При однаковому досягнутому рівні АТ на плечовій артерії центральний САТ може значно відрізнятися, що призводить до недооцінки кардіоваскулярного ризику при

збереженні центрального САТ високим.

За даними популяційного дослідження NHANES 1999–2004 рр., підвищений артеріальний тиск (АТ) в осіб молодого віку (18–39 років) реєструють у 5,16 % [47]. При цьому в 1,57% виявляють ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію (АГ). Тобто, 30% молодих людей з АГ мають підвищений рівень лише САТ, що майже зіставно із частотою виявлення ізольованої АГ серед осіб віком 50–60 років. Проте цей тип АГ у молодих має інше патофізіологічне походження, ніж у людей старшого віку.

Уперше феномен ізольованої систолічної АГ у молодих описали М. О’Rourke та співавтори у 2000 р. [49]. Базувалися висновки на результатах обстеження шести молодих людей віком 14–23 роки, в яких САТ становив 150–176 мм рт. ст., а діастолічний АТ (ДАТ) – 50–85 мм рт. ст. Усі обстежені не мали скарг (були безсимптомними) та були дещо вищого для свого віку зросту. Ключовим інструментальним дослідженням у цьому спостереженні була апланаційна тонометрія, яка дозволяла за рахунок аналізу форми пульсової хвилі на сонній та плечовій артеріях визначати центральний АТ. У всіх шести обстежених з ізольованою АГ центральний АТ виявився нормальним (менше 126 мм рт. ст.). Тоді цей феномен М. О’Rourke пояснив ефектом ампліфікації пульсової хвилі. У наступному дослідженні А. Mahmud та J. Feely показали, що ізольована систолічна АГ не є рідкісним станом [50]. За даними цих авторів, серед 174 студентів-медиків 12% мали цей тип АГ: середній офісний АТ – 147/70 мм рт. ст., середній центральний АТ – 116/70 мм рт. ст., усі вони були чоловічої статі. Жоден із обстежених молодих людей з ізольованою АГ не курив порівняно із 15% студентів з нормальним АТ, та всі вони активно займалися спортом порівняно із 40% осіб з нормальним АТ. При цьому чоловіки з ізольованою АГ мали невисоку частоту скорочень серця (ЧСС). За твердженнями самих дослідників, за винятком підвищення САТ, у цих молодих людей не було ніяких порушень стану здоров’я. Згідно з результатами апланаційної тонометрії ефект ампліфікації був дуже вираженим у юнаків з ізольованою АГ: різниця між периферичним та центральним АТ у середньому становила 31 мм рт. ст., порівняно з особами з

нормальним АТ, у яких ця різниця не перевищувала 20 мм рт. ст.

Ці два спостереження поклали початок дослідженням, метою яких було виявити частоту ізольованої систолічної АГ у молодих осіб, визначити чинники, пов'язані з цим феноменом, та значення такої гіпертензії для прогнозу пацієнта. Результатом досліджень повинно було стати вирішення питання, чи всіх молодих пацієнтів з ізольованою АГ треба лікувати. Існують лише поодинокі спостереження, які свідчать про те, що при підвищеному центральному АТ молодих людей потрібно лікувати, а при нормальному – лише спостерігати та модифікувати спосіб життя [51]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2013 р., щоб діагностувати цей феномен, крім традиційного вимірювання АТ, необхідно обов'язкове визначення центрального АТ [48]. Фактично на теперішній момент ізольована систолічна АГ у молодих – це єдине клінічне показання для оцінки аортального тиску. У зв'язку з тим, що для такої оцінки потрібна валідна техніка, існують деякі обмеження щодо проведення наукових досліджень у цьому напрямку, особливо в Україні, де використання подібних апаратів дозволено тільки в поодиноких центрах. Тому цікаво визначити чинники, які достовірно та незалежно пов'язані зі станом, коли при офісному вимірюванні виявляється ізольована систолічна АГ, а рівень центрального АТ – нормальний. Це могло б допомогти практичним лікарям стратифікувати молодих пацієнтів – одних лише спостерігати, іншим визначати центральний АТ та вирішувати питання про призначення антигіпертензивної терапії.

Отже, із вищенаведеного можливо зробити висновок, що використання методики контурного аналізу пульсової хвилі у пацієнтів з АГ дозволяє нам провести неінвазивне вимірювання центрального АТ, рівень якого, як вже було зазначено, відрізняється від рівню периферичного АТ, а також оцінити жорсткість периферичних артерій за рівнем аугментації та зробити висновок про ступінь післянавантаження на лівий шлуночок [51]. А це означає, що за допомогою вищенаведених показників ми можемо оцінити ризик гіпертензивного ураження органів-мішеней серця і судин, спрогнозувати порушення функції лівого шлуночка

[51, 52, 53]. Проте існують деякі труднощі із методиками неінвазивного визначення центрального аортального тиску.

У новий мета-аналіз було включено 164 дослідження, в яких було використано методику неінвазивного визначення артеріального тиску за допомогою 15 різних апаратів, які було проведено у період з 1 січня 2000 року по 30 вересня 2012 року [54]. Виявилося, що неінвазивна оцінка САТ є пристрій/техніка-залежною. При чому, різниця між рівнем цСАТ, виміряним інвазивно, та рівнем цСАТ, виміряним неінвазивно за допомогою апарата Sphygmocor, складала близько 8,58 мм рт.ст., що було достовірним на рівні $p < 0,05$. Хоча, у порівнянні із іншими апаратами, які для неінвазивного визначення цСАТ так само використовують методику апланаційної тонометрії, Sphygmocor виявився одним із найбільш точних пристроїв. Крім того, цей апарат дозволяє, окрім контурного, виконувати і швидкісний аналіз пульсової хвилі, за яким ми оцінюємо жорсткість артерій.

На сьогодні «золотим стандартом» визначення пружньо-еластичних властивостей артерій є дослідження швидкості розповсюдження пульсової хвилі. ШППХ – це інтегрований показник жорсткості артерій [36, 44], який легко виміряти інвазивно і неінвазивно, що володіє високою відтворюваністю [36] та має сильну кореляцію із частотою серцево-судинних подій і смертності від усіх причин [55, 56, 57, 58]. Збільшення жорсткості артерій із віком або внаслідок АГ, цукрового діабету чи гіперхолестеринемії призведе до розвитку систолічної артеріальної гіпертензії і, як наслідок, значного погіршення серцево-судинного прогнозу. У багатьох дослідженнях вже було показано, що ШППХ є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних подій. Тому детальне вивчення методики оцінки ШППХ заслуговує на окрему увагу.

Методика апланаційної тонометрії, що покладено в основу роботи апарата Sphygmocor, забезпечує вимірювання ШППХ за допомогою функції реєстрації пульсового сигналу при реєстрації хвиль тиску. Методика заснована на припущенні, що під час пізньої діастоли і на початку систоли інтерференції відбитої хвилі тиску із прямою хвилею або взагалі немає, або вона мінімальна [59,

60, 61, 62]. При такому припущенні ШППХ можна виміряти між двома точками на відомій відстані одна від одної за допомогою вимірювання “підніжжя” контуру пульсової хвилі для обчислення часу проходження хвилі. Визначення точного розміщення “підніжжя” контуру пульсової хвилі може бути суб’єктивним і досить нечітким [60]. Перевагою такого вимірювання ШППХ є простота методики, адже необхідно зареєструвати лише два сигнали пульсової хвилі із вимірюванням дистанції між двома токами [63, 64].

На сьогоднішній день доцільність використання неінвазивного вимірювання центрального АТ, а також ШППХ, не викликає жодного сумніву. Ці методики широко використовуються у міжнародних клінічних дослідженнях, та допомагають встановити ефективність впливу різних класів антигіпертензивної терапії, доцільність призначення окремих препаратів у випадках порушення пружньо-еластичних властивостей артерій, а також розробити шляхи покращення надання медичної допомоги пацієнтам із АГ. Тому продовження проведення досліджень із визначенням центрального АТ та оцінкою пружньо-еластичних властивостей артерій є не лише актуальним, але і досить цінним засобом оцінки ефективності призначеної антигіпертензивної терапії.

1.3. Можливості корекції центрального артеріального тиску за допомогою медикаментозної терапії.

Механізми, відповідно до яким змінюється морфологія пульсової хвилі при її проходженні впродовж артеріального дерева, вже було наведено раніше. Багато факторів впливають на форму результуючого пульсового імпульсу – пружньо-еластичні властивості артерій, вік, стать, морфологічні особливості пацієнтів, частота серцевих скорочень, насосна функція серця, стан мікроциркуляторного русла та багато інших. Наприклад, у нещодавньому дослідженні PEAR було показано, що варіабельність центрального пульсового тиску в значній мірі залежить від статі, наявності паління в анамнезі, ЧСС, периферичних САТ і ДАТ ($R = 0,94$) [65]. Частина з цих факторів модифікувати не можливо (вік, стать, зріст), а частину – можна змінювати під дією

різноманітних чинників.

Вважається, що практично всі АГП знижують рівень цСАТ. Однак, ступінь цього зниження може відрізнятися і не завжди корелювати зі ступенем зниження офісного АТ. Так, за даними одного з перших мета-аналізів [66] антагоністи кальцію та діуретики однаково знижують, як рівень центрального, так і периферичного АТ. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) знижують цСАТ більше, ніж периферичний. Тому іноді говорять про недооцінку ефективності інгібіторів АПФ. Бета-блокатори, особливо без вазодилатуючих властивостей, знижують цСАТ в меншій мірі, ніж АТ на плечовій артерії. Дані цього мета-аналізу були підтверджені і даними більш нового дослідження, в яке увійшли результати спостереження з блокаторами рецепторів ангіотензину II (так само як інгібітори АПФ знижують центральне АТ) [].

У дослідженні ASCOT було підтверджено, що при однаковому зниженні офісного АТ, комбінація антагоніст кальцію (амлодипін) + інгібітор АПФ (периндоприл) забезпечувала більше зниження цСАТ, ніж комбінація бета-блокатор (атенолол) + діуретик (тіазид). Різниця склала 4,3 мм рт.ст., що у великій популяції дослідження ASCOT забезпечило значну різницю у впливі на частоту розвитку кардіоваскулярних подій на користь комбінації амлодипін + периндоприл [38, 51, 67]. Проте дослідження мало і певні недоліки. Найбільшим з них є те, що визначення цСАТ не виконувалось на початку дослідження, а тому ми не можемо знати, чи була різниця між групами за вихідним рівнем цСАТ, яка зберігалася до кінця періоду спостереження.

Але навіть із огляду на ці обмеження дослідження, все ж можна зробити висновок, що медикаментозні препарати, подібні за своїми антигіпертензивними властивостями, можуть володіти різною силою у зниженні центрального аортального тиску та різним впливом на показники пружньо-еластичних властивостей артерій [38, 68, 69, 70, 71].

Існує багато досліджень, в яких говориться про вплив бета-адреноблокаторів, призначених у вигляді монотерапії, але цього ще недостатньо

для того, аби робити висновок щодо ефективності цих препаратів, призначених у вигляді комбінацій. Наприклад, у дослідженні Kamrus та співавт. було показано, що небіволол і метопролол достовірно в однаковому ступені зменшували частоту серцевих скорочень та рівень брахіального АТ, але зниження центрального систолічного і діастолічного АТ були статистично достовірні лише у групі небівололу [72]. Але коли у іншому дослідженні ці ж самі препарати призначили у вигляді комбінацій із гідрохлортіазидом, виявилося, що небіволол не був кращим за метопролол у зниженні центрального АТ та індексу аугментації [73]. А отже можна зробити висновок, що знань щодо ефективності монотерапії окремим антигіпертензивним препаратом ще недостатньо для того, аби прогнозувати його ефективність та вираженість впливу у комбінації із іншими препаратами. Для отримання достовірних даних слід проводити більше досліджень із комбінаціями препаратів, порівнювати їх ефективність.

Досліджень ефективності інгібіторів ангіотензин-перетворюючого фермента та блокаторів рецепторів існує чимало [67, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Але особливу увагу привертає рандомізоване дослідження порівняння ефективності периндоприлу, еналаприлу, лозартану та телмісартану, призначених у повних дозах, у пацієнтів, в яких ренін-ангіотензин-альдостеронова система стимульована таким важливим та поширеним фактором, як ожиріння [80]. Застосування блокаторів РААС може розглядатися у пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням та АГ. У дослідженні порівнювалися вплив чотирьох інгібіторів РААС на АТ і серцево-судинні фактори ризику. Було включено 120 пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням (індекс маси тіла ≥ 27 кг/м) та з АГ. Пацієнтів було рандомізовано у групи периндоприла 10 мг/добу, еналаприла 20 мг/добу, лозартана 100 мг/добу або телмісартана 80 мг/добу. Також було рекомендовано використовувати нефармакологічні втручання. Зниження рівню середньодобового систолічного АТ за даними амбулаторного моніторингу (і діастолічного АТ) були достовірними ($p < 0,05$ в порівнянні з базовим) для груп периндоприлу, еналаприла, лозартана і телмісартана: систолічний АТ -22, -11, -12 і -15 мм рт.ст. відповідно; діастолічний -13, -6, -13 і -12 мм рт.ст. відповідно.

Проте покращення еластичних властивостей аорти відбулося лише у групах периндоприла і телмісартана. У групі терапії периндоприлом відбулося найбільше зниження рівню центрального АТ, а також лептину (30% проти 2%, 7% і 14% в групах еналаприла, лозартана і телмісартана, відповідно [усі $p < 0,05$ в порівнянні периндоприла]). А отже терапія блокаторами РААС, призначених у високих дозах, ефективно знижує рівні брахіального та центрального АТ, покращує структуру артерій і регулює серцево-судинні фактори ризику у пацієнтів з надмірною масою тіла або ожирінням та АГ.

А отже вірогідно, що найбільш вигідними подвійними комбінаціями АГП може бути антагоніст кальцію + діуретик, інгібітор АПФ (блокатор рецепторів ангіотензину II) + антагоніст кальцію або діуретик. При призначенні таких комбінацій можна бути впевненим і без спеціального вимірювання, що, якщо рівень офісного АТ знизився достатньо, то і цСАТ також знизиться добре. Найбільш неефективною подвійною комбінацією є комбінація, що включає бета-адреноблокатори без вазодилатуючої дії. Вважається, що ці препарати, сповільнюючи ЧСС, сприяють поверненню відображеної пульсової хвилі в систолу і додаткового збільшення систолічного центрального АТ.

Досліджень із використанням, навідміну від монотерапії, комбінованої антигіпертензивної терапії, які б підтвердили це прупущення, проводилось мало. Хоча, як вже йшлося раніше, ефективність зниження цСАТ у препаратів, призначених у вигляді монотерапії або ж комбінацій, може відрізнятись. Необхідні подальші дослідження, які б обґрунтовували вибір найбільш перспективних для прогнозу терапевтичних втручань.

1.4. порушення пружно-еластичних властивостей артерій та можливості їх корекції за допомогою антигіпертензивної терапії.

Існує багато механізмів патогенезу порушення пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із АГ, включаючи і генетичні, патофізіологічні та імунобіохімічні чинники [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89], які являють собою покази до застосування різноманітних антигіпертензивних препаратів для

зменшення жорсткості артерій.

Рівень АТ, впливаючи на розтяжність та ремоделювання судинної стінки, справляє негативний вплив на жорсткість артерій *per se*, а тому і будь-який препарат, що сприяє зниженню АТ, здатен покращувати пружньо-еластичні властивості артерій. Але добре відомо, що, окрім прямого антигіпертензивного впливу, кожен клас антигіпертензивної терапії володіє ще і додатковими, плейотропними ефектами, справляючи при цьому різний вплив на структуру судинної стінки. А отже, можна зробити припущення, що і вираженість їх ефективності у покращенні пружньо-еластичних властивостей артерій буде різною, а отже, і різним буде вплив на частоту серцево-судинних наслідків та кардіоваскулярний прогноз у пацієнтів із АГ. Це припущення протягом тривалого часу було основним мотивом проведення клінічних досліджень із вивчення ефективності медикаментозної терапії, результати яких варто розглянути більш докладно.

Зміна пружньо-еластичних властивостей ємкісних артерій спостерігаються на всьому протязі артеріального дерева: проксимальні артерії більш пружні, дистальні сегменти артерій більш жорсткі. Ця неоднорідність обумовлена особливостями молекулярної, клітинної та гістологічної будови артеріальної стінки, яка відрізняється у різних сегментів артерій [80, 81, 89-91]. Наприклад, у людини, ШППХ збільшується від 4-5 м/с у висхідній аорті до 5-6 м/с в черевній аорті, аж до 8-9 м/с в клубовій та стегновій артеріях [35, 36, 90]. У нормотензивних осіб середнього віку поперечний переріз розтяжність судин, отриманих за даними ультразвукового дослідження, зменшується від $40 \text{ кПа}^{-1} \times 10^{-3}$ у грудній аорті [92] до $10-20 \text{ кПа}^{-1} \times 10^{-3}$ в сонній артерії [93] та $5 \text{ кПа}^{-1} \times 10^{-3}$ у променевій артерії [91].

Таке явище дістало назву «градієнта жорсткості», наявність якого в артеріальному дереві також може генерувати хвилі відбиття [94, 95], що прямо впливає на приріст тиску. В осіб молодого віку, як правило, центральні артерії більш еластичні за периферичні. Тим не менш, цей градієнт може порушуватися або зникати із віком або внаслідок артеріальної гіпертензії. Дійсно, в 70-річній

нормотензивної людини жорсткість загальної сонної артерії в шість разів вище, ніж у двадцятирічної [96]. Крім того, у літніх пацієнтів з наявними АГ або цукровим діабетом, сонна артерія може бути більш жорсткою, ніж загальна стегнова або променева артерії, що є результатом вікових змін, або ж ремоделювання внаслідок артеріальної гіпертензії [82, 83, 96]. Van Popele та співавторам у невеликому популяційному дослідженні вдалося довести, що жорсткість артерій у значному ступеню пов'язана із розвитком атеросклеротичного ураження різних сегментів артерій [97, 98].

Старіння артерій включає в себе процеси збільшення їх жорсткості, результатом чого є підвищення рівню пульсового АТ та виникнення ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії. Збільшення навантаження на лівий шлуночок за рахунок зростання периферичної резистентності відіграє провідну роль у виникненні його гіпертрофії та порушенні геометрії скорочення та розслаблення. Roman та співавтори [99] провели дослідження за участі двісті сімдесят шість пацієнтів (79 нормотензивних і 197 гіпертензивних осіб) із використанням двовимірної ехографії для оцінки структури лівого шлуночка, пружньо-еластичні властивості артерій оцінювали за допомогою показників індексу жорсткості b і модуля пружності, розрахованих шляхом одночасного ультразвукового дослідження сонної артерії та апікальної тонометрії. Системна артеріальна відповідність (зворотна жорсткість) оцінювалася за індексом артеріального дотримання. При багатофакторному аналізі, індекс бета був пов'язаний з віком ($p < 0,001$), палінням ($P < 0,01$), але не з рівнем АТ, в той час як модуль пружності був пов'язаний з віком і рівнем середнього тиску (як $P < 0,001$). Індекс артеріального дотримання було пов'язаний лише з віком. У той час як систолічний та діастолічний тиск і модуль пружності були позитивно пов'язані з масою міокарду лівого шлуночка (всі $p < 0,001$), в першу чергу у зв'язку з збільшенням товщини стінок, величина бета і індекс артеріального дотримання не мали жодного відношення до його маси. Виявилося, що індекс бета був обернено пропорційний діаметру камери ЛШ і безпосередньо пов'язаний із його відносною товщиною стінки, відношенням товщини стінки до

радіуса камери. Маса міокарду лівого шлуночка у молодих та більш старших осіб, не зважаючи на більш високі рівні систолічного та пульсового АТ в старшій групі, були майже однаковими, в той час, як у літніх пацієнтів з АГ середня відносна товщина стінки артерій була вище за середню, що пов'язане зі значним збільшенням жорсткості артерій (бета, 7,06 проти 5,17; модуль пружності, 595 проти 437 дин/см (2)х10⁻⁶) і зниженням показника артеріального дотримання (0,87 проти 1,05 мл/мм рт.ст. за квадратний метр) (всі $p < 0,001$). Таким чином, ступінь, в якому жорсткість артерій пов'язана з гіпертрофією лівого шлуночка, залежить від способу, яким вона виміряна. В залежності від обраного методу оцінки, виявляється взаємозв'язок АТ з гіпертрофією лівого шлуночка, в той час як індекс жорсткості бета, і індекс артеріального дотримання незалежно і більш тісно пов'язані зі старінням і концентричним ремоделюванням лівого шлуночка, але не з його гіпертрофією [99].

Всі ці механізми неодноразово докладно вивчалися у багатьох дослідженнях, і на сьогоднішній день накопичено чимало даних порушень пружньо-еластичних властивостей артерій на фоні різноманітних клінічних станів та супутніх захворювань, а також зібрано достатню доказову базу впливу різних груп антигіпертензивних препаратів на жорсткість судин. Але, як і у випадку із дослідженнями центрального АТ, більшість робіт виконувалися із застосуванням монотерапії, а призначення комбінацій вивчено недостатньо.

Говорячи про доказову базу впливу комбінацій антигіпертензивної терапії на жорсткість судинної стінки, варто знову ж таки звернутися до результатів субдослідження CAFE дослідження ASCOT. В когорті учасників субдослідження CAFE у центрі Лестера проводилося дослідження ШППХе ($n=114$). Більш старший вік цієї осіб цієї когорти пояснюється тим, що вимірювання ШППХе проводили протягом останнього року дослідження CAFE, а пацієнти отримували незмінне лікування протягом 5 років. ШППХе достовірно не відрізнялася між групами лікування (різниця, $0,5 \text{ мс}^{-1}$; 95% CI, від 0,2 до 1,2; $P=0,3$) [51].

ШППХе виявилася майже однаковою в обох групах терапії цієї невеликої когорти пацієнтів, що свідчить про те, що відмінності відбиття хвилі не були пов'язаними із відмінностями пружньо-еластичних властивостей артерій та/або швидкістю проходження хвилі тиску. Але такий невеликий розмір вибірки, в якому проводили дослідження швидкості розповсюдження пульсової хвилі означає, що виключити остаточно можливості існування тієї або іншої статистичної похибки аналізу неможливо. Однак отримані результати підтверджуються даними літературних джерел порівняння бета-блокаторів із вазодилатуючими антигіпертензивними препаратами, в яких так само не виявили жодної різниці у ШППХ між групами [36, 57, 64, 100].

Як вже йшлося раніше, при АГ відбиття хвилі тиску напряму впливає та визначає рівень центрального систолічного та пульсового АТ. Дослідження Rannier та співавторів поставило перед собою на меті оцінити вплив на центральний артеріальний периндоприлу одного місяця терапії периндоприлом або атенололом. Обидва режими терапії виявилися однаково ефективним у зниженні рівню брахіальних і каротидних САТ, ДАТ і ПАТ. Частота серцевих скорочень та швидкість поширення пульсової хвилі достовірно знизилися у групі атенололу ($P < 0,001$). У групі периндоприла ШППХе була знижена не значно ($P = \text{НД}$). Аугментація пульсової хвилі ($P < 0,001$) достовірно знизилася у групі периндоприлу порівняно з атенололом, що, тим не менш, не позначилося на достовірному зниженні брахіального та каротидного ПАТ [78].

В подібному досліджували оцінювали ефективність 6-місячної терапії іАПФ у порівнянні із бета-адреноблокатором. Автори дійшли висновку, що як терапія цілазаприлом, так і лікуванням атенололом призвели до зниження жорсткості висхідної аорти у пацієнтів із АГ. Не спостерігалось жодних статистично достовірних відмінностей в ефективності досліджуваних препаратів [101].

Впливаючи на покращення пружньо-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із АГ, ми можемо забезпечити додаткове більш виражене зниження цСАТ. Але вплив комбінованої антигіпертензивної терапії вивчено недостатньо,

тому робити попередні висновки на рахунок того, якою буде ефективність того чи іншого препарату у вигляді комбінацій, робити рано. Для оцінки ефективності препаратів, призначених у вигляді комбінацій, і було проведено наше дослідження.

Отже можна зробити висновок, що рівень центрального систолічного тиску та стан пружньо-еластичних властивостей артерій достовірно пов'язані з ураженням органів-мішеней у пацієнтів із АГ. А тому доцільність контролю цСАТ та зменшення жорсткості судин за допомогою комбінованої терапії не викликає жодних сумнівів. В багатьох дослідженнях було показано, що різні групи препаратів володіють різною ефективністю у зниженні рівню цСАТ. Більш того, ці ж самі препарати, призначені у вигляді комбінацій, володіють зовсім іншими ефектами, ніж при використанні їх в якості монотерапії. Окрім того, відома ціла низка інших клініко-демографічних факторів, які здатні впливати на рівень цСАТ, і, можливо, на ступінь його зниження на фоні терапії. Визначити та дослідити такі фактори, а також розробити шляхи оптимізації лікування у пацієнтів з АГ та можливості корекції цСАТ і пружньо-еластичних властивостей артерій за допомогою комбінованої терапії, є актуальним завданням сучасної медицини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічна характеристика хворих

Протягом виконання дослідження було обстежено 196 пацієнтів: 154 пацієнтів з рівнем офісного САТ >140 мм рт.ст. та/або ДАТ >90 мм рт.ст., 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. З 93 осіб із 2-м та 3-м ступенем АГ 91 пацієнт відповідав критеріям включення у дослідження ефективності комбінацій антигіпертензивної терапії: 32 пацієнти увійшли у групу лозартан+гідрохлортіазид, 27 – у групу бісопролол+гідрохлортіазид, 32 пацієнти приймали комбінацію препаратів лізиноприл+гідрохлортіазид протягом 6 місяців періоду спостереження. Групи сформовано з числа пацієнтів, що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ “ННЦ Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска”, або ж звернулися за медичною допомогою амбулаторно у поліклінічне відділення закладу.

Серед пацієнтів із АГ було 50 жінок (46,3%) та 104 чоловіків (53,7%), серед пацієнтів контрольної групи – 14 жінок (33,3%) та 28 чоловіків (66,7%). У дослідженні ефективності комбінованої терапії прийняло участь 44 жінки (48,4%) та 47 чоловіків (51,6%): у групі лозартан+гідрохлортіазид (Лоз+ГХТ) було 16 жінок (50%) та 16 чоловіків (50%); у групі лізиноприл+гідрохлортіазид (Ліз+ГХТ) було 18 жінок (56,3%) і 14 (43,8% чоловіків); у групі бісопролол+гідрохлортіазид (Б+ГХТ) було 9 жінок (33,5%) і 18 чоловіків (66,7%).

Середній вік усіх пацієнтів склав $46,8 \pm 1,2$ років. Середній вік пацієнтів із АГ був $48,4 \pm 1,3$ років, пацієнтів контрольної групи – $45,9 \pm 2,8$ років ($P=НД$ для різниці між групами). Якщо пацієнти відповідали критеріям включення у дослідження ефективності комбінованої терапії, та за відсутності критеріїв

виключення, їм було запропоновано прийняти участь у шестимісячному періоді спостереження.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; встановлений діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії, що оцінено за даними вимірювання АТ в клініці (САТ >140 мм рт.ст. та/або ДАТ >90 мм рт.ст.), а також підтверджувалося відповідними даними анамнезу, фізикального, інструментального та лабораторного обстеження; відсутність критеріїв виключення; власна згода пацієнта приймати участь у дослідженні.

Критеріями не включення пацієнтів у дослідження були набряк Квінке в анамнезі; надмірно високий ($> 5,5$ ммоль/л) або низький ($< 3,5$ ммоль/л) рівні калію сироватки крові; стенотичне двостороннє ураження судин нирок; гостре порушення коронарного кровообігу; порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстра систолічна аритмія, пароксизми шлуночкової або надшлуночкової тахікардії, стійка синусова тахікардія (ЧСС більше 100 уд/хв.); порушення АВ провідності або синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла; наявність вад серця; вагітність або лактація; злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії; вторинна АГ; епізоди ортостатичної гіпотензії (САТ нижче 90 мм рт.ст.); бронхіальна астма; декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вище верхньої границі норми у 3 рази); гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну ≥ 133 мкмоль/л); серцева недостатність вище II функціонального класу (згідно Нью-Йоркської класифікації); інфаркт міокарду в анамнезі строком менше, ніж 6 місяців до моменту включення у дослідження; гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; наявність стенокардії напруги III-IV ф.к. або вазоспастичної стенокардії; інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявність депресивних станів у сім'ї); наявність ЦД будь-якого ступеню важкості; ожиріння з ІМТ > 35 кг/м²; синдром Рейно; симптомні ураження периферичних судин; стан після оперативних процедур (менше одного місяця); тривалий прийом стероїдних

препаратів та нестероїдних протизапальних засобів, оральних контрацептивів; важкі розлади психіки; існуючі протипокази до відміни попередньої антигіпертензивної терапії або одного з її компонентів; участь в данний момент або протягом останніх трьох місяців у іншому клінічному дослідженні.

У контрольну групу увійшли 42 пацієнти із нормальним рівнем АТ при офісному вимірюванні та за даними амбулаторного моніторування, і у яких в результаті проведеної лабораторної та інструментальної діагностики не було встановлено ознак ураження органів-мішеней, а також не було вищенаведених критеріїв не включення в дане дослідження. Пацієнти контрольної групи не відрізнялися від пацієнтів основної групи за статтю та віком.

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 [102].

Також у всіх пацієнтів із артеріальною гіпертензією було проведено визначення традиційних факторів ризику, частоту яких наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Частота виявлення основних серцево-судинних факторів ризику, ознак ураження органів-мішеней та супутніх станів у пацієнтів зі встановленим діагнозом АГ (n=154)

Показник	Частота (%)
ІХС	4,6%
Перенесений ІМ	0,9%
СН I ФК	8,3%
СН II ФК	1,9%
ІХС: стабільна стенокардія навантаження	2,5%
Порушення ритму серця (синусова аритмія, одиничні суправентрикулярні екстрасистоли)	3,7%
ХНН I ст.	3,6%

Продовження таблиці 2.1

Показник	Частота (%)
Ангіосклероз сітківки за гіпертензивним типом	35,1%
Паління	13%
Обтяжений сімейний анамнез	28,7%
Гіпертрофія лівого шлуночка	68%
Мікроальбумінурія	11%

Крім того, більшості пацієнтів з цієї групи діагноз гіпертонічної хвороби був виставлений вперше, 29 пацієнтів (26,9%) вже приймали лікування з приводу АГ, з яких: 14,5% приймали бета-блокатори, 82,8% – іАПФ, 51,7% – діуретики, 34,5 % – блокатори кальцієвих каналів і 3,4% приймали препарати центральної дії. При чому, регулярно антигіпертензивну терапію приймали лише 48,3% цих пацієнтів.

Більш детальну характеристику обстежених пацієнтів наведено у Розділі 4, Розділі 5.

2.2. Методи дослідження.

Пацієнтам було проведено наступні дослідження: вимірювання зросту та маси тіла з подальшим обрахунком ІМТ, вимірювання САТ, ДАТ та ЧСС в клініці на брахіальній артерії, добове моніторування АТ, неінвазивне визначення цСАТ та ШППХе та ШППХм, біохімічне дослідження крові (із визначенням рівнів калію, натрію, креатиніну та ШКФ, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), ЕКГ. Крім того у всіх пацієнтів було зібрано клінічний та сімейний анамнез. В залежності від анамнестичних даних, рівню АТ, інструментального та лабораторного досліджень, пацієнтів було розподілено у групи АГ та контрольну групу здорових осіб. Кількість проведених досліджень представлено на таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Кількість проведених досліджень

Дослідження	На початку	Через 3 місяці на фоні лікування	Через 6 місяців на фоні лікування
Вимірювання маси тіла та зросту	196 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС	196 (100%)	92 (47%)	92 (47%)
Добове моніторування АТ	138 (70%)	91 (46%)	91 (46%)
Неінвазивне визначення цСАТ та ШППХе, ШППХм	195 (99%)	0 (0%)	91 (46%)
Біохімічне дослідження крові	111 (57%)	91 (46%)	91 (46%)
ЕКГ	196 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Допплер-ехокардіографія	62 (32%)	0 (0%)	0 (0%)
Ультразвукове дослідження судин	62 (32%)	0 (0%)	0 (0%)
Вимірювання гомілково-плечового індексу	62 (32%)	0 (0%)	0 (0%)
Визначення мікроальбумінурії	62 (32%)	0 (0%)	0 (0%)

У клінічне дослідження порівняння ефективності на основі комбінацій лозартан+гідрохлортіазид, лізиноприл+гідрохлортіазид та бісопролол+гідрохлортіазид увійшов 91 пацієнт. Протокол дослідження наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Протокол дослідження

Візити	Етапи дослідження					
	Скринінг (візит 0)	Рандомізація (візит 1)	1 місяць (візит 2)	2 місяць (візит 3)	3 місяць (візит 4)	Кінець дослідження (візит 5)
Дні дослідження	-7-0	1-й	30-й	60-й	90-й	180-й
Анамнез та попередня оцінка відповідності критеріям включення/виключення	+					
Відміна попередньої терапії	+					
Призначення лікування		+	+	+	+	+
Об'єктивне обстеження: - вимірювання офісного АТ та ЧСС - аускультация та перкусія серця, легень - огляд шкіри - пальпація та перкусія живота	+	+	+	+	+	+
Реєстрація суб'єктивних скарг пацієнта	+	+	+		+	+
ЕКГ обстеження	+		+			+
Оцінка центрального АТ		+				+
Визначення ШППХ		+				+
ДМАТ		+			+	+
Лабораторні дослідження: -загальний аналіз крові -загальний аналіз сечі -біохімічне дослідження крові		+	-		-	-
		+	-		-	-
		+	+		+	+
Виявлення та реєстрація побічних реакцій		+	+	+	+	+

Вимірювання САТ та ДАТ проводили на візиті скринінгу, після семиденної (в разі необхідності) відміни усіх антигіпертензивних препаратів та на відповідних візитах періоду спостереження. Вимірювання АТ проводилося в положенні пацієнта сидячи, після 10 хвилин спокою, 3 рази з інтервалом 1-2 хвилини. У протокол вносили середнє значення із трьох послідовних вимірювань. ЧСС реєстрували за результатами другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою 2.1:

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

Центральний АТ та ШППХ вимірювали за допомогою апарата «Sphygmocor-PVx» («AtCor Medical Pty Ltd», Австралія), із відповідним програмним забезпеченням, яке за допомогою вбудованої трансферної функції проводить аналіз контуру пульсової хвилі, що дозволяє проодити вимірювання центрального систолічного, діастолічного, середнього та пульсового АТ, тиску та АІх, а також нормалізованого до ЧСС 75 уд/хв індекса аугментації, індекса субендокардіальної життєздатності та індекса часу викиду.

Розширений протокол контурного аналізу пульсової хвилі включав у себе, крім того, визначення різниці брахіального САТ-центрального САТ, різниці брахіального ПАТ-центрального ПАТ, тривалість періоду серцевого циклу, тривалість викиду, відношенн піку Р2 до піку Р1 (Р2/Р1), тривалості періодів Т1, Т2, Tr, амплітуду піку Р1.

Також за допомогою апланаційної тонометрії визначали ШППХ по артеріям еластичного та м'язевого типів. Вимірювання проводили відповідно до стандартизованої методики із встановленням датчиків на загальній правій сонній артерії і на правій стегновій артерії, Також визначали ШППХ на сонній артерія та на радіальній артерії правого передпліччя. Контроль якості здійснювався візуально оператором та автоматично за допомогою програмного забезпечення апарату, що здійснювався за відповідної програми приладу. АІх, цСАТ та цПАТ вимірювалися автоматично за допомогою вбудованої трансферної функції приладу із розрахунком індивідуальних референтних границь для кожного

показника. ШППХ визначали за допомогою швидкісного аналізу пульсової хвилі приладу після вимірювання сантиметровою стрічкою відстані між відповідними артеріями та введення у поле обробки інформації для подальшого аналізу. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язевого типу - на сегменті сонна артерія-радіальна артерія. Центральний АТ визначається автоматично на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником, що стандартизована за даними інтрааортального вимірювання АТ). Дані дослідження автор виконувала власноруч.

Реєстрацію ЕКГ проводили на електрокардіографі “Юнікард” (Україна) – 6 каналів. Проводили оцінку переважання біопотенціалів лівого шлуночка (індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), Корнельський вольтажний індекс ($R aVL + S V3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), Корнельський індекс тривалості (добуток вольтажу та тривалість) > 2400 мм х мс, індекс Ромхілт – Estes > 5 балів) та порушення ритму [103].

ДМАТ виконували із використанням портативного пристрою АВРМ-04 (“Meditech”, Угорщина). При цьому, вивчали наступні показники: середньодобовий (24), денний (д), нічний (н) та максимальний (Мак.) САТ і ДАТ, ЧСС. За допомогою ПО приладу ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували Час.Ін., що характеризує часове перевантаження тиском впродовж доби і визначається як відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт.ст. вдень і 120/80 мм рт.ст. уночі. Також, визначали Ін. Пл., що є площею між кривою підвищеного АТ та лінією границі норми, а також показник Вар. обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Крім того, визначався ДІ – процент зниження нічного АТ у порівнянні із денним. ДМАТ проводили в наступному режимі: у денний час - кожні 15 хв, уночі (з 22.00 до 6.00 годин) - кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психоемоційні навантаження [104].

Біохімічні показники визначали за допомогою автоматичного фотометра “Livia” (“Cormay”, Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені

академіка М.Д.Стражеска» НАМН України (завідуюча відділенням Г.В. Пономарьова). Проводили визначення рівні калію, натрію, креатиніну та обчислювали ШКФ, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, визначали шляхом розрахунку за формулою СКD-EPI (2.2), затвердженої новими рекомендаціями KDIGO 2013 [105].

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{мін. (креатинін/к,1)}^\alpha \times \text{макс. (креатинін/к,1)}^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}} \times 1,018 \text{ (якщо жінка)} \times 1,159 \text{ (якщо належить до негроїдної раси)}, \quad (2.2)$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переводу з показник поділено на 88,4), k – 0,7 якщо жінка, k – 0,8 якщо чоловік, α – 0,329 якщо жінка, α – 0,411 якщо чоловік.

мін. – мінімальне значення показника креатинін/к або 1

макс. – максимальне значення показника креатинін/к або 1

Проводили також загально клінічні дослідження крові та сечі. Крім того, проводили дослідження мікроальбумінурії та креатиніну сечі із визначенням співвідношення альбумін /креатинін (А/К) кількісним методом.

Ручне ультразвукове вимірювання товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) проводили згідно з Консенсусом Американського товариства ехокардіографії 2008 р. [106] тричі із визначенням середнього значення почергово у правій (ТІМdx) та у лівій (ТІМsin) сонній артерії на апараті “Sonos 5500”, “Hewlett Packard”, США. Вимірювання гомілково-плечового індексу (ГПІ) виконували за допомогою автоматичного приладу (“Omron M-10”, Японія), запрограмованого на проведення трьох послідовних вимірювань із визначенням середнього значення. Дане дослідження автор виконувала власноруч.

Допплер-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 (ФВ) лівого шлуночка, діастолічної функції та індексу маси міокарду лівого шлуночка (ІММЛШ) за формулою ASE (2.3) [107], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [48].

$$\text{ІММЛШ (ASE): } 0.8 (1.04 ([\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМЖП}]^3 - [\text{КДР}]^3)) + 0,6 \text{ г,} \quad (2.3)$$

Де **ІММЛШ** – індекс маси міокарду лівого шлуночка, **КДР** – кінцево-діастолічний розмір, **ТЗС** – товщина задньої стінки лівого шлуночка, **ТМЖП** – товщина міжшлуночкової перегородки.

Ударний об'єм (УО) визначали як різницю між кінцево-діастолічним (КДО) та кінцево-систолічним об'ємами, хвилинний об'єм крові (ХОК) як добуток між УО та ЧСС, загальний периферичний опір за формулою 2.4 [103]:

$$\text{ЗПО} = \frac{\text{СрАТ (мм рт.ст.)} \times 1332}{\text{ХОК (мл/хв.)}}, \text{ дин/с/см}^{-5} \quad (2.4)$$

де СрАТ – середній АТ, ХОК – хвилинний об'єм крові, 1332 – коефіцієнт перерахунку в систему СІ

Діастолічну функцію лівого шлуночка досліджували за допомогою постійної доплер ехокардіографії спектру трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя А, інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення Е. В якості основних критеріїв використовували співвідношення Е/А, час уповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізоволюметричного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди Е' та співвідношення Е/Е'. Дане дослідження автор виконувала власноруч.

2.3. Методи лікування.

Пацієнтів, які увійшли до 6-місячного періоду спостереження, було розподілено у групи комбінацій антигіпертензивної терапії. Розподіл пацієнтів у групах наведено на рисунку 2.1.

При відсутності антигіпертензивного лікування до скринінгу пацієнти переходили на візит рандомізації, на якому методом сліпих конвертів призначали або фіксовану комбінацію лозартан+ГХТ у добовій дозі 100 та 25 мг відповідно (“Лоріста-НД” таблетка 100/25 мг вранці натще, виробництва компанії KRKA (Словенія)), або фіксовану комбінацію лізиноприл+ГХТ у добовій дозі 40 та 25 мг відповідно (“Ліпразид” 20/12,5 мг 2 таблетки вранці натще, виробництва Борщівський ХФЗ (Україна)), або не фіксовану комбінацію бісопролол у добовій дозі 10 мг вранці натще (“Конкор”, виробництва компанії Nyscomed (Німеччина)) та гідрохлортіазид у добовій дозі 25 мг вранці натще (“Гіпотіазид”, виробництва Sanofi-Aventis (Франція)), обидва препарати пацієнт приймав вранці натще одночасно.

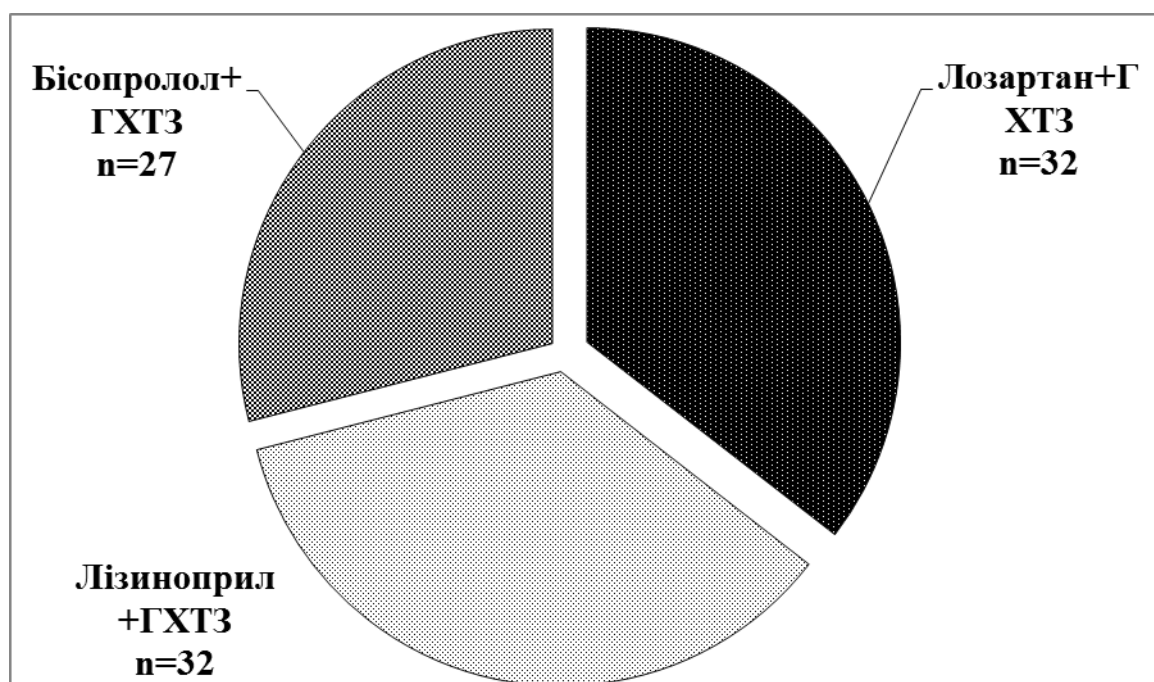


Рис. 2.1 Розподіл пацієнтів у групи терапії

Прийом першої дози досліджуваного препарату відбувався в присутності лікаря дослідника. Через 1 місяць терапії проводили оцінку ефективності призначеного лікування. Всім хворим, якщо рівень АТ через 1 місяць лікування становив більше, ніж 140/90 мм рт.ст., то до лікування додавали амлодипін 5 мг (препарат «Тенокс» виробництва компанії KRKA, Словенія), при неефективності

терапії на 2-му місяці лікування, дозу препарата збільшували до 10 мг. Якщо на 3-місяці лікування рівень АТ залишався вище 140/90 мм рт.ст., то до лікування додавали доксазозин (препарат «Кардура» виробництва компанії Pfizer, США) у добовій дозі 2-4 мг, яку призначали в обід, а режим дозування обирали в залежності від рівню оСАТ на візиті (рисунк 2.2.).

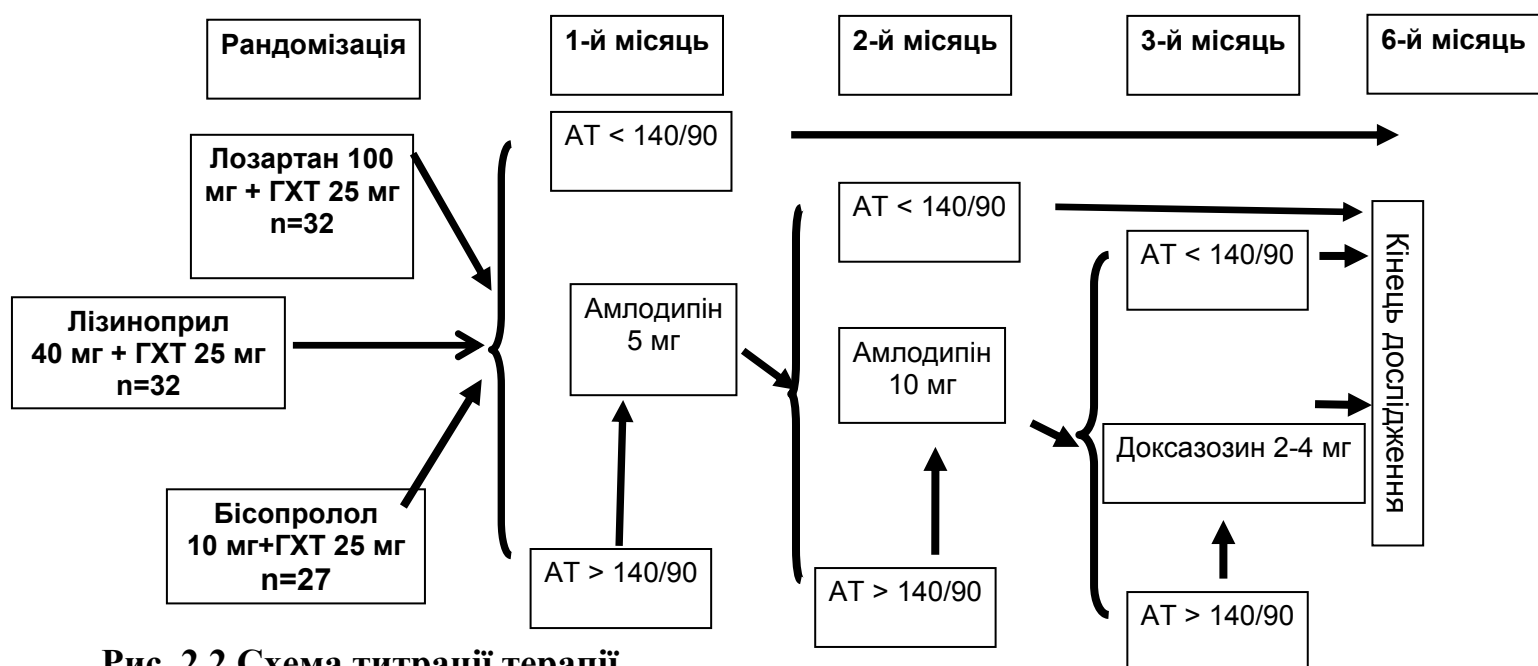


Рис. 2.2 Схема титрації терапії

Прихильність пацієнтів до лікування обчислювали за формулою 2.5:

$$\text{Прихильність} = \frac{(\text{Кількість таблеток, що видано} - \text{кількість таблеток, що повернув}) \times 100, \%}{\text{Кількість днів, що пацієнт мав приймати}} \quad (2.5)$$

Прихильність > 80% вважалася високою, 60-80% - помірною та < 60% - низькою.

2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.

На основі отриманих даних була створена база даних в системі програмного пакету IBM Statistics SPSS 21. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21 з виконанням наступних аналізів: стандартні методи описової

статистики, що включали в себе визначення середньої арифметичної величини – M ; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини – m ; моди, медіани та розмаху вибірки, максимального та мінімального значень її величин; коефіцієнта достовірності – P . Відмінність вважали достовірною при $P < 0,05$.

Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t – критерію Стюдента для середніх величин або використовували двох вибірковий незалежний t -тест для середніх величин в групах з непараметричним розподілом (метод Mann-Whitney) після визначення характеру розподілу. Також проводили багатofакторний регресійний аналіз, кореляційний аналіз для незалежних варіант та парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції за Spearman – r . 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 – $0-0,299$. У подальшому проводився мультифакторний лінійний регресійний аналіз для визначення незалежності зв'язку.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНИХ ФАКТОРІВ ІЗ РІВНЕМ
ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ПРУЖНЬО-
ЕЛАСТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ АРТЕРІЙ**

3.1. Показники контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі на початку дослідження

Як вказано у розділі 2, у дослідження включали пацієнтів із різним ступенем АГ. Окрім того, додатково була сформована контрольна група пацієнтів із нормальним рівнем АТ, як за даними офісного вимірювання, так і за даними добового моніторування, без наявного цукрового діабету, ознак ураження органів мішеней та клінічного або субклінічного атеросклеротичного ураження артерій.

Загальну характеристику пацієнтів групи АГ та контрольної групи наведено у таблиці 3.1. Пацієнти із АГ ІМТ був достовірно більший на 2,3%. Як і очікувалося, рівні офісних САТ, ДАТ і ПАТ достовірно відрізнялися між групами АГ і контролю. Проте достовірної різниці за рівнем офісної ЧСС між групами порівняння виявлено не було. За даними ДМАТ амбулаторні рівні САТ, ДАТ, ПАТ та ЧСС були достовірно вищими у групі пацієнтів з АГ.

Таблиця 3.1

**Загальна характеристика пацієнтів із артеріальною гіпертензією та
контрольної групи ($M \pm m$)**

Показник	АГ (n=154)	Контроль (n=42)
Вік, роки	48,4 $\pm$ 1,3	45,9 $\pm$ 2,8
Жінки/чоловіки (%)	49 (31,8)/105 (68,2)	16 (38,1)/26 (61,9)
Зріст, см	175,2 $\pm$ 0,9	169,5 $\pm$ 1,2*
Маса тіла, кг	90,6 $\pm$ 1,4	79,3 $\pm$ 2,4**
ІМТ, кг/м ²	29,6 $\pm$ 0,4	27,3 $\pm$ 0,8*

Продовження таблиці 3.1

Показник	АГ (n=154)	Контроль (n=42)
оСАТ, мм рт.ст.	160,0±1,7	124,3±1,8*
оДАТ, мм рт.ст.	95,0±1,0	78,5±1,5*
оПАТ, мм рт.ст.	63,9±1,4	46,0±2,0*
ЧСС, уд/хв	66,1±1,1	68,5±6,5
24-г САТ, мм рт.ст.	142,1±1,4	125,0±1,8*
24-г ДАТ, мм рт.ст.	84,8±1,1	73,6±1,9*
24-г ЧСС, уд/хв	74,9±1,2	67,8±1,6**
Інд.КДО, мл	58,6±1,9	61,1±4,6
ФВ, %	64,2±0,8	64,9±1,6
КСР, см	2,9±0,09	2,8±0,2
КДР, см	4,9±0,07	4,8±0,2
ІММЛШ (ASE), г/м ²	94,1±2,9	75,0±5,8**
Е/А	1,0±0,1	1,3±0,1*
Е/Е'	7,6±0,5	6,5±0,6
ІVRT, мс	93±3,8	83,5±5,3
Креатинін, мкмоль/л	89,0±1,8	85,8±3,1
ШКФ	90,5±1,1	95,3±3,3
Сечова кислота, мкмоль/л	354,1±12,1	359,3±34,4
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,1	5,4±0,3
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±0,1	5,7±0,3
ТГ, ммоль/л	1,7±0,1	1,5±0,2
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,2	2,6±0,3**
Мікроальбумінурія, мг/л	16,2±4,8	4,9±1,6**
ШППХе, м/с	12,2±0,3	9,7±0,3*
ШППХм, м/с	9,6±0,2	8,4±0,2**
ТКІМ справа, мм	0,87±0,03	0,68±0,08**

Продовження таблиці 3.1

Показник	АГ (n=154)	Контроль (n=42)
ТКІМ зліва, мм	0,90±0,04	0,76±0,08
ГПІ справа	1,00±0,01	0,97±0,02
ГПІ зліва	1,00±0,01	1,02±0,02

Примітка: * – достовірність на рівні $P<0,001$; ** – достовірність на рівні $P<0,05$.

Показник ФВ у пацієнтів обох груп був в межах норми та достовірно не відрізнявся. Так само не було виявлено достовірної різниці за величиною індекса КДО, який так само перебував в межах норми. За показниками профілю діастолічної функції лівого шлуночка достовірна різниця була виявлена лише для показника Е/А – у пацієнтів із АГ цей показник був вищим. Групи порівняння достовірно відрізнялися за величиною ІММЛШ – у пацієнтів із АГ була гіпертрофія лівого шлуночка (ІММЛШ $94,1\pm2,9$ г/м²), в той час як у пацієнтів групи контролю показник ІММЛШ перебував в межах норми (ІММЛШ $75,0\pm5,8$ г/м²).

У пацієнтах обох груп показники функції нирок були в межах норми. Пацієнти груп порівняння не відрізнялися між собою за рівнями глюкози крові натще, сечової кислоти, загального холестерину, ХС ЛПВЩ та тригліцеридів. У пацієнтів контрольної групи рівень загального холестерину був підвищеним, так само, як і у пацієнтів із АГ. Групи порівняння достовірно відрізнялися за рівнем ХС ЛПНЩ – він був високим у групі пацієнтів із АГ.

Середній рівень мікроальбумінурії був достовірно вищим у пацієнтів із АГ, але, тим не менш, в середньому у цій групі даний показник перебував в межах норми. Серед показників, які так само характеризують ураження судин (ТКІМ та ГПІ) достовірну різницю було виявлено лише для ТКІМ, яка була більшою у пацієнтів із АГ. ШППХе була достовірно вище у пацієнтів із АГ: середня її величина була вищою за нормальний показник, що свідчило про ураження аорти, як органа-мішені. У осіб контрольної групи ШППХе була у межах норми.

Середні показники контурного аналізу пульсової хвилі та ШППХ представлено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Загальна характеристика показників контурного та швидкісного аналізу
пульсової хвилі у пацієнтів із АГ та контрольної групи ($M \pm m$)**

Показник	Пацієнти з АГ (n=154)	Контроль (n=42)
цСАТ, мм рт.ст.	139,6±1,6	111,7±1,9*
Різниця брСАТ-цСАТ, мм рт.ст.	20,8±1,7	10,8±1,9*
цДАТ, мм рт.ст.	92,5±1,3	79,3±1,5*
цПАТ, мм рт.ст.	46,6±1,4	32,1±1,6*
Різниця брПАТ-цПАТ, мм рт.ст.	16,7±1,0	12,2±1,8**
цСрСАТ, мм рт.ст.	111,8±1,5	93,2±1,5*
ЧСС, уд/хв	68,4±1,1	66,2±1,7
Тривалість серцевого циклу, мсек	898,5±15,2	865,7±34,3
Тиск аугментації, мм рт.ст.	26,6±10,9	5,3±1,1
Індекс аугментації, %	22,3±1,3	15,1±2,8**
Нормалізований індекс аугментації (Aix.Ст.75), %	19,9±1,3	10,9±2,9**
P2/P1	139,3±7,4	131,0±5,7
Час викиду, мсек	316,2±5,1	338,2±24,8
Індекс часу викиду, %	35,0±0,4	34,5±0,6
Тривалість період T1, сек	101,6±1,8	102,1±2,5
Тривалість період T2, сек	217,6±2,5	218,6±5,5
Тривалість періоду Tг, сек	141,4±2,2	139,1±3,5
Амплітуда піку P1, мм рт.ст.	35,6±1,5	27,5±1,9**
Субендокардіальний індекс життєздатності, %	157,7±3,2	164,5±4,7

Примітка: * – достовірність на рівні $P < 0,001$; ** – достовірність на рівні $P < 0,05$.

Як ми бачимо з таблиці 3.2, як і очікувалося, рівень цСАТ був підвищений у пацієнтів із АГ та нормальним у осіб контрольної групи. Крім того, у пацієнтів з АГ відмічалася достовірно більша різниця між рівнями центрального і

периферичного АТ, ніж у пацієнтів у контрольній групі. Достовірно вищим рівень центрального ПАТ, як і очікувалось, виявився у групі пацієнтів із АГ. ЧСС була майже рівною в обох групах, відповідно, значної різниці в тривалості серцевого циклу не спостерігалось. Відомо, що ЧСС і тривалість серцевого циклу здатні впливати на рівень систолічного тиску в аорті.

Індекс аугментації, в тому числі і стандартизований за ЧСС, як і очікувалось, був вищим у групі пацієнтів із АГ. За іншими показниками групи достовірно не відрізнялися.

Отже рівні центрального артеріального тиску були достовірно вищими у групі пацієнтів із встановленим діагнозом АГ.

3.2. Фактори, що пов'язані із рівнем центрального систолічного тиску та пружньо-еластичними властивостями артерій.

Як було описано у попередньому підрозділі, групи пацієнтів з АГ і контролю достовірно відрізнялися не лише за клінічною характеристикою та ступенем ураження органів мішеней, але і за показниками цСАТ, ШППХе та ШППХм. Тому при подальшому аналізі ми вирішили оцінити, наскільки показники центрального тиску в аорті та стану пружньо-еластичних властивостей артерій у пацієнтів із наявною АГ та пацієнтів контрольної групи пов'язані із клінічними даними, отриманими для пацієнтів обох груп. Для оцінки показників, які були пов'язані із рівнем цСАТ, ми провели кореляційний аналіз, результати якого наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Показники, які корелювали із рівнем цСАТ (за Спірменом)

Показник	Група артеріальної гіпертензії (n=154)	Контрольна група (n=42)
Вік, років	R=0,628, P<0,0001	R=0,569, P<0,0001
Стать, (1-чоловіки, 0-жінки)	R=0,404, P<0,0001	-
Маса тіла, кг	-	R=0,321, P=0,038

Зріст, см	R=-0,453, P<0,0001	-
-----------	--------------------	---

Продовження таблиці 3.3

Показник	Група артеріальної гіпертензії (n=154)	Контрольна група (n=42)
ІМТ, кг/м ²	R=0,263, P=0,002	R=0,515, P<0,0001
оСАТ, мм рт.ст.	R=0,777, P<0,0001	R=0,735, P<0,0001
оДАТ, мм рт.ст.	R=0,515, P<0,0001	R=0,570, P<0,0001
оПАТ, мм рт.ст.	R=0,482, P<0,0001	-
Наявність серцевої недостатності	R=0,346, P=0,010	-
Прийом діуретиків раніше	R=0,499, P<0,001	-
24-г САТ, мм рт.ст.	R=0,386, P<0,0001	R=0,629, P<0,0001
24-г ДАТ, мм рт.ст.	R=0,314, P<0,001	R=0,429, P=0,025
Макс.САТ, мм рт.ст.	R=0,281, P=0,005	-
цПАТ, мм рт.ст.	R=0,784, P<0,0001	R=0,568, P<0,0001
Aix, %	R=0,584, P<0,0001	R=0,496, P=0,001
Aix.Ст.75, %	R=0,565, P<0,0001	R=0,533, P=0,0001
ШППХе, м/с	R=0,482, P<0,0001	R=0,398, P=0,011
ШППХм, м/с	R=0,454, P<0,0001	R=0,332, P=0,036
КСР, см	R=0,493, P=0,007	-
КДР, см	R=0,439, P=0,012	-
КСО, мл	R=0,379, P=0,032	-
КДО, мл	R=0,481, P=0,005	-
Е/Е'	R=0,536, P=0,004	-
IVRT	R=0,517, P=0,003	-
Креатинін, мкмоль/л	R=0,292, P=0,008	-
ШКФ, мл/хв	R=-,0274, P=0,013	R=-0,452, P=0,040
Сечова кислота, мкмоль/л	-	R=0,599, P=0,024
Глюкоза, ммоль/л	-	R=0,576, P=0,006

ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-	R=-0,679, P=0,021
------------------	---	-------------------

Як ми видно з таблиці 3.3, у групі пацієнтів із АГ, в яких, відповідно рівень цСАТ був вищим, достовірна кореляція цСАТ спостерігалася із офісними систолічним, діастолічним і пульсовим АТ, в той час як у контрольній групі достовірний зв'язок існував лише із рівнями САТ і ДАТ. Отримані дані є цілком вірогідними, адже, з одного боку, у пацієнтів із підвищеним рівнем брахіального АТ, рівень центрального тиску, як правило, теж буде підвищеним, і навпаки. З іншого боку – неінвазивне визначення цСАТ базується на калібруванні показника за рівнем брахіального АТ, що частково також може пояснити отриману кореляцію. Відповідно, в обох групах також спостерігалася достовірна кореляція між цСАТ і середньодобовими САТ і ДАТ.

Як в одній, так і у іншій групі ми спостерігали достовірну пряму кореляцію із віком та з ІМТ. В цей же час, у групі хворих на АГ спостерігалася достовірна, але а негативна кореляція цСАТ із зростом, що, можливо, говорить про ймовірність нижчого рівню цСАТ у пацієнтів високого зросту. У групі контролю подібної залежності відмічено не було, але було виявлено достовірну пряму кореляцію із масою тіла пацієнтів. Оскільки ожиріння – є одним із провідних факторів ризику АГ, пряма кореляція між ІМТ та цСАТ в обох групах порівняння є цілком логічною.

У групі пацієнтів із АГ цСАТ достовірно корелював із наявністю клінічних проявів СН та прийомом діуретиків в анамнезі, що можна пояснити більш важким і тривалим перебігом захворювання саме у цієї категорії пацієнтів.

В нашому дослідженні спостерігалася достовірна кореляція між рівнем цСАТ та індексами аугментації – прямим та стандартизованим, а також із ШППХе та ШППХм, адже від жорсткості артерій еластичного типу та тонуусу артерій м'язевого типу залежить місце відбиття пульсової хвилі, що визначає час її повернення до кореню аорти та формування хвилі аугментації та кінцевого рівню цСАТ.

У пацієнтів із АГ із рівнем цСАТ достовірно прямо були пов'язані також показники розміру ЛШ (КСР, КДР, КСО, КДО) та діастолічної функції ЛШ (Е/Е'),

в той час як в групі контролю подібної залежності не спостерігалось. В багатьох дослідженнях було показано, що рівень цСАТ найбільш тісно пов'язаний із показниками ураження органів-мішеней, що так само підтверджують і наші дані. У групі пацієнтів із нормальним рівнем АТ ознак ураження органів-мішеней виявлено не було, що, можливо, і пояснює відсутність кореляції між вище наведеними показниками і рівнем цСАТ у цій групі.

В обох групах спостерігалася достовірна негативна кореляція між рівнем цСАТ і ШКФ. У групі пацієнтів із АГ, крім того, була ще і позитивна кореляція із рівнем креатиніну сироватки крові. В групі контролю наявність негативної кореляції ШКФ із цСАТ, можливо, опосередкований кореляцією із віком, адже, як вже йшлося раніше, була встановлена позитивна кореляція цСАТ із віком у цій групі.

Цікавою, на нашу думку, була достовірна позитивна кореляція рівнів глюкози та сечової кислоти та негативна рівню ХС ЛПВЩ із рівнем цСАТ у групі пацієнтів без АГ. Отримані дані доводять асоціацію таких факторів ризику, як гіперурекемія, гіперглікемія та зниження концентрації ХС ЛПВЩ із розвитком АГ.

Результати кореляційного аналізу показників, що були пов'язані із ШППХе в нашому дослідженні, наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Показники, які корелювали із ШППХе (за Спірменом)

Показник	Група артеріальної гіпертензії (n=154)	Контрольна група (n=42)
Вік, роки	R=0,559, P<0,0001	R=0,614, P<0,0001
Стать, (1-чоловіки, 0-жінки)	R=0,244, P=0,003	-
Зріст, см	R=0,376, P<0,0001	-
Маса тіла, кг	R=0,189, P=0,024	R=0,357, P=0,024
ІМТ, кг/м ²	-	R=0,462, P=0,003
оСАТ, мм рт.ст.	R=0,431, P<0,0001	-

оДАТ, мм рт.ст.	R=0,261, P=0,002	-
-----------------	------------------	---

Продовження таблиці 3.4

Показник	Група артеріальної гіпертензії (n=154)	Контрольна група (n=42)
оПАТ, мм рт.ст.	R=0,248, P=0,003	-
Наявність серцевої недостатності	R=0,271, P=0,046	-
Прийом антигіпертензивної терапії раніше	R=0,474, P=0,001	-
Тривалість АГ	R=0,427, P=0,007	-
24-г САТ, мм рт.ст.	R=0,252, P=0,011	-
Мас.САТ, мм рт.ст.	R=0,200, P=0,047	-
цСАТ, мм рт.ст.	R=0,482, P<0,0001	R=0,398, P=0,011
цПАТ, мм рт.ст.	R=0,427, P<0,0001	-
Aix, %	R=0,369, P<0,0001	R=0,454, P=0,003
Aix.Ст.75, %	R=0,406, P<0,0001	R=0,466, P=0,002
ШППХм, м/с	R=0,496, P<0,0001	R=0,420, P=0,008
КДР, см	-	R=0,706, P=0,015
Е/А	R=-0,471, P=0,007	-
IVRT, мс	R=0,426, P=0,017	-
Креатинін сироватки, мкмоль/л	R=0,223, P=0,044	-
ТКІМ справа, мм	R=0,575, P=0,002	-
Співвідношення мікроальбуміну до креатиніну сечі	-	R=0,975, P=0,005

В обох групах спостерігалася достовірна пряма кореляція ШППХе із віком, оскільки, як вже йшлося раніше, жорсткість артерій із віком збільшується. В той же час, достовірна пряма кореляція між ШППХе та оСАТ і оДАТ спостерігалася лише у групі пацієнтів із АГ. Достовірної кореляції офісних САТ і ДАТ із цим показником в групі контролю ми не спостерігали. Виявлена кореляція у групі

пацієнтів з АГ, вірогідно, свідчить про підвищення жорсткості артерій еластичного типу саме під впливом підвищення АТ. Достовірний взаємозв'язок між цСАТ і ШППХе існував в обох групах, що свідчить про більше значення саме центрального тиску у порушенні пружньо-еластичних властивостей артерій.

Також для обох груп спільною була наявність достовірної прямої кореляції ШППХе із індексами аугментації – прямим та стандартизованим, а також із ШППХм. Відомо, що одним із факторів, які впливають на величину аугментації є ШППХе, що робить наші дані цілком закономірними.

Ми також виявили пряму кореляцію між ШППХе та масою тіла пацієнтів в обох групах, а також між ШППХе та ІМТ в групі контролю. У групі АГ пряма кореляція була зі зростом та статтю пацієнтів. У чоловіків ШППХе була вищою, ніж у жінок. В цій же групі була достовірна кореляція між ШППХе та наявністю клінічних ознак серцевої недостатності та прийомом антигіпертензивної терапії раніше, що було подібним до виявлених раніше взаємозв'язків цих показників із рівнем цСАТ у цій же групі. У пацієнтів із АГ достовірна кореляція спостерігалася між жорсткістю артерій та тривалістю АГ, що може бути показником ураження судин як органа-мішені при тривалому підвищенні АТ.

У контрольній групі спостерігалася достовірна кореляція між ШППХе та КДР, в той час як у групі пацієнтів із АГ було виявлено достовірний взаємозв'язок цього показника із показниками діастолічної функції ЛШ. Підвищення жорсткості артерій сприяє збільшенню після навантаження на ЛШ, що з часом може призводити до порушення діастолічної функції ЛШ та збільшення розміру його порожнини.

Спостерігалася достовірна пряма кореляція між ШППХе та креатиніном сироватки і у групі пацієнтів з АГ, а також між ШППХе та співвідношенням альбуміну до креатиніну сечі у групі контролю. Крім того, ми виявили достовірну кореляцію ШППХе із ТКІМ у правій сонній артерій в групі пацієнтів із АГ. Те, що подібної кореляції не було відмічено для ТКІМ у лівій сонній артерії, можливо пов'язано із більшою дисперсією цього показника у досліджуваній вибірці хворих.

Взаємозв'язок ШППХм та показників, які вивчалися, наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Показники, які корелювали із ШППХм (за Спірменом)

Показник	Група артеріальної гіпертензії (n=154)	Контрольна група (n=42)
Вік, роки	R=0,422, P<0,0001	-
Зріст, см	R=0,274, P=0,003	-
оСАТ, мм рт.ст.	R=0,325, P<0,0001	R=0,353, P=0,026
оДАТ, мм рт.ст.	R=0,285, P=0,002	-
Прийом іАПФ раніше	R=0,352, P=0,038	-
Прийом діуретиків раніше	R=0,416, P=0,013	-
24-г САТ, мм рт.ст.	R=0,234, P=0,032	-
цСАТ, мм рт.ст.	R=0,454, P<0,0001	R=0,332, P=0,036
цПАТ, мм рт.ст.	R=0,362, P<0,0001	-
Aix, %	R=0,352, P<0,0001	-
Aix.Ст.75, %	R=0,367, P<0,0001	-
ШППХе, м/с	R=0,496, P<0,0001	R=0,420, P=0,008
ГПІ справа	-	R=0,764, P=0,046

В даному випадку, достовірними кореляційні зв'язки у контрольній групі були лише між ШППХм та рівнями оСАТ, цСАТ, ШППХе та ГПІ справа. В цей же час ШППХм у групі пацієнтів з АГ була достовірно пов'язаною, крім того, із віком, зростом, рівнями оДАТ, 24-г САТ, цПАТ, прийомом іАПФ і діуретиків раніше та індексами аугментації. Проте, на відміну від групи контролю, достовірного взаємозв'язку із ГПІ у цій групі виявлено не було.

З метою визначення незалежності встановлених кореляційних зв'язків ми провели регресійний аналіз, результати якого представлено у таблиці 3.6. За результатами проведеного аналізу виявилось, що із рівнем цСАТ у групі пацієнтів з АГ незалежно були пов'язані лише вік, офісні рівні САТ, ДАТ та ПАТ, ШППХм

та ЧСС, при чому із ЧСС існувала зворотня кореляція – при більш нижчому рівні ЧСС спостерігався вищий рівень цСАТ.

Таблиця 3.6

Результати мультифакторного регресійного аналізу для цСАТ

Групи	Пацієнти із АГ	Група контролю
Мультифакторіальна регресійна модель для цСАТ	- Вік ($\beta=0,105$, $P=0,032$) - оСАТ ($\beta=0,455$, $P=0,003$) - оДАТ ($\beta=0,239$, $P=0,021$) - оПАТ ($\beta=0,252$, $P=0,042$) - ЧСС ($\beta=-0,087$, $P=0,018$) - Aix.Cт.75 ($\beta=0,134$, $P=0,009$) - ШППХм ($\beta=0,102$, $P=0,022$)	- оСАТ ($\beta=0,892$, $P<0,0001$) - оДАТ ($\beta=0,112$, $P=0,016$) - Aix.Cт.75 ($\beta=0,415$, $P<0,0001$) - ШППХм ($\beta=0,115$, $P=0,025$)

Така залежність пояснює менший вплив бета-адреноблокаторів на рівень систолічного тиску в аорті, що було показано у багатьох дослідженнях і розглянуто нами у наступній частині роботи. У групі контролю незалежними факторами були офісні САТ і ДАТ, ШППХм. Проте, із ЧСС достовірного взаємозв'язку у цій групі виявлено не було. В обох групах спостерігалася достовірна кореляція із нормалізованим індексом аугментації.

Результати мультифакторного регресійного аналізу величини ШППХе наведено у таблиці 3.7. У групі пацієнтів із АГ найбільш сильною була незалежна кореляція ШППХе із віком, оскільки, як вже йшлося раніше, із віком жорсткість

артерій погіршується, в той час, як незалежна кореляція із оСАТ і тривалістю АГ хоча й була достовірною, але досить слабкою.

Таблиця 3.7

Фактори, що незалежно корелювали із величиною ШППХе

Групи	Пацієнти із АГ	Група контролю
Мультифакторіальна регресійна модель для ШППХе	- Вік ($\beta=0,604$, $P=0,001$) - оСАТ ($\beta=0,100$, $P=0,053$) - Тривалість АГ ($\beta=0,063$, $P=0,052$)	- Вік ($\beta=0,398$, $P=0,005$) - цСАТ ($\beta=0,457$, $P=0,002$)

Незалежними факторами, що були пов'язані із рівнем ШППХе в контрольній групі виявилися лише вік та рівень цСАТ, відомі чинники, що впливають на пружньо-еластичні властивості судин.

Результати мультифакторного регресійного аналізу величини ШППХм наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Фактори, що незалежно корелювали із величиною ШППХм.

Групи	Пацієнти із АГ	Група контролю
Мультифакторіальна регресійна модель для ШППХм	- цСАТ ($\beta=0,412$, $P<0,0001$) - ШППХе ($\beta=0,233$, $P=0,008$)	- цСАТ ($\beta=0,420$, $P=0,016$) - ШППХе ($\beta=0,336$, $P=0,050$)

ШППХм, що відображає тонус судинної стінки артерій м'язевого типу, в обох групах в однаковому ступені незалежно була пов'язана лише із рівнем цСАТ та ШППХе, всі інші взаємозв'язки виявилися недостовірними.

Таким чином, рівень цСАТ незалежно пов'язаний із рівнями офісного АТ, індексом аугментації та ШППХе. Достовірною зворотня кореляція цСАТ і ЧСС була лише у групі пацієнтів із АГ, що визначає роль ЧСС як додаткового фактора, що впливає на рівень аортального тиску у пацієнтів з АГ. Вік був незалежно пов'язаний із ШППХе у пацієнтів обох груп, в цей же час, у пацієнтів із АГ із цим показником також корелювала тривалість гіпертензії. ШППХм в обох групах незалежно корелювала лише із цСАТ та еластичністю аорті.

У групі пацієнтів із АГ було 5 осіб із встановленим діагнозом ІХС: стабільна стенокардія навантаження, ФК І. Оскільки наявність пацієнтів із подібною патологією могла б вплинути на результати дослідження, ми провели додатковий аналіз із поправкою на такий фактор, як наявність ІХС. Виявилось, що вибірка пацієнтів із ІХС не досягла статистичної сили впливу на результати дослідження, а тому отримані раніше дані можна вважати достовірними.

3.3. Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней.

В попередньому розділі роботи ми вже визначили показники, які незалежно корелювали із рівнем цСАТ і на основі цих даних ми можемо прогнозувати, що саме буде визначати не лише рівень, але і динаміку центрального тиску у клінічному дослідженні ефективності комбінованої терапії. Проте нам видалося необхідним дослідити, як пов'язаний рівень цСАТ із показниками ураження органів-мішеней. На нашу думку, подібний аналіз може пояснити, чи маємо ми орієнтуватися також і на рівень цСАТ у виборі антигіпертензивної терапії пацієнтам з АГ.

Для визначення взаємозв'язку показників ураження органів-мішеней із рівнями офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску, ми сформували вибірку (n=62) із підгрупи пацієнтів з АГ, які пройшли всі вищенаведені обстеження з метою виявлення ступеню ураження органів-мішеней. Середній вік склав – $49,6 \pm 2,1$ років. Аби виключити вплив додаткових факторів та можливість виникнення систематичної похибки у дану вибірку включали

чоловіків та жінок, віком від 50 до 60 років із встановленим діагнозом есенціальної артеріальної гіпертензії II стадії та з рівнем $140 \text{ мм рт.ст.} \geq \text{САТ} > 160 \text{ мм рт.ст.}$, $90 \text{ мм рт.ст.} \geq \text{ДАТ} > 95 \text{ мм рт.ст.}$ та без жодної супутньої патології.

Загальна характеристика пацієнтів, включених у цю частину дослідження, наведена у таблиці 3.9. На початку дослідження середні рівні оСАТ/оДАТ становили $155,5 \pm 2,9 / 92,5 \pm 1,3 \text{ мм рт.ст.}$ (на основі цих даних пацієнтам було виставлено діагноз артеріальної гіпертензії), 24-г САТ/24-г ДАТ – $137,3 \pm 1,8 / 76,1 \pm 1,7 \text{ мм рт.ст.}$, цСАТ та цПАТ – $141,9 \pm 3,2$ та $49,2 \pm 2,0 \text{ мм рт.ст.}$

Таблиця 3.9

Середні показники, що характеризують ураження органів-мішеней ($M \pm m$), n (%).

Показник	Значення (n=62)
Вік, роки	$54 \pm 3,04$
Жінки/чолвіки, n (%)	35/27 (56/44)
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$30,18 \pm 1,17$
ШППХе, м/с	$13,19 \pm 0,84$
ШППХм, м/с	$10,71 \pm 0,37$
ІММЛШ, $\text{г}/\text{м}^2$	$92,36 \pm 4,92$
ТІМ справа, мм	$0,85 \pm 0,05$
ТІМ зліва, мм	$0,86 \pm 0,06$
ГПІ	$0,99 \pm 0,02$
ШКФ, мл/хв	$91,23 \pm 2,94$
Співвідношення альбуміну до креатиніну сечі	$1,2 \pm 0,4$
Е/А	$0,97 \pm 0,1$
Е/Е'	$8,24 \pm 0,72$
ФВ, %	$64,52 \pm 1,22$

Серед показників, що характеризують ураження органів-мішеней найбільш вираженим було порушення пружно-еластичних властивостей артерій (Таблиця 3.10). Середні показники ІММЛШ та систолічної функції ЛШ, товщини КІМ та

ГПІ, функції нирок у цих пацієнтів були в межах норми, що свідчить про відносно нетривале існування АГ. Крім того, спостерігалася тенденція до порушення процесів релаксації (Е/А).

Таблиця 3.10

Відсоток пацієнтів із наявним діагностованим ураженням відповідного органа-мішені (n=62).

Показник	Значення
Гіпертрофія лівого шлуночка (понад 88 г/м ² для жінок і понад 102 г/м ² для чоловіків за нормативами ASE)	24,2%
Порушення еластичності крупних артерій (ШРПХе понад 10 м/с)	61,3%
Потовщення комплексу інтима-медіа (понад 0,9 мм)	41,9%
Помірне зниження ГПІ (менше 1,0)	33,9%
Зниження ШКФ (менше 90 мл/хв)	24,2%
Мікральбумінурія (понад 30 мг/добу)	8,1%

Коефіцієнти кореляції за Spearman між рівнем офісного, середньодобового та центрального АТ з одного боку та показникам ураження органів-мішеней з іншого боку представлено у таблиці 3.11.

Як видно з таблиці 3.11, оСАТ і оДАТ корелювали із показниками, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій м'язевого та еластичного типів та діастолічну функцію лівого шлуночку (Е/Е'). Окрім того, оСАТ достовірно корелював із величиною ІММЛШ та ТІМ у правій сонній артерії, а оДАТ достовірно, але у слабкому ступені, корелював із величиною ФВ.

Таблиця 3.11

Коефіцієнти кореляції за Спірменом між рівнем АТ, виміряного різними методами, та показниками, що характеризують ураження органів-мішеней

Показники	оСАТ	оДАТ	24-г САТ	24-г ДАТ	цСАТ	цПАТ
ШППХ_е, м/с	0,53, P<0,001	0,46, P<0,001	0,39, P=0,004	НД	0,57, P<0,001	0,55, P<0,001
ШППХ_м, м/с	0,52, P<0,001	0,45, P<0,001	НД	НД	0,55, P<0,001	0,45, P<0,001
ТІМ справа, мм	0,36, P=0,021	НД	0,48, P=0,003	НД	0,33, P=0,026	0,40, P=0,005
ТІМ зліва, мм	НД	НД	0,39, P=0,012	НД	НД	0,41, P=0,004
ГПІ	НД	НД	НД	0,33, P=0,04	НД	НД
ШКФ, мл/хв	НД	НД	НД	НД	НД	НД
А/К	НД	НД	0,40, P=0,034	0,50, P=0,007	НД	НД
ФВ, %	НД	0,28, P=0,038	НД	НД	НД	НД
ІММЛШ, г/м²	0,37, P=0,03	НД	0,50, P=0,005	НД	0,34, P=0,05	НД
Е/Е'	0,42, P=0,003	0,31, P=0,03	НД	НД	0,48, P=0,001	0,45, P=0,011

Примітка: А/К – співвідношення альбуміну до креатиніну сечі

24-г САТ достовірно у середньому ступені був пов'язаний із величинами ШППХе, ТІМ в лівій сонній артерії, співвідношення А/К та ІММЛШ. 24-г ДАТ достовірно корелював лише із величиною співвідношення А/К та ГПІ. Рівні цСАТ та цДАТ достовірно корелювали з усіма показниками, що вивчалися, окрім тих, що характеризують ураження нирок, та ГПІ. Найсильніший зв'язок був із ШППХе та ШППХм.

Таким чином, більшість показників, що характеризують ураження судин (ШППХе, ШППХм, ТІМ) та серця (ІММЛШ, Е/Е') корелювали із рівнем АТ, виміряним усіма способами. Показник, що характеризує функцію нирок (ШКФ), не мав достовірного зв'язку з рівнем АТ, на відміну від іншого показника, який також визначає ураження нирок – А/К, що був пов'язаний лише із рівнем 24-г ДАТ.

Для визначення незалежності кореляційного зв'язку нами було проведено лінійний кореляційний регресійний аналіз. Виявилося, 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 ($\beta=0,40$, $P=0,036$). Порухення діастолічної функції, що визначалося за величиною співвідношення Е/Е', достовірно було пов'язано лише із рівнем цСАТ ($\beta=0,55$, $P=0,039$). Цей зв'язок зберігався також після стандартизації за величиною ІММЛШ ($\beta=0,57$; $P=0,043$), що говорить про додаткове значення саме центрального АТ у виникненні порушення діастолічної функції лівого шлуночку.

Згідно клінічним настановам та рекомендаціям рівень офісного АТ був і залишається основним фактором, на основі якого приймаються клінічні рішення щодо постановки діагнозу АГ та подальшого її лікування [48, 102]. У нашому дослідженні рівень офісного САТ і ДАТ достовірно і у тому ж ступеню корелював із ураженням органів-мішеней, що і центральні САТ і ПАТ. А отже,

актуальність використання офісного вимірювання АТ в якості основного скринінгового дослідження залишається безсумнівною, навіть з огляду на безліч новітніх методів, що продовжуються з'являтися на ринку.

У той же час, наявність таких поширених клінічних станів, як “гіпертензія білого халату” або ж “маскована гіпертензія” обумовила необхідність включення добового моніторування АТ до протоколу рутинного клінічного обстеження пацієнтів із АГ. Методика абсолютно не нова та давно відома, проте повсякчасне клінічне значення і застосування методу – питання дискусійне [108]. І причина в тому, що в деяких великих дослідженнях із використанням ДМАТ не було доведено впливу добових показників на прогноз [108, 109], але було показано, що дані ДМАТ більш тісно корелюють із показниками ураження органів-мішеней, ніж офісні САТ і ДАТ. У нашому дослідженні нами виявлено достовірну кореляцію середньодобових рівнів АТ лише із показниками, для яких, скоріш за все, перманентне підвищення тиску протягом доби має вирішальну роль, як, наприклад, ТІМ, ІММЛШ та А/К.

Однією з найбільш цікавих знахідок, на нашу думку, була більш тісна кореляція Е/Е' із центральним САТ. Більш того, цей взаємозв'язок не був обумовленим гіпертрофією лівого шлуночка, оскільки, як вже йшлося раніше, узагальнений для групи показник ІММЛШ не виходив за межі норми. Подібним чином, із центральними САТ та ПАТ корелюють показники пружно-еластичних властивостей артерій. Отримані дані підтверджуються описаними в літературі результатами досліджень, в яких первинну роль у виникненні діастолічної функції ЛШ відіграє саме збільшення навантаження на серце внаслідок погіршення пружно-еластичних властивостей артерій [110, 111, 112].

Загалом, виявлені нами відмінності у кореляційних зв'язках говорять про те, що рівень АТ, виміряний різними способами, відіграє свою окрему роль у розвитку субклінічного ураження органів-мішеней при АГ.

Отже, можна зробити висновок, що рівень АТ в аорті дійсно має вплив на формування ураження органів-мішеней, незалежно від так званого офісного АТ, що говорить про саме його патогенетичну роль у виникненні змін в органах.

Відповідно до отриманих нами даних, найбільший вплив рівень аортального АТ здійснював на судини, що проявлялося порушеннями їх пружно-еластичних властивостей або потовщенням комплексу інтима-медіа. Окрім того, збільшення центрального АТ асоціювалося із порушенням діастолічної функції лівого шлуночку, незалежно від індексу маси його міокарду. Рівень середньодобового АТ в більшій мірі асоціювався із виникненням гіпертрофії лівого шлуночку та ураженням нирок, що говорить про важливість для формування ураження цих органів саме підвищення АТ протягом доби. Те, що офісний АТ при однофакторному кореляційному аналізі достовірно був пов'язаний із ураженням судин та серця у тому ж, ступені, як і центральний АТ, дозволяє говорити про його значення для скринінгу пацієнтів з АГ і відсутність необхідності відмовлятися від його вимірювання на користь більш вартісних методів оцінки рівню АТ.

Основні положення розділу викладені у наступних роботах здобувача:

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

3. Торбас О. О. Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней / О. О. Торбас, Г. Д. Радченко // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 3. – С. 49–

53 *(Здобувач самостійно виконувала всі обстеження пацієнтів, приймала участь у статистичному аналізі результатів)*

4. 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).*

5. 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).*

6. 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).*

7. 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).*

РОЗДІЛ 4

ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРІВ ВИЯВЛЕННЯ ПІДВИЩЕНОГО РІВНЮ ЦЕНТРАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У МОЛОДИХ ОСІБ ІЗ ІЗОЛЬОВАНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Мета даної частини роботи – оцінити чинники, доступні для визначення та достовірно й незалежно пов'язані з виявленням підвищеного центрального артеріального тиску при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії в осіб молодого віку.

Нами було обстежено 44 хворих, віком від 18 до 44 років, у яких у молодому віці було виявлено ізольовану систолічну АГ (середній вік пацієнтів $34,7 \pm 1,8$ років). Залежно від результатів вимірювання центрального АТ усіх пацієнти з ізольованою систолічною АГ розподілили на дві групи: до 1-ї групи увійшли обстежені з нормальним рівнем аортального АТ ($n=17$), до 2-ї – з підвищеним ($n=27$). Таким чином, 38,6 % молодих людей з ізольованою систолічною АГ мали нормальний рівень центрального АТ. Загальну клінічну характеристику пацієнтів наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Загальна характеристика пацієнтів віком менше 45 років з ізольованою систолічною АГ залежно від рівня центрального систолічного АТ

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах		Р
	1-й ($n=17$)	2-й ($n=27$)	
Вік, роки	$28,2 \pm 1,7$	$34,7 \pm 1,6$	0,012
Зріст, см	$186,5 \pm 1,6$	$176,3 \pm 1,8$	<0,001
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$25,2 \pm 0,7$	$29,7 \pm 0,8$	0,001
оСАТ, мм рт. ст.	$146,1 \pm 1,7$	$156,5 \pm 2,7$	0,002
оДАТ, мм рт. ст.	$80,7 \pm 1,6$	$86,1 \pm 1,9$	0,05
24-г САТ, мм рт. ст.	$137,7 \pm 1,8$	$138,8 \pm 2,4$	НД

Продовження таблиці 4.1

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах		Р
	1-й (n=17)	2-й (n=27)	
24-г ДАТ, мм рт. ст.	76,7 $\pm$ 3,7	79,9 $\pm$ 1,9	НД
Ді САТ	13,0 $\pm$ 2,6	13,1 $\pm$ 1,8	НД
Ді ДАТ	16,7 $\pm$ 2,7	15,3 $\pm$ 4,5	НД
цСАТ, мм рт. ст.	123,6 $\pm$ 2,2	135,4 $\pm$ 2,6	0,003
цПАТ, мм рт. ст.	36,4 $\pm$ 1,9	40,9 $\pm$ 1,6	НД
Офісна ЧСС, за 1 хв	65,4 $\pm$ 2,6	70,7 $\pm$ 2,1	НД
Аіх.Ст.75, %	0,1 $\pm$ 4,3	17,9 $\pm$ 2,5	<0,001
ШППХе, м/с	9,3 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 0,5	0,019
ШППХм, м/с	8,6 $\pm$ 0,4	9,5 $\pm$ 0,4	НД
КДО, мл	121,7 $\pm$ 7,3	123,9 $\pm$ 7,9	НД
іКДО, мл/см ²	58,7 $\pm$ 4,2	59,8 $\pm$ 4,3	НД
УО, мл	88,1 $\pm$ 9,1	70,5 $\pm$ 7,4	НД
ХОК, л/хв	5,7 $\pm$ 1,2	4,9 $\pm$ 0,6	НД
ЗПОС, кПа $\cdot$ с ⁻¹ $\cdot$ л ⁻¹	143,29 $\pm$ 15,16	178,68 $\pm$ 19,98	НД
ФВ ЛШ, %	64,9 $\pm$ 1,4	62,8 $\pm$ 2,1	НД
ІММ ЛШ, г/м ²	81,5 $\pm$ 7,3	93,2 $\pm$ 6,8	НД
Е/А	1,3 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	НД
Е/Е'	2,9 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,5	0,054
ШКФ, мл/хв	103,2 $\pm$ 4,0	104,0 $\pm$ 2,6	НД
ТКІМ справа, мм	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	НД
ТКІМ зліва, мм	0,5 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	НД

Примітка. ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; НД – не достовірно.

Пацієнти обох груп за середнім рівнем офісного АТ відповідали критеріям включення в дослідження. Проте в 2-й групі достовірно вищими були рівні офісного САТ і ДАТ. Наявність ізольованої систолічної АГ у обстежених підтверджувалася даними ДМАТ. За рівнем середньодобового САТ і ДАТ, на відміну від офісного САТ, групи достовірно не відрізнялися. Середні показники,

що характеризують ураження органів-мішеней були в межах норми в обох групах, що, можливо, пояснюється малим «стажем» захворювання (середня відома наявність підвищеного АТ становила 2,8 року). Достовірних відмінностей між групами за ураженням органів-мішеней не реєстрували, за винятком ураження артерій еластичного типу – ШППХе була достовірно вищою в пацієнтів з підвищеним ЦСАТ. Проте були достовірні відмінності між групами за віком (пацієнти 2-ї групи були дещо старшими), зростом (пацієнти 1-ї групи були вищими) та ІМТ (у 2-й групі були пацієнти переважно з надлишковою масою тіла або ожирінням).

Показники УО, ЗПОС та ХОК в обох групах були нормальними, але в 1-й групі УО та ХОК були ближчими до верхньої межі норми – 60–90 мл та 4,5–6,0 л/хв. За цими показниками групи достовірно не відрізнялися, хоча спостерігалася тенденція до дещо більших ХОК та УО у 1-й групі та ЗПОС у 2-й групі.

Наступним етапом нашої роботи було виявити серед середніх показників, за якими групи достовірно відрізнялися, ті, що корелюють із наявністю підвищення цСАТ. При створенні бази даних пацієнтів з нормальним рівнем цСАТ кодували індексом 0, а пацієнтів з підвищеним рівнем цСАТ – індексом 1. Результати кореляційного аналізу представлено в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Коефіцієнти кореляції за Спірменом між наявністю підвищеного ЦСАТ та показниками, за якими відрізнялися групи пацієнтів

Показник	r	P
Вік	0,31	<0,04
Зріст	–0,30	<0,05
Маса тіла	0,32	<0,034
ІМТ	0,45	<0,002
Офісний САТ	0,38	<0,01
Офісний ДАТ	0,57	<0,001
ШППХе	–	НД

Таким чином, у молодих осіб з вищими показниками віку, меншого зросту, більшої маси тіла, вищих офісних рівнів САТ і ДАТ частіше був підвищеним рівень цСАТ.

Для виявлення конкретної величини показника, що достовірно асоціювалася із підвищеним цСАТ, проведено покроковий аналіз. Виявилося, що вік ≥ 24 роки збільшує вірогідність виявлення високого аортального тиску у 6,8 разів ($P=0,032$; ДІ 1,18–39,30), зріст ≤ 178 см – у 4,1 разів ($P=0,042$; ДІ 1,049–15,73), маса тіла ≥ 91 кг – у 4,1 разів ($P=0,042$; ДІ 1,049–15,73), ІМТ ≥ 25 кг/м² – у 9 разів ($P=0,005$; ДІ 1,95–41,65), рівень офісного САТ ≥ 150 мм рт. ст. – у 6,5 разів ($P=0,008$; ДІ 1,64–25,76), рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. – у 6,8 разів ($P=0,032$; ДІ 1,18–39,3).

При проведенні мультифакторного регресійного аналізу виявилося, що незалежними предикторами підвищеного аортального АТ були лише: зріст ≤ 178 см ($\beta=7,038$; $P=0,05$; ДІ 1,09–52,5), маса тіла ≥ 91 кг ($\beta=5,53$; $P=0,033$; ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ ≥ 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 %).

Таким чином, у молодих пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та зростом ≤ 178 см, масою тіла ≥ 91 кг та офісним ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. висока ймовірність виявлення підвищеного аортального АТ, що, за даними літератури, потребує призначення їм антигіпертензивної терапії з урахуванням супутніх чинників ризику. У тих молодих людей, у яких зріст > 178 см, маса тіла < 91 кг, офісний ДАТ < 80 мм рт. ст., ймовірність виявлення нормального цСАТ дуже висока, і їм, скоріше за все, не потрібна медикаментозна терапія. Ті молоді люди, які мають лише один із виявлених нами чинників, ймовірно, потребують вимірювання центрального АТ для вирішення питання щодо подальшої тактики ведення.

За даними М. О'Rourke, та пульсова хвиля, яку ми реєструємо, є результатом сумачії прямої та відбитої пульсових хвиль [25, 65]. Аортальний САТ може збільшуватися, коли піки цих пульсових хвиль (пряма та зворотна) зустрічаються у систолу. Так відбувається у людей похилого віку, в яких за рахунок збільшення жорсткості артерій збільшується швидкість повернення пульсової хвилі, і вона зустрічається з прямою хвилею в систолу. Проте в молодих людей механізм ампліфікації інший.

Три основних чинники впливають на форму контуру пульсової хвилі: ШППХ, відстань, яку має пройти відбита пульсова хвиля, та ЧСС. ШППХ залежить від жорсткості артерій, яка змінюється з віком та при наявності захворювань (цукровий діабет, атеросклероз, АГ тощо). У молодому віці повернення зворотної пульсової хвилі забирає більше часу, і, як правило, вона зустрічається з прямою хвилею в діастолу. Відстань, яку має пройти пульсова хвиля, залежить від зросту людини: чим вища людина, тим більше часу забирає повернення пульсової хвилі, і частіше зустріч відбувається в діастолу, ніж у систолу. При збільшеній ЧСС систола стає коротшою, і зворотна пульсова хвиля буде стикатися з прямою також у діастолу [113, 114]. У молодих людей з ізольованою систолічною АГ повернення пульсової хвилі до висхідної частини аорти забирає значно більше часу, ніж у молодих людей без АГ. Таким чином, два із трьох чинників (низька ШППХ та високий зріст) сприяють ампліфікації пульсової хвилі, у той час як низька ЧСС знижує її. Одним із можливих пояснень збільшення САТ на плечовій артерії є значний УО. Якщо у стані спокою серцевий викид нормальний, а ЧСС низька, то компенсаторно має збільшуватися УО. Молоді люди з ізольованою систолічною АГ частіше займаються спортом та можуть мати ознаки «атлетичного серця». Якщо аорта дуже піддатлива, в цих людей підвищення УО відбувається без підвищення аортального САТ, проте через ампліфікацію це може призводити до підвищення периферичного САТ. Дослідження McEaney та співавторів продемонструвало, що в більшості молодих людей з ізольованою систолічною АГ спостерігається підвищений серцевий

викид та УО, у протилежність до пацієнтів з есенціальною АГ, у яких реєструють збільшення ЗПОС [115, 116].

У нашому дослідженні в молодих людей з ізольованою систолічною АГ, а особливо в групі з нормальним цСАТ, УО був достатньо високим (але в нормальних межах), а ЗПОС був нормальним, на відміну від пацієнтів з АГ, які, за даними літератури, мають значно збільшений цей показник ($> 220 \text{ кПа} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$). За наявності високого УО та нормальних еластичних властивостей аорти (ми оцінювали їх за ШППХе) в молодих людей першої групи центральний АТ залишався нормальним. У пацієнтів же 2-ї групи еластичні властивості аорти були достовірно гіршими, ніж у пацієнтів 1-ї групи, і, можливо, через це в них і спостерігалось збільшення цСАТ.

За даними різних дослідників, частота виявлення ізольованої АГ у молодих становить 6,9–16,6 % [117]. Деякі клініцисти вважають, що ізольована систолічна АГ у молодих є проміжним станом між нормальним АТ та стійкою АГ. Для встановлення діагнозу обов'язково необхідно проводити повторні вимірювання АТ. Так, за даними А. Mahmud [46], повторні вимірювання АТ з інтервалом 1 хв після 5 хв спокою зменшили поширеність ізольованої АГ у молодих з 12,6 до 8,5 %. В іншому спостереженні цей показник зменшувався з 16,6 до 10,6 %, а поширеність ізольованої АГ серед осіб віком 55–60 років залишалася майже незмінною при повторних вимірюваннях – 14,6 та 13,9 %. Це відбувається, вірогідно, за рахунок наявності стресової реакції при первинному медичному обстеженні. Повторні вимірювання або амбулаторне моніторування АТ, яке ми саме і проводили в дослідженні, необхідно застосовувати для виключення АГ «білого халату», яка часто спостерігається в молодих людей.

У дослідженні NHANES (1999–2004 рр.) основними чинниками, пов'язаними з виявленням ізольованої систолічної АГ, були ожиріння (відношення шансів 2,68), куріння (відношення шансів 2,06) та низьке соціально-економічне становище (відношення шансів 2,98), що дозволило авторам зробити висновок про необхідність проведення модифікації способу життя в цих пацієнтів [47]. Водночас у спостереженні А. Mahmud усі молоді люди не мали додаткових

чинників ризику. У нашому ж дослідженні всі обстежені мали ізольовану систолічну АГ, проте збільшений ІМТ асоціювався з виявленням підвищеного цСАТ. За даними I. Wilkinson та співавторів, у молодих людей рівень офісного ДАТ, але не САТ, краще корелює з рівнем центрального АТ [113]. Це підтверджує отримані в нашому дослідженні дані про те, що саме офісний ДАТ незалежно асоціювався із виявленням підвищеного аортального АТ.

У дослідженні F. Saladini та співавторів серед молодих людей з ізольованою систолічною АГ (n=61) 30 (49,2 %) мали нормальний центральний АТ, що було більше, ніж у нашому дослідженні (лише 38,6 %) [42]. У цих обстежених піддатливість великих та малих артерій була порівнянною з такою в осіб з нормальним АТ, тоді як при підвищеному аортальному АТ ці показники були збільшеними. В нашому дослідженні ми також визначали жорсткість артерій, але за ШППХ, і ми також відзначили більш високу ШППХе у молодих людей із підвищеним центральним САТ. Це, з одного боку, може свідчити про роль центрального АТ у негативних змінах властивостей артерій і необхідності призначення антигіпертензивної терапії цій групі пацієнтів з ізольованою систолічною АГ, з іншого боку, зміни у стінках аорти можуть призводити, як вказувалося вище, до збільшення центрального АТ у молодих людей. Дослідження HARVEST продемонструвало, що через 10 років спостереження саме в молодих людей з ізольованою систолічною АГ та підвищеним ЦСАТ формувалася стійка АГ, для лікування якої було призначено терапію, на відміну від групи без підвищення цСАТ, яка за частотою виявлення стійкої АГ не відрізнялася від нормотензивної групи [42].

Згідно з чинними рекомендаціями молодим людям з ізольованою систолічною АГ обов'язково необхідно проводити модифікацію способу життя [48]. Досі не ясно, чи потрібно і, якщо потрібно, то якими антигіпертензивними препаратами лікувати молодих людей з ізольованою систолічною АГ та підвищеним центральним АТ. Згідно з дослідженням T. Morgan та співавторів антагоністи кальцію, блокатори ренін-ангіотензинової системи та діуретики найбільш ефективні для зниження центрального АТ [77]. Проте, за твердженням

Т. Nair, у більшості молодих людей спостерігається підвищена симпатична активність [117], яка може збільшуватися на тлі застосування антагоністів кальцію, тому більш перспективні, на його думку, високоселективні β -адреноблокатори. Проте всі ці твердження залишаються лише думкою спеціалістів. Жодного дослідження, в якому б вивчали вплив тих або інших антигіпертензивних препаратів на АТ у молодих з ізольованою систолічною АГ досі не проведено. Окрім того, застосування вимірювання центрального АТ не є рутинним у клінічній практиці, і його не можна рекомендувати проводити всім пацієнтам з ізольованою систолічною АГ. Тому проведене нами дослідження, можливо, є актуальним, адже результати його дозволяють без додаткового обстеження проводити відбір пацієнтів, яких потрібно або не потрібно лікувати медикаментозно.

Основні положення розділу викладені у наступних роботах здобувача:

1. 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 самостійно сформовано вибірку пацієнтів, проведено обстеження пацієнтів, проведено статистичний аналіз результатів).*

2. 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).*

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ РІЗНИХ КОМБІНАЦІЙ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦЕНТРАЛЬНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ТА ПРУЖНЬО-ЕЛАСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АРТЕРІЙ

5.1. Клініко-демографічна характеристика груп.

В деяких клінічних дослідженнях було показано, що окремі антигіпертензивні препарати володіють певними перевагами, а також мають позитивний вплив на зменшення прогресування ураження органів-мішеней та попереджують виникнення серцево-судинних ускладнень. Проте подальший детальний аналіз виявив деякі відмінності між антигіпертензивними препаратами у зниженні цСАТ. Але ці дослідження, в основному, проводилися із використанням монотерапії. Комбінації досліджувались недостатньо. Тому пошуки оптимальних комбінацій, ефективних щодо зниження цСАТ, є актуальною задачею сучасної медицини.

У дослідження включено 91 пацієнта з АГ 2-го та 3-го ступеню, що відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, які наведено у розділі 2. Першу групу терапії склали 32 пацієнти, яким на початку дослідження було призначено фіксовану комбінацію лозартана з гідрохлортіазидом (Лоз+ГХТ), 32 пацієнтам призначено лізиноприл з гідрохлортіазидом (Ліз+ГХТ), 27 пацієнтів увійшли у групу терапії бісопролол та гідрохлортіазид (Б+ГХТ). Дози та режим прийому терапії більш детально було розглянуто у Розділі 2.

Початкова характеристика хворих трьох груп представлена в таблиці 5.1. Як видно з таблиці, пацієнти не відрізнялися за віком, показниками офісного АТ та рівнями АТ при добовому моніторингу, а також за кількістю доданої терапії протягом дослідження.

Крім того, із таблиці 5.1 видно, що групи достовірно не відрізнялися між собою за віком, ІМТ, частотою вперше виявленої АГ, палінням та прийомом антигіпертензивної терапії. Як відомо, усі ці фактори впливають на стан пружньо-

Таблиця 5.1
Клініко-демографічна характеристика обстежених груп

Показник, од.вимір.	Група Лоз+ГХТ n=32	Група Ліз+ГХТ n=32	Група Б+ГХТ n=27
Вік, років	56,2±2,04	56,7±1,9	51,3 ± 3,4
Жінки/чоловіки, n (%)	16 (50)/16 (50)	18 (56,3)/14 (43,8)	9 (33,5)/18 (66,7)
Офісний САТ _{скринінг} , мм рт.ст.	169,3±2,2	164,3±3,4	164,5±2,4
Офісний ДАТ _{скринінг} , мм рт.ст.	97,3±1,1	98,6±1,8	97,7±1,2
ІМТ, кг/м ²	30,1±0,7	30,8±0,9	29,9±1,8
Офісний САТ _{включення} , мм рт.ст.	174,4±1,1	171,3±2,5	172,4±1,6
Офісний ДАТ _{включення} , мм рт.ст.	99,3±1,04	98,3±1,9	97,6±1,3
Вперше виявлена АГ, n (%)	17 (53)	16 (50)	17 (62,9)
Куріння, n (%)	9 (28,3)	5 (15,6)	3 (11,1)
Спадковість з АГ, n (%)	13 (40,6)	14 (43,8)	9 (33,5)
Приймали раніше БАБ, n (%)	9 (28,1)	9 (28,1)	3 (11,1)
Приймали раніше іАПФ, n (%)	15 (46,9)	15 (46,9)	9 (33,5)
Приймали раніше діуретики, n (%)	10 (31,3)	10 (31,3)	4 (14,8)
Приймали раніше АК, n (%)	4 (12,5)	4 (12,5)	4 (14,8)
Приймали раніше препарати центральної дії, n (%)	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)
Призначення Амлодипіну 5 мг, n (%)	27 (84,4)	27 (84,4)	20 (74,1)
Призначення Амлодипіну 10 мг, n (%)	16 (50)	16 (50)	16 (59,3)
Призначення Доксазозину, n (%)	2 (6,3)	2 (6,3)	3 (11,1)

Примітка: * – достовірно на рівні P<0,05 у порівнянні із групою Ліз+ГХТ; # – достовірно на рівні P<0,05 у порівнянні із групою Лоз+ГХТ.

еластичних властивостей артерій, і, крім того, на рівень аугментації рівень та центрального систолічного тиску.

Саме тому достовірної різниці між показниками жорсткості артерій та рівнем центрального систолічного тиску в аорті між групами порівняння не було (таб. 5.2.).

Таблиця 5.2

Порівняння показників, що характеризували пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ на початку дослідження

Показники	Лозартан + ГХТ, n=32	Лізиноприл + ГХТ, n=32	Бісопролол + ГХТ, n=27
ШППХе, м/с	13,2±0,5	13,3±0,7	13,1±0,7
ШППХм, м/с	9,5±0,6	10,6±0,4	10,5±0,49
ED, %	35,3±1,8	36,3±0,8	32,2±1,3
AIx, %	23,1±1,8	28,5±1,9#	19,7±1,7
AIx@75, %	27,2±1,7	27,3±1,9	26,4±1,7
SEVR, %	165,6±8,3	136,4±3,7*#	157,3±6,6
цСАТ, мм рт.ст.	144,6±3,1	144,8±3,7	142,1±3,3

Примітка: * – достовірно (на рівні $P<0,05$), у порівнянні із групою Лоз+ГХТ, # – достовірно (на рівні $P<0,05$), у порівнянні із групою Б+ГХТ.

У групі Ліз+ГХТ індекс аугментації виявився достовірно вищим, ніж у групі Б+ГХТ, проте стандартизований за ЧСС 75 уд/хв індекс виявився однаковим в усіх групах. Таким чином групи порівняння достовірно не відрізнялися між собою за своїми вихідними характеристиками та кількістю доданої терапії у ході дослідження. Тобто, дані, отримані при обстеженні цих пацієнтів можливо використовувати для статистичної обробки та проведення порівнянь.

5.2. Ефективність терапії на основі комбінації лозартан +гідрохлортіазид.

У всіх пацієнтів вже на першому місяці прийому призначеної комбінації ми спостерігали достовірне зниження офісних САТ і ДАТ. На 6 місяці терапії

офісний САТ/ДАТ в середньому знизився на $44,7 \pm 0,9 / 18,4 \pm 1,1$ мм рт.ст. Також ми спостерігали достовірне зниження ЧСС, але починаючи з 2-го місяця терапії.

Загалом, цільового рівню офісного АТ ($< 140/90$ мм рт.ст.) було досягнуто у 34,4, 50, 90,6 та 96,9% (відповідно на 1-му, 2-му, 3-му та 6-му місяці) пацієнтів на фоні лікування.

Таблиця 5.3

Динаміка офісного АТ, ЧСС та частота досягнення цільового АТ на етапах лікування

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
Офісний САТ, мм рт.ст.	$174,4 \pm 1,1$	$150,7 \pm 1,7$	$143,0 \pm 2,0$	$129,5 \pm 1,3$	$129,1 \pm 1,3$
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	$99,3 \pm 1,04$	$93,9 \pm 0,98$	$87,5 \pm 1,1$	$80,7 \pm 0,64$	$79,7 \pm 1,0$
Офісна ЧСС, уд.за хв.	$74,3 \pm 1,2$	$66,5 \pm 1,1$	$65,7 \pm 1,1$	$68,4 \pm 1,9$	$66,9 \pm 0,8$
Досягнення цільового АТ, n (%)	-	11 (34,4)	16 (50)	29 (90,6)	31 (96,9)
Достовірність у порівнянні із етапом рандомізації для:					
САТ	-	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ДАТ	-	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ЧСС	-	НД	$<0,001$	$<0,02$	$<0,001$
Достовірність у порівнянні із етапом 1 міс. для:					
САТ	-	-	$<0,01$	$<0,001$	$<0,001$
ДАТ	-	-	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
ЧСС	-	-	НД	НД	НД
Достовірність у порівнянні із етапом 2 міс. для:					

Продовження таблиці 5.3

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
САТ	-	-	-	<0,001	<0,001
ДАТ				<0,001	<0,001
ЧСС				НД	НД
Достовірність у порівнянні із етапом 3 міс. для:					
САТ	-	-	-	-	НД
ДАТ					НД
ЧСС					НД

Примітка: НД – недостовірно

Більшості пацієнтів було додатково до основної терапії (таблиця 5.3.) призначено амлодипін 5 мг (84,4% відповідно) та половина з обстежених пацієнтів потребувала підвищення дози амлодипіну до 10 мг (50 %), що свідчить про важкість АГ у пацієнтів, включених у дослідження. Лише 2 (6,3 %) пацієнти групи не досягли цільового рівня АТ на етапі 3 місяці лікування і їм було призначено додатково доксазозин. При цьому, у одного пацієнта з групи Лоз+ГХТ не вдалося досягнути цільового рівню АТ і на 6 місяці лікування. А тому його було направлено на додаткове обстеження для виключення можливих причин резистентної АГ (стенозу ниркових артерій, пухлин наднирникових залоз, тощо).

Динаміка 24 САТ/ДАТ та 24ЧСС представлена на таблиці 5.4. Як видно з рисунку 3, в групі Лоз+ГХТ 24САТ/24ДАТ достовірно знизилися вже на 3 місяці лікування. Загалом, середнє зниження САТ/ДАТ склало $24,6 \pm 1,3 / 17,6 \pm 1,1$. За даними ДМАТ рівень 24ЧСС у цій групі достовірно не змінилася.

Таблиця 5.4

Динаміка показників ДМАТ на фоні лікування (n=32)

Показники	Початок	3 міс	6 міс
24САТ, мм рт.ст.	$147,7 \pm 2,6$	$133,1 \pm 1,5$	$123,1 \pm 1,3^*$

Продовження таблиці 5.4

Показники	Початок	3 міс	6 міс
24ДАТ, мм рт.ст.	90,2±1,9	78,2±0,9	72,6±1,3*
24ЧСС, уд.за хв.	75,2±1,4	72,9±0,8	74,6±0,9
24Мак.САТ, мм рт.ст.	184,7±8,1	173,8±14,7	158,2±4,1*
24Мак.ДАТ, мм рт.ст.	113,2±3,8	102,6±7,2***	103,3±2,9***
24ПАТ, мм рт.ст.	59,3±2,8	59,9±4,6	51,3±3,1
ДІ САТ, %	7,9±1,6	8,7±1,5	7,9±1,7
ДІ ДАТ, %	11,4±1,9	13,6±2,2	12,0±1,6
Час.Ін.САТ, %	69,0±5,4	49,5±6,9***	23,7±4,5*
Час.Ін.ДАТ, %	44,2±6,5	21,9±6,0**	13,1±2,8*
Ін.Пл.САТ, мм рт.ст.х год	361,5±78,7	222,7±22,5***	66,4±9,9*
Ін.Пл.ДАТ, мм рт.ст.х год	151,5±43,5	71,5±14,3	27,0±8,1*^
дСАТ, мм рт.ст.	148,9±3,5	137,3±3,1**	125,9±2,6*^
дДАТ, мм рт.ст.	97,1±2,6	80,9±2,9*	75,2±1,8*
дЧСС, уд/хв.	72,9±2,0	77,3±2,9	78,0±2,5
дПАТ, мм рт.ст.	58,7±2,6	62,3±5,9	50,7±2,2***
Вар.дСАТ, мм рт.ст.	16,7±0,9	13,2±0,8*	13,7±0,9***
Вар.дДАТ, мм рт.ст.	12,3±0,7	10,9±0,7	10,7±0,7
Час.Ін.дСАТ, %	63,5±6,0	46,1±7,7	17,2±4,7*^
Час.Ін.дДАТ, %	44,0±6,3	23,2±7,2***	12,3±2,9*
нСАТ, мм рт.ст.	136,5±4,5	125,8±3,1	117,3±3,5*
нДАТ, мм рт.ст.	83,4±2,7	69,9±1,9*	66,0±1,5*
нПАТ, мм рт.ст.	60,1±3,7	56,4±3,1	51,3±2,7
нЧСС, уд.за хв.	74,8±3,3	67,6±2,5	69,3±2,5
Вар.нСАТ, мм рт.ст.	15,9±1,5	12,7±1,3	13,6±1,1
Вар.нДАТ, мм рт.ст.	10,4±0,8	9,2±0,8	10,3±0,9
Час.Ін.нСАТ, %	73,5±6,2	54,1±7,6	37,4±6,5*
Час.Ін.нДАТ, %	33,7±7,1	15,7±5,1***	11,7±3,2*

Продовження таблиці 5.4

Показники	Початок	3 міс	6 міс
ВРПСАТ, мм рт.ст.	65,6±6,6	43,6±5,5**	42,1±2,6*
ШРПСАТ, мм рт.ст./год	16,2±2,4	7,8±1,1*	8,9±2,1***
ВРПДАТ, мм рт.ст.	35,4±5,9	26,1±4,7	33,8±2,5
ШРПДАТ, мм рт.ст./год	8,2±1,7	5,0±0,9	8,9±1,8
Цільовий 24АТ, n (%)	-	20 (62,5)	24 (75)^

Примітки:

1. *- $P < 0,01$ ** - $P < 0,02$ *** - $P < 0,05$ у порівнянні із початком в одній і тій же групі;
2. ^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,05$ у порівнянні із етапом 3 місяці лікування в одній і тій же групі.

Цільовий середньодобовий АТ (таблиця 5.4.) було досягнуто у 62,5% на 3-му місяці лікування та у 75% на 6-му місяці відповідно. Як видно, ефективність терапії за даними ДМАТ була дещо нижчою, ніж за даними офісного вимірювання, що відповідає літературним даним, згідно з якими частота досягнення цільового АТ за даними офісного вимірювання завжди нижча, ніж при ДМАТ, адже офісне вимірювання – це лише одноразове вимірювання, що не може повною мірою відображати рівень АТ протягом доби. Динаміка інших показників ДМАТ також представлена у таблиці 5.4. Як видно з таблиці 5.4., на фоні лікування Мак.САТ. Мак. ДАТ достовірно знизилися. Досліджуване лікування достовірно не впливало на добовий профіль АТ.

Крім того, спостерігалось достовірне зменшення дПАТ та варіабельності дСАТ. Зниження ПАТ може непрямо свідчити про покращення пружно-еластичних властивостей аорти. Зниження ж варіабельності АТ у подальшому може мати позитивне прогностичне значення, адже відомо, що підвищена (а на початку дослідження вона було підвищена, у порівнянні з нормою в обох групах) варіабельність асоціюється із збільшенням частоти виникнення несприятливих подій. Також ми спостерігали зменшення Час.Ін. та Ін.Пл. для САТ і ДАТ за добу, денний період і нічний.

Динаміка параметрів контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі, що вивчалися, представлена у таблиці 5.5. Як видно з таблиці 5.5. У хворих, включених у дослідження, спостерігалось достовірне зниження лише цСАТ. Рівень цСАТ достовірно знизився з $144,6 \pm 3,1$ до $121,6 \pm 2,5$ мм рт. ст., тобто, в середньому, на $23 \pm 2,3$ мм рт.ст., в той час, як загальне зниження брахіального САТ, як вже йшлося раніше, складало $44,7 \pm 0,9$ мм рт.ст.

Таблиця 5.5

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

Показники	На початку (n=32)	В кінці (n=32)
ШППХ _е , м/с	$13,2 \pm 0,5$	$12,7 \pm 0,5$
ШППХ _м , м/с	$9,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,5$
ED, %	$35,3 \pm 1,8$	$38,2 \pm 2,7$
AI _x , %	$23,1 \pm 1,8$	$21,9 \pm 3,1$
цСАТ, мм рт.ст.	$144,6 \pm 3,1$	$121,6 \pm 2,5^{**}$
ΔцСАТ, мм рт.ст.	$-23,0 \pm 2,3$	

Примітки: *- достовірність різниці у порівнянні із початком: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$;

При порівнянні динаміки показників, що характеризують жорсткість артерій, та рівню цСАТ у групах лікування (таблиця 5.5.) виявилось, що на фоні терапії достовірно не змінилися середні величини ШППХ_е, ШППХ_м, ED та AI_x. Тим не менш, звертало на себе увагу те, що у цій групі спостерігалася все ж таки тенденція до зменшення ШППХ_е (покращення еластичності аорти).

Не дивлячись на зниження АТ за даними усіх методів вимірювання (офісне, добове, апланатійна тонометрія), ми не спостерігали у нашому дослідженні в загальній групі достовірного зменшення ні ШПРХ, ні AI_x, що викликало деяке здивування. Адже зменшення АТ має зменшити тиск розтягування і тим самим зменшити хоча б ШППХ. Можливо, отримані результати були пов'язані з малим строком спостереження за участі невеликої кількості пацієнтів з помірною та тяжкою АГ, адже більшість подібних

досліджень включали хворих з меншим рівнем АТ, у яких достовірні позитивні зміни ШППХе з'являлися лише на 3-6 місяці лікування. Тому, вірогідно, у більш важкої категорії пацієнтів ці достовірні зміни можуть виникнути після 6 місяців ефективного лікування АГ.

Вплив призначеного лікування на біохімічні показники та рівень сечової кислоти представлено у таблиці 5.6. Як видно з таблиці 5.6, під впливом призначеної терапії достовірних змін більшості показників, що моніторувалися, не відбулося.

Таблиця 5.6

Динаміка біохімічних показників, які моніторувалися, в залежності від терапії (n=32)

Показники	На початку	1 міс.	3 міс.	6 міс.
ШКФ, мл/хв.	92,7±2,6	95,2±2,8	93,6±2,4	93,5±2,6
Креатинін, мкмоль/л	87,5±2,4	86,3±3,4	84,3±3,9	84,6±2,8
АЛТ, Од/л	28,3±2,0	31,5±2,8	-	29,5±1,8
АСТ, Од/л	28,6±3,4	30,7±4,6	-	28,5±1,8
Калій, ммоль/л	4,6±0,08	4,6±0,09	4,8±0,4	4,4±0,06
Натрій, ммоль/л	142,9±0,9	141,3±0,7	133,9±6,2	141,7±0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,6±1,2	6,1±0,29	5,1±0,3	5,1±0,33
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8±0,3	5,5±0,2	5,8±0,3	6,3±0,2
Тригліцериди, ммоль/л	1,7±0,2	1,9±1,2	1,6±0,4	1,8±0,2
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,36±0,04	1,4±0,04	1,38±0,06	1,33±0,03
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,6±0,24	2,9±0,26	3,24±0,26	3,7±0,17
Сечова кислота, мкмоль/л	394,8±17,9	372,9±17,4	341,8±15,0*	325,3±16,3**

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні із початком.

Ми спостерігали закономірне (ефект лозартана) достовірне зменшення рівню сечової кислоти в цій групі вже на третьому місяці терапії, яке посилювалося при подальшому лікуванні на етапі 6 місяців, не дивлячись на те, що пацієнти приймали достатньо високу дозу ГХТ, який, як відомо, сприяє збільшенню цього показника (таблиця 5.6).

У подальшому, ми подивилися як змінювався рівень сечової кислоти в залежності від початкового його рівню: збільшеному (більше 415 мкмоль/л у чоловіків та 350 мкмоль/л у жінок) або нормальному. Ці дані представлено на рисунку 5.1. Як видно з рисунку 5.1, у підгрупі з нормальним початковим рівнем цього показника ($n=23$) спостерігалось недостовірне, але зменшення рівню сечової кислоти з $343,8 \pm 13,5$ до $335,5 \pm 12,6$ та $326,8 \pm 20,6$ мкмоль/л (відповідно на початку та на 3-му і 6-му місяці лікування, $P=\text{НД}$). У підгрупі пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти вже на 3-му місяці терапії в групі Лоз+ГХТ достовірно знизився її середній рівень сечової кислоти з $508,0 \pm 18,1$ до $363,1 \pm 42,9$ мкмоль/л ($P=0,009$). Це зниження продовжилось і на 6-му місяці лікування до $333,3 \pm 35,0$ мкмоль/л ($P=0,007$), у порівнянні з початком.

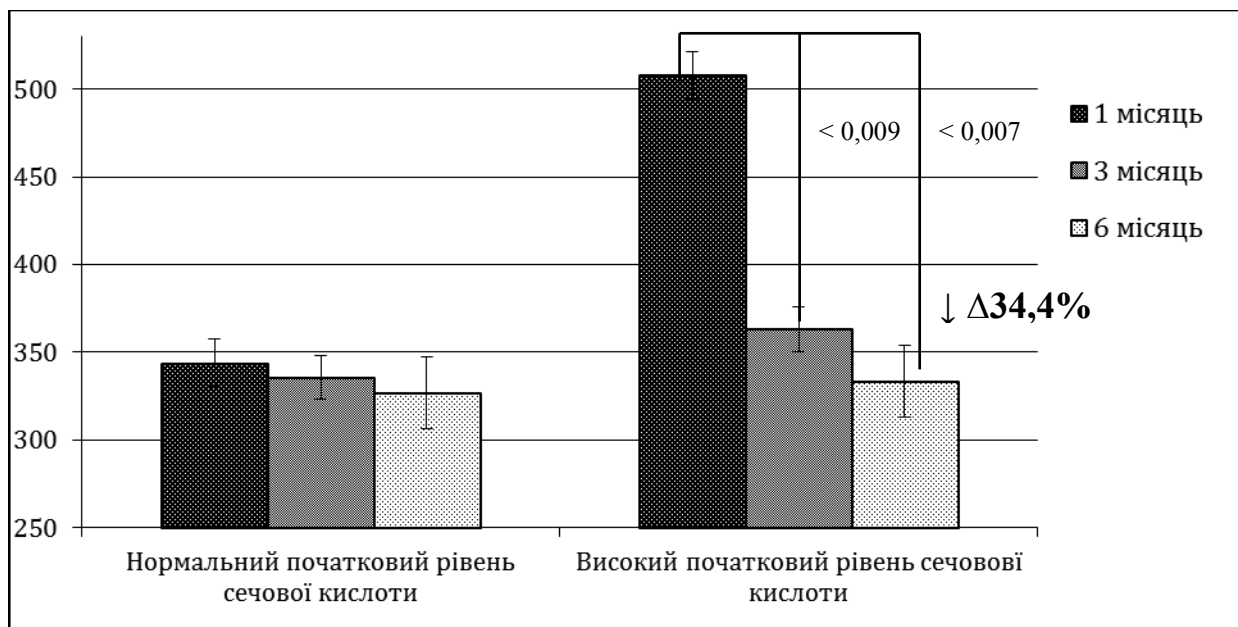


Рис. 5.1 Динаміка рівню сечової кислоти в залежності від її початкового рівню та проведеної антигіпертензивної терапії

По відношенню до динаміки концентрації креатиніну сироватки крові – достовірних змін у цій групі не спостерігалось.

Прихильність пацієнтів даної групи була дуже високою – 31 (96,9%) пацієнт у даній групі продовжував приймати препарати до кінця дослідження. Призначене лікування добре переносилося хворими. Побічні реакції були відмічені на першому місяці лікування у 3 (9,4%) пацієнтів: у всіх реєструвалася головна біль, яка скоріше була пов'язана не стільки із прийомом препаратів, скільки із підвищенням АТ, який ще спостерігався на перших тижнях прийому препаратів. Ці побічні реакції не призвели до відміни терапії. На третьому місяці лікування побічні реакції загалом були зареєстровані у 8 (25%) хворих: у 3, як вже говорилося, був головний біль на перших тижнях лікування та у 5 пацієнтів відмічалися наступні побічні дії: у 3 головний біль на другому місяці лікування та у 2 пацієнтів виникли набряки гомілок, що було пов'язано із прийомом амлодипіну. Проте, жоден із побічних ефектів не призвів до відміни призначеного лікування. Набряки на гомілках були незначними, а ефективність зниження АТ високою, що дало підстави до продовження терапії. На 6-му місяці лікування побічні реакції виникли ще у однієї пацієнтки, у якої з'явилися набряки нижніх кінцівок. Тобто, у цій групі частота побічних реакцій склала 28,1%.

Таким чином, терапія на основі комбінації лозартану і гідрохлортіазиду з додаванням амлодипіну була ефективною в плані зниження як брахіального, так і центрального АТ та добре переносилася пацієнтами.

5.3. Ефективність терапії на основі комбінації лізиноприл +гідрохлортіазид.

Ефективність терапії комбінацією Ліз+ГХТ за даними офісного вимірювання АТ і ЧСС представлено у таблиці 5.7.

На фоні лікування у групі Ліз+ГХТ відбулося достовірне зниження офісних САТ і ДАТ на $44,5 \pm 1,9$ і $19,0 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($P < 0,001$). Відсоток пацієнтів, які досягли цільових цифр АТ ($< 140/90$ мм рт.ст.) становив 31,2; 53,1; 84,4 і 93,8% на 1-му, 2-му, 3-му та 6-му місяці відповідно. Згідно з цими результатами можна

сказати, що призначене лікування було достатньо ефективним щодо досягнення цільового рівню АТ.

Таблиця 5.7

Динаміка офісного АТ, ЧСС та частота досягнення цільового АТ на етапах лікування (n=32)

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
Офісний САТ, мм рт.ст.	171,3±2,1	158,2±0,9	143,5±1,2	129,0±1,7	128,7±1,8
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98,6±1,0	92,5±1,5	87,5±1,1	86,3±1,6	80,0±1,4
Офісна ЧСС, уд.за хв.	66,2±1,06	67,8±0,9	69,7±0,7	70,0±1,2	64,4±2,1
Досягнення цільового АТ, n (%)	-	10 (31,2)	17 (53,1)	27 (84,4)	30 (93,8)
Достовірність у порівнянні із етапом рандомізації для:					
САТ	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ДАТ	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЧСС	-	НД	НД	НД	НД
Достовірність у порівнянні із етапом 1 міс. для:					
САТ	-	-	<0,01	<0,001	<0,001
ДАТ	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
ЧСС	-	-	НД	НД	НД
Достовірність у порівнянні із етапом 2 міс. для:					
САТ	-	-	-	<0,001	<0,001
ДАТ	-	-	-	<0,001	<0,001
ЧСС	-	-	-	НД	НД

Продовження таблиці 5.7

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
Достовірність у порівнянні із етапом 3 міс. для:					
САТ					
ДАТ	-	-	-	-	НД
ЧСС					НД
					НД

Примітка: НД – не достовірно.

Двоє пацієнтів, рівень офісного АТ яких наприкінці дослідження був вищим за 140 та/або 90 мм рт.ст. (n=2), були направлені на більш розширене обстеження на предмет виключення вторинних причин резистентності гіпертензії, наявності резистентної гіпертензії та можливої корекції схеми лікування та підбору додаткових препаратів медикаментозної терапії, з приводу чого їх було залишено для подальшого спостереження у відділі симптоматичних гіпертензій.

Більшість пацієнтів у групі Ліз+ГХТ (84,4%) приймали амлодипін. Крім того, 59,4% довелося збільшувати дозу доданого амлодипіну до 10 мг на добу. Згодом, 2-м пацієнтам у групі Ліз+ГХТ довелося додавати до схеми лікування доксазозин 2 мг.

Ефективність терапії за даними амбулаторного моніторингу. Динаміка середньодобових САТ, ДАТ і ЧСС представлено у таблиці 5.8. Наприкінці дослідження в обох групах спостерігалось достовірне та значне зниження середньодобових САТ/ДАТ ($P < 0,001$).

Таблиця 5.8

Динаміка показників ДМАТ на фоні прийому комбінації лізиноприлу із гідрохлортіазидом (n=32).

Показники	Початок	3 міс	6 міс
24САТ, мм рт.ст.	144,5±2,5	133,1±6,7	122,1±2,7*
24ДАТ, мм рт.ст.	89,7±1,6	75,2±1,9	68,7±1,6*

Продовження таблиці 5.8

Показники	Початок	3 міс	6 міс
24ЧСС, уд.за хв.	69,3±1,7	71,5±1,2	72,4±2,3
24Мак.САТ, мм рт.ст.	181,7±5,3	163,3±3,5***	152,4±3,4*^^
24Мак.ДАТ, мм рт.ст.	118,6±5,0	108,3±6,9	99,5±3,1***
24ПАТ, мм рт.ст.	63,2±2,4	56,0±6,5	53,5±2,4***
ДІ САТ, %	9,8±1,2	7,7±5,6	11,0±1,3
ДІ ДАТ, %	15,1±1,3	9,4±8,3	16,8±1,7
Час.Ін.САТ, %	71,0±4,8	55,7±19,9	25,7±5,9*
Час.Ін.ДАТ, %	38,3±6,1	23,6±16,3	5,5±1,8***
Ін.Пл.САТ, мм рт.ст. х год	346,2±37,9	217,8±101,0	61,4±16,9*
Ін.Пл.ДАТ, мм рт.ст.х год	118,4±26,6	50,3±27,9	10,1±3,2**
дСАТ, мм рт.ст.	144,6±5,1	137,5±4,7***	127,1±2,8*
дДАТ, мм рт.ст.	86,6±3,5	80,6±3,8***	72,8±1,5**
дЧСС, уд/хв.	72,8±2,0	74,8±1,1	75,6±2,7
дПАТ, мм рт.ст.	63,8±2,5	56,9±6,2	56,1±2,5
Вар.дСАТ, мм рт.ст.	16,5±1,6	14,1±2,5	13,1±0,7
Вар.дДАТ, мм рт.ст.	10,9±0,7	12,3±0,8	10,5±0,5
Час.Ін.дСАТ, %	67,3±5,3	54,1±15,8	21,5±5,7*
Час.Ін.дДАТ, %	41,0±6,5	19,7±14,9	7,0±1,7**
нСАТ, мм рт.ст.	130,4±4,7	127,0±9,6	113,0±3,0*
нДАТ, мм рт.ст.	76,2±3,6	72,8±5,0	60,4±2,0**
нПАТ, мм рт.ст.	62,5±2,7	59,7±6,4***	52,6±2,7***^^
нЧСС, уд.за хв.	63,0±1,2	65,4±2,0	66,1±1,8
Вар.нСАТ, мм рт.ст.	15,4±1,6	14,3±1,6	11,4±0,7
Вар.нДАТ, мм рт.ст.	9,9±0,5	12,1±1,7	8,0±0,5
Час.Ін.нСАТ, %	74,0±5,8	59,8±26,8**	32,2±7,6
Час.Ін.нДАТ,%	32,3±6,1	31,7±19,3***	3,8±2,6

Примітки: 1. *- $P < 0,01$ ** - $P < 0,02$ *** - $P < 0,05$ у порівнянні із початком;

2. $\wedge$ - $P < 0,01$, $\wedge\wedge$ - $P < 0,05$ у порівнянні із етапом 3 місяці лікування.

24САТ/24ДАТ у цій групі достовірно знизились на $19,0 \pm 3,3 / 19,3 \pm 2,8$ мм рт.ст. відповідно. Не відмічено достовірного впливу на ЧСС та значної динаміки цього показника не спостерігалось. Через 3 місяці лікування цільового рівню середньодобового АТ було досягнуто у 50% пацієнтів, а через 6 місяців терапії цей показник склав 71,8%.

Терапія, що базувалася на використанні комбінації Ліз+ГХТ, була ефективною у зниженні показників добових Час.Ін. та Ін.Пл., а також середніх САТ/ДАТ у денний та нічний час. Останнє є особливо позитивним, адже в нашому дослідженні препарати призначали 1 раз на добу і вони забезпечували 24-годинний контроль АТ.

Показники цСАТ та пружньо-еластичних властивостей артерій наведено у таблиці 5.9. У групі комбінації Ліз+ГХТ зниження цСАТ складало $25,9 \pm 2,9$ мм рт.ст. У цій групі індекс ED достовірно не змінився (з $37,6 \pm 3,6\%$ до $35,2 \pm 2,4\%$), тобто, як такої динаміки зміни часу викиду у цій групі не спостерігалось, оскільки жоден із компонентів комбінації не має прямого впливу на електромеханічні властивості міокарду. Крім того, у групі Ліз+ГХТ ми спостерігали достовірне збільшення індексу SEVR (зростання на $22,8 \pm 5,6\%$ порівняно із вихідним; $P < 0,05$), проте вплив динаміки цього показника на прогноз не було доведено в жодному з великих досліджень.

Таблиця 5.9

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

Показники	На початку (n=32)	В кінці (n=32)
ШПІХе, м/с	$13,3 \pm 0,7$	$12,4 \pm 0,6$
ШПІХм, м/с	$10,6 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,2^*$
ED, %	$36,3 \pm 0,8$	$34,8 \pm 0,6^*$
AIx, %	$28,5 \pm 1,9$	$25,1 \pm 2,3^*$
SEVR, %	$136,4 \pm 3,7$	$161,3 \pm 4,5^*$

Продовження таблиці 5.9

Показники	На початку (n=32)	В кінці (n=32)
цСАТ, мм рт.ст.	144,8±3,7	119,8±2,7**
ΔцСАТ, мм рт.ст.	-25,9±2,4	

Примітки: *- достовірність різниці у порівнянні із початком: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$;

ШППХе та ШППХм достовірно не змінилися. Спостерігалася лише тенденція до покращення пружньо-еластичних властивостей артерій еластичного типу – ШППХе знизилася на $1,2 \pm 0,08$ м/с, а ШППХм достовірно знизилася на $0,8 \pm 0,04$ м/с (Таблиця 5.9). Це говорить про те, що, можливо, на фоні тривалої терапії на основі комбінації Ліз+ГХТ можна досягти покращення пружньо-еластичних властивостей артерій.

Не було відмічено жодної негативної динаміки показників біохімічного дослідження крові (Таблиця 5.10). Спостерігалось достовірне зниження рівню креатиніну на 6-му місяці лікування (з $88,9 \pm 3,7$ до $74,7 \pm 3,8$ ммоль/л; $P < 0,05$). Але коли ми оцінили динаміку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, ми не виявили ніякого достовірного впливу на цей показник, що, мабуть, також пов'язано із невеликою кількістю пацієнтів у спостереженні, а також різною віковою категорією пацієнтів цієї групи, що зумовило значну дисперсію показника ШКФ. Таким чином, отримані дані говорять про певний нефропротекторний ефект даного режиму терапії, що виявлявся у достовірному зниженні концентрації креатиніну сироватки в кінці дослідження.

Таблиця 5.10

Динаміка біохімічних показників, які моніторувалися, в залежності від терапії

Показники	На початку	1 міс.	3 міс.	6 міс.
ШКФ, мл/хв.	$88,5 \pm 1,6$	$92,7 \pm 2,7$	$91,1 \pm 5,0$	$86,8 \pm 1,8$
Креатинін, мкмоль/л	$88,9 \pm 3,7$	$87,0 \pm 3,7$	$91 \pm 2,2$	$74,7 \pm 3,8^*$

Продовження таблиці 5.10

Показники	На початку	1 міс.	3 міс.	6 міс.
АлТ, Од/л	35,7±12,1	32,7±1,2	32,5±2,9	34,2±8,2
Аст, Од/л	28,7±2,6	25,0±1,5	24,4±2,6	27,8±3,4
Калій, ммоль/л	4,7±0,1	4,6±0,5	4,4±0,1	4,6±0,2
Натрій, ммоль/л	145,3±0,8	145,2±4,5	143,4±2,3	144,4±0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,3	5,1±1,1	4,9±0,6	4,9±0,4
Загальний холестерин, ммоль/л	5,6±0,2	5,5±0,9	5,4±0,1	5,5±0,3
Тригліцериди, ммоль/л	2,1±0,1	2,3±1,3	1,9±0,1	2,1±0,1
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,6±0,4	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	2,6±1,2	2,8±0,1	2,9±0,2	2,7±0,4
Сечова кислота, мкмоль/л	376,9±25,3	352,3±16,8	320,2±32,3	312,8±31,2

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні із початком.

Більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність – 30 пацієнтів (93,8%) у групі комбінації Ліз+ГХТ були прихильними до лікування. Терапія добре переносилася: лише 11 (34,4%) пацієнтів у групі Ліз+ГХТ сповістили про появу небажаних явищ: у 3 пацієнтів відмічався головний біль на першому місяці лікування, що було пов'язано більше із наявністю АГ, у 4 пацієнтів реєструвалися короточасні епізоди запаморочення при зміні положення тулуба, які стали менш вираженими до 6 місяця, у 4 пацієнтів відмічалися незначні периферичні набряки на 6-му місяці лікування. Тим не менш, усі явища були класифіковані як “м’які” і не потребували відміни призначеної терапії або корекції дози препаратів.

Отже можна зробити висновок, що терапія на основі комбінації Ліз+ГХТ виявилася ефективною в плані зниження офісного, середньодобового і центрального АТ та характеризувалася високою прихильністю пацієнтів.

5.4. Ефективність терапії на основі комбінації бісопролол +гідрохлортіазид.

Ефективність терапії Б+ГХТ за даними офісного вимірювання АТ і ЧСС представлено у таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

Динаміка офісного АТ, ЧСС та частота досягнення цільового АТ на етапах лікування

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
Офісний САТ, мм рт.ст.	172,4±1,6	151,4±1,7	147,5±2,2	131,8±1,9	131,2±1,5
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	97,6±1,3	92,2±1,5	87,9±1,6	83,1±1,3	81,1±1,7
Офісна ЧСС, уд.за хв.	78,4±2,3	64,8±1,1	63,8±0,9	66,4±1,1	62,2±1,4
Досягнення цільового АТ, n (%)	-	6 (22,2)	13 (48,1)	23 (85,2)	25 (92,6)
Достовірність у порівнянні із етапом рандомізації для:					
САТ	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ДАТ		<0,02	<0,001	<0,001	<0,001
ЧСС		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Достовірність у порівнянні із етапом 1 міс. для:					
САТ	-	-	НД	<0,001	<0,001
ДАТ			НД	<0,001	<0,001
ЧСС			НД	НД	НД

Продовження таблиці 5.11

Показники	Початок	1 міс.	2 міс.	3 міс.	6 міс.
Достовірність у порівнянні із етапом 2 міс. для:					
САТ	-	-	-	<0,001	<0,001
ДАТ				<0,05	<0,05
ЧСС				НД	НД
Достовірність у порівнянні із етапом 3 міс. для:					
САТ	-	-	-	-	НД
ДАТ					НД
ЧСС					НД

У групі Б+ГХТ відбулося достовірне зниження офісного САТ на $42,4 \pm 2,1$ мм рт.ст., і офісного ДАТ на $18,8 \pm 2,5$ мм рт.ст. ($P < 0,001$). Відсоток пацієнтів, які досягли цільових цифр АТ ($< 140/90$ мм рт.ст.) становив 22,2; 48,1; 85,2 і 92,6% на 1-му, 2-му, 3-му та 6-му місяці відповідно.

Більшості пацієнтам цієї групи (74,1%) було призначено амлодипін 5 мг, а подальшої титрації доданого амлодипіну до 10 мг на добу потребувала майже половина (59,3%) пацієнтів. Доксазозин 2 мг було призначено 3-м пацієнтам у групі Б+ГХТ.

Динаміка середньодобових САТ, ДАТ і ЧСС представлено у таблиці 5.12. Наприкінці дослідження спостерігалось достовірне зниження середньодобових САТ/ДАТ ($P < 0,001$) – показники 24САТ/24ДАТ знизилися на $24,1 \pm 1,8/16,9 \pm 1,2$ мм рт.ст. Як і слід було очікувати, у групі Б+ГХТ ми спостерігали значне зниження ЧСС протягом усіх 6-ти місяців періоду спостереження. Через 3 місяці лікування цільового рівню середньодобового АТ було досягнуто у 51,9% пацієнтів, а через 6 місяців – у 66,7%. Крім того, спостерігалось зниження добових Час.Ін. та Ін.Пл., а також середніх САТ/ДАТ у денний та нічний час, що,

як вже було показано для інших груп, має велике значення, адже демонструє можливість даної терапії забезпечувати 24-годинний контроль АТ.

Таблиця 5.12

Динаміка показників ДМАТ на фоні лікування в групах пацієнтів, що обстежувалися (n=27)

Показники	Початок	3 міс	6 міс
24САТ, мм рт.ст.	147,5±3,9	133,8±3,1	122,7±2,8*
24ДАТ, мм рт.ст.	88,3±2,5	78,2±2,6**	71,9±1,6*
24ЧСС, уд.за хв.	84,5±3,3	73,3±2,5	73,5±2,7***
24Мак.САТ, мм рт.ст.	188,8±6,4	174,8±6,8	161,7±6,7*
24Мак.ДАТ, мм рт.ст.	111,4±7,3	112,8±5,6	110,1±6,5
24ПАТ, мм рт.ст.	53,8±2,4	51,2±6,5	48,7±2,9
Ді САТ, %	9,5±2,3	8,9±1,5	7,2±1,8**
Ді ДАТ, %	11,7±1,9	11,5±2,3	12,8±2,8
Час.Ін.САТ, %	74,7±5,6	56,4±7,5*	25,9±7,4*
Час.Ін.ДАТ, %	58,8±9,9	35,9±8,1**	15,1±6,1*
Ін.Пл.САТ, мм рт.ст.х год	308,9±87,3	118,7±36,2#	79,1±12,3*
Ін.Пл.ДАТ, мм рт.ст.х год	212,5±40,5	90,2±34,9***	40,0±10,7*
дСАТ, мм рт.ст.	151,1±4,2	140,3±4,1	125,8±4,1*^^
дДАТ, мм рт.ст.	95,2±4,0	85,7±3,5	78,4±2,7*
дЧСС, уд/хв.	83,9±3,5#	76,3±3,8	77,6±3,3
дПАТ, мм рт.ст.	54,6±2,6	54,6±3,4	47,4±2,0
Вар.дСАТ, мм рт.ст.	16,6±1,3	13,8±1,0	14,5±1,8
Вар.дДАТ, мм рт.ст.	11,6±1,1	10,4±0,6	12,4±1,2
Час.Ін.дСАТ, %	68,9±6,7	47,9±8,1	20,7±8,4*^^
Час.Ін.дДАТ, %	60,4±9,7	36,6±9,0	18,4±7,1*
нСАТ, мм рт.ст.	140,1±4,1	130,7±3,7	117,3±4,2*^^
нДАТ, мм рт.ст.	85,9±3,5	75,3±2,6***#	66,9±2,7*
нПАТ, мм рт.ст.	52,0±2,9	55,4±3,4	50,4±2,6

Продовження таблиці 5.12

Показники	Початок	3 міс	6 міс
нЧСС, уд.за хв.	78,2±3,8	65,6±3,8	67,5±2,1***
Вар.нСАТ, мм рт.ст.	11,9±1,3#	14,8±1,6	12,6±2,1
Вар.нДАТ, мм рт.ст.	8,4±1,2	10,4±1,6	9,6±1,3
Час.Ін.нСАТ, %	85,1±5,2	71,1±8,4	36,2±10,1*
Час.Ін.нДАТ, %	60,4±8,9	33,6±7,7***	10,6±6,7*
ВРПСАТ, мм рт.ст.	67,7±6,5	48,3±5,6***	38,7±6,0**
ШРПСАТ, мм рт.ст./год	16,9±1,5	9,5±1,4*	9,1±2,2*
ВРПДАТ, мм рт.ст.	33,7±4,3	34,7±4,0	29,3±5,6
ШРПДАТ, мм рт.ст./год	5,8±0,9	6,9±1,2	7,0±1,9
Цільовий 24АТ, n (%)	-	14 (51,9)	18 (66,7)^^

Примітки:

1. *- $P < 0,01$ ** - $P < 0,02$ *** - $P < 0,05$ у порівнянні із початком;
2. ^ - $P < 0,01$, ^^ - $P < 0,05$ у порівнянні із етапом 3 місяці лікування.

Показники цСАТ та пружньо-еластичних властивостей артерій наведено у таблиці 5.13. У групі комбінації Б+ГХТ зниження цСАТ було дещо менш вираженим, порівняно із усіма попередніми групами (15,4±2,9 мм рт.ст. відповідно). ED достовірно зросла з 32,2±1,3% до 36,7±1,3% ($P < 0,05$), оскільки бісопролол збільшує тривалість серцевого викиду і систоли, внаслідок чого збільшується і час викиду. Достовірної динаміки індексу SEVR, зокрема, не спостерігалось.

Таблиця 5.13

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

Показники	На початку (n=27)	В кінці (n=27)
ШППХе, м/с	13,1±0,7	13,0±0,5
ШППХм, м/с	10,5±0,49	11,5±0,6
ED, %	32,2±1,3	36,7±1,3*

Продовження таблиці 5.13

Показники	На початку (n=27)	В кінці (n=27)
AIx, %	19,7±1,7	24,6±1,5*
цСАТ, мм рт.ст.	142,1±3,3	128,1±2,4**
ΔцСАТ, мм рт.ст.	-15,4±2,9	

Примітки: *- достовірність різниці у порівнянні із початком: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,001$.

У групі Б+ГХТ відбулося достовірне збільшення індексу аугментації (з 19,7±1,7% до 24,6±1,5%; $P < 0,05$), з чим, напевно, і пов'язаний менший ступінь зниження цСАТ у цій групі.

Так само, показники ШППХе та ШППХм у цій групі, як і в двох попередніх, достовірно не змінилися, що так само може бути пов'язано із нетривалим періодом спостереження (6 місяців). Ми спостерігали тенденцію до зниження ШППХе на 0,63±0,09 м/с на фоні терапії Б+ГХТ, також була відмічена недостовірна тенденція до зростання ШППХм.

В цій групі ми так само не спостерігали жодної негативної динаміки показників біохімічного дослідження крові (таблиця 5.14). У групі на основі комбінації бісопрололу концентрація креатиніну сироватки крові практично не змінилась (з 88,6±3,2 до 83,3±2,5 ммоль/л). Ми не спостерігали жодної достовірної динаміки ШКФ.

Таблиця 5.14

Динаміка біохімічних показників, які моніторувалися

Показники	На початку	1 міс.	3 міс.	6 міс.
ШКФ, мл/хв.	102,5±7,1	100,1±8,2	95,8±8,7	107,6±7,8
Креатинін, мкмоль/л	88,9±3,2	87,4±2,6	87,6±4,5	83,1±2,4
Алт, Од/л	26,1±1,6	33,2±3,9	-	28,2±2,2
Аст, Од/л	22,6±1,6	31,6±6,2	-	29,3±1,8
Калій, ммоль/л	4,6±0,05	4,7±0,1	4,4±0,09	4,5±0,16

Продовження таблиці 5.14

Показники	На початку	1 міс.	3 міс.	6 міс.
Натрій, ммоль/л	145,4±1,0	141,5±0,9	140,8±0,9	140,7±1,5
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,5	6,1±0,5	6,4±0,6	5,6±0,2
Загальний холестерин, ммоль/л	5,9±0,5	6,1±0,4	6,3±0,3	5,8±0,22
Тригліцериди, ммоль/л	1,9±0,3	1,8±0,2	2,3±0,4	1,8±0,3
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,31±0,07	1,35±0,06	1,4±0,17	1,21±0,07
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	4,2±0,41	3,7±0,51	4,0±0,35	3,9±0,24
Сечова кислота, мкмоль/л	387,4±19,9	366,1±23,4	371,4±37,9	375,0±20,6

Примітка: * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$ у порівнянні із початком.

У групі бісопролол+ГХТ достовірних змін рівню сечової кислоти не відбулося, що можна розцінити, як позитивний факт, адже і у цій групі також застосовували ГХТ у добовій дозі 25 мг, а бісопрололу не притаманний вплив на рівень сечової кислоти.

Більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність – 25 (92,6%) пацієнтів були прихильними до лікування. Побічні реакції на етапі 3 місяці лікування були зареєстровані у 10 пацієнтів (37%): у 4 пацієнтів відмічався головний біль на першому місяці лікування, що було пов'язано більше з підвищенням АТ, у 2 пацієнтів ЧСС зменшилася до < 50 уд/хв, що потребувало зменшення дози бісопрололу до 5 мг/добу, у 1 пацієнта на першому місяці прийому відмічалася відчуття похолодіння кінцівок, яке значно зменшилося після додавання амлодипіну, у 3 пацієнтів відмічалися периферичні набряки на фоні прийому амлодипіну, які не призвели до відміни призначеного лікування. На 6-му місяці побічні реакції у даній групі біли зареєстровані у 12 (44,4%) пацієнтів: у 1

пацієнта з'явилися набряки та ще у однієї пацієнтки почервоніння обличчя, що скоріше було пов'язано із прийомом амлодипіну.

Отже, терапія на основі комбінації Б+ГХТ також була високоефективною в плані зниження брахіального АТ, достовірно знижувала рівень цСАТ та відрізнялася високою прихильністю пацієнтів до такого лікування.

5.5. Порівняння ефективності терапії на основі комбінації лозартан+гідрохлортіазид, лізиноприл+гідрохлортіазид та бісопролол+гідрохлортіазид щодо впливу на центральний артеріальний тиск та пружньо-еластичні властивості артерій.

З усього вищенаведеного можна зробити висновок – що усі три комбінації мали високу ефективність та гарну переносимість у пацієнтів із АГ.

Як вже було показано для всіх трьох груп окремо, зниження офісного рівня САТ і ДАТ було статистично достовірним у 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) (рис. 5.2). Крім того, відзначалося значне зниження ЧСС у групі Б+ГХТ вже після першого місяця лікування, а також у групі Лоз+ГХТ після другого, динаміка ЧСС у групі Ліз+ГХТ протягом всього періоду спостереження була недостовірною. Тому можна сказати, що ступінь зниження оСАТ/оДАТ в усіх трьох групах був майже еквівалентним.

Відсоток пацієнтів, які досягли цільових цифр 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).

Більшість пацієнтів додатково приймали амлодипін 5 мг, при чому частота його призначення в усіх трьох групах була майже однаковою: 84,4% пацієнтів у групі Лоз+ГХТ, 84,4% у групі Ліз+ГХТ і у групі 74,1% у групі Б+ГХТ ($P=НД$).

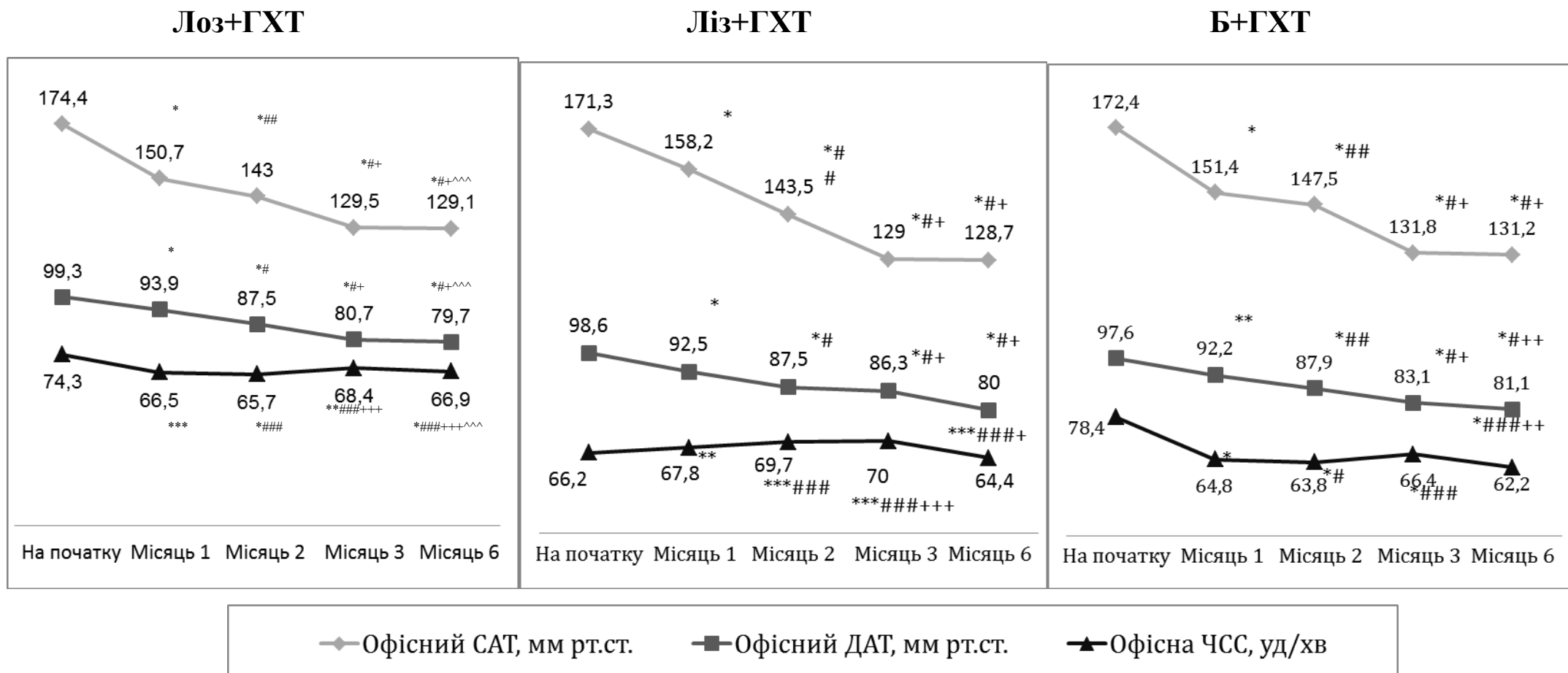


Рис. 5.2 Динаміка змін офісного АТ, ЧСС и досягнення цільового рівню АТ протягом дослідження

Примітка:

- * - достовірність, порівняно із рандомізацією: * - $P < 0,001$, ** - $P < 0,02$, *** - $P = \text{НД}$;
- # - Достовірність порівняння із показниками першого місяця # $P < 0,001$, ## $P < 0,01$, ### $P = \text{НД}$.
- + - Достовірність порівняння із показниками другого місяця + $P < 0,001$, ++ $P < 0,05$, +++ $P = \text{НД}$
- ^ - Достовірність порівняння із показниками третього місяця ^ $P = \text{НД}$

Крім того, більше ніж половині пацієнтів було потрібно збільшення дози амлодипіну до 10 мг (50%, 59,4% і 59,3% відповідно, $P=НД$ для різниці між групами), що відображає тяжкість АГ у включених пацієнтів. У групі Лоз+ГХТ було 2 (6,3%), які додатково приймали доксазозин, та 2 (6,3%) у групі Ліз+ГХТ, а також 3-м пацієнтам (11,1%) у групі Б+ГХТ також довелося до схеми лікування додавати доксазозин ($P=НД$ для різниці між групами).

Тільки 3,1% пацієнта у групі Лоз+ГХТ, 6,2% у групі Ліз+ГХТ і 7,4% пацієнта у групі Б + ГХТ не досягнула цільового рівня АТ через шість місяців лікування. Їх направили на подальше до обстеження з метою виявлення етіології резистентної АГ (стеноз ниркової артерії, пухлини надниркових залоз та ін.).

Статистично достовірне та істотне зниження добових САТ/ДАТ у групі Лоз+ГХТ вдалося досягти вже на третьому місяці лікування. У групах Ліз+ГХТ та Б+ГХТ значне зниження АТ також було відзначено до кінця третього місяця, але воно не було достовірним. Через 6 місяців терапії ми отримали достовірне зниження 24САТ/24ДАТ в усіх групах. Загальне середнє зниження 24САТ/24ДАТ склало $24,6 \pm 1,3 / 17,6 \pm 1,1$ 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 при порівнянні отриманих критерії парних вибірок). За даними ДМАТ, середньодобова ЧСС суттєво не змінилася в групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ, у той час як у третій групі середньодобова ЧСС знизилася на 12 ударів на хвилину, що було статистично достовірним (як і очікувалося для β -блокаторів). 75% пацієнтів у групі Лоз+ГХТ, 71,4% у групі Ліз+ГХТ і 66,7% у групі Б+ГХТ досягли цільових рівнів АТ за даними ДМАТ до шостого місяця ($P=НД$ для різниці між групами).

Рівень максимального САТ достовірно знизився в усіх групах, але статистично достовірне зниження максимального ДАТ спостерігалось тільки в групах Л+ГХТ. Денні рівні САТ і ДАТ, а також добовий рівень САТ/ДАТ достовірно знизився в усіх групах до шостого місяця лікування, а в групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ – до третього місяця лікування. Значне зниження нічних САТ і ДАТ спостерігалось в трьох групах до шостого місяця лікування. У групі

Лоз+ГХТ, але не в групах Ліз+ГХТ та Б+ГХТ, було відзначено достовірне зниження денного пульсового АТ та варіабельності денного САТ. Зниження пульсового АТ може побічно вказувати на поліпшення пружно-еластичних властивостей аорти [71]. Зниження варіабельності АТ (яка спочатку була підвищеною в усіх групах) може мати позитивне прогностичне значення, тому, що висока варіабельність АТ пов'язана зі зростанням частоти ускладнень [118].

Антигіпертензивна ефективність цих режимів терапії підтверджувалася також і значним скороченням добових індексів навантаження часом і навантаження площею, денного та нічного рівнів САТ і ДАТ. Дуже важливо, щоб медикаментозні препарати при одноразовому прийомі сприяли зниженню показників АТ в денний та нічний час.

Більшості пацієнтів у кожній групі для досягнення цільового контролю АТ довелося додавати третій препарат – амлодипін, більш того, дозу його довелося збільшувати приблизно половині учасників. А отже, оцінюючи результати лікування, ми враховували і вплив амлодипіну на показники, що вивчалися. Тим не менш, достовірної різниці за кількістю додавання або титрації амлодипіну між групами не було, а отже і частка впливу амлодипіну на кінцеві результати дослідження в усіх групах порівняння буде майже однаковою.

Тобто, можна сказати, що усі три схеми лікування були однаково ефективними в плані зниження брахіального АТ, в усіх трьох групах однакової кількості хворих вдалося досягти ефективного контролю АТ. А отже, різниці в ефективності в плані зниження рівню брахіального АТ, виміряного як в клініці, так і за даними амбулаторного моніторингу, між цими трьома режимами терапії немає. При цьому ми не спостерігали ніякої негативної динаміки цих показників в жодній з досліджуваних груп.

У даному дослідженні ми відзначили значне зниження рівня сечової кислоти до третього місяця лікування в групі Лоз+ГХТ, яке зберігалось і протягом усього подальшого періоду спостереження (шостий місяць) навіть незважаючи на те, що пацієнти приймали високі дози ГХТ, який також підвищує рівень сечової

кислоти. У групах Ліз+ГХТ та Б+ГХТ ми не спостерігали достовірної зміни рівня сечової кислоти навіть враховуючи, що пацієнти приймали ГХТ у дозі 25 мг/добу.

Ми вивчили зміни рівня сечової кислоти в залежності від її вихідного рівня: підвищений (>415 мкмоль/л у чоловіків і >350 мкмоль/л у жінок) або нормальний рівень. Як вже було показано, підгрупі пацієнтів з нормальним рівнем сечової кислоти групи Лоз+ГХТ ($N=23$) не спостерігалось достовірного зниження рівня сечової кислоти. У підгрупі пацієнтів (група Лоз+ ГХТ) з початково підвищеним рівнем сечової кислоти відзначалося його достовірне зниження вже до третього місяця дослідження, яке зберігалось через шість місяців терапії. У пацієнтів, які приймали комбінацію Ліз+ГХТ або Б+ГХТ не спостерігалось достовірного зниження рівня сечової кислоти в жодній з підгруп. В цілому, зниження рівня сечової кислоти в підгрупах пацієнтів з вихідним підвищеним її рівнем склало 34,4% групі терапії Лоз+ГХТ, 17,9% у групі Ліз+ГХТ ($p<0,05$ у порівнянні із групою Лоз+ГХТ) та 11,1% у групі Б + ГХТ ($p<0,05$ у порівнянні із групою Лоз+ГХТ та $p=ND$ у порівнянні із групою Ліз+ГХТ).

Спостерігалось достовірне зниження рівню креатиніну на 6-му місяці лікування у групі Ліз+ГХТ (з $88,9\pm3,7$ до $74,7\pm3,8$ мкмоль/л; $P<0,05$), в той час як в групі на основі комбінації лозартану або бісопрололу цей показник знизився менше і не достовірно (Рисунок 5.3.). Але коли ми оцінили динаміку ШКФ за формулою СКD-EPI, ми не виявили ніякого достовірного впливу жодної з досліджуваних комбінацій на цей показник, що, як вже було сказано раніше, можливо пояснити значною дисперсією показника. В нашому дослідженні у групі Ліз+ГХТ відбулося більш виражене зниження рівню креатиніну при однаковому ступеню зниження рівнів АТ, виміряного на плечовій артерії, що, як вже йшлося раніше, може бути пов'язане із нефропротекторними властивостями лізиноприлу та, вірогідно, більшим зменшенням центрального АТ в групі іАПФ. Адже в деяких дослідженнях [39] було показано, що функція нирок найбільше пов'язана саме із рівнем систолічного тиску в аорті. У нашому дослідженні ми зробили спробу визначити, чи пов'язане покращення функції нирок у цій групі саме із

позитивною динамікою центрального АТ. Для цього ми виконали кореляційний аналіз за Spearman, аби дослідити наявність та направленість взаємозв'язку між ступенем зниження цСАТ, оСАТ і ступенем зниження креатиніну у цій групі. Але жодного достовірного взаємозв'язку між динамікою цих показників ми не виявили. Тобто можна сказати, що зміна концентрації креатиніну, яка була достовірною лише у групі комбінації із іАПФ не була пов'язаною із змінами рівню цСАТ, а, скоріше за все, із нефропротекторними властивостями лізиноприла.

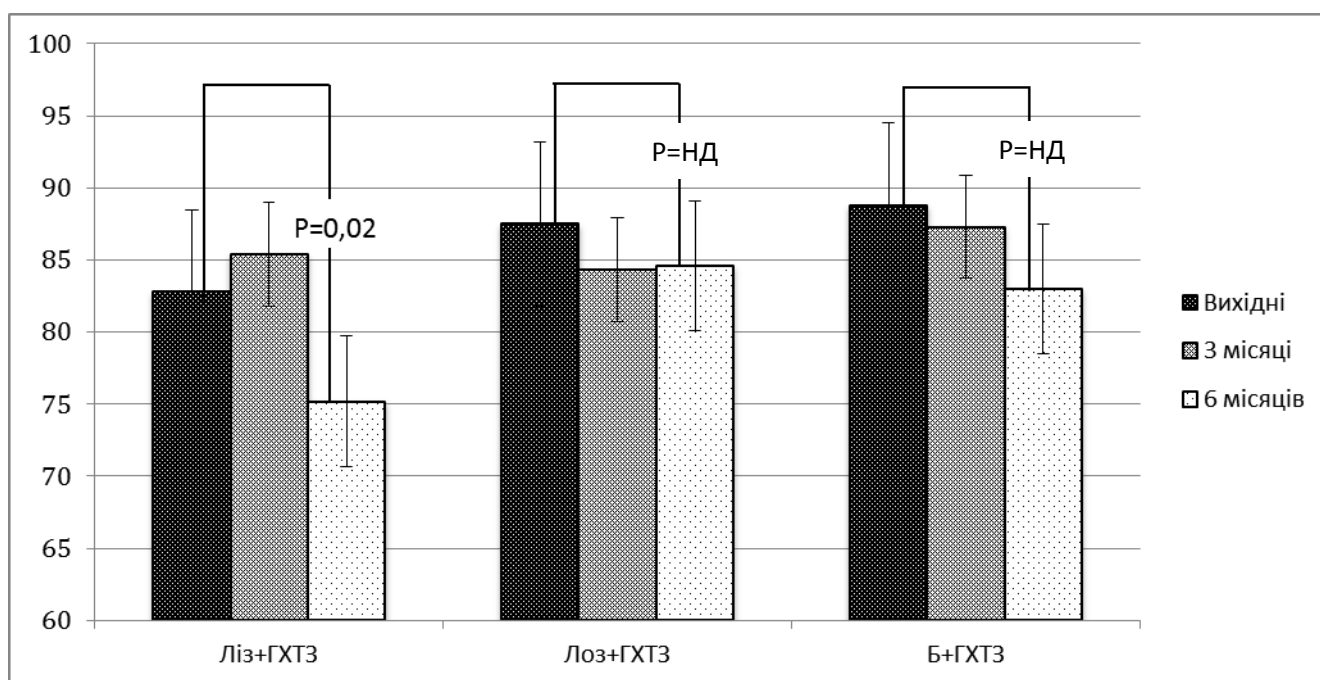


Рис. 5.3 Динаміка зміни концентрації креатиніну в плазмі крові

В цілому, значне зниження центрального САТ спостерігалось у всіх пацієнтів (в середньому, на $21,3 \pm 3,1$ мм рт.ст, $P < 0,01$ для всіх), але в групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ це зниження було більш вираженим, ніж у загальній групі, і статистично більш достовірним, ніж у групі Б+ГХТ (таб. 5.15). Різниця рівня цСАТ між групами Лоз+ГХТ і Б+ГХТ склала 6,5 мм рт.ст. Вона була недостовірною ($P < 0,1$), ймовірно, у зв'язку з участю невеликої кількості пацієнтів. У дослідженні ASCOT, де порівнювали вплив на цСАТ різних комбінацій, взяли участь 2199 пацієнтів, при цьому різниця рівня цСАТ між

групами склала лише 4,3 мм рт.ст., але, з урахуванням більшої кількості пацієнтів у дослідженні, вона виявилася статистично достовірною [51]. У групі комбінації Ліз+ГХТ подібним чином зниження цСАТ було достовірно більшим, ніж у групі комбінації бісопрололу ($25,9 \pm 2,9$ мм рт.ст. проти $15,4 \pm 2,9$ мм рт.ст. відповідно; $P < 0,05$ для різниці ступеню зниження цСАТ між групами). Рівні досягнутого цСАТ наприкінці дослідження у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ були майже однаковими. ED достовірно ($P < 0,05$) зросла у групі Б+ГХТ з $32,2 \pm 1,3\%$ до $36,7 \pm 1,3\%$, оскільки бісопролол збільшує тривалість систоли, внаслідок чого збільшується і час викиду. У групі комбінацій БРА або іАПФ індекс ED достовірно не змінився $37,6 \pm 3,6\%$ до $35,2 \pm 2,4\%$, тобто, як такої динаміки зміни часу викиду у цих групах не спостерігалось, оскільки жоден із препаратів комбінації не має прямого впливу на електромеханічні властивості міокарду.

Таблиця 5.15

**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	$9,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,2$	$10,5 \pm 0,49$	$11,5 \pm 0,6^{\#}$
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.	$-23,0 \pm 2,3$		$-25,9 \pm 2,4$		$-15,4 \pm 2,9^{\#}$	

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.

Ми не виявили статистично достовірного зниження ШППХ і Alx в загальній групі. Хоча зниження АТ веде до зниження тиску розтягування, і, в результаті цього, має знижувати ШППХ. Можливо, такі результати пояснюються малим періодом спостереження та тяжкістю стану пацієнтів з АГ, у яких на момент включення вже спостерігалось підвищення ШППХ не тільки у зв'язку з високими цифрами АТ, а й за рахунок наявності структурних змін стінок артерій. При оцінці показників жорсткості артерій в групах виявилось, що в групах Лоз+ГХТ не спостерігалось достовірних змін ШППХ, ED та Alx . У цей же час, в групі Б+ГХТ відзначалось достовірне збільшення Alx , що вказувало на підвищення додаткової систолічної навантаження в результаті раннього накладання відображеної і прямої пульсових хвиль, що пояснює різницю рівнів цСАТ між групами Лоз+ГХТ і Ліз+ГХТ та Б+ГХТ в кінці дослідження при практично однаковому рівні брахіального АТ.

Цікавою знахідкою було достовірне збільшення індексу SEVR у групі Ліз+ГХТ (зростання на $22,8 \pm 5,6\%$ порівняно із вихідним; $P < 0,05$), в той час як у групах комбінацій Лоз+ГХТ та Б+ГХТ динаміки цього показника майже не спостерігалось. Хоча збільшення індексу SEVR, можливо, пов'язане із тим, що у цій групі показник на початку дослідження був достовірно нижчим (див. Таб. 5.2).

Як вже йшлося раніше, ШППХе та ШППХм достовірно не змінилися в усіх групах. При порівнянні динаміки показників, які характеризують жорсткість артерій в групах лікування, виявилось, що існує достовірна різниця між групами Лоз+ГХТ та Б+ГХТ на користь комбінації Лоз+ГХТ. Крім того, Δ ШППХе, Δ ШППХм і ΔAlx в групі Лоз+ГХТ виявилися достовірно вище, ніж у групі Б+ГХТ: $0,63 \pm 0,09$ м/с, $0,46 \pm 0,08$ м/с і $1,2 \pm 0,5\%$ порівняно з $0,1 \pm 0,1$ м/с, $-0,91 \pm 0,10$ м/с і $-4,7 \pm 0,4\%$ для цих груп відповідно ($P < 0,001$) (рис. 5.4). Ці дані свідчать, що терапія комбінацією Лоз+ГХТ з амлодипіном надавала більш позитивний вплив на еластичні властивості артерій, у порівнянні з Б+ГХТ та амлодипіном. Alx у групі Ліз+ГХТ з доданим амлодипіном достовірно не змінився, хоча і була помітна деяка тенденція до його зниження. При порівнянні ступеню зміни ШППХе у групах Ліз+ГХТ та Б+ГХТ (рис. 5.4), ми виявили, що у групі Ліз+ГХТ

ШППХе знизилася на $1,2 \pm 0,08$ м/с, тоді, як у групі Б+ГХТ ШППХе знизилася на $0,1 \pm 0,1$ м/с, проте різниця ступеню зміни ШППХе між групами виявилася достовірною ($P < 0,001$). Крім того, у групі Ліз+ГХТ спостерігалася динаміка до зниження ШППХм, в той час, як у групі Б+ГХТ – тенденція до зростання цього показника, а тому різниця між групами по ступеню впливу на ШППХм виявилася достовірною ($P < 0,001$). Це говорить про те, що терапія на основі комбінації Ліз+ГХТ з амлодипіном достовірно краще впливає на зменшення жорсткості артерій, ніж Б+ГХТ та амлодипіном.

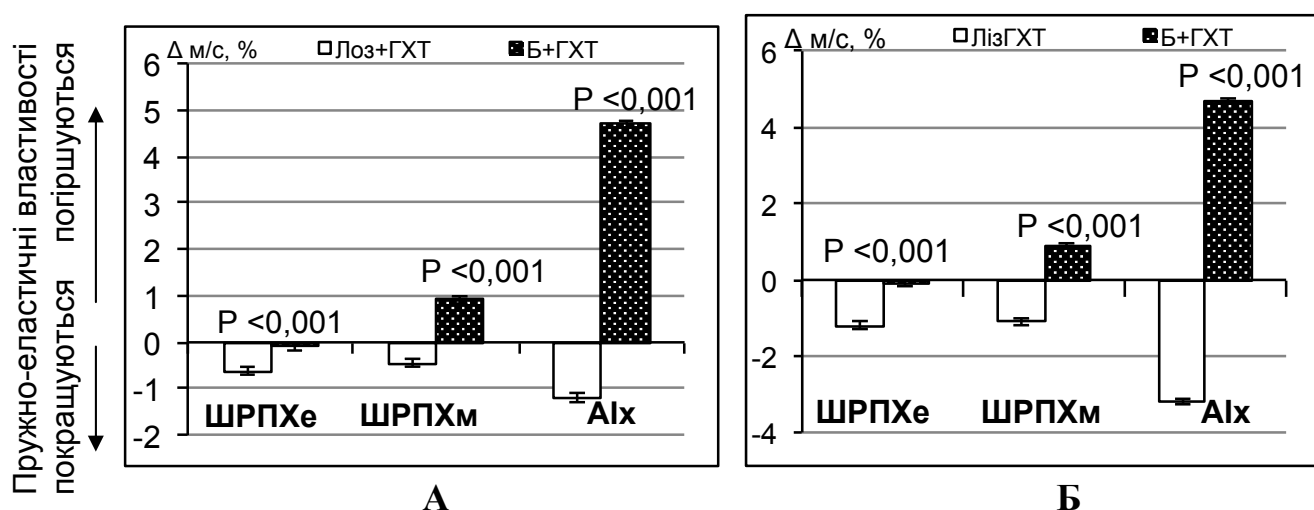


Рис. 5.4. Динаміка показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій у групах Лоз+ГХТ та Б+ГХТ (А), Ліз+ГХТ та Б+ГХТ (Б)

Як видно з рисунків, комбінації Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ подібним чином впливали на показники швидкості розповсюдження пульсової хвилі та індексу аугментації, а достовірної різниці їх динаміки між групами впливу не спостерігалось.

Вся призначена терапія добре переносилася. Частота побічних ефектів у групі Лоз+ГХТ склала 28,1%, у групі Ліз+ГХТ 34,4% пацієнтів сповістили про появу побічних реакцій, у групі Б + ГХТ побічні реакції спостерігалися у 10 пацієнтів (37%) ($P=ND$). Більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність. Усі побічні явища були класифіковані як “м’які” і не потребували відміни призначеної терапії або корекції дози препаратів.

Отже усі три комбінації однаково ефективно знижували рівень брахіального АТ та добре переносилися пацієнтами у дослідженні. Проте терапія

на основі комбінацій Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ краще знижувала рівень цСАТ і була пов'язана із більш позитивною динамікою ШППХе та ШППХм, яка, тим не менш, в жодній з цих груп не була достовірною.

5.6. Фактори, що пов'язані із динамікою центрального артеріального тиску на фоні комбінованої 6-місячної антигіпертензивної терапії.

Наступним етапом нашої роботи було виявлення та дослідження факторів, які були пов'язані із кінцевим рівнем цСАТ та ступенем його зниження у кожній групі. Для визначення цих факторів, нами було проведено кореляційний аналіз за Спірменом. Результати представлено у таблиці 5.16.

Як видно з таблиці 5.16, рівень цСАТ в кінці дослідження у групі Лоз+ГХТ достовірно корелював із рівнем ПАТ в денний та нічний час. Рівні ПАТ та цСАТ, як відомо, залежать від еластичних властивостей аорти: чим більша жорсткість аорти, тим вищими будуть ПАТ та цСАТ. Крім того із рівнем цСАТ в кінці дослідження у цій групі були пов'язані рівень глюкози після 6-ти місяців лікування та прийом АК раніше. Зв'язок із прийомом антагоністів кальцієвих каналів в минулому можливо пояснити тим, що, вірогідно, перебіг АГ у пацієнтів цієї підгрупи був більш важким (рівень АТ був вищим), тому їм і потребувалося призначати блокатори кальцієвих каналів. Відповідно, знизити рівень цСАТ у цих пацієнтів було важче. Асоціація більш високого цСАТ із рівнем глюкози та ІМТ говорить про необхідність застосування модифікації способу життя для забезпечення кращого контролю АТ.

Таблиця 5.16

Показники, з якими корелювали (за Spearman) цСАТ в кінці дослідження та ступінь зниження цСАТ в залежності від терапії

Показник/коефіцієнт кореляції r , достовірність кореляції	Група Лозартан+ГХТ	Група Лізиноприл+ГХТ	Група Бісопролол+ГХТ
цСАТ в кінці	ПАТ в денний період в кінці ($r=0,53$, $P=0,006$) ПАТ в нічний період в кінці ($r=0,54$, $P=0,024$) Варіабельність САТ в денний час в кінці ($r=0,47$, $P=0,018$) Рівень глюкози в кінці ($r=0,38$, $P=0,05$) Попередня терапія антагоністами кальція ($r=0,36$, $P=0,042$) ІМТ ($r=0,33$, $P=0,05$)	Прийом бета-адреноблокаторів в анамнезі ($r=0,84$, $P=0,036$)	ЧСС в кінці дослідження ($r=-0,51$, $P=0,045$)
Δ цСАТ	цСАТ на початку ($r=0,53$, $P=0,002$) цСАТ в кінці ($r=-0,60$, $P<0,001$)	цСАТ на початку ($r=0,64$, $P=0,025$) Варіабельність ПАТ в нічний час на початку ($r=0,7$, $P=0,023$) Рівень глюкози на початку ($r=-0,59$, $P=0,049$) Паління ($r=-0,94$, $P=0,045$) Вік ($r=-0,53$, $P=0,049$)	оДАТ на початку ($r=0,59$, $P=0,01$) Рівень глюкози на початку ($r=-0,54$, $P=0,039$) цСАТ на початку ($r=0,54$, $P=0,026$) ІМТ ($r=-0,47$, $P=0,055$)

Ступінь зниження цСАТ у групі Лоз+ГХТ достовірно корелював лише із рівнями цСАТ на початку та в кінці дослідження. Тобто на ступінь зниження цСАТ у групі терапії на основі комбінації із лозартаном супутні клінічні фактори не впливали.

У групі Ліз+ГХТ кінцевий рівень цСАТ достовірно корелював із прийомом бета-адреноблокаторів в анамнезі. Спостерігалася сильна достовірна кореляція варіабельності ПАТ в нічний час на початку дослідження та динаміки цСАТ: чим більшою була варіабельність, тим гірше знижувався цСАТ.

Цікавим було також виявлення зворотної кореляції між ступенем зменшення цСАТ та рівнем глюкози сироватки на початку дослідження, палінням та віком. Відомо, що жорсткість артерій підвищується із віком, на фоні паління та при наявності цукрового діабету. Логічно було б припустити, що при збільшенні жорсткості артерій вплив антигіпертензивної терапії на ступінь зниження цСАТ буде меншим.

У групі Б+ГХТ рівень цСАТ в кінці дослідження був пов'язаний із ЧСС в кінці періоду спостереження. Крім того, в цій групі ми спостерігали достовірну зворотну кореляцію динаміки цСАТ із такими факторами, як рівень глікемії та ІМТ на початку терапії: ступінь зменшення цСАТ був менший при більшому рівні

Таким чином, на ступінь зниження цСАТ під впливом різної антигіпертензивної терапії впливали різні фактори. Ефективність лікування на основі комбінації лозартану залежала тільки від вихідного рівню цСАТ. Ефективність терапії на основі комбінацій із лізиноприлом або бісопрололом, окрім вихідного рівню цСАТ, залежала від початкового рівню глюкози сироватки. Окрім того, паління та старший вік також асоціювалися із меншим ступенем зниження цСАТ у групі комбінації лізиноприлу, а ІМТ – із меншим ступенем зниження цСАТ у групі комбінації бісопрололу. Тому, вірогідно, що у осіб із ожирінням та цукровим діабетом, що палять, терапія на основі іАПФ та бета-адреноблокатора може виявитися менш ефективною в плані зниження цСАТ.

В багатьох дослідженнях було показано, що недостатність ефективності бета-адреноблокаторів у зниженні цСАТ, можливо, пояснюється їх властивістю

знижувати ЧСС, підвищувати рівень аугментації і, як наслідок, менше впливати на рівень цСАТ. Деякі препарати також можуть знижувати ЧСС, але позитивно впливати на еластичні властивості ємкісний судин та функції ендотелію, що може нівелювати цей негативний ефект зменшення ЧСС. У нашому дослідженні офісна ЧСС знизилася достовірно у групах Лоз+ГХТ та Б+ГХТ. А тому ми спробували порівняти показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ до та в кінці лікування в залежності від офісної ЧСС (таблиця 5.17).

Таблиця 5.17

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

Показники	ЧСС до лікування (n=91)		Р	ЧСС після лікування (n=91)		Р
	≥ 70, n=50	< 70, n=41		≥ 65, n=54	< 65, n=37	
ШППХе, м/с	13,8±0,4	14,2±0,5	НД	10,9±0,4	12,7±0,6	0,02
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
AIx, %	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

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 AIx та цСАТ. Тобто на показники, що вивчалися на фоні лікування, впливала ЧСС на фоні лікування. Подібний аналіз було зроблено і по групам лікування (Таблиця 5.18).

Таблиця 5.18. Показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, та цСАТ в кінці дослідження в залежності від досягнутої ЧСС та лікування

Показники	Лозартан+ГХТ		Р	Лізіноприл+ГХТ		Р	Бісопролол+ГХТ		Р
	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	НД	11,0±0,6	12,7±1,2	НД	11,7±0,4	13,5±0,6	0,05
ШППХм, м/с	9,5±0,4	10,3±0,5	НД	9,6±0,2	9,9±0,2	НД	10,9±0,58	11,1±0,8	НД
ED, %	41,6±5,6	35,4±1,1	НД	35,9±1,0	34,0±0,5	НД	33,0±2,0	40,3±1,8	0,02
AIx, %	20,6±2,4	23,8±3,3	НД	22,7±3,7	27,0±2,8	НД	17,9±3,6	29,7±2,3	0,019
цСАТ, мм рт.ст.	119,0±2,8	123,8±3,2	НД	121,7±3,7	120,4±3,6	НД	119,7±2,7	135,1±5,2	0,02
ΔцСАТ, мм рт.ст.	-24,1±5,7	-22,1±4,0	НД	-25,3±2,7	-26,5±4,3	НД	-20,0±2,6	-11,3±2,4	0,05
ЧСС, уд.за хв.	71,1±0,7	63,4±0,59	0,001	72,7±1,9	60,1±1,6	0,001	71,7±1,6	62,3±0,93	0,001

Примітка: # - достовірно у порівнянні із відповідною підгрупою групи Лоз+ГХТ; * - достовірно у порівнянні із відповідною підгрупою групи Ліз+ГХТ

У групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ не спостерігалось достовірної різниці між показниками в залежності від досягнутої ЧСС. У групі ж Б+ГХТ спостерігалась достовірна різниця між підгрупами за ШППХе, ED та AIx в кінці дослідження – у пацієнтів із ЧСС 65 уд/хв і більше ці показники були достовірно меншими.

Загалом, згідно із літературними даними, відомо, що зниження ЧСС на 10 уд. за хв призводить підвищення цСАТ на 0,4 кПа (3 мм рт.ст.) [43]. У нашому дослідженні за даними офісного вимірювання, ЧСС у групі Лоз+ГХТ знизилася, в середньому, на $5,9 \pm 1,6$ уд. за хв, у групі Ліз+ГХТ на $1,8 \pm 0,3$ уд/хв, а у групі Б+ГХТ - на $12,9 \pm 3,9$ уд/хв. Таким чином, різниця в зниженні ЧСС між групами Лоз+ГХТ та Б+ГХТ склала 7 уд. за хв, що мало забезпечити різницю, як згадано вище, у рівні досягнутого цСАТ трохи менше 3 мм рт.ст., а в нашому дослідженні вона склала 6,5 мм рт.ст. Між групами Ліз+ГХТ та Б+ГХТ складала 11 уд. за хв, що так само майже відповідає 3 мм рт.ст., різниця між кінцевими рівнями цСАТ в групах терапії складала близько 11 мм рт.ст.

Тобто різниця ефективності між групами порівняння пояснювалася не тільки більшим ступенем зниження ЧСС на фоні призначення бісопрололу, а, можливо, додатковими позитивними властивостями лозартану та лізиноприлу (вазодилатація та зменшення жорсткості артерій).

У групі Б+ГХТ спостерігалось достовірне збільшення AIx на 4,7%, що також могло бути пов'язане із зменшенням ЧСС. Згідно дослідження I.B.Wilkinson з співавторами зменшення ЧСС на 10 уд. за хв від 75 призводить до збільшення AIx на 3,9% [114]. У нашому дослідженні ЧСС у групі Б+ГХТ зменшилася до 62,2 уд. за хв, тобто майже на 13 уд/хв. від 75, що і могло забезпечити збільшення AIx на 4,7%. Таким чином, наші дані відповідають літературним. У групі ж Лоз+ГХТ ЧСС зменшилося на 8,1 уд. за хв від вихідної на 75 уд/хв, але AIx не змінився. Це також підтверджує думку про позитивні властивості комбінації Лоз+ГХТ, які нівелюють негативний вплив зниження ЧСС. У групі Ліз+ГХТ, як вже йшлося раніше, не спостерігалось достовірної динаміки ні ЧСС, ні AIx.

Таким чином, більш низька ЧСС на фоні лікування асоціювалася із вищим цСАТ та більшим додатковим навантаженням (АІх) лише у групі Б+ГХТ. Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) були більш ефективними в зниженні цСАТ, незалежно від їх впливу на ЧСС.

Основні положення розділу викладені у наступних роботах здобувача:

1. Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною 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 самотійно обстежувала та проводила спостереження пацієнтів, виконувала статистичний аналіз отриманих результатів, приймала участь у підготовці статті до друку).*

2. 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).*

3. 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. Сніцаренко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 1. – С. 35–48. *(Здобувач проводила обстеження та спостереження хворих групи терапії на основі бісопрололу).*

4. 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 бісопрололу).*

5. 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).*

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

7. 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).*

8. 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).*

9. 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).*

10. 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).*

11. 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).*

12. 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).

13. 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).*

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

АГ – одне із найпоширеніших у світі захворювань, що є однією із провідних причин серцево-судинної смерті [11, 119, 120]. Наявність підвищеного тиску є провідним фактором ризику несприятливих серцево-судинних подій, що призводить до інвалідизації осіб працездатного віку.

Найбільшу групу ризику складають країни з низьким і середнім рівнем доходу, до яких, наразі, відносять і Україну. Тому на сьогоднішній день залишається актуальним питання пошуку оптимальних методів діагностики та лікування АГ, покращення прогнозу та попередження розвитку важких ускладнень у осіб із підвищеним рівнем АТ.

Останнім часом в клінічній практиці з'явилася ціла низка новітніх методик діагностики артеріальної гіпертензії, а також досліджень, які допомагають більш достовірно оцінити основні фактори ризику ще до виникнення важких уражень органів-мішеней або серцево-судинних ускладнень. Провідну роль у цьому, що також було показано у нашому дослідженні, відіграють неінвазивні вимірювання рівню систолічного тиску в аорті та оцінки пружньо-еластичних властивостей артерій, а також вивчення показників, що із ними пов'язані. Тому і дослідження всіх цих факторів, а також ефективності терапії і комбінованої терапії на цСАТ і пружньо-еластичні властивості артерій, на нашу думку, є перспективним.

Будь-який засіб, що знижує рівень АТ апріорі буде покращувати прогноз у пацієнтів з АГ. Проте, в останні роки в декількох великих рандомізованих дослідженнях було продемонстровано, що при однаковому зниженні, так званого, офісного АТ різні препарати по різному впливають на прогноз. Завдяки додатковим інструментальним методам вдалося встановити, що ця різниця може бути обумовлена недостатнім контролем середньодобового та центрального АТ [51, 121-129]. Почалися проводитися дослідження із вивчення впливу різних антигіпертензивних препаратів на центральний АТ. У зв'язку з чим стало «модно»

вивчати роль саме центрального АТ, а роль офісного АТ стали трохи зменшувати. Клінічну та прогностичну роль неінвазивного визначення цСАТ та оцінки пружньо-еластичних властивостей артерій було доведено у багатьох дослідженнях [130-146]. На даний момент зібрано велику доказову базу, яка доводить, що різні препарати можуть по-різному впливати на центральний АТ, навіть, при еквівалентному зниженні брахіального АТ, що, можливо, і пояснює цю різноманітність впливу на прогноз. У дослідженні REASON порівнювали ефективність комбінації периндоприл+індапамід з атенололом та виявили, що при однаковому зниженні брахіального АТ вдалося досягти більш вираженого зниження центрального АТ саме за допомогою комбінації [147, 148]. Більш того, у групі комбінованої терапії спостерігалось більш значне зменшення ІММЛШ, який достовірно був пов'язаний більше із центральним, ніж із периферичним АТ [147]. Отримані дані пояснюються результатами дослідження the Strong Heart Study, яке довело, що концентричне ремоделювання ЛШ більш тісно пов'язане із аортальним, а не брахіальним АТ [99]. Дослідження ASCOT-CAFE підтвердило надзвичайне прогностичне значення рівню тиску в аорті, що поклало початок проведенням досліджень із вимірювання цСАТ і цПАТ [51]. Проте на сьогоднішній день, методика із вимірювання центрального тиску і досі не знайшла свого місця у клінічних рекомендаціях через відносно малу доказову базу. Тому вимірювання тиску в аорті на сьогоднішній день використовується, здебільшого, лише в межах наукової роботи для пояснення патогенетичної ролі підвищеного АТ у виникненні ураження органів-мішеней або ж з метою визначення більш адекватної антигіпертензивної терапії. Сама методика оцінки центрального АТ викликає безліч дискусій [143, 149-152], адже вона базується на офісному вимірюванні САТ та ДАТ: вважається, що рівень центрального ДАТ подібний до периферичного, завдяки чому відповідно калібрується аортальна пульсова хвиля. Тому в нашому дослідженні цСАТ корелював з тими ж самими факторами, що і рівень офісного АТ, але дещо в більшому ступені. Особливо вираженим був взаємозв'язок центрального АТ із показниками пружньо-еластичних властивостей артерій, що пояснюється патофізіологічним впливом

центрального АТ на еластичні властивості судин з одного боку, та навпаки, впливом збільшення жорсткості аорти на рівень АТ у ній [52, 95, 153-158]. Саме тому методика апланаційної тонометрії стала опірним методом діагностики у нашому дослідженні.

Об'єктом дослідження стали 196 осіб що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ“ННЦ “Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска”, або ж звернулися за медичної допомогою амбулаторно у поліклінічне відділення закладу, з яких 154 пацієнтів із рівнем офісного САТ >140 мм рт.ст. та/або ДАТ >90 мм рт.ст., а також 42 нормотензивні особи, що склали контрольну групу. У 61 чоловіка було виставлено діагноз “м'якої” АГ, у 65 – “помірної” та у 28 осіб – “важкої” АГ. Серед пацієнтів із АГ було 50 жінок (46,3%) та 104 чоловіків (53,7%), серед пацієнтів контрольної групи – 14 жінок (33,3%) та 28 чоловіків (66,7%). Середній вік усіх пацієнтів склав $46,8 \pm 1,2$ років. Вік пацієнтів із АГ був $48,4 \pm 1,3$ років, пацієнтів контрольної групи – $40,9 \pm 2,8$ років ($P=0,08$ для різниці між групами).

Загальна кількість пацієнтів із АГ 2 та 3 ст. складала 98 осіб, з яких 91 пацієнти відповідали критеріям включення (44 жінки – 48,4%, та 47 чоловіків – 51,6%) у дослідження ефективності комбінацій антигіпертензивної терапії: 32 пацієнти увійшли у групу лозартан+гідрохлортіазид – 16 жінок (50%) та 16 чоловіків (50%); 27 пацієнтів (9 жінок – 33,5%; 18 чоловіків – 66,7%) – у групу бісопролол+гідрохлортіазид, 32 пацієнти (8 жінок – 56,3%; 14 чоловіків – 43,8%) приймали комбінацію препаратів лізиноприл+гідрохлортіазид протягом 6 місяців періоду спостереження.

До критеріїв включення пацієнтів у дослідження відносилися вік пацієнтів від 18 до 75 років; встановлений діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії, що оцінено за даними офісного вимірювання АТ (САТ >140 мм рт.ст. та/або ДАТ >90 мм рт.ст.), а також підтверджувалося відповідними даними анамнезу, фізикального, інструментального та лабораторного обстеження; відсутність критеріїв виключення; власна згода пацієнта приймати участь у дослідженні.

У дослідження не включали пацієнтів при наявності одного з наступних критеріїв: ангіоневротичний набряк в анамнезі; гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л); стенотичне двостороннє ураження судин нирок; гостра серцева недостатність; порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстра систолічна аритмія, шлуночкові або надшлуночкова тахікардія, тахікардія (ЧСС більше 100 уд/хв.); порушення АВ провідності або синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла; наявність вад серця; вагітність або лактація; злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії; вторинна АГ; виражена артеріальна гіпотензія (САТ нижче 90 мм рт.ст.); бронхіальна астма; декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вище верхньої границі норми у 3 рази); гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 133 мкмоль/л); серцева недостатність вище II функціонального класу (згідно Нью-Йоркської класифікації); інфаркт міокарду в анамнезі строком менше, ніж 6 місяців до моменту включення у дослідження; гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; наявність стенокардії напруги III-IV ф.к. або вазоспастичної стенокардії; інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявністю депресивних станів у сім'ї); ЦД; ожиріння із $IMT > 35$ кг/м²; виражені захворювання периферичних судин; синдром Рейно; стан після хірургічного втручання (менше одного місяця); прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів; значні психічні розлади; неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь у іншому дослідженні.

Контрольну групу складали особи із нормальним рівнем АТ, що виявлено при офісному вимірюванні та підтверджено шляхом амбулаторного моніторингу, які за статтю та віком співставні із пацієнтами з АГ, і у яких в результаті проведеної лабораторної та інструментальної діагностики не було встановлено ознак ураження органів-мішеней, а також немає відповідності вищенаведеним критеріям не включення.

В ході виконання дослідження ми використовували такі методи: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), неінвазивне визначення центрального САТ, визначення швидкості розповсюдження пульсової хвилі по артеріям еластичного (ШРПХе) та м'язевого (ШРПХм) типів, біохімічне дослідження крові (визначення рівнів калію, натрію, креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), ЕКГ. Крім того у всіх пацієнтів було зібрано клінічний та сімейний анамнез. В залежності від анамнестичних даних, результатів фізикального, інструментального та лабораторного досліджень, пацієнтів було розподілено у групи артеріальної гіпертензії та контрольну групу здорових осіб.

Пацієнтів, які увійшли до 6-місячного періоду спостереження, було розподілено у групи терапії або комбінацією лозартан 100 мг + гідрохлортіазид 25 мг (Лоз+ГХТ), або комбінацією лізиноприл 40 мг + гідрохлортіазид 25 мг (Ліз+ГХТ), або комбінацією бісопролол 10 мг + гідрохлортіазид 25 мг (Б+ГХТ). Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через місяць лікування, і якщо рівень АТ становив більше, ніж 140/90 мм рт.ст., то до лікування основною комбінацією 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., то до лікування додавали доксазозин у добовій дозі 2-4 мг.

Основним фактором, що зумовлює розвиток ускладнень є підвищений АТ. В нашому дослідженні, при порівнянні вибірок пацієнтів із нормальним та підвищеним рівнем АТ, ми виявили, що лише у останніх були ознаки ураження органів-мішеней (достовірно більшої ІММЛШ, гірший профіль діастолічної функції за показником Е/А, більша ТКІМ) та підвищення рівню цСАТ, ШРПХе та ШРПХм.

В ході багатофакторного кореляційного і регресійного аналізу нами було виявлено, що із рівнем цСАТ у групі пацієнтів з АГ незалежно були пов'язані

лише вік, офісні рівні САТ, ДАТ та ПАТ, ШРПХм та ЧСС, при чому із ЧСС існувала зворотня кореляція – при зниженні ЧСС збільшується рівень цСАТ. Це було виявлено і у дослідженні Wilkinson B і співавторів, які показали, що зниження ЧСС на 10 уд. за хв забезпечує підвищення цСАТ на 0,4 кПа (3 мм рт.ст.), що також пояснює менший вплив бета-адреноблокаторів на рівень систолічного тиску в аорті [152]. Вік був незалежно пов'язаний із ШРПХе у пацієнтів обох груп, в цей же час, у пацієнтів із АГ із цим показником також корелювала тривалість гіпертензії. ШРПХм в обох групах незалежно корелювала лише із цСАТ та еластичністю великих артерій.

На сьогоднішній відомі дані багатьох досліджень, які демонструють більше значення цСАТ в формуванні ураження органів-мішеней та погіршення прогнозу у пацієнтів з АГ. Проте у більшості подібних досліджень вивчали, в основному, значення рівню центрального АТ у формуванні ураження органів-мішеней співставляли із рівнем офісного АТ, а не добового. Досліджень Також не оцінювали незалежність впливу рівнів АТ, які виміряні різними способами, та не проводилося ранжування ступеню цих впливів.

Ми провели подібний аналіз визначення взаємозв'язку показників ураження органів-мішеней із цСАТ та брахіальним САТ, виміряним у офісі лікаря, або визначеним амбулаторно. Однією з найбільш цікавих знахідок, на нашу думку, була більш тісна кореляція Е/Е' із центральним САТ. Більш того, цей взаємозв'язок не був обумовленим гіпертрофією лівого шлуночка, оскільки, як вже йшлося раніше, середній показник ІММЛШ не виходив за межі норми. Подібним чином, із центральними САТ та ПАТ корелюють показники пружно-еластичних властивостей артерій. Отримані дані підтверджуються описаними в літературі результатами досліджень, в яких первинну роль у виникненні діастолічної функції ЛШ відіграє саме збільшення навантаження на серце внаслідок погіршення пружно-еластичних властивостей артерій [21, 134]. Більшість показників, що характеризують ураження судин (ШРПХе, ШРПХм, ТІМ) та серця (ІММЛШ, Е/Е') корелювали із рівнем АТ, виміряним усіма способами. Показник, що характеризує функцію нирок (ШКФ) не мав

достовірного зв'язку з рівнем АТ, на відміну від іншого показника, який також визначає ураження нирок (А/К), що був пов'язаний лише із рівнем 24-г ДАТ. В результаті регресійного аналізу було встановлено, що ШРПХе 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 ШРПХм 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 Е/Е', достовірно було пов'язано лише із рівнем цСАТ ($\beta=0,55$, $P=0,039$). Цей зв'язок зберігався також після стандартизації за величиною ІММЛШ ($\beta=0,57$; $P=0,043$), що говорить про додаткове значення саме центрального АТ у виникненні порушення діастолічної функції лівого шлуночку.

Але не варто забувати, що не лише в клінічних настановах та рекомендаціях, але і у протоколах мультицентрових рандомізованих досліджень рівень офісного АТ був і залишається основним фактором, на основі якого приймаються клінічні рішення щодо постановки діагнозу та подальшого лікування. Тому і сумнівів значимості рівнів офісних САТ та ДАТ в прогресуванні ураження органів-мішеней не повинно бути. Рівень брахіального АТ достовірно пов'язаний із розвитком основних ускладнень АГ [159, 160], що так само було показано і в нашому дослідженні. В нашому дослідженні за рівнем брахіального АТ був виставлений діагноз АГ та формувалися групи, саме за рівнем оСАТ та оДАТ також приймалися важливі клінічні рішення.

У той же час, наявність таких поширених клінічних станів, як “гіпертензія білого халату” або ж “маскована гіпертензія” обумовила необхідність включення добового моніторування АТ до протоколу рутинного клінічного обстеження пацієнтів із АГ. Методика абсолютно не нова та давно відома, проте клінічне значення і застосування методу – питання дискусійне [67, 113]. І причина в тому, що в деяких великих дослідженнях із використанням ДМАТ не було

доведено впливу добових показників на прогноз [118, 161], але було показано, що дані ДМАТ більш тісно корелюють із показниками ураження органів-мішеней, ніж офісні САТ і ДАТ. У нашому дослідженні нам виявлено достовірну кореляцію середньодобових рівнів АТ лише із показниками, для яких, скоріш за все, перманентне підвищення тиску протягом доби має вирішальну роль, як, наприклад, ТІМ, ІММЛШ та А/К.

Загалом, виявлені нами відмінності у кореляційних зв'язках говорять про те, що рівень АТ, виміряний різними способами, відіграє свою окрему роль у розвитку основних ускладнень при АГ. Проте, не дивлячись на доведений у багатьох клінічних дослідження взаємозв'язок рівню цСАТ із показниками ураження органів-мішеней і впливом на прогноз, відомо, що на сам рівень АТ в аорті впливає ціла низка факторів, роль яких на сьогоднішній день ще вивчена недостатньо. У нашому дослідженні була зроблена спроба вивчити деякі, найбільш важливі з них.

При подальшому дослідженні ми вирішили у вибірці пацієнтів із АГ виділити вибірку пацієнтів молодого віку із ізольованою систолічною АГ, оскільки, на нашу думку, перебіг захворювання у таких пацієнтів відрізняється, при тому, що описано окремі випадки, коли призначення антигіпертензивної терапії таким пацієнтам не потрібне. Виникнення та прогресування ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії детермінована віковим підвищенням жорсткості артерій та зниження їх еластичності [47, 115], проте на швидкість прогресування вікових змін пружності артерій, крім того, можуть впливати цілий ряд факторів, в тому числі наявність артеріальної гіпертензії [127], метаболічний синдром, діабет, ожиріння, гіперхолестеринемія [162] та підвищення рівню С-реактивного білка (СРБ) [163, 164]. Але в нашому дослідженні ми виявили контингент молодих осіб із ізольованою систолічною гіпертензією, в котрих, тим не менш, рівень артеріального тиску в аорті залишався в межах норми. За даними клінічного обстеження таких пацієнтів та проведеного нами аналізу усіх показників, що вивчалися, ми дійшли висновку, що молоді пацієнти із наявною ізольованою систолічною функцією лівого

шлуночка не потребують призначення антигіпертензивної терапії, а тому ми рекомендували їм лише модифікацію способу життя.

Ми виявили 44 особи молодого віку із наявністю ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії. Встановлено, що у 38,6 % молодих людей з ізольованою систолічною АГ рівень цСАТ перебуває в межах норми, відповідно до якого пацієнтів розподілили на 2 підгрупи – пацієнти із нормальним ($n=17$) та підвищеним рівнем цСАТ ($n=27$). Ми виявили, що у пацієнтів другої групи рівні офісного САТ і ДАТ були достовірно вищими. Наявність ізольованої систолічної АГ у обстежених підтверджувалася даними ДМАТ. За рівнем середньодобового САТ і ДАТ, на відміну від офісного САТ, групи достовірно не відрізнялися. ШРПХе також виявилася достовірно більшою у пацієнтів цієї підгрупи, в той же час інші показники ураження органів-мішеней в обох групах були в межах норми. І це не дивно, адже судини – перший орган-мішень, який пошкоджується внаслідок підвищення рівню АТ, особливо, центрального САТ, що було продемонстровано нами раніше. Ці дані підтверджуються і результатами нещодавнього дослідження, яке показало, що у нормотензивних осіб із підвищеним рівнем цСАТ спостерігалось порушення жорсткості артерій [164, 165].

Оскільки методика неінвазивного визначення систолічного тиску в аорті на Україні доступна лише в деяких наукових центрах, на практиці виявити контингент таких пацієнтів. В результаті проведеного нами дослідження нам вдалося встановити фактори (зріст ≤ 178 см, маса тіла ≥ 91 кг, рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. та молодий вік), за якими із високим ступенем вірогідності можливо запідозрити підвищення рівню цСАТ. А це означає, що ми можемо в реальних клінічних умовах без використання методики неінвазивного вимірювання центрального тиску виявити контингент осіб,

Отже, за даними міжнародних досліджень та отриманих нами результатів можна зробити висновок, що саме рівень цСАТ найбільш тісно пов'язаний із розвитком ураження органів-мішеней та впливом на прогноз у пацієнтів із АГ. А тому перевагу має саме терапія, яка буде краще впливати на рівень цСАТ. На

сьогоднішній день існує багато даних впливу монотерапії а рівень центрального тиску. На нашу думку, перспективним напрямом є вивчення саме комбінованої антигіпертензивної терапії, проте таких досліджень було проведено дуже мало.

Дослідження ASCOT CAFÉ одним з перших продемонструвало механізм впливу різних типів антигіпертензивної терапії на центральний АТ та продемонструвало особливості цього впливу [51]. Ще однією важливою рисою цього дослідження було те, що антигіпертензивні препарати призначали у вигляді комбінацій. Проте багато досліджень, результати яких почали з'являтися пізніше, порівнювали можливість знижувати аортальний тиск препаратів, призначених у вигляді монотерапії. І на сьогодні накопичилось чимало даних про особливості впливу певного окремого препарату, порівняно із іншим.

Більш високий рівень центрального тиску на фоні терапії комбінацією атенолол+тіазид, що було виявлено у дослідженні SAFE, пов'язували не зі збільшенням амплітуди систолічного піку (висота P1); він у цій групі виявився нижчим (різниця ППК, 0,8 мм рт.ст. при 95% ДІ від 0,3 до 1,4; $P=0,01$). Тим не менш, пікова хвиля аугментації була значно вищою у групі комбінації атенолол+тіазид, порівняно із групою амлодипін+периндоприл (різниця ППК, 3,8 мм рт.ст. при 95% ДІ, від 3,3 до 4,4; $P=0,0001$), а також вищим у групі комбінації на основі бета-блокатору виявився відсоток загальної амплітуди систолічної хвилі тиску, на який припадає частка аугментованої хвилі тиску (індекс аугментації) (різниця ППК, 6,5%, 95% ДІ, від 5,8 до 7,3; $P=0,0001$) [1].

Частота серцевих скорочень, як і очікувалося, була значно нижче на фоні терапії комбінацією атенолол+тіазид (різниця ППК, 10,7 мм рт.ст. при 95% ДІ, від 9,8 до 11,5; $P=0,0001$). Це також було пов'язано зі збільшенням тривалого між систолічним піком тиску (T1) і піком тиску відбитої хвилі (T2) [51, 67].

Досить цікаві результати було отримано у дослідженнях із бета-адреноблокаторами, доцільність застосування яких у якості препаратів першої лінії для лікування артеріальної гіпертензії і по сьогоднішній день широко обговорюється в наукових колах. Противники бета-блокаторів наводять результати численних досліджень, в яких ця група препаратів виявилася менш

ефективною у зниженні частоти розвитку кінцевих точок та попередженні виникнення серцево-судинних ускладнень [166]. Прибічники вважають, що екстраполювати дані таких досліджень на всіх представників групи бета-блокаторів не є коректним, адже більшість рандомізованих досліджень були проведені із атенололом, який, порівняно із іншими представниками свого класу, виявився гіршим [129, 167-170]. Із появою методів, що дозволяють неінвазивно виміряти рівень центрального АТ [171, 172], стало можливим нарешті практично обґрунтувати гіпотезу про те, що різні представники групі бета-адреноблокаторів відрізняються між собою та володіють різноманітними клінічними ефектами.

Професор Redón та співавт. провели подвійне сліпе рандомізоване дослідження, основною метою якого було порівняти середні зміни величини індексу аугментації у пацієнтів на гіпертонічну хворобу на фоні прийому небівололу або атенололу [4]. У дослідження включили 138 пацієнтів з м'якою і помірною АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст. ≤ 179 мм рт.ст. і ДАТ ≥ 90 мм рт.ст. ≤ 109 мм рт.ст. після 2-тижневого ввідного періоду лікування плацебо). Пацієнтам було призначено небіволол 5 мг або атенолол 50 мг 1р/д, із можливістю титрації останнього до 100 мг. При недосягненні цільового рівню АТ через 6 тижнів терапії додавали гідрохлортіазид. Через 10 тижнів спостереження виявилось, що небіволол сприяв зміні індексу аугментації в меншому ступеню, ніж атенолол (середня різниця 3,1%, 95% ДІ 0,55-5,69, $p = 0,027$). Відсоток пацієнтів, яким довелося додавати діуретик був більшим у групі атенололу. Ступінь зниження центрального тиску в аорті і периферичного АТ були однакові в обох групах. Тобто дане дослідження підтверджує, що небіволол справляє менш помітний вплив на індекс аугментації, порівняно із атенололом.

У іншому дослідженні Zhou WJ та співавт. порівнювали атенолол порівнювали із бісопрололом [129]. Дослідники встановили, що ступінь зниження центрального артеріального систолічного АТ (-14 ± 10 мм рт.ст. проти -6 ± 9 мм рт.ст., $p < 0,001$) і центрального пульсового тиску (-3 ± 10 мм рт.ст. проти $+3 \pm 8$ мм рт.ст., $p < 0,001$) достовірно був більш вираженим у групі бісопрололу,

порівняно із групою атенололу, хоча ступінь зниження периферичного АТ був подібним. А отже автори роблять висновок, що бета-блокатори справляють різний вплив на розтяжність та тонус артеріальної стінки у пацієнтів з АГ. У порівнянні з атенололом, бісопролол краще впливає на центральний САТ.

Гетерогенність впливу бета-блокаторів подібним чином вдалося проілюструвати у проспективному, відкритому, рандомізованому, контрольованому дослідженні, в якому одночасно порівнювали ефективність впливу малих доз карведілолу, небівололу та метопрололу на рівень центрального АТ та індексу аугментації (AІх), а також його ЧСС-скоригованого значення (AІх@75) [8]. У дослідження включили 75 пацієнтів з АГ, яких було рандомізовано у групи карведілолу 12,5-25 мг, метопрололу 50-100 мг, або небівололу 2,5-5 мг з періодом спостереження протягом трьох місяців. Центральний АТ та AІх вимірювали за допомогою апланаційної тонометрії на початку і в кінці дослідження. Ступінь зниження центрального систолічного АТ виявився подібним в усіх трьох групах лікування. AІх залишилася незмінною, в той час як AІх@75 достовірно знизився на $5,4\% \pm 2,5\%$ у групі небівололу. Відповідно до загальних лінійних моделей, індивідуальний зміна частоти серцевих скорочень була сильним предиктором зміни в AІх у групі карведілолу ($\gamma(2) = 0,23$, $P = 0,03$), хоча такого взаємозв'язку не було виявлено у групі небівололу ($\gamma(2) = 0,09$). Вплив β -блокаторів з вазодилатуючою дією на приріст тиску, очевидно, відрізняється, а небіволол володіє найбільшою ефективністю зниження AІх@75. Хоча зміна AІх на фоні карведілола достовірно пов'язана зі зміною частоти серцевих скорочень, зміна даного показника під впливом небіволола, скоріш за все, пов'язана із іншими механізмами.

Тому з даної точки зору цікавими видаються результати субдослідження SAFE-LLA дослідження ASCOT, робочою гіпотезою якого було те, що якщо статини знижують ризик серцево-судинних подій у людей з АГ, це може відбуватися в результаті позитивного впливу статинів на центральний АТ і гемодинаміку [51]. У даному субдослідженні прийняли участь 891 пацієнтів, рандомізованих у групи аторвастатину 10 мг/добу або плацебо. Для оцінки

центрального АТ і гемодинамики використовували методику апланаційної тонометрії та контурного аналізу пульсової хвилі, реєстрацію яких повторювали впродовж понад 3,5 років спостереження. На фоні прийому аторвастатину відбулося зниження рівню ліпопротеїдів низької щільності на 32,4 мг/дл (95% ДІ від 28,6 до 36,3) і загального холестерину на 35,1 мг/дл (95% ДІ, від 30,9 до 39,4) порівняно з плацебо. Середній рівень брахіального АТ був подібний у пацієнтів як у групі аторвастатину, так і у групі плацебо (різниця САТ, -0,1 мм рт.ст. [95% ДІ -1,8 до +1,6], $P = 0,9$; різниця ПАТ, -0,02 мм рт.ст. [95% ДІ, -1,6 до 1,6], $P = 0,9$). Аторвастатин не впливав на центральний АТ (зміна цСАТ складала -0,5 мм рт.ст. [95% ДІ від -2,3 до +1,2], $p = 0,5$; зміна цПАТ, -0,4 мм рт.ст. [95% ДІ, - від 1,9 до 1,0], $P = 0,6$), та не справляв жодного впливу на індекс аугментації (зміни АІх -0,4%, 95% ДІ, від -1,7 до 0,8, $p = 0,5$) або частоту серцевих скорочень (зміна частоти серцевих скорочень 0,25 ударів в хвилину 95% ДІ, від -1,3 до 1,8, $p = 0,7$) порівняно з плацебо. Терапія статинами володіє можливістю досить суттєво знижувати частоту серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, але в дослідженні ASCOT вона суттєво не впливала на центральний АТ або центральну гемодинаміку.

Довгий час проведення подібних досліджень в Україні стримувалося відсутністю валідної техніки, яка б дозволила неінвазивно оцінювати рівень центрального АТ. З появою таких приладів з'явилися дані про вплив на рівень центрального АТ, в основному, за допомогою монотерапії діуретиками, бета - блокаторами, інгібіторами АПФ і антагоністами кальцію [51, 72, 123, 128, 173]. Досліджень з ефективності сартанів і комбінацій різних класів препаратів на сьогоднішній день проводилося недостатньо.

Останнім часом науковці та клініцисти зійшлися у поглядах стосовно того, що, оскільки зниження рівню АТ (АТ) саме по собі допомагає покращити кардіоваскулярний прогноз [159, 174], байдуже, що обрати для початку антигіпертензивної терапії – бета-адреноблокатор (ББ), діуретик, антагоніст кальцієвих каналів, інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА). Проте є конкретні ситуації, при яких

перевагу мають окремі класи антигіпертензивної терапії, що відкривають перед нами можливості оптимального підбору медикаментозного лікування.

У більшості нових рекомендаціях іде мова про те, що лікування пацієнтів із помірною та важкою АГ (АГ) можна та навіть варто розпочинати із призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, адже в світлі доказової медицини ці пацієнти відносяться до групи високого ризику, а тому комбінування декількох засобів для швидкого та тривалого досягнення ефективного контролю АТ і впливу одразу на декілька факторів ризику, є цілком виправданим [48].

На практиці переваги має використання фіксованих комбінацій, які сприяють покращенню прихильності пацієнтів до терапії. Найбільш уживаними на даний момент є комбінації іАПФ або БРА із діуретиками. Згідно із рекомендаціями Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) 2013 р. такі комбінації є одними із найбільш оптимальних для використання. Іншою схваленою комбінацією є додавання до блокаторів РАС антагоністів кальцієвих каналів, що забезпечує достатній контроль АТ та має сприятливий вплив на прогноз [48, 51, 80, 175, 176].

Доцільність призначення ББ неодноразово піддавалась сумнівам. Противники цієї групи препаратів наводили дані досліджень, в яких ББ виявлялися гіршими за іАПФ або БРА у зниженні серцево-судинного ризику (ASCOT-BPLA, LIFE). Проте існує думка, що селективні ББ з вазодилатуючими властивостями мають такий самий вплив на перебіг АГ, що і інші антигіпертензивні препарати [169].

Проте, нажаль, прямих порівняльних досліджень високоселективних ББ із іАПФ або БРА проводилось мало, ще менше – досліджень комбінацій цих препаратів [51, 175]. Відомо, що ефективність препаратів, призначених у вигляді монотерапії або комбінацій, різна. Адже препарати, які комбінуються один із одним, можуть потенціювати дію один одного, сумувати або пригнічувати її.

На нашу думку було цікавим порівняти ефективність комбінацій Лоз+ГХТ, Ліз+ГХТ і Б+ГХТ у пацієнтів з помірною та важкою АГ. Особливостями дослідження було наступне: використання високих доз препаратів (висока доза

Лоз, Ліз, а також Б і ГХТ), лікування було тривалим (6 місяців спостереження) та досить агресивним (максимальна початкова доза, додавання інших антигіпертензивних препаратів до досягнення цільового рівня АТ); використання декількох методів для оцінки ефективності антигіпертензивних засобів – офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), неінвазивне вимірювання центрального систолічного АТ (цСАТ) і, крім того, оцінювався вплив терапії на обмін речовин і жорсткість артерій (швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного і м'язового типів, індекс аугментації (Alx) На відміну від більшості досліджень, де використовували ателолол, ми порівняли ефективність лозартану та лізиноприлу з бісопрололом – одним з найбільш селективних бета-блокаторів [170, 177]. Його β_1/β_2 -блокуючу співвідношення поступається тільки небіволол. А також, бісопролол є відносно нейтральним метаболічно в порівнянні з іншими селективними β_2 -блокаторами.

Ми виявили, що за даними офісного вимірювання АТ комбіноване лікування на основі препарату Лоз+ГХТ із додаванням амлодипіну було таке ж ефективне, як і лікування на основі комбінації Ліз+ГХТ або Б+ГХТ із доданням амлодипіном: офісний САТ/ДАТ достовірно знизився з $174,4 \pm 1,1 / 99,3 \pm 1,04$ до $129,5 \pm 1,3 / 79,7 \pm 1,0$ мм рт.ст у групі Лоз+ГХТ, з $171,3 \pm 2,1 / 98,6 \pm 1,0$ до $143,5 \pm 1,2 / 87,5 \pm 1,1$ мм рт.ст. у групі Ліз+ГХТ та з $172,4 \pm 1,6 / 97,6 \pm 1,3$ до $130,2 \pm 1,5 / 81,1 \pm 1,7$ мм рт.ст. у групі Б+ГХТ, цільовий АТ було досягнуто у 96,9%, 93,8% та 92,6% пацієнтів відповідно. Тобто, якщо лікар зацікавлений у результатах роботи та проводить агресивну антигіпертензивну терапію, що цільовий АТ можна досягнути у значної більшості хворих з неускладненою помірною та важкою АГ.

Особливо важливо відмітити, що будь-яке ефективне за даними вимірювання АТ на плечовій артерії лікування АГ супроводжувалося достовірним зниженням цСАТ. При цьому, при однаковому зниженні АТ на плечовій артерії лікування на базі комбінацій Лоз+ГХТ і Ліз+ГХТ забезпечувало достовірно більшу ступінь зниження цСАТ ($23,0 \pm 2,3$ і $25,9 \pm 2,9$ проти $15,4 \pm 2,9$ мм рт.ст.,

$P < 0,05$ для всіх) та досягнення меншого рівня цСАТ, ніж терапія на базі комбінації Б+ГХТ.

Цікавим є вплив блокади ангіотензину II на пружньо-еластичні властивості артерій, індексу аугментації, ШППХ та рівень АТ, які в нашому дослідженні у групі Лоз+ГХТ змінилися не достовірно, але все ж таки спостерігалася тенденція до покращення цих показників. В ході іншого 4-тижневого рандомізованого перехресного дослідження, в яке було включено більшу кількість пацієнтів, вивчали вплив на вищенаведені показники валсартан 160 мг на добу у порівнянні із каптоприлом 100 мг на добу. В результаті проведеної терапії зниження ШППХ та індексу аугментації залишалося достовірним навіть після проведення поправки за рівнем АТ. Дослідження встановило, що антагоністи рецепторів ангіотензину здатні зменшувати жорсткість артерій при артеріальній гіпертензії краще, ніж інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту [50].

На ранніх етапах атеросклеротичних змін артерій, як вже зазначалося раніше, ми можемо спостерігати зміни товщини та жорсткості судинної стінки. А тому і препарати, що знижують рівень холестерину крові, потенційно можуть покращувати пружньо-еластичні властивості артерій [128, 178]. В нашому дослідженні пацієнти приймали статини, проте, як вже йшлося раніше, групи достовірно не відрізнялися між собою за кількістю доданої терапії. Але ми все ж таки вважаємо, що призначення статинів і їх можливий вплив на стан пружньо-еластичних властивостей артерій є одним із обмежень нашого дослідження. Нажаль, в популяції пацієнтів нашого дослідження недостатньо даних, які б допомогли оцінити додаткове призначення статинів на зменшення жорсткості артерій і, можливо, на рівень цСАТ.

Однією з подібних робіт стало дослідження Smilde та співробітників у нелікованих пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (середній віком 46 ± 10 років) та рівнем ХС ЛПНЩ крові > 9 ммоль/л [162]. Всім пацієнтам до та після одного року терапії статинами (симвастатин, аторвастатин 40- 80 мг на добу) досліджували розтяжність і пружність загальної сонної артерії та загальної

стегнової артерії, товщину комплексу інтиму медіа. Виявилося, що після одного року терапії статинами відбулося зниження жорсткості та товщини судинної стінки [162], що несе в собі додаткові переваги від призначення цих препаратів у пацієнтів із АГ. У пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією частота і тяжкість морфологічних і фізіологічних атеросклеротичних змін були більш вираженими, ніж у осіб того ж віку без наявності гіперхолестеринемії в анамнезі. Значна регресія атеросклерозу було досягнуто за рахунок агресивного зниження рівня холестерину терапії у пацієнтів із спадковою гіперхолестеринемією [162]. Ми також виявили негативний взаємозв'язок між рівнем ХС ЛПВЩ та рівнем цСАТ у пацієнтів без АГ та взаємозв'язок між динамікою цСАТ та вихідним рівнем тригліцеридів у групі Ліз+ГХТ.

В нашому дослідженні лише у групі комбінації Лоз+ГХТ відбулося достовірне зниження рівню сечової кислоти через І місяців терапії. Доведеним фактом є вплив рівню сечової кислоти на центральний АТ та жорсткість артерій. Сечова кислоти шляхом опосередкованих механізмів також залучена у патогенезі артеріальної гіпертензії. В одному з досліджень вивчали роль чотирьох основних параметрів гемодинаміки АТ, в тому числі жорсткості артерій, відбиття хвилі тиску, величину серцевого викиду і загального периферичного опору з точки зору наявності зв'язку між рівнем сечової кислоти і центрального систолічного АТ [136]. У дослідженні прийняло участь 1303 нормотензивних осіб та пацієнтів із АГ, що не отримували жодної антигіпертензивної терапії. Шляхом проведення декількох послідовних варіаційних аналізів з урахуванням віку, окружності талії, індексу маси тіла, вмісту креатиніну сироватки крові, загального холестерину, паління і частоти серцевих скорочень, автори виявили, що рівень сечової кислоти достовірно корелює з амплітудою відбитою хвилі та ШППХе у чоловіків, а також із амплітудою відбитої пульсової хвилі та ступенем периферичного опору у жінок. Кореляція між рівнем сечової кислоти і амплітудою відбитої хвилі залишилася достовірною у чоловіків і жінок навіть після проведення поправки за рівнем ШППХе. Рівень сечової кислоти достовірно незалежно пов'язаний із ступенем

відбиття хвилі тиску, що є домінуючим визначальним фактором формування центрального АТ. Рівень сечової кислоти сироватки крові також достовірно пов'язаний із рівнем цСАТ, незалежно від основних параметрів гемодинаміки.

У нашому дослідженні для груп Лоз+ГХТ та Б+ГХТ зміна індекса аугментації пояснювався динамікою ЧСС протягом дослідження. Проте у групі Ліз+ГХТ жодної зміни ЧСС не спостерігалася ні за даними офісного вимірювання, ні за даними добового моніторування. Але динаміка індексу аугментації у цій групі була достовірною. Індекс аугментації в аорті, як міра приросту центрального систолічного тиску, завдячує, в основному, появі відбитої хвилі тиску, а тому також може зростати в результаті старіння судинної стінки. Індекс аугментації залежить від швидкості розповсюдження пульсової хвилі в аорті (що пов'язано з її жорсткістю) і та ступеня відбиття цієї хвилі.

Для уточнення відносного впливу швидкості пульсової хвилі і відображення хвилі за індексом аугментації, Kelly та співавтори вивчали взаємозв'язок між індексом аугментації, швидкістю розповсюдження пульсової хвилі та віком, а також дослідили ефекти вазоактивних препаратів (нітрогліцерин, ангіотензин II і фізіологічний розчин), щоб визначити, чи впливає зміна судинного тону на швидкість поширення пульсової хвилі та індексу аугментації [124, 179]. В результаті проведеного аналізу [124], виявилось, що індекс аугментації незалежно корелює лише з віком ($R=0,58$, $P<0,0001$). Нітрогліцерин (від 3 до 300 мкг/хв) зменшив величину індексу аугментації від $4,8 \pm 2,3\%$ до $-11,9 \pm 5,3\%$ ($R=10$, $P<0,002$). Ангіотензин II (від 75 до 300 нг/хв) призводив до зростання індексу аугментації від $9,3 \pm 2,4\%$ до $18,3 \pm 2,9\%$ ($R=12$, $P<0,001$). Але ці препарати володіли незначним впливом на швидкість поширення пульсової хвилі, зумовивши її знімну, порівняно із вихідною, на <1 м/с (кожен $P<0,05$). А отже, вазоактивні препарати можуть знижувати аортальний індекс аугментації незалежно від швидкості розповсюдження пульсової хвилі в аорті [179, 180]. У нашому дослідженні ми спостерігали тенденцію до зменшення ШППХе та ШППХм у групі Ліз+ГХТ, з чим, можливо, і пов'язана позитивна достовірна динаміка індексу аугментації.

Як вже йшлося раніше, при артеріальній гіпертензії відбиття хвилі тиску напряму впливає та визначає рівень центрального систолічного та пульсового АТ. Дослідження Rannier та співавторів показало, що аугментація пульсової хвилі ($P < 0,001$) достовірно знизилася у групі периндоприлу порівняно з атенололом, що, тим не менш, не позначилося на достовірному зниженні брахіального та каротидного ПАТ [78].

Динаміка цСАТ у нашому дослідженні та рівень цСАТ в кінці дослідження корелювали із ПАТ, оскільки ці показники залежать від жорсткості судин. Проте рівень систолічного тиску в аорті більш тісно пов'язаний із пружністю артерій, що реалізується збільшенням тиску аугментації при ранньому відбитті та поверненні пульсової хвилі. На рівень ПАТ впливають і інші фактори, як, наприклад, стан аортального клапану, а тому робити висновки про стан пружньо-еластичних властивостей артерій за рівнем ПАТ в такому випадку не правильно. Ми також виявили, що зниження цСАТ виявилось найбільшим у групах Лоз+ГХТ та Ліз+ГХТ, де спостерігалось зниження індексу аугментації. У групі Б+ГХТ спостерігалася тенденція до збільшення цього показника, а тому, можливо, і ступінь зменшення цСАТ у цій групі виявився меншим. А отже, як показало наше дослідження, при однаковому зниженні АТ на плечовій артерії різні комбінації антигіпертензивної препарати забезпечують різне зниження цСАТ та зміни показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій. Вплив препаратів, які вивчалися, у нашому дослідженні був подібний до впливу препарату відповідної групи у мультицентровому дослідженні, але призначеного у вигляді монотерапії. Також ми встановили, що додавання до кожного препарату діуретика гідрохлортіазиду, який володіє не дуже сприятливими метаболічними властивостями і міг би вплинути на результати лікування, в нашому дослідженні принципово не змінило ефективності досліджуваної терапії. В жодній з груп не було встановлено негативної динаміки жодного з досліджуваних біохімічних показників, що говорить про безпечність дози 25 мг гідрохлортіазиду, особливо, у комбінації із іншими препаратами, які напевно нівелюють негативний вплив цього препарату.

Більш того, у групі Лоз+ГХТ ми спостерігали достовірну позитивну динаміку рівню сечової кислоти. Тобто препарат лозартан, який володіє відомим впливом на урекемію [181, 182], виявляв свою ефективність навіть не дивлячись на додавання гідрохлортіазида.

Додавання гідрохлортіазида до бісопролола у нашому дослідженні так само не впливала на показники біохімії крові. У групі Б+ГХТ ми спостерігали такий самий вплив на рівень цСАТ та показники пружньо-еластичних властивостей артерій, який було показано у великих клінічних дослідженнях із вивчення ефективності монотерапії бета-адреноблокаторів [51] у порівнянні, як правило із іАПФ. У групі Ліз+ГХТ відбулося зниження рівню креатиніну, завдяки притаманного лізиноприлу нефропротекторному ефекту. Але у цій групі зниження цСАТ було більш вираженим, а вплив на ШППХе та ШППХм достовірно більш кращим, ніж у порівнянні із групою комбінації на основі бета-адреноблокатора. Ці знахідки узгоджуються із результатами великих рандомізованих клінічних досліджень, адже, як вже йшлося раніше, оцінка впливу монотерапії іАПФ на цСАТ та жорсткість артерій вивчалася у багатьох із них [51, 67, 126].

Перспективним з точки зору впливу на жорсткість судин та рівень систолічного тиску в аорті може бути використання БРА. В ході останні великих рандомізованих клінічних досліджень було показано переваги даного класу антигіпертензивних терапії у попередженні серцево-судинних ускладнень у порівнянні з іншими препаратами, що і може пояснюватись більш сприятливим впливом на еластичність судин та більшою ефективністю зниження цСАТ, але, тим не менш, в ході проведення даних досліджень це не вивчалось [175, 183-186]. Тому на даний момент існувало безліч невіршених питань, що і спонукало нас на проведення такого дослідження. Також правомірною вважалася теорія, що БРА, які володіють вазодилатуючими властивостями, можуть покращувати еластичність судин що, як наслідок, і призводить до більш позитивного впливу на прогноз. Але експериментально було доведено, що блокада рецепторів ангіотензину II асоціюється із ремоделюванням артерій молодого та великого

калібру, що виникає внаслідок впливу на фактори запалення та вибіркового інгібування зв'язування $\alpha_5\beta_1$ -інтегрину з фібронектином [71]. Як вже було розглянуто вище, запалення саме по собі викликає збільшення жорсткості артерій, тому будь-який агент, що володіє здатністю інгібувати прозапальні реакції, здатен покращити пружньо-еластичні властивості артерій. Подібне явище описане для багатьох сартанів, включаючи і валсартан, який в експерименті на щурах з АГ та призводив до значного зниження рівню цПАТ [173]. Також для даної групи препаратів було доведено достовірне покращення пружньо-еластичних властивостей артерій середнього калібру, що належать до резистивних судин [68, 140]. А це, в свою чергу, відсуває точку відбиття пульсової хвилі, що, в свою чергу призводить до зменшення аугментації та до зниження рівню цСАТ. Тому і не дивно, що і для іншого сартана, олмесартана, призначеного у вигляді комбінації, вдалося довести ефективність щодо зменшення жорсткості артерій еластичного типу [125]. У іншому дослідженні, достовірне зниження цСАТ та АІх вдалося досягти лише на фоні терапії комбінацією валсартана з амлодипіном, ніж атенолола з амлодипіном [69]. Отже, додавання до схеми лікування гідрохлортіазиду, як було показано раніше, дійсно може впливати на антигіпертензивну ефективність основного препарату комбінації. В нашому дослідженні кількість пацієнтів, яким було призначено та збільшено дозу амлодипіну в усіх трьох групах була майже однаковою. Амлодипін також є препаратом із встановленими вазодилатуючими властивостями, проте частка доданої ефективності в плані покращення еластичності судин у всіх трьох групах терапії була також однаковою, а тому при порівнянні груп терапії призначення амлодипіну не враховувалося.

Наше дослідження підтвердило, що різні антигіпертензивні препарати забезпечують різне зниження центрального САТ і різний вплив на пружньо-еластичні властивості артерій при однаковому зниженні офісного АТ. Дослідження ASCOT показало, що терапія амлодипіном при однаковому з атенололом зниженні рівня плечового АТ, виявилася більш ефективною в зниженні центральних САД і ПАД [51].

Як у групі комбінації іАПФ, так і групі комбінації ББ ми спостерігали достовірне і майже однакове зниження рівню АТ, виміряного на плечовій артерії, як в умовах клініки, так і за даними ДМАТ. Відомо, що обидва препарати, як лізиноприл, так і бісопролол – високоефективні антигіпертензивні агенти із тривалим досвідом застосування в реальній практиці, ефективність впливу яких в нашому дослідженні була потенційована додаванням до обох препаратів ГХТ на початку дослідження, та амлодипіну і доксазозину в ході періоду титрації. Проте, ступінь впливу препаратів на рівень цСАТ виявився різним, і терапія на основі комбінації Ліз+ГХТ виявилася більш ефективною в плані зниження АТ в аорті, що в подальшому може впливати на прогноз у таких пацієнтів.

В нашому дослідженні ми також вивчали вплив досліджуваної терапії на концентрацію креатиніну, адже відомо, що як іАПФ, так і БРА відносяться до препаратів із доведеною нефропротекторною дією. Оскільки відомо, що зниження АТ саме собою призводить до зниження концентрації креатиніну сироватки крові, певне його зниження ми спостерігали в усіх трьох групах, проте достовірним зниження креатиніну сироватки було лише у групі Ліз+ГХТ. Динаміка креатиніну була більш вираженою та достовірною саме у групі Ліз+ГХТ, навіть при однаковому ступеню зниження рівнів АТ, виміряного на плечовій артерії, що, як вже йшлося раніше, може бути пов'язане із нефропротекторними властивостями лізиноприлу та, вірогідно, більшим зменшенням центрального АТ в групі іАПФ. В групі Ліз+ГХТ зниження цСАТ було найбільшим, тому ми перевірили, чи не пов'язано це із достовірним зменшенням креатиніну у цій групі. Виявилось, що зниження креатиніну у групі Ліз+ГХТ відбувалося незалежно від ступеню зниження цСАТ, що, певною мірою, також доводить нефропротекторний ефект терапії на основі лізиноприлу. Тим не менш, ми не спостерігали жодної динаміки ШКФ ні в одній з груп порівняння, можливо, через невелику кількість пацієнтів у групах і значну дисперсію цього показника.

Слід також окремо зупинитися і на обмеженнях, які виникли при проведенні даного дослідження. Деякі пацієнти, які увійшли до періоду спостереження, на момент скринінгу приймали антигіпертензивну терапію. Навіть

не дивлячись на той факт, що ми оцінювали прийом антигіпертензивної терапії до початку дослідження, те, з яких груп препаратів вона складалася і наскільки регулярно була, а також дотримувалися терміну “відмивання” до моменту включення пацієнтів у дослідження, все ж таки повністю знехтувати цим фактом не можливо. Як вже йшлося раніше, на стан пружньо-еластичних властивостей артерій впливають не тільки тривалість та важкість АГ, вік, ІМТ, паління, тощо, а також призначена антигіпертензивна терапія протягом останніх 6 місяців. Саме тому в ході періоду спостереження цей фактор мав менше значення, а більшу важливість набула терапія, яка була призначена на візиті рандомізації. Більш того, ми не отримали достовірної різниці між групами у ШППХе та ШППХм на початку дослідження, що також доводить несуттєвість впливу цього фактора. Крім того, одним із обмежень дизайну дослідження було і те, що воно не було “сліпим”. Пацієнти та дослідники розуміли, яку терапію було призначено. Проте, як вже йшлося у розділі матеріалів і методів, більшість із методик обстеження були автоматичними, що дозволило зменшити відсоток помилок та виключити системні похибки. Крім того, оператор виконуючи дослідження на апараті Sphygmocor орієнтується на величину так званого індексу оператора – методики контролю якості виконання дослідження, вбудованої у функцію контурного аналізу пульсової хвилі. Це дозволило отримати біль-менш вірогідні дані, та знівелювати вплив похибки оператора на отримані показники. Варто зазначити, що використовували лише один апарат для вимірювання АТ в офісі протягом всього дослідження, а тому вплив на результати похибки вимірювань між апаратами виключено. При вимірюванні відстані між артеріями ми використовували європейські настанови оцінки швидкості розповсюдження пульсової хвилі, а також довідник користувача апаратом [33]. Тому всі дослідження були стандартизованими, вимірювання відстані між артеріями проводилося лише на початку дослідження, в кінці періоду спостереження ці дані використовувалися повторно.

До обмежень також можна віднести і те, що період спостереження у нашому дослідженні складав лише 6 місяців, якого, можливо, мало для оцінки

динаміки пружно-еластичних властивостей артерій. Хоча експерти Європейського товариства гіпертензії стверджують [48], що 6 місяців – це мінімальний термін, після якого ми вже можемо оцінювати динаміку ШППХе. В нашому дослідженні динаміка спостерігалася, проте вона не була достовірною, що можливо виправилося б при більш тривалому спостереженні.

Таким чином, можна стверджувати, що досліджувані режими терапії – високоефективні і добре переносяться, а тому можуть бути рекомендовані для лікування пацієнтів із помірною та важкою АГ. Проте терапія на основі комбінації Лоз+ГХТ та Ліз +ГХТ забезпечувала більший ступінь зменшення цСАТ та більш позитивний вплив на пружньо-еластичні властивості артерій. Окрім того, терапія на основі Лоз+ГХТ достовірно зменшувала рівень сечової кислоти плазми крові, а лікування на основі Ліз+ГХТ покращувало функцію нирок. Ці прямі та додаткові клінічні ефекти можна використовувати у повсякденній клінічній практиці.

Проте, на нашу думку, виявлені в ході проведення дослідження обмеження не є суттєвими і не зменшують цінність отриманих результатів. В наукових колах все ще виникають суперечки щодо самої методики неінвазивного визначення рівню систолічного тиску в аорті, її клінічної цінності в рутинній практиці, а також можливості використання у клінічних дослідженнях ефективності терапії. Неодноразово піднімалося питання, що контурний аналіз пульсової хвилі і, відповідно, показники, які ми отримуємо, є пристрій-чутливим методом, а тому і результати, отримані при використанні різних апаратів і методик, можуть значно відрізнятися між собою. Проте методика апланаційної тонометрії на сьогоднішній день визнана найбільш чутливим методом, який довів своє клінічне значення при проведенні багатьох рандомізованих випробувань. Саме таку методику і було використано в ході проведення даного дисертаційного дослідження. Нами також було продемонстровано клінічну та наукову цінність контурного та швидкісного аналізу пульсової хвилі. Проведення подібних досліджень є перспективним напрямком світової науки, що допоможе краще зрозуміти патогенез АГ та покращити засоби діагностики і лікування.

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 ≤ 178 см ($\beta=7,038$; $P=0,05$; ДІ 1,09–52,5), маса тіла ≥ 91 кг ($\beta=5,53$; $P=0,033$; ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ ≥ 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 (Δ цСАТ $23,0 \pm 2,3$ мм рт.ст.) та Ліз+ГХТ (Δ цСАТ $25,9 \pm 2,9$ 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 Δ ШППХе та Δ ШППХм ($-0,63 \pm 0,09$ 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М. – Київ, 2014. – 280 с.
2. Pini R. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARe Dicomano Study / Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V., Marchionni N., Di Bari M., Devereux R.B., Masotti G., Roman M.J. // J Am Coll Cardiol. 2008; 51(25); 2432-2439.
3. Gómez-Marcos M.A. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol / Gómez-Marcos M.A., Recio-Rodríguez J.I., Rodríguez-Sánchez E., Castaño-Sánchez Y., de Cabo-Laso A., Sánchez-Salgado B., Rodríguez-Martín C., Castaño-Sánchez C., Gómez-Sánchez L., García-Ortiz L. // BMC Public Health. 2010; 10; 143.
4. Redón J. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / Redón J., Olsen M.H., Cooper R.S., Zurriaga O., Martinez-Beneito M.A., Laurent S., Cifkova R., Coca A., Mancia G. // Eur Heart J. 2011; 11; 1424-1431.
5. Моисеев, В. С. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? / В.С. Моисеев, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. - 2007. - Том47, N9. - С. 15-23.
6. O'Rourke M.F. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values / O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C., Duprez D., Plante G.E. // Am J Hypertens. 2002; 15; 426-444.
7. Redón J. Effects of nebivolol and atenolol on central aortic pressure in hypertensive patients: A multicenter, randomized, double-blind study / Redón J.,

Pascual-Izuel J.M., Rodilla E., Vicente A., Oliván J., Bonet J., Torguet J.P., Calaforra O., Almirall J. // *Blood Press*. 2013; 23(3); 181-189.

8. Studinger P. The effect of low-dose carvedilol, nebivolol, and metoprolol on central arterial pressure and its determinants: a randomized clinical trial / Studinger P., Tabák Á.G., Chen C.H., Salvi P., Othmane T.E., Torzsa P., Kapocsi J., Fekete B.C., Tislér A. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15(12); 910-917.

9. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2011 г. Исполнительное резюме / под. ред. Alwan A. – Женева, 2010. – 21 с.

10. Lim S.S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., [et al.] // *Lancet* 2010; 380(9859); 2224-2260.

11. Мировая статистика здравоохранения 2010 год / под. ред. Waddell T. – Женева, 2010. – 177 с.

12. Kroeker E.J. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man / Kroeker E.J., Wood E.H. // *Circ Res*. 1955; 3; 623-632.

13. Wang J.J. Wave propagation in a model of the arterial circulation / Wang J.J., Parker K.H. // *J Biomech*. 2004; 37; 457-470.

14. Chen C.H. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function / Chen C.H., Nevo E., Fetics B., Pak P.H., Yin F.C., Maughan W.L., Kass D.A. // *Circulation*. 1997; 95; 1827-1836.

15. Pauca A.L. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? / Pauca A.L., Wallenhaupt S.L., Kon N.D., Tucker W.Y. // *Chest*. 1992; 102; 1193-1198.

16. Mackenzie J. (1902). The study of the pulse: arterial, venous and hepatic, and the movements of the heart / Mackenzie J. // London, UK: Oxford University Press. 1902.

17. Mackenzie J. Principles of Diagnosis and Treatment of Heart Aflections. / Mackenzie J. // London, UK: Oxford. 1926.
18. Bouthier J.D. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension / Bouthier J.D., De Luca N., Safar M.E., Simon A.C. // Am Heart J. 1985; 109; 1345-1352.
19. Laskey W.K. Arterial wave reflection in heart failure / Laskey W.K., Kussmaul W.G. // Circulation. 1987; 75; 711-722.
20. Mitchell G.F. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation / Mitchell, G.F., Vasan, RS, Keyes MJ, [et al.] // JAMA. 2007; 21; 709-715.
21. Weber T. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction / Weber T., O'Rourke M., Ammer M., [et. al.] // Am J Hypertens. 2008; 21(11); 1194-1396.
22. Lee E.T. The Strong Heart Study. A study of cardiovascular disease in American Indians: design and methods / Lee E.T., Welty T.K., Fabsitz R., Cowan L.D., Le N.A., Oopik A.J., Cucchiara A.J., Savage P.J., Howard B.V. // Am J Epidemiol. 1990; 132; 1141-1155.
23. Williams B. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study / Williams B., Lacy P.S., Cruickshank J.K., Collier D., Hughes A.D., Stanton A., Thom S., Thurston H., CAFE and ASCOT Investigators // Circulation. 2009; 119(1); 53-61.
24. O'Rourke M.F. The arterial pulse / O'Rourke M.F., Kelly R.P., Avolio A.P. // London: Lea & Febiger, 1992.
25. O'Rourke M.F. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension / O'Rourke M.F. // J Hypertens. 2002; 20(10); 1901-1915.
26. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension / O'Rourke M. // Hypertension. 1990; 15; 339-347.
27. O'Rourke M.F. Vascular impedance in studies of arterial and cardiac function / O'Rourke M.F. // Physiol. Rev. 1982; 62 (2); 570–623.

28. O'Rourke M.F. Hypertension is a myth / O'Rourke M.F. // Aust NZ J Med. 1983; 13; 84-90.
29. Rowell L.B. Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man / Rowell L.B., Brengelmann G.L., Blackmon J.R., [et al.] // Circulation. 1968; 37(6); 954-964.
30. Murgo J.P. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms / Murgo J.P., Westerhof N., Giolma J.P., Altobelli S.A. // Circulation. 1980; 62 (1); 105–121.
31. Murgo J.P. Effects of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans / Murgo J.P., Westerhof N., Giolma J.P., Altobelli S.A. // Circ Res. 1981; 48(3); 334-343.
32. Karamanoglu M. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man / Karamanoglu M., O'Rourke M.F., Avolio A.P., [et al.] // European Heart Journal. 1993; 14; 160-167.
33. Skinner S. A clinical guide. Pulse wave analysis / Skinner S. // SphygmoCor. AtCor LTD Australia, 2007
34. Nichols W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / Nichols W.W. // Am. J. Hypertens. 2005; 18 (1Pt2); 3-10.
35. Nichols W.W. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles / Nichols W.W., O'Rourke M. // London: Arnold, 1998.
36. Nichols W.W. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed / Nichols W.W., O'Rourke M.F. // London: Oxford University Press, 2005.
37. Brutsaert D.L. Loading and performance of the heart as a muscle and pump / Brutsaert D.L., Paulus W.J. // Cardiovasc Res. 1977; 11; 1-16.
38. Dahlöf B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-

Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., [et al.], ASCOT Investigators // *Lancet*. 2005; 366(9489); 895-906.

39. Hashimoto J. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension / Hashimoto J. // *Tohoku J Exp Med*. 2014; 233(1); 1-8.

40. Barnett G.O. Relationship of aortic pressure and diameter in the dog / Barnett G.O., Mallos A.J., Shapiro A. // *J Appl Physiol*. 1961; 16; 545-548.

41. Brobeck J.R. Best and Taylor's Physiological Basis of Medical Practice / Brobeck J.R. // Baltimore, Williams & Wilkins, 1979.

42. Saladini F. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low / Saladini F., Santonastaso M., Mos L., [et al.], HARVEST Study Group // *J Hypertens*. 2011; 29(7); 1311-1319.

43. Wilkinson I.B. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function / Wilkinson I.B., Hall I.R., MacCallum H., [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; Vol. 1; 147-152.

44. Wilkinson I.B. Pulse wave analysis and arterial stiffness / Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1998; 32 (Suppl 3); 33–37.

45. Takazawa K. Estimation of ascending aortic pressure from radial arterial pressure using a generalised transfer function / Takazawa K., O'Rourke M.F., Fujita M., [et al.] // *Zeitschrift für Kardiologie*. 1996; 85 (Suppl 3); 137-139.

46. Mahmud A. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries / Mahmud A., Feely J. // *Am J hyperten*. 2003; 16(3); 229-232.

47. Grebla R. Prevalence and Determinants of Isolated Systolic Hypertension among Young Adults: the 1999 – 2004 U.S. National Health and Nutrition Examination Survey / Grebla R., Rodriguez C., Borrell L., [et al.] // *J Hypertens*. 2010; 28(1); 15-23.

48. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm

M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. // *Journal of Hypertension*. 2013; Vol. 31; 1281-1357.

49. O'Rourke M. Spurious systolic hypertension in youth / O'Rourke M., Vlachopoulos C., Graham R. // *Vasc Med*. 2000; 5(3); 141-145.

50. Mahmud A. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition / Mahmud A., Feely J. // *Am J Hypertens*. 2002; 15(4 Pt 1); 321-326.

51. Bryan Williams. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study The CAFE Investigators; for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee / Bryan Williams // *Circulation*. 2006; 113; 1213-1225.

52. Lund-Johanson P. Haemodynamics in early essential hypertension: still an area of controversy / Lund-Johanson P. // *J Hypertens*. 1983; 1; 209–213.

53. Bloom B.S. Daily regimen and compliance with treatment / Bloom B.S. // *BMJ*. 2001; 323(7314); 647.

54. Narayan O. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques / Narayan O., Casan J., Szarski M., Dart A.M., Meredith I.T., Cameron J.D. // *J Hypertens*. 2014; 32(9); 1727-1767.

55. Blacher J. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients / Blacher J., Asmar R., Djane S., London G.M., Safar M.E. // *Hypertension*. 1999; 33 (5); 1111-1118.

56. Blacher J. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease / Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M. // *Circulation*. 1999; 99 (18); 2434–2445.

57. Cruickshank K. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G., Wright J.S., Dunn G., Gosling R.G. // *Circulation*. 2002; 106 (16); 2085-2090.

58. Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., [et al.] // *Hypertension*. 2001; 37(5); 1236-1241.
59. Butlin M. Structural and function effects on large artery stiffness: an in-vivo experimental investigation / Butlin M. // Dissertation, University of New South Wales, 2007.
60. Hemodynamics / Milnor R. W. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1982. – 417 p.
61. McDonald D.A. (1993) Profiles in Cardiology / McDonald D.A. // *Clin. Cardiol*. 1993; 16; 842-843.
62. Bramwell J.C. The velocity of the pulse wave in man / Bramwell J.C., Hill A.V. // *Proceedings of the Royal Society of London*. 1922; Series B 93 (652); 298-306.
63. Boutouyrie P. Assessment of pulse wave velocity / Boutouyrie P., Briet M., Collin C., Vermeersch S., Pannier B. // *Artery Research*. 2009; 3 (1); 3-8.
64. Boutouyrie P. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives / Boutouyrie P., Laurent S., Benetos A., Girerd X., Hoeks A., Safar M. // *J Hypertens*. 1992; 10(Suppl. 6); 87–92.
65. Johnson J.A. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: rationale and design of the Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses (PEAR) study / Johnson J.A., Boerwinkle E., Zineh I., Chapman A.B., Bailey K., Cooper-DeHoff R.M., Gums J., Curry R.W., Gong Y., Beitelshes A.L., Schwartz G., Turner S.T. // *Am Heart J*. 2009; 157; 442-449.
66. Manisty C.H. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index / Manisty C.H., Hughes A.D. // *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75; 79-92.
67. Williams B. Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate / Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-

Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54; 705-713.

68. Agabiti-Rosei E. Effects of antihypertensive treatment on small artery remodeling / Agabiti-Rosei E., Heagerty A.M., Rizzoni D. // J Hypertens. 2009; 27; 1107-1114.

69. Boutouyrie P. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study / Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S.; EXPLOR Trialist Group // Hypertension. 2010; 55; 1314-1322.

70. Chirinos J.A. Arterial Stiffness, Central Pressures and Incident Hospitalized Heart Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study / Chirinos J.A., Khan A.M., Bansal N., Dries D.L., Feldman H.I., Ford V., Anderson A.H., Kallem R., Lash J.P., Ojo A., Schreiber M., Sheridan A., Strelnin J., Teal V., Go A.S., Townsend R.R. // Circ Heart Fail. 2014; 7(5); 709-725.

71. Kakou A. Selective reduction of central pulse pressure under angio-tensin blockage in SHR: role of the fibronectin - $\alpha 5\beta 1$ - integrin complex / Kakou A., Bézie Y., Mercier N., Louis H., Labat C., Challande P., Lacolley P., Safar M.E. // Am J Hypertens. 2009; 22; 711-717.

72. Kampus P. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness / Kampus P., Serg M., Kals J., Zagura M., Muda P., Karu K., Zilmer M., Eha J. // Hypertension. 2011; 57(6); 1122-1130.

73. Eeftinck Schattenkerk D.W. Lack of difference between nebivolol/hydrochlorothiazide and metoprolol/hydrochlorothiazide on aortic wave augmentation and central blood pressure / Eeftinck Schattenkerk D.W., van den Bogaard B., Cammenga M., Westerhof B.E., Stroes E.S., van den Born B.J. // J Hypertens. 2013; 31(12); 2447-2501.

74. Asmar R.G. Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination / Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E., [et al.] // J Hypertens Suppl. 2001; 19; S15-20.

75. Hernandez-Presa M. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, mono- cyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis / Hernandez-Presa M., Bustos C., Ortego M. [et al.] // *Circulation*. 1997; 95; 1532-1541.

76. London G. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol / London G., Asmar R., O'Rourke M.,[et. al.], REASON Project Investigators // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43; 92–99.

77. Morgan T. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / Morgan T., Lauri J., Bertram D. [et al.]. // *Am J Hypertens*. 2004; 2; 118-123.

78. Pannier B.M. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension / Pannier B.M., Guerin A.P., Marchais S.J., London G.M. // *Clin Exp Pharmacol Physio*. 2001; 28(12); 1074-1077.

79. Redón J. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension / Redón J., Trenkwalder P.R., Barrios V. // *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 2; 155-164.

80. Fisher C.M. The ascendancy of diastolic blood pressure over systolic / Fisher C.M. // *Lancet*. 1985; 2; 1349-1351.

81. Bezie Y. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats / Bezie Y., Lamaziere J.M., Laurent S., Challande P., Cunha R.S., Bonnet J., Lacolley P. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18; 1027-1034.

82. Benetos A. Arterial alterations with ageing and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries / Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P., Boutouyrie P.H., Safar M.E. // *Arterioscler Thromb*. 1993; 13; 90–97.

83. Avolio A.P. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural

communities in China / Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q. [et al.] // *Circulation*. 1985; 71(2); 202-210.

84. Bakker E.N. Inward remodeling follows chronic vasoconstriction in isolated resistance arteries / Bakker E.N., van der Meulen E.T., van den Berg B.M. [et al.] // *J Vasc Res*. 2002; 39; 12-32.

85. Borlaug B.A. Fatness, fitness, stiffness, and age: how does it lead to heart failure? / Borlaug B.A // *JACC Heart Fail*. 2014; 2; 247-249.

86. Carmine Savoia. Schiffrin Inflammation in hypertension / Carmine Savoia, Ernesto L. // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2015; 15(2); 152-160.

87. Downing J.M. Effects of frictional losses and pulsatile flow on the collapse of stenotic arteries / Downing J.M., Ku D.N. // *J Biomech Eng*. 1997; 119; 317-324.

88. Durier S. Physiological genomics of human arteries - quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness / Durier S., Fassot C., Laurent S., [et al.] // *Circulation*. 2003; 108; 1845-1851.

89. Fischer G.M. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds / Fischer G.M., Llauro J.G. // *Circ Res*. 1966; 19; 394-399.

90. Latham R.D. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures / Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P., Rubal B.J., Reuderink P., Murgu J.P. // *Circulation*. 1985; 72; 1257-1269.

91. Laurent S. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension / Laurent S., Hayoz D., Trazzi S., Boutouyrie P., Waeber B., Omboni S., Brunner H., Mancia G., Safar M. // *J Hypertens*. 1993; 11; 89-98.

92. Isnard R.N. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study / Isnard R.N., Pannier B.M., Laurent S., London G.M., Diebold B., Safar M.E. // *J Am Coll Cardiol*. 1989; 13; 399-405.

93. Laurent S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. // *Hypertension*. 2005; 45; 1050-1055.

94. Learoyd B.M. Alterations with age in the viscoelastic properties of human arterial walls / Learoyd B.M., Taylor M.G. // *Circ Res*. 1966; 18; 278-292.

95. Laurent S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L, Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H., European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries // *European Heart Journal*. 2006; 27; 2588–2605.

96. Avolio A.P. Effects of aging on arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community / Avolio A.P., Chen S., Wang R. [et al.] // *Circulation*. 1983; 68; 50-58.

97. van Popele N.M. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study / van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R., Grobbee D.E., Asmar R., van der Kuip D.A., Hofman A., de Feijter P.J., Oudkerk M., Witteman J.C. // *J Hypertens*. 2006; 24; 2371-2376.

98. van Popele N.M. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study / van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L., Asmar R., Topouchian J., Reneman R.S., Hoeks A.P., van der Kuip D.A., Hofman A., Witteman J.C. // *Stroke*. 2001; 32(2); 454-60.

99. Roman M.J. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure / Roman M.J., Ganau A., Saba P.S., Pini R., Pickering T.G., Devereux R.B. // *Hypertension*. 2000; 36(4); 489-94.

100. Van Bortel L.M. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / Van Bortel L.M., Duprez D., Starmans-Kool M.J., Safar M.E., Giannattasio C., Cockcroft J., Kaiser D.R., Thuillez C. // *Am J Hypertens*. 2002; 15; 445-452.

101. Savolainen A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition versus beta-adrenergic blockade on aortic stiffness in essential hypertension / Savolainen A., Keto P., Poutanen V.P., Hekali P., Standertskjöld-Nordenstam C.G., Rames A., Kupari M. // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27; 99-104.

102. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної

допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс] // 2012 – Режим доступу до ресурсу: https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html.

103. Норма в медицинской практике: справ. пособие / под ред. А.В.Литвинова. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 144 с.

104. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics / White W. // N. Jersey: Humana Press, 2001.

105. Levey A. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey A., Stevens L., Schmid C. [et. al.] // Ann Intern Med. 2009; 150(9); 604-613.

106. Stein J. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine / Stein J., Korcarz C., Hurst R. [et. al.], American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force // J. Am. Society Echoc. 2008; 21(2); 93–111.

107. Foppa M. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? / Foppa M., Duncan B., Rohde L. // Cardiovasc Ultrasound. 2005; 3; 17.

108. Verdecchia P. Clinical usefulness of ambulatory blood pressure monitoring / Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R. // J. Am. Soc. Nephrol. 2004; 15 Suppl 1; 30–33.

109. Staessen J. Clinical trials with ambulatory blood pressure monitoring: fewer patients needed? Syst-Eur Investigators / Staessen J., Thijs L., Mancia G. [et. al.] // Lancet. 1994; 344(8936); 1552-1558.

110. Weber T. Diastolic blood pressure in coronary artery disease / Weber T., Auer J., Eber B., O'Rourke M.F. // Ann Intern Med. 2007; 16; 146(2):149.

111. Weber T. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction / Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. [et al.] // Heart. 2006; 92; 1616-1622.

112. Weber T. Arterial wave reflections and determinants of endothelial function a hypothesis based on peripheral mode of action / Weber T., Maas R., Auer J., [et al.] // *Am J Hypertens.* 2007; 20; 256-262.

113. Wilkinson I. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects / Wilkinson I., Franklin S., Hall I.R. [et al.] // *Hypertension.* 2001; Vol.38; 1461-1466.

114. Wilkinson I. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans / Wilkinson I., MacCallum H., Flint L. [et al.]. // *J Physiol.* 2000; Vol.525(pt 1); 263-270.

115. McEniery C. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo / McEniery C., Qasem A., Schmitt M. [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42; 1975-1981.

116. McEniery C. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults / McEniery, C., Wallace, Y., Maki-Petaja, K., [et al.] // *Hypertension.* 2005; 46; 221-226.

117. Nair T. Isolated systolic hypertension (ISH) of the young - shifting focus from father to son / Nair T. // *Health Sciences.* 2013; 2(2); JS003.

118. Dolan E. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy / Dolan E., Stanton A.V., Thom S. [et al.] // *J Hypertens.* 2009; 27; 876-885.

119. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011.

120. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / Mathers C.D., Loncar D. // *PLoS Med.* 2002; 3(11).

121. Çağlar N. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial / Çağlar N., Dincer I. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 12; 1359-1368.

122. Canzanella V.J. Rapid adjustment of antihypertensive drugs produces a durable improvement in blood pressure / Canzanella V.J., Jensen P.L., Hunder I. // *Am J Hypertens.* 2001; 14; 345-350.

123. de Luca N. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects / de Luca N., Asmar R., London G. [et. al.], REASON Project Investigators // *J Hypertens*. 2004; 22; 1623-1630

124. Kelly R.P. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men / Kelly R.P., Millasseau S.C., Ritter J.M., Chowienczyk P.J. // *Hypertension*. 2001; 37; 1429–1433.

125. Matsui Y. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients / Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F., Ishikawa J., Miyashita H., Shimada K., Kario K. // *Hypertension*. 2009; 54; 716-723.

126. Savolainen A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition versus beta-adrenergic blockade on aortic stiffness in essential hypertension / Savolainen A., Keto P., Poutanen V.P., Hekali P., Standertskjöld-Nordenstam C.G., Rames A., Kupari M. // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996; 27(1); 99-104.

127. Tomiyama H. Arterial stiffness/central hemodynamics, renal function, and development of hypertension over the short term / Tomiyama H., Townsend R., Matsumoto C. [et. al.] // *J Hypertens*. 2014; 32(1); 90-99.

128. Tomochika Y. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia / Tomochika Y., Okuda F., Tanaka N., Wasaki Y., Tokisawa I., Aoyagi S., Morikuni C., Ono S., Okada K., Matsuzaki M. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(8); 955-962.

129. Zhou W.J. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension / Zhou W.J., Wang R.Y., Li Y., Chen D.R., Chen E.Z., Zhu D.L., Gao P.J. // *PLoS One*. 2013; 8(9); e72102.

130. Bohlen H.G. Localization of vascular resistance changes during hypertension / Bohlen H.G. // *Hypertension*. 1986; 8; 181-183.

131. Bramwell J.C. Velocity transmission of the pulse wave and elasticity of arteries / Bramwell J.C., Hill A.V. // *Lancet*. 1922; 199 (5149); 891–893.

132. Buckberg G.D. Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries / Buckberg G.D., Towers B., Paglia D.E. [et al.] // *Circ Res*. 1972; 30; 67-81.

133. Denardo S.J. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in severe left ventricular systolic dysfunction / Denardo S.J., Nandyala R., Freeman G.L., Pierce G.L., Nichols W.W // *Circ Heart Fail*. 2010; 3; 149-156.

134. Ferro G. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia / Ferro G., Diulio C., Spinelli L., [et al.] // *Circulation*. 1995; 92; 342-347.

135. Greenwald S. Pulse pressure and arterial elasticity / Greenwald S. // *Q. J. Med*. 2002; 95; 107-112.

136. Hsu P.F. Associations of serum uric acid levels with arterial wave reflections and central systolic blood pressure / Hsu P.F., Chuang S.Y., Cheng H.M., Sung S.H., Ting C.T., Lakatta E.G., Yin F.C., Chou P., Chen C.H. // *Int J Cardiol*. 2013; 168(3); 2057-2120.

137. Kelly R. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse / Kelly R., Hayward C., Avolio A., [et al.] // *Circulation*. 1989; 80; 1652-1659.

138. Laurent S. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans / Laurent S., Caviezel B., Beck L, Girerd X., Billaud E., Boutouyrie P., Hoeks A., Safar M. // *Hypertension*. 1994; 23; 878–883.

139. Lehmann E.D. Regarding the accuracy of generalized transfer functions for estimating central aortic blood pressure when calibrated non-invasively / Lehmann E.D. // *J Hypertension*. 2000; 18(3); 347-349.

140. London G.M. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin / London G.M., Zins B., Pannier B. [et al.] // *Kidney Int*. 1989; 36; 878-882.

141. Mattace-Raso F.U. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and common carotid stiffness. The Rotterdam study / Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Sayed-Tabatabaei F.A., van Popele N.M., Asmar R., Schalekamp M.A., Hofman A., van Duijn C.M., Witteman J.C. // *Atherosclerosis*. 2004; 174(1); 121-7.

142. Meidert A. Evaluation of the radial artery applanation tonometry technology for continuous noninvasive blood pressure monitoring compared with central aortic blood pressure measurements in patients with multiple organ dysfunction syndrome / Meidert A., Huber W., Hapfelmeier A., [et. al.] // *J Crit Care*. 2013; 28(6); 908-920.

143. Millasseau S.C. Noninvasive assessment of the digital volume pulse: comparison with the peripheral pressure pulse / Millasseau S.C., Guigui F.G., Kelly R.P. [et al.] // *Hypertension*. 2000; 36(6); 952-956.

144. Mills C.J. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man / Mills C.J., Gabe I.T., Gault J.H. [et al.] // *Cardiovascular Research*. 1970; 4; 405-417.

145. Nurnberger J. Augmentation index is associated with cardiovascular risk / Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M., [et al.]. // *J Hypertens*. 2002; 20; 2407- 2414.

146. Pressman G.L. A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure / Pressman G.L., Newgard P.M. // *IEEE Transactions on Biomedical Electronics*. 1936; 10; 73-81.

147. Protogerou A. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study / Protogerou A., Blacher J., Stergiou G.S., Achimastos A., Safar M.E. // *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53; 445-451.

148. Angeli F. More than a REASON to use arterial stiffness as risk marker and therapeutic target in hypertension / Angeli F., Reboldi G., Verdecchia P. // *Hypertens Res*. 2011; 34; 445-447.

149. Nakamura M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to

central blood pressure differences / Nakamura M., Sato K., Nagano M. // *J Hum Hypertens*. 2005; 3; 251-253.

150. Roman M. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study / Roman M., Okin P., Kizer J. [et. al.]. // *J Hypertens*. 2010; 28(2); 384-388.

151. Schroeder W.Z. A simple apparatus for amplification of arterial pulse pressure, and continuous electrooptic registration of pulse-wave velocity / Schroeder W.Z. // *Z Gesamte Exp Med*. 1951; 117(2); 181-188.

152. Wilkinson I.B. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis / Wilkinson I.B., Fuchs S.A., Jansen I.M. [et al.] // *J. Hypertens*. 1998; 16 (12 Pt 2); 2079–2084.

153. Brasier A.R. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system / Brasier A.R., Recinos A. 3rd, Eledrisi M.S. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22; 1257-1266.

154. Rosenwasser R.F. Baseline predictors of central aortic blood pressure: a PEAR substudy / Rosenwasser R.F., Shah N.K., Smith S.M., Wen X., Gong Y., Gums J.G., Nichols W.W., Chapman A.B., Boerwinkle E., Johnson J., Epstein B. // *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(3); 152-158.

155. Schieffer B. Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction / Schieffer B., Luchtefeld M., Braun S. [et al.]. // *Circ Res*. 2000; 87; 1195–1201.

156. Schiffrin E.L. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes / Schiffrin E.L. // *Hypertension*. 1992; 19 (Suppl II); II-1 – II-9.

157. Schiffrin E.L. Resistance arteries as endpoints in hypertension / Schiffrin E.L. // *Blood Press*. 1997; 6 (Suppl 2); 24–30.

158. Schiffrin E.L. Vascular endothelin in hypertension / Schiffrin E.L. // *Vasc Pharmacol*. 2005; 43; 19-29.

159. Wittenberg C. Systolic hypertension therapy trial begins / Wittenberg C. // *JAMA*. 1985; 253; 1700-1701.

160. Young T. The Croonian Lecture: On the functions of the heart and arteries / Young T. // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*. 1809; 99: 1–31.
161. Kario K. Early morning risk management in hypertension / Kario K. // London: Science press, 2004.
162. Smilde T.J. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia / Smilde T.J., van den Bergmortel F.W., Wollersheim H., van Langen H., Kastelein J.J., Stalenhoef A.F. // *Eur J Clin Invest*. 2000; 30(6); 473-80.
163. Touyz R.M. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension / Touyz R.M., Schiffrin E.L. // *Histochem Cell Biol*. 2004; 122; 339–352.
164. Totaro S. Arterial stiffness is increased in young normotensive subjects with high central blood pressure / Totaro S., Khoury P.R., Kimball T.R., Dolan L.M., Urbina E.M. // *J Am Soc Hypertens*. 2015; 9; 285-292.
165. Mansoor S. Central pulse pressure (CPP) in obese hypertensive and obese normotensive patients / Mansoor S., Younis N., Sia J., Lee S., Hecht J., Chilton R., Oliveros R. // *J Am Soc Hypertens*. 2014; 4; 58.
166. Panjrath G. Beta-blockers for primary prevention in hypertension: era bygone? / Panjrath G., Messerli F. // *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2006; 49; 76-87.
167. Thurston H. A double blind comparison of perindopril and atenolol in essential hypertension / Thurston H., Mimran A., Zanchetti A., Creytens G., Rorive G., Brown C.L., Santoni J.P. // *J Hum Hypertens*. 1990; 4; 547-552.
168. Greve A.M. Contrasting hemodynamic mechanisms of losartan- vs. atenolol-based antihypertensive treatment: a LIFE study / Greve A.M., Olsen M.H., Bella J.N., Lønnebakken M.T., Gerds E., Okin P.M., Palmieri V., Boman K., Nieminen M.S., Omvik P., Dahlöf B., Devereux R.B., Wachtell K. // *Am J Hypertens*. 2012; 25; 1017-1023.
169. Kuyper L.M. Atenolol vs nonatenolol β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis / Kuyper L.M., Khan N.A. // *Can J Cardiol*. 2014; 30; S47-53.

170. Schliep H.J. Beta 1-selectivity of bisoprolol, a new beta-adrenoceptor antagonist, in anesthetized dogs and guinea pigs / Schliep H.J., Harting J. // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984; 6; 1156-1160.

171. Fuchs M. Pulse wave velocity of the normal and diseased vessels / Fuchs M. // *Arch Kreislaufforsch*. 1952; 18; 152-155.

172. Miyashita H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure / Miyashita, H. // *Curr Hypertens Rev*. 2012; 8; 80-90.

173. Labat C. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet / Labat C., Lacolley P., Lajemi M., de Gasparo M., Safar M.E., Benetos A. // *Hypertension*. 2001; 38; 439- 443.

174. Black H.R. The paradigm has shifted to systolic blood pressure / Black H.R. // *J Hum Hypertens*. 2004; 18 (Suppl 2); 3-7.

175. Kjeldsen S.E. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study / Kjeldsen S.E., Lyle P.A., Kizer J.R. [et al.], LIFE Study Group // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 3; 152-158.

176. Pueyo M.E. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress / Pueyo M.E., Gonzalez W., Nicoletti A. [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20; 645 – 651.

177. Schiffrin E.L. From bedside to bench to bedside: role of renin- angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension / Schiffrin E.L., Touyz R.M // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287; 435-446.

178. Davenport C. The Effects of Atorvastatin on Arterial Stiffness in Male Patients with Type 2 Diabetes / Davenport C., Ashley D.T., O'Sullivan E.P., McHenry C.M., Agha A., Thompson C.J., O'Gorman D.J., Smith D. // *J Diabetes Res*. 2015; 2015:846807.

179. Kelly R.P. Nitroglycerin has a more favourable effect on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery / Kelly R.P., Gibbs H.H., O'Rourke M.F. [et al.] // *European Heart J*. 1990; 1; 138-144.

180. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris / Murrell W. // *Lancet*. 1979; 80; 80-81.

181. Fan Y. Losartan treatment for hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population: a meta-analysis / Fan Y., Wei F., Lang Y., Wang S. // *J Hypertens*. 2015; 33; 681-688.

182. Yu S. Effects of losartan on expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in hyperuricemic nephropathy rats / Yu S., Ren Q., Wu W. // *J Recept Signal Transduct Res*. 2015; 35; 458-461.

183. Schrader J. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / Schrader J., Lüders S., Kulschewski A., Hammersen F., Plate K., Berger J., Zidek W., Dominiak P., Diener H.C.; MOSES Study Group // *Stroke*. 2005; 36; 1218-1226.

184. Keane W.F. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study / Keane W.F., Zhang Z., Lyle P.A., Cooper M.E., de Zeeuw D., Grunfeld J.P., Lash J.P., McGill J.B., Mitch W.E., Remuzzi G., Shahinfar S., Snapinn S.M., Toto R., Brenner B.M.; RENAAL Study Investigators // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1; 761-767.

185. Lambers Heerspink H.J. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a post hoc analysis from the Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) study and Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) / Lambers Heerspink H.J., Weldegiorgis M., Inker L.A., Gansevoort R., Parving H.H., Dwyer J.P., Mondal H., Coresh J., Greene T., Levey A.S., de Zeeuw D. // *Am J Kidney Dis*. 2014; 63; 244-250.

186. Wikstrand J. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF / Wikstrand J., Wedel H., Castagno D. // *J Intern Med*. 2014; Vol.2; 134-143.