

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

ВІЗІР-ТРОНОВА ОЛЕНА ВАДИМІВНА

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

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

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Дніпро – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Сиволап Віталій Вікторович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Коваль Олена Акіндинівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри внутрішньої медицини 3;

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, **Целуйко Віра Йосипівна**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики.

Захист відбудеться «30» травня 2019 р. о 10-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.02 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (49044, м. Дніпро, Соборна площа, 2а).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9).

Автореферат розісланий «26» квітня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

І.Я. Будзак

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гіпертонічна хвороба (ГХ) розглядається як провідний предиктор розвитку кардіальної і цереброваскулярної патології, що суттєво впливає на наслідки і тривалість життя хворих. За даними епідеміологічних досліджень, стійке підвищення артеріального тиску (АТ) знаходиться в діапазоні 30-45 % загальної популяції. Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш важливою з потенційно попереджуваних причин смерті у світі. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2030 року від серцево-судинних захворювань (ССЗ) помре близько 23,3 млн. осіб, при цьому основними причинами смерті стануть хвороби серця та інсульти (Mathers C., Loncar D., 2006; АНА/ACC, 2013; Lim S. S. et al., 2012; Слабкий Г. А. та співавт., 2016; ESC/ESH, 2018; Emdin C. A. et al., 2015).

На даний час у структурі захворюваності дорослого населення України серед хвороб системи кровообігу провідне місце посідає ГХ – 46,7 % (Мельник П.С. та співавт., 2017; Дудник С. В., Кошеля І. І., 2016; Коваленко В. М., Дорогой А. П., 2016).

За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ, станом на 01.01.2016 в Україні зареєстровано 10 421 402 хворих на АГ, що становить близько третини дорослого населення. Поширеність АГ в країні, за даними вітчизняних епідеміологів, складає 30 % серед міського і 36 % серед сільського населення. Частка осіб працездатного віку становить 43,9 % загальної кількості зареєстрованих хворих (4 574 995 осіб) і 55,4 % – серед вперше виявлених випадків захворювання (Коваленко В. М., Корнацький В. М., 2017; Нетяженко В. З. та співавт., 2014; Сиренко Ю. Н. и соавт., 2016; Целуйко В. И., 2016).

Першочерговим завданням сучасної кардіології слід вважати раннє виявлення і можливу елімінацію основних модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику, які не тільки сприяють маніфестації і прогресуванню ГХ, але і визначають прогноз та наявність ускладнень (Лутай М. И., 2015; Weber M et al., 2014).

Ризик виникнення серцево-судинних подій і смерті при АГ зростає відповідно до збільшення кількості супутніх факторів ризику (ФР). Лише в 1 % випадків хворі з підвищеним АТ не мають несприятливих факторів. У кожного восьмого АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, а у 61 % хворих мають місце три і більше ФР (Sehestedt T. et al., 2010). При цьому за останній час число осіб з одним ФР зменшилося у 2,6 раза, тоді як кількість чоловіків з трьома і більше факторами збільшилася у п'ять разів (Kovalenko V., Nesukay E., 2017).

У структурі АГ постійно зростає частка осіб з поєднанням таких ФР: ожиріння, дисліпідемія (ДЛ) та тютюнопаління (ТП) (Митченко А. И. и соавт., 2015; Кваша О. О. та співавт., 2014).

За даними оновленої інформації Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2016 році більше 1,9 млрд. (39 %) населення земної кулі старше 18 років мали надмірну вагу, з них понад 650 мільйонів (13 %) – ожиріння (WHO, 2017; Abarca-Gómez L. et al., 2017).

В Україні нормальну масу тіла (МТ) мають лише 29,3 % населення, а 70,7 % мають надлишкову МТ та ожиріння (Vaněčková I. et al., 2014; Мітченко О. І. та співавт., 2015).

Результати великих мета-аналізів продемонстрували, що показники популяційної смертності та відносні ризики у хворих на АГ прогресивно збільшуються при наявності зайвої ваги (Flegal K. M. et al., 2013). Порушення ліпідного обміну та АГ є взаємно потенціюючими патологічними станами (Коваль Е. А., 2016; Hurtubise J. et al., 2016).

Дисліпідемія вважається одним з найбільш «агресивних» і поширених ФР, приєднання якого до куріння та АГ підвищує ризик кардіоваскулярних подій у 16 разів (Лутай М.И., 2015). Так, за даними Фремінгемського дослідження, ДЛ відзначається більш ніж у 40 % осіб з підвищеним АТ (Najar R., 2016).

За результатами популяційного дослідження «ESCARVAL-RISK study» встановлено, що наявність ДЛ тісно асоціюється із загальною смертністю, ішемічною хворобою серця та частотою госпіталізацій, обумовлених ішемічним інсультом у хворих з АГ (Orozco-Beltran D. et al., 2017).

На сьогодні результати численних клініко-епідеміологічних досліджень переконливо довели, що наявність ТП у пацієнтів із ССЗ підвищує смертність серед хворих з АГ у 2 рази. Відмова від ТП приводить до зниження ризику смерті від ССЗ на 50 %, у той час, як позитивний прийом антигіпертензивних препаратів або статинів - тільки на 25–35 % і 25–42% відповідно (Липовецкий Б., 2017; Кваша О. О. та співавт., 2014).

ТП не тільки значно підвищує ризик серцево-судинної смертності від усіх причин серед хворих з АГ, але і має синергічний ефект відносно інших ФР (Ge Z. et al., 2012).

На жаль, сьогодні в Україні регулярно отримують лікування тільки 30–50 % пацієнтів з АГ, а ефективність антигіпертензивної терапії становить лише 18 % (Свіщенко Є. П., Міщенко Л. А., 2017).

Великі мета-аналізи демонструють відсутність клінічно значущих відмінностей між різними класами антигіпертензивних препаратів при лікуванні АГ. В кожній конкретній клінічній ситуації необхідно враховувати особливості їх дії. Всі блокатори рецепторів ангіотензину II мають чудовий профіль безпечності, при цьому частота побічних ефектів не відрізняється від плацебо (Taylor A. A. et al., 2011; ESH/ESC, 2013; Costanzo P. et al., 2009; Düsing R., 2016).

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

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

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

Завдання дослідження:

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

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

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

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

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

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

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

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

Методи дослідження: загальноклінічні - збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; біохімічні – для вимірювання рівня ЗХ у сироватці крові; антропометричні – для визначення індексу маси тіла; інструментальні: офісне вимірювання АТ; електрокардіографія у 12 стандартних відведеннях; ДМАТ – для верифікації добового профілю і рівня АТ; реєстрація ЕКГ протягом 24 годин – для аналізу показників ВСР; ехокардіографія та імпульсно-хвильова доплерографія – для дослідження кардіогемодинамічних і структурно-функціональних характеристик серця; дуплексне сканування екстракраніальних артерій та транскраніальна доплерографія з кольоровим картуванням – для визначення показників церебральної гемодинаміки; статистичні методи: параметричні, кореляційний, одно- та багатофакторний логістичний регресійний аналіз, аналіз кривих операційних характеристик (ROC-аналіз), побудова кривих кумулятивних частот Каплана-Майєра, log-rank тест, Gehan's Wilcoxon тест.

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

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

Уточнено наукові дані про те, що модулюючий вплив ТП, ожиріння та ГХЕ на процеси патологічного ремоделювання серця у хворих на ГХ проявляється односпрямованими змінами: збільшенням систолічного і діастолічного розмірів лівого передсердя (РЛП) та товщини стінок лівого

шлуночка (ЛШ). При наявності тютюнопаління додатково спостерігається збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) і діастолічного внутрішньоміокардіального напруження (ВМН) ЛШ, тоді як у хворих з ожирінням гіпертрофія міокарда асоціюється з підвищенням кінцево-діастолічного розміру на 10,5 % та об'єму на 28,2 % ЛШ і зменшенням індексу об'єм-маса (ІОМ) на 18,4 %. Приєднання додаткового третього ФР до вже існуючої комбінації з будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

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

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

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

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

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

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

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

Розроблені додаткові показання для призначення телмісартану та епросартану у хворих на ГХ II стадії з урахуванням наявності ТП, ожиріння та ГХЕ: зменшення кровотоку в хребтових та основній артерії, зниження загальної

потужності спектру ВСР. На підставі отриманих результатів дослідження у хворих на ГХ визначено предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами.

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КУ «Міська клінічна лікарня №6», м. Запоріжжя, Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, відділення серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, терапевтичних відділень КЗ Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», відділення соматичної патології «Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, загального терапевтичного відділення №1 КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

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

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

Автор не запозичувала ідеї та розробки співавторів публікацій. Результати досліджень представлені в доповідях та матеріалах конференцій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались і були обговорені на ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014, 2015, 2017); ХVІІІ Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та Європейського досвіду» (Запоріжжя, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність» (Харків, 2017).

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

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

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань було обстежено 126 хворих на ГХ ІІ стадії, першого-другого ступеня АГ за класифікацією Міжнародного товариства гіпертензії та Європейського товариства гіпертензії та кардіологів (ESH/ESC, 2013), з яких 26 осіб у подальшому були виключені з дослідження.

До випробування залучались пацієнти, що перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні та амбулаторному спостереженні у КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя в період з 2015 по 2017 рр. Тривалість ГХ складала $11,5 \pm 3,4$ року, середній вік – $51,69 \pm 9,40$ року. За гендерною ознакою пацієнти розподілились таким чином: 54 чоловіка (54,0 %) та 46 жінок (46,0 %). Групу контролю становили 10 хворих на ГХ II ст. без ФР.

Діагноз «гіпертонічна хвороба» був встановлений відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 384 від 24.05.2012 року) та рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ESH/ESC, 2013).

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

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

В залежності від наявності модифікованих ФР, а саме: ТП, ожиріння, ГХЕ та їх комбінацій, серед хворих на ГХ II ст. були сформовані наступні групи спостереження (рис. 1):

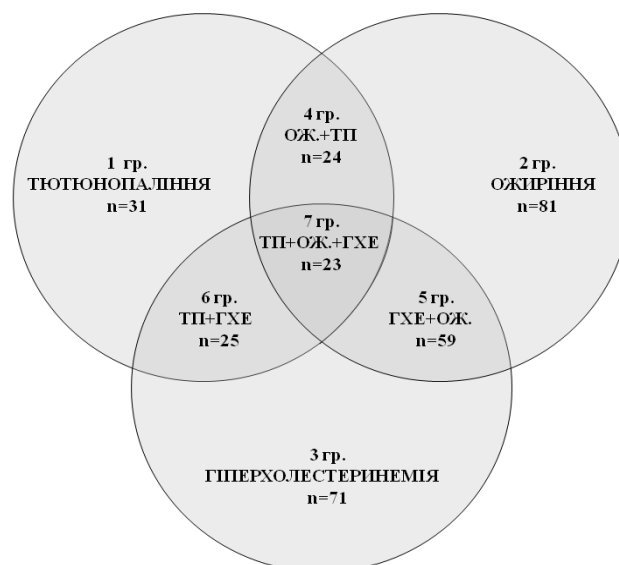


Рисунок 1 – Розподіл хворих в групі спостереження

Першу групу спостереження склав 31 хворий з наявністю ТП, другу – 81 пацієнт з ожирінням, а третю – 71 особа з ГХЕ. З урахуванням комбінації двох ФР додатково були виокремлені групи обстежених хворих на ГХ II ст.: четверта (ожиріння+ТП) – 24 особи, п'ята (ГХЕ+ожиріння) – 59 осіб та шоста (ТП+ ГХЕ) – 25 осіб. До сьомої групи спостереження увійшло 23 хворих на ГХ II ст. з поєднанням трьох ФР (ТП+ожиріння+ГХЕ).

В залежності від застосованої терапії блокаторами ангіотензину II методом «випадок-контроль» всі хворі на ГХ II ст. були рандомізовані на дві підгрупи: перша (50 осіб) отримувала телмісартан у дозі 80-160 мг, друга (50 осіб) – епросартан у дозі 300-600 мг один раз на добу впродовж 24 тижнів.

Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії вважали цільовий рівень «офісного» АТ нижче 140/90 мм рт.ст. При проведенні ДМАТ цільовий рівень середньодобового АТ становив < 130/80 мм рт. ст (ESH/ESC, 2013). В якості кінцевої точки дослідження розглядали випадки недосягнення цільових рівнів САТ та ДАТ за даними ДМАТ.

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

Всім хворим на ГХ на початку дослідження та через 6 місяців лікування було проведене комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. Наявність та ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку індексу маси тіла відповідно до рекомендацій ВООЗ (WHO, 1997). Вимірювання «офісного» АТ проводилося за методом Короткова Н.С. Верифікація добового профілю та рівня АТ здійснювалась методом ДМАТ протягом 24 годин на апараті CardioTens 01, Meditech (Угорщина) з подальшим комп'ютерним аналізом за допомогою програмного забезпечення Medibase. Кількісне визначення концентрації ЗХ у сироватці крові хворих проводили ензиматичним колориметричним методом із застосуванням автоматичного біохімічного аналізатора Olympus AU 640 (Японія). Кардіогемодинамічні і структурно-функціональні характеристики серця реєструвалися за допомогою двомірної ехокардіографії та імпульсно-хвильової доплерографії з використанням ультразвукового діагностичного апарату My Lab 50 («Esaote», Італія) за загальноприйнятою методикою у М- і В- режимах ехолокації з парастернальної та апікальної позицій, датчиком 2,5 МГц. Для оцінки мозкової гемодинаміки застосовували: дуплексне сканування загальної сонної артерії (ЗСА), внутрішньої сонної артерії (ВСА), ХА та ОА; транскраніальну доплерографію середніх мозкових артерій (СМА) з кольоровим картуванням. Вимірювався кровоток по парних артеріях. Ультразвукове дослідження сонних артерій виконували в режимі лінійного В-сканування датчиком 10 МГц. Інтракраніальні відділи ВСА, СМА, ХА та ОА лоціювали за допомогою датчика 2,5 мГц. Стан ВНС вивчали за допомогою

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

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5) та Med.Calc.10.2.0.0. Застосовували параметричні методи. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

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

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

Для виявлення предикторів несприятливого перебігу ГХ застосовували логістичний регресійний аналіз. Для виявлення незалежних показників несприятливого перебігу ГХ було побудовано багатofакторну модель, змінні до якої залучалися зворотним покроковим методом. Дані надано у вигляді відношення шансів та їх довірчих інтервалів. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі на ГХ з наявністю ТП мали достовірні вищі показники офісного АТ, такі як САТ та Сер.АТ, на 4,9 % ($p=0,033$) і 4,1% ($p=0,036$) відповідно. В той же час, ДМАТ виявило статистично достовірне переважання добових Сер. САТ на 6,1 % ($p=0,05$) та Сер. ДАТ на 7,3 % ($p=0,048$) над аналогічними показниками ДМАТ у хворих на ГХ, які не палять.

Наявність ТП призводила до формування особливого кардіогемодинамічного профілю. Так, при аналізі показників кардіального ремоделювання у хворих на ГХ, які мали статус паління, було встановлено достовірно більші РЛП в діастолу на 7,7 % ($p=0,011$) та систолу на 10,4 % ($p=0,017$) та ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ, про що свідчить перевищення товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу на 11,2 % ($p=0,018$) та систолу на 10,2 % ($p=0,003$), ІММЛШ на 12,0 % ($p=0,021$), що супроводжувалось вірогідним підвищенням діастолічного ВМН на 12,5 % ($p=0,024$) за умов незмінених об'ємних показників ЛШ, у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ, які не палять.

Аналіз отриманих результатів довів, що у хворих на ГХ, які палять, реєструються достовірно менші показники систоло-діастолічного індексу на 4,1 % ($p=0,027$) в руслі правої та індексу цереброваскулярної реактивності в руслі лівої ВСА на 7,9 % ($p=0,029$), ніж у хворих на ГХ, які не палять, що

свідчить про ізольоване підвищення судинного опору виключно в екстракраніальному каротидному басейні.

У хворих на ГХ, які мають статус паління, спостерігається значна активація симпатичної та пригнічення парасимпатичної ланок ВНС, про що свідчить статистично вірогідне збільшення потужності спектру в діапазоні низьких частот на 13,2 % ($p=0,048$), зниження потужності спектру в діапазоні високих частот на 20,6 % ($p=0,038$), та збільшення симпато-вагального індексу на 67,5 % ($p=0,049$) відносно аналогічних показників у хворих на ГХ, які не палять.

Наявність ожиріння сприяла формуванню певних особливостей ДМАТ, кардіо-васкулярного ремоделювання і вегетативного балансу в осіб з ГХ. Так, хворі на ГХ з ожирінням та нормальною МТ не мали вірогідної різниці між показниками офісного вимірювання АТ. В той же час, за результатами ДМАТ, хворим з ожирінням були притаманні достовірно вищі середній САТ за добу на 9,4 % ($p=0,036$), середній ДАТ за добу на 12,1 % ($p=0,027$) та індекс часу гіпертензії за добу на 83,3 % ($p=0,012$), ніж аналогічні показники у хворих на ГХ з нормальною МТ.

Проведений аналіз структурно-геометричних та функціональних показників серця у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною МТ встановив, що систолічний та діастолічний РЛП у хворих на ГХ з ожирінням були вірогідно більшими, ніж у хворих на ГХ з нормальною МТ: РЛПд на 11,1 % ($p=0,007$), РЛПс на 13,1 % ($p=0,039$), відповідно, що не привело до вірогідної зміни фракції спорожнення лівого передсердя (ФСЛП). Відмічалися вірогідно більші показники кінцево-діастолічного розміру на 10,5 % ($p=0,01$) та об'єму на 28,2 % ($p=0,01$) ЛШ, ТМШП в систолу та діастолу на 23,7 % ($p=0,001$) та 14,3 % ($p=0,004$), відповідно, відносної товщини стінки ЛШ на 18,8 ($p=0,013$), ІММЛШ на 17,9 % ($p=0,022$) та зменшення ІОМ ЛШ на 18,4 % ($p=0,013$). Вищезазначені зміни не супроводжуються порушенням систолічної та діастолічної функції ЛШ, зростанням ВМН та легеневою гіпертензією.

Наявність ожиріння у хворих на ГХ призводило до погіршення кровотоку як в екстра-, так і в інтракраніальних басейнах, а саме: сприяло вірогідному зниженню максимальної лінійної швидкості кровотоку в лівій ЗСА на 16,5 % ($p=0,003$), в правій – на 12,6 % ($p=0,046$); середньої лінійної швидкості кровотоку в лівій ЗСА на 16,8 % ($p=0,001$), в правій – на 14,4 % ($p=0,009$); лінійної максимальної швидкості кровотоку на 19,1 %, ($p=0,002$), середньої – на 21,9 % ($p=0,002$) у правій ВСА; максимальної і середньої лінійної швидкості кровотоку у лівій СМА на 10,2 % ($p=0,043$) і 12,5 % ($p=0,044$); в лівій ХА: максимальної лінійної швидкості кровотоку на 13,9 % ($p=0,015$), середньої – на 17,7 % ($p=0,011$); у правій ХА: максимальної лінійної швидкості кровотоку на 14,5 % ($p=0,013$), середньої – на 25,8 % ($p=0,003$); в ОА: середньої лінійної швидкості кровотоку на 17,3 % ($p=0,021$); індексу реактивності, чутливої

до гіперкапнії, на 23,1 % ($p=0,002$) в ОА, в лівій СМА – на 14,6 % ($p=0,015$), у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальною МТ.

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

Отримані у нашому дослідженні результати свідчать про те, що хворі на ГХ з ГХЕ та хворі на ГХ з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись між собою за всіма показниками як офісного вимірювання, так і ДМАТ. Відсутність різниці рівнів АТ у даних когортах пацієнтів сприяла формуванню незначних відмінностей кардіогемодинамічного статусу. Аналіз показників кардіального ремоделювання у хворих на ГХ з ГХЕ продемонстрував переважання РЛП в систолу на 10,8 % ($p=0,039$), в діастолу на 6,9 % ($p=0,034$) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. Збільшення РЛП у хворих на ГХ з ГХЕ вірогідно не позначилось на його фракції спорожнення ($26,32 \pm 8,50$ % проти $28,71 \pm 8,97$ %, $p=0,200$). Проте ТМШП в систолу у хворих на ГХ з ГХЕ була вірогідно більша на 13,33 % ($p=0,001$) у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ.

У хворих на ГХ з ГХЕ спостерігалось зниження максимальної лінійної швидкості кровотоку на 11 % ($p=0,022$), середньої - на 11% ($p=0,017$), у лівій ЗСА. Однак зниження лінійних швидкостей кровотоку у ЗСА не позначилось на погіршенні кровотоку у ВСА та СМА у хворих на ГХ з ГХЕ, про що свідчить відсутність статистично вірогідної різниці між показниками лінійної максимальної і середньої швидкостей кровотоку; індексів судинного опору, систоло-діастолічних індексів, індексів судинної реактивності, чутливої до гіперкапнії та гіпоксемії, в обох ВСА та СМА у хворих на ГХ з ГХЕ та з нормальним рівнем ЗХ. У хворих на ГХ з ГХЕ спостерігалось вірогідне зниження максимальної лінійної швидкості кровотоку в лівій на 16,1 % ($p=0,001$), у правій – на 15,9 % ($p=0,001$); середньої лінійної швидкості кровотоку у лівій ХА – на 16,9 % ($p=0,002$), у правій – на 16,9 % ($p=0,002$), у порівнянні з аналогічними показниками у хворих на ГХ з нормальним рівнем ЗХ. У хворих на ГХ з ГХЕ виявлено достовірне зниження лінійної швидкості кровотоку в ОА: максимальної – на 12,9 % ($p=0,036$), середньої – на 14,6 % ($p=0,023$). Індекс судинної реактивності, чутливої до гіперкапнії, в ОА був на 15,1 % ($p=0,035$) нижчим у хворих на ГХ з ГХЕ. Вищезазначені зміни свідчать про погіршення кровотоку в каротидному та вертебро-базиллярному басейнах у хворих на ГХ з ГХЕ.

Згідно з отриманими нами даними, хворі на ГХ з ГХЕ та з нормальним рівнем ЗХ не розрізнялись за всіма часовими та спектральними показниками ВСР.

Незважаючи на певні відмінності впливу ГХЕ, ожиріння або ТП на показники, які вивчаються, в нашому дослідженні вірогідних розбіжностей впливу окремих ФР, різних комбінацій двох або трьох ФР на структурно-геометричні та функціональні показники серця, мозкової гемодинаміки та ВСР не отримано.

На противагу цьому, у порівнянні з хворими на ГХ без ФР наявність будь-якого одного ФР (гіперхолестеринемія, ожиріння або паління) асоціюється зі збільшенням сер. ДАТ за добу та індексу часу, чинить односпрямований вплив на структурно-геометричну та функціональну перебудову серця, а саме: сприяє збільшенню РЛПд та РЛПс, ІММЛШ – переважно за рахунок потовщення МШП, що супроводжується вірогідним порушенням діастолічного наповнення ЛШ, характеризується тенденцією до зменшення кровообігу у всіх басейнах, особливо в руслі ЗСА з обох боків.

При вивченні антигіпертензивної дії телмісартану та епросартану спостерігалися вірогідні односпрямовані зіставні зміни показників як офісного вимірювання, так і ДМАТ.

Лікування телмісартаном та епросартаном впродовж півроку викликає вірогідне зменшення показників офісного САТ на 24,8 % ($p < 0,001$) та 25,8% ($p < 0,001$), ДАТ на 20 % ($p < 0,001$) та 21,6 % ($p < 0,001$), пульсового АТ на 31,8 % ($p < 0,001$) та 41,4 % ($p < 0,001$), середнього АТ на 22,2 % ($p < 0,001$) та 25,5 % ($p < 0,001$), відповідно. За даними ДМАТ, відбулося достовірне зниження середньодобового САТ на 5,7 % ($p < 0,05$) і 6,2 % ($p < 0,05$), середньодобового ДАТ на 3,8 % ($p < 0,05$) і 5,1 % ($p < 0,05$) та індексу часу на 23,3 % ($p < 0,05$) і 23,2 % ($p < 0,05$), відповідно. Добовий індекс достовірно знизився на 22,5 % ($p < 0,05$) тільки під впливом лікування телмісартаном.

Зміни структурно-геометричних показників серця під впливом терапії телмісартаном та епросартаном характеризувались зменшенням товщини задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) в діастолу на 13,9 % ($p < 0,001$) та 15,8 % ($p < 0,05$) і в систолу на 8,4 % ($p < 0,05$) та 14,3 % ($p < 0,05$); ТМШП в діастолу на 16,9 % ($p < 0,05$) та 16,7 % ($p < 0,05$) і в систолу на 15,1 % ($p < 0,05$) та 14,7 % ($p < 0,05$); відносної товщини стінки ЛШ на 20,4 % ($p < 0,001$) та 19,6 % ($p < 0,05$), ІММЛШ на 16,5 % ($p < 0,05$) та 17,9 % ($p < 0,05$); ВМН на 29,7 % ($p < 0,001$) та 32,9 % ($p < 0,001$), вірогідним збільшенням ІОМ на 18,0 % ($p < 0,05$) та 26,6 % ($p < 0,05$), відповідно. При цьому регресія гіпертрофії ЛШ супроводжувалась покращенням його діастолічного наповнення лише в групі епросартану, про що свідчило достовірне збільшення на 13,2 % ($p < 0,05$) ФСЛП та зменшення часу ізометричного розслаблення на 9,9 % ($p < 0,05$).

Телмісартан чинив позитивний вплив на каротидний кровоток за рахунок збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій ЗСА на 2,6 % ($p < 0,05$), середньої лінійної швидкості в правій ВСА на 3,5 % ($p < 0,05$), систоло-діастолічного індексу в правій СМА на 8,9 % ($p < 0,05$) та зниження індексу резистентності на 1,3 % ($p < 0,05$) в правій ЗСА. Епросартан приводив до

покращення кровотоку в каротидному басейні, про що свідчить збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій ВСА на 2,8 % ($p < 0,05$) та вертебро-базиллярному басейні: на 24,3 % ($p < 0,05$) знизився індекс резистентності в ОА та збільшився на 2,0 % ($p < 0,05$) систоло-діастолічний індекс в правій ХА.

Аналіз отриманих даних продемонстрував відсутність вірогідної різниці змін як часових, так і спектральних показників ВСР на тлі терапії телмісартаном. Епросартан також не впливав на переважну більшість показників вегетативного балансу за винятком загальної потужності спектру, яка вірогідно збільшилась на 7,6 % ($p < 0,05$).

За даними ДМАТ, усі 100 % хворих досягли цільового рівня середньодобового САТ (<130 мм рт. ст.) на тлі антигіпертензивної терапії, незалежно від застосованого сартану. Аналіз кумулятивних частот Каплана-Мейера щодо ефективності антигіпертензивної терапії телмісартаном/епросартаном впродовж півроку лікування незалежно від ФР не встановив достовірної різниці між групами спостереження (Log-Rank Test; $p = 0,15309$). Проте 13 (26 %) хворих, які отримували лікування епросартаном, та 5 (10 %) пацієнтів, які вживали телмісартан, не досягли цільового рівня середньодобового ДАТ (<80 мм рт. ст.), що стало підставою для подальшого пошуку можливих чинників неефективності антигіпертензивного лікування. При визначенні залежності результатів терапії сартанами від наявності окремих ФР було встановлено, що телмісартан може розглядатися в якості універсального антигіпертензивного препарату при лікуванні хворих на ГХ з наявністю будь-якого додаткового кардіоваскулярного ФР (тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія). Епросартан однаково ефективний щодо зниження САТ та ДАТ за добу у хворих на ГХ з ожирінням та ГХЕ. При порівнянні кривих Каплана-Мейера за допомогою узагальненого критерію Гехана-Уїлкоксона виявилось, що наявність ТП зменшує антигіпертензивну активність препарату щодо ДАТ (Gehan's Wilcoxon Test: $WW = 112,00$; $Sum = 14140$; $Var = 3139,7$; $Test\ statistic = 1,989911$; $p = 0,04660$).

За даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу, залежними ФР недосягнення добового ДАТ є середній АТ за добу понад 120 мм рт. ст. (площа під кривою 0,706 (95 % ДІ 0,608-0,729), $p = 0,0061$, чутливість 94,1 %, специфічність 45,3 %), добовий індекс менший за 12,89 % (площа під кривою 0,690 (95 % ДІ 0,574-0,791), $p = 0,0117$; чутливість 83,3 %, специфічність 51,6 %), САТ понад 170 мм рт. ст. (площа під кривою 0,719 (95 % ДІ 0,622-0,803), $p = 0,0032$, чутливість 70,6 %, специфічність 65,1 %), пульсовий АТ більше за 70 мм рт. ст. (площа під кривою 0,681 (95 % ДІ 0,582 - 0,769), $p = 0,0179$, чутливість 70,6 %, специфічність 60,5 %), максимальна швидкість кровотоку в ХА менша за 34,5 см/с (площа під кривою 0,642 (95 % ДІ 0,536 - 0,763), $p = 0,0449$, чутливість 50,0 %, специфічність 76,6 %) та ТЗСЛШс понад 1,67 см (площа під кривою 0,650 (95 % ДІ 0,549 - 0,742) $p = 0,0529$; чутливість 70,6 %;

специфічність – 56,5 %), з яких незалежний характер мали лише три чинника: середній АТ, добовий індекс, максимальна швидкість кровотоку в ХА.

Отже, наявність модифікованих ФР (ТП, ожиріння, ДЛ) та їх поєднання призводить до формування особливостей змін добового профілю АТ, кардіоваскулярного ремоделювання та ВСР, впливає на антигіпертензивну ефективність телмісартану та епросартану і визначає прогноз у хворих на ГХ II стадії.

ВИСНОВКИ

1. В Україні гіпертонічна хвороба відіграє провідну роль у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій шляхом впливу на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість та якість життя населення. Модифіковані фактори ризику є провідною ланкою кардіоваскулярного континууму з огляду на їх високу розповсюдженість, взаємопотенціюючу та синергічну дію. Патогенетичні механізми формування фактор-специфічних гемодинамічних сценаріїв розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії достеменно не відомі, прогнозування ефективності лікування хворих в залежності від наявності окремих факторів серцево-судинного ризику та їх поєднання не досліджувалося. В роботі наведено вирішення актуального завдання сучасної кардіології – оптимізація діагностики та прогнозування ефективності лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на підставі вивчення впливу модифікованих факторів ризику на показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного балансу.

2. Встановлено, що наявність паління у хворих на ГХ супроводжується вірогідно більшими показниками як офісного: систолічного та середнього АТ, так і середніх значень систолічного та діастолічного АТ за добу, достовірним збільшенням в систолу та діастолу РЛП і ТМШП; ІММЛШ та ВМН лівого шлуночка без розширення його порожнин, зменшенням систоло-діастолічного індексу на 0,27 ум. од. ($p=0,027$) та індексу судинної реактивності, чутливої до гіпоксії, на 0,06 ум. од. ($p=0,029$) в руслі лівої ВСА, а також підвищенням активності симпатичної, значним пригніченням парасимпатичної ланок ВНС та збільшенням симпато-вагального коефіцієнта на 1,35 ум. од.

3. Визначено, що у хворих на ГХ, коморбідну з ожирінням, порівняно з хворими з нормальною масою тіла, спостерігаються вірогідно ($p<0,05$) більші значення середньодобових САТ (12,29 мм рт. ст.), ДАТ (9,39 мм рт. ст.) та індексу часу гіпертензії (83,3 %), систолічного і діастолічного розмірів ЛП і ТМШП, ІММЛШ ($26,57 \text{ г/м}^2$) та відносної товщини стінки ЛШ (0,09 ум. од.) на тлі підвищення кінцево-діастолічного розміру (0,46 см) та об'єму (24,85 мл) і зменшення індексу об'єм-маса лівого шлуночка (0,13 мл/г), що асоціюється з

погіршенням кровотоку як в екстра-, так і в інтракраніальних судинних басейнах. Офісні показники АТ та часові і спектральні значення ВСР не розрізнялись в групах спостереження.

4. На відміну від хворих на ГХ з нормальним рівнем загального холестерину, у пацієнтів з наявністю гіперхолестеринемії статистично значуща різниця була зареєстрована відносно збільшення розмірів ЛП в систолу (0,26 см) і діастолу (0,29 см), товщини міжшлуночкової перетинки у систолу (0,20 см) та зменшення максимальної і середньої лінійних швидкостей кровотоку в басейнах загальних сонних, хребтових та основній артеріях та індексу судинної реактивності, чутливої до гіперкапнії в ОА. Хворі на ГХ з гіперхолестеринемією за всіма показниками офісного, добового моніторування АТ та варіабельності серцевого ритму вірогідно не відрізнялись від пацієнтів з нормальним рівнем загального холестерину.

5. Незважаючи на певні відмінності впливу гіперхолестеринемії, ожиріння або паління на показники офісного і добового моніторування АТ, структурно-геометричної та функціональної перебудови серця, екстра- та інтракраніального кровотоку, часових та спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму у хворих на ГХ, вірогідних розбіжностей при порівнянні дії окремих ФР та різних комбінацій двох або трьох ФР на досліджувані параметри не зареєстровано. Пацієнти з АГ з будь-яким одним ФР відрізнялись від осіб контрольної групи та мали вірогідно ($p < 0,05$) більші середньодобові значення ДАТ та індексу часу гіпертензії, розміри лівого передсердя, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу маси міокарда та менший показник відношення інтегралів швидкостей трансмітрального кровотоку.

6. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії 24-тижнева терапія телмісартаном та епросартаном приводила до вірогідних односпрямованих зіставних змін показників як офісного вимірювання, так і добового моніторування АТ, за винятком добового індексу, який знизився на 22,5 % ($p < 0,05$) тільки в групі телмісартану. Під впливом лікування сартанами відбулося вірогідне зменшення показників ТЗСЛШ та ТМШП як в систолу, так і в діастолу, відносної товщини стінки ЛШ, ІММЛШ, ВМН та збільшився індекс об'єм-маса лівого шлуночка. В групі епросартану виявлено більш значуще покращення діастолічної функції лівого шлуночка, про що свідчить скорочення IVRT на 0,01 с ($p < 0,05$) та збільшення ФСЛП на 13,2 % ($p < 0,05$). Телмісартан покращував кровоток тільки в каротидному басейні, а епросартан – у внутрішніх сонних, хребтових та основній артеріях та додатково підвищував загальну потужність спектру варіабельності серцевого ритму.

7. Під впливом антигіпертензивної терапії, незалежно від застосованого сартану, за даними ДМАТ всі хворі на ГХ досягли цільового рівня середньодобового САТ, у 26 % пацієнтів епросартан виявився неефективним відносно досягнення цільового рівня середньодобового ДАТ. Наявність

тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемії не впливає на ефективність терапії телмісартаном по відношенню до середньодобових САТ і ДАТ, тоді як тютюнопаління зменшує антигіпертензивну активність епросартану щодо цільового рівня середнього ДАТ за добу. Уніваріантний логістичний регресійний аналіз встановив залежні фактори недосягнення середнього ДАТ за добу: сер.АТ >120 мм рт. ст., ДІ < 12,89 %, сер.САТ >170 мм рт. ст., ПАТ >70 мм рт. ст., V_{max} в ХА < 34,5 см/с та ТЗСЛШс > 1,67 см., з яких незалежний характер мали лише середній АТ, добовий індекс і максимальна швидкість кровотоку в ХА.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії епросартан може бути рекомендований хворим на ГХ II стадії, які не палять, та при наявності доплерографічних ознак зниження мозкового кровотоку в каротидному і вертебро-базиллярному басейнах або пригнічення ВСР. Телмісартан може використовуватися незалежно від наявності будь-якого фактора ризику, проте найбільша його ефективність очікується в осіб з ожирінням та гіперхолестеринемією.

2. Для верифікації АГ у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням слід використовувати ДМАТ у зв'язку з недостатньою інформативністю даних, отриманих за результатами офісного вимірювання АТ.

3. При обстеженні хворих на ГХ II стадії із супутніми ФР (тютюнопаління, ожиріння або гіперхолестеринемія) необхідно враховувати, що приєднання додаткового третього ФР до вже існуючої комбінації з будь-яких двох ФР не призводить до подальших вірогідних змін показників кардіоваскулярного ремоделювання.

4. З метою оптимізації лікування хворих на ГХ II стадії телмісартаном або епросартаном слід визначати такі предиктори недосягнення цільового рівня ДАТ за добу: сер.АТ >120 мм рт. ст., ДІ < 12,89 %, сер.САТ >170 мм рт. ст., ПАТ >70 мм рт. ст., V_{max} в ХА < 34,5 см/с та ТЗСЛШс > 1,67 см. В разі виявлення будь-якого з них слід призначати ініціальну комбіновану антигіпертензивну терапію.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. Сиволап В. В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативного забезпечення серцевого

ритму у хворих на гіпертонічну хворобу / В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова // Запорозж. мед. журн. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 116–123. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Сиволап В. В. Предиктори неефективності антигіпертензивної терапії сартанами у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі додаткових факторів ризику / В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова // Профілактика неінфекційних захворювань: фокус на коморбідність : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2017. – С. 151. *(Здобувачу належить ідея тез,*

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

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

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

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

АНОТАЦІЯ

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпро, 2019.

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

Встановлено, що наявність окремих модифікованих ФР та їх поєднання у хворих на ГХ II стадії призводить до формування особливостей змін офісного артеріального тиску (АТ) добового профілю АТ, структурно-функціональної перебудови серця і судин, варіабельності серцевого ритму.

Уточнено вплив телмісартану та епросартану на системну, мозкову, внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональну перебудову серця і судин, вегетативний баланс у хворих на ГХ з урахуванням окремих ФР. Визначено залежні і незалежні предиктори неефективності антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ.

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

АННОТАЦІЯ

Визир-Тронова А. В. Клинико-патогенетические аспекты течения гипертонической болезни и прогнозирования эффективности лечения больных с наличием модифицированных факторов риска. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.11 – кардиология. – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» и ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», Днепр, 2019.

Диссертация посвящена оптимизации диагностики и прогнозирования эффективности лечения больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии на основании изучения влияния модифицированных факторов риска (ФР) на показатели гемодинамики, кардиоваскулярного ремоделирования и состояние вегетативного баланса.

Обследовано 100 больных ГБ II стадии, первой-второй степени артериальной гипертензии (АГ) с наличием ФР. Группу контроля составили 10 больных ГБ II ст. без ФР.

Установлено, что наличие табакокурения (ТК) у пациентов с ГБ по сравнению с больными ГБ, которые не курят, сопровождается достоверно большими показателями как офисного артериального давления (АД), так и средних систолического и диастолического АД по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), размерами левого предсердия (РЛП), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на 12,0% и диастолического внутримиокардиального напряжения (ВМН) левого желудочка (ЛЖ) без расширения его полостей, уменьшением во внутренней сонной артерии (ВСА) систоло-диастолического индекса и индекса сосудистой реактивности, чувствительного к гипоксии, а также повышением симпатической и значительным угнетением парасимпатической активности звеньев ВНС с увеличением симпато-вагального коэффициента на 67, 5%.

Ожирение у больных ГБ приводит к достоверному увеличению суточных

показателей среднего систолического и диастолического АД и индекса времени гипертензии. Кардиоваскулярное ремоделирование характеризуется гипертрофией ЛЖ на фоне расширения его полостей и ухудшением кровотока как в экстра-, так и в интракраниальных сосудах. Офисные показатели АД, временные и спектральные значения variability сердечного ритма (ВСР) не различались в группах наблюдения.

Больные ГБ с наличием гиперхолестеринемии (ГХЕ) по всем показателям офисного АД, СМАД и ВСР достоверно не отличались от пациентов с нормальным уровнем общего холестерина. Статистически значимая разница была зарегистрирована относительно РЛПс и РЛПд на 6,9% ($p = 0,034$) и ТМЖП в систолу на 13,33% ($p = 0,001$). Максимальная и средняя линейные скорости кровотока были достоверно ниже в бассейнах общих сонных (ОСА), позвоночных (ПА) и основной (ОА) артерий, где дополнительно наблюдалось уменьшение индекса сосудистой реактивности, чувствительного к гиперкапнии, на 15,1% ($p = 0,035$).

Несмотря на определенные различия влияния ГХЕ, ожирения или ТК на изучаемые показатели, достоверных отличий воздействия отдельных ФР, разных комбинаций двух или трех ФР на уровни офисного АД, СМАД, структурно-геометрические и функциональные показатели сердца, мозговую гемодинамику и ВСР установлено не было.

Под влиянием лечения телмисартаном и эпросартаном наблюдались достоверные однонаправленные сопоставимые изменения показателей как офисного АД, так и СМАД, за исключением суточного индекса, который достоверно снизился только в группе телмисартана на 22,5%; уменьшение показателей толщины стенок ЛЖ, ИММЛЖ, ВМН на фоне увеличения индекса объем-масса ЛЖ. В группе эпросартана выявлено более значимое улучшение диастолической функции ЛЖ. Телмисартан приводил к улучшению кровотока только в каротидном бассейне, а эпросартан – во ВСА, ПА и ОА. Общая мощность спектра достоверно увеличилась на 7,6% только в группе эпросартана.

Эффективность антигипертензивной терапии относительно уровня среднесуточного систолического АД по данным СМАД составила 100%. Не достигли целевого уровня среднесуточного диастолического АД 10% больных, получавших лечение телмисартаном и 26% – эпросартаном. Оба сартана одинаково эффективно снижают среднесуточное диастолическое АД у больных ГБ с ожирением и ГХЕ, при этом наличие ТК уменьшает антигипертензивную активность эпросартана и не влияет на эффективность телмисартана.

По данным унивариантного логистического регрессионного анализа были определены зависимые и независимые предикторы недостижения диастолического АД за сутки.

Ключевые слова: гипертензия, артериальное давление, факторы риска,

курение, ожирение, дислипидемия, вентрикулярное и васкулярное ремоделирование, вариабельность сердечного ритма, сартаны.

ANNOTATION

Vizir-Tronova O.V. Clinical and pathogenetic aspects of the course of arterial hypertension and prediction of treatment effectiveness in patients with presented modifiable risk factors. – Qualification scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences (PhD) in the specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" and State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, 2019.

The thesis is devoted to optimization of diagnostics and predicting of treatment effectiveness in patients with stage II essential hypertension based on the investigation of the influence of modifiable risk factors (RF) on hemodynamic parameters, cardiovascular remodeling and the state of autonomic balance.

It was established that the presence of individual modifiable RF and their combinations in patients with stage II hypertension leads to the formation of specific changes in office blood pressure (BP) of the daily profile of BP, structural and functional restructuring of the heart and blood vessels, violation of heart rate variability.

The effect of telmisartan and eprosartan on systemic, cerebral, intracardiac hemodynamics, structural and functional remodeling of the heart and blood vessels, on autonomic balance in patients with hypertension, taking into account individual RFs, has been clarified. The dependent and independent predictors of antihypertensive therapy ineffectiveness in patients with hypertension were identified.

Key words: hypertension, blood pressure, risk factors, smoking, obesity, dyslipidemia, ventricular and vascular remodeling, heart rate variability, sartans.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АТ	– артеріальний тиск
ВМН	– внутрішньоміокардіальне напруження лівого шлуночка
ВНС	– вегетативна нервова система
ВСА	– внутрішня сонна артерія
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ГХЕ	– гіперхолестеринемія
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДЛ	– дисліпідемія
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЗСА	– загальна сонна артерія
ЗХ	– загальний холестерин
ІММЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІОМ	– індекс об'єм-маса ЛШ
ЛШ	– лівий шлуночок
МТ	– маса тіла
ОА	– основна артерія
РЛПд	– розмір лівого передсердя у діастолу
РЛПс	– розмір лівого передсердя у систолу
САТ	– систолічний артеріальний тиск
Сер. ДАТ	– середній добовий діастолічний артеріальний тиск
Сер. САТ	– середній добовий систолічний артеріальний тиск
СМА	– середня мозкова артерія
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночка
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ТП	– тютюнопаління
ФР	– фактор ризику
ФСЛП	– фракція спорожнення лівого передсердя
ХА	– хребтова артерія