

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДЕМІДЕНКО Олександр Вікторович

УДК:

616.12.-008.331.1-06:616.831-005.4]-085-092:577.175.52.017.73:616.13/.14-018.

74-008.6

**ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ КАТЕХОЛАМІНІВ ТА
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОШЕМІЧНОЇ
ФОРМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ
ІНГІБІТОРАМИ АНГІОТЕНЗИНКОНВЕРТУЮЧОГО ФЕРМЕНТУ І
БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Візір Вадим Анатолійович,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри госпітальної
терапії-1.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Крайдашенко Олег Вікторович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом клінічної фармакології і фармакотерапії;

Заслужений діяч науки та техніки України, доктор медичних наук, професор Селівоненко Василь Гуринович, Запорізький інститут удосконалення лікарів МОЗ України, завідувач кафедри кардіології.

Провідна установа:

Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, відділ симптоматичних артеріальних гіпертензій, м. Київ.

Захист відбудеться “__” _____ 2003 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.6000.02 у Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Автореферат розісланий “___” _____” 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Волошин М.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За останні п'ять років смертність від захворювань серцево-судинної системи в Україні збільшилася майже на 40% і займає близько 60% у структурі загальної смертності населення (Москаленко В.Ф., Коваленко В.М., 2001, Малая Л.Т. та ін., 2001). Зросла також смертність від цереброваскулярної патології, обумовленої артеріальною гіпертензією (Корнацький В.М., 2000). Щороку виявляється близько 150 тисяч нових випадків інсульту, приблизно половина яких закінчується смертю пацієнта протягом року (Сіренко Ю.М., 2002). Однією з вагомих причин, яка може призвести до формування ішемії структур головного мозку, є стенотичні та оклюзійні ураження екстра- та інтракраніальних артерій (Визир В.А., 1993, Lemne С., 1995). При цьому у ЦНС розвиваються процеси включення ішемічної реакції, ініціююча роль серед яких належить внутрішньомозковим нейроендокринним механізмам, які приймають участь у формуванні синдрому артеріальної гіпертензії, яка характеризується своєрідним нейрогуморальним і гемодинамічним статусом (Визир А.Д., 1996, Welch К.М., 1994).

Важливу роль в патогенезі артеріальної гіпертензії відіграє симпато-адреналова система, яка займає значне місце в регуляції діяльності серцево-судинної системи і формуванні стійкої пресорної реакції (Маколкин В.И., 1997, Maslova L.N. та ін., 1998). Відомо, що інтегральний функціональний стан симпато-адреналової системи визначається не тільки рівнем гормонів у плазмі або їх екскрецією, але й подальшим метаболізмом катехоламінів: нейрональним та екстранейрональним захватом, процесами кон'югації, депонування та транспорту. (Muller R. та ін., 1995, Yoshizumi M. та ін., 1995).

Незаперечну роль у формуванні артеріальної гіпертензії відіграють процеси ремоделювання міокарда та кровоносних судин (Визир В.А., Березин А.Е., 1998, Luscher T.F., 2002). Відомо, що ендотелій може впливати не тільки на судинний тонус, але і на структуру артерій, а ендотеліальна дисфункція є одним із найбільш ранніх етапів у патогенезі багатьох серцево-судинних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії (Pepine С. J. 1998, Taddei S. та ін., 1998).

Таким чином, вивчення взаємозв'язку між активацією плазмового та тканинного компонентів симпато-адреналової системи, процесами ремоделювання серця та судин і механічними якостями ендотелію, які лежать в основі прогресування артеріальної гіпертензії та формування цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії, а також можливостей фармакологічної корекції виявлених порушень є актуальною науковою проблемою сучасної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною науково-дослідної програми кафедри госпітальної терапії-1 Запорізького державного медичного університету № 0196 У 002258 “Гіпоталамічні механізми цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії. Клініка, діагностика, медикаментозні і немедикаментозні способи корекції”, яка фінансується МОЗ України. Автором виконано дослідження участі циркулюючих та депонованих катехоламінів у формуванні цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії та розглянуті можливості медикаментозного впливу за допомогою препаратів з груп інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту та блокаторів повільних кальцієвих каналів.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – встановлення особливостей впливу активації компонентів симпато-адреналової системи, інтенсивності процесів ремоделювання серця та артерій, порушень ендотеліальної функції на перебіг різних форм артеріальної гіпертензії та перспективи застосування інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту і блокаторів повільних кальцієвих каналів у хворих на гіпертонічну хворобу і цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.

Для досягнення мети сформульовані такі задачі дослідження:

1. Провести порівняльну оцінку кардіогемодинамічних показників у хворих на гіпертонічну хворобу та цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.

2. Дослідити стан церебрального кровотоку та ступінь ремоделювання екстракраніальних артерій у хворих та їх взаємозв'язок з процесами обміну катехоламінів.

3. Вивчити роль дисфункції ендотелію артерій у прогресуванні гіпертонічної хвороби та формуванні цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії.

4. Проаналізувати характер змін структурно-морфологічних параметрів еритроцитів у хворих на гіпертонічну хворобу і цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії та їх зв'язок з ендотеліальною дисфункцією при даних захворюваннях.

5. Дослідити особливості процесу депонування катехоламінів в еритроцитах у хворих на гіпертонічну хворобу і цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії та взаємозв'язок циркулюючих і депонованих компонентів симпато-адреналової системи.

6. Встановити характер та інтенсивність впливу активності симпато-адреналової активації на процеси ремоделювання серця і артерій та механічні якості ендотелію у хворих з різними формами артеріальної гіпертензії.

7. Оцінити відмінності впливу інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту та блокаторів повільних кальцієвих каналів на рівень активації симпато-адреналової системи та функцію ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу та цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії.

Об'єкт дослідження – хворі з різними формами артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження – циркулюючі та депоновані катехоламіни, церебральний кровоток, ендотеліальна функція артерій, морфологічні параметри еритроцитів у хворих з есенціальною та цереброішемічною формою АГ при застосуванні лікування.

Методи дослідження – імпульсно-хвильова доплерехографія серця, дуплексна кольорова доплерографія екстракраніальних артерій, радіоімунологічний аналіз рівня катехоламінів плазми, цитохімічний метод виявлення катехоламінів в еритроцитах, кількісний аналіз вмісту депонованих катехоламінів та оцінка морфологічних параметрів еритроцитів за допомогою системи цифрового аналізу зображень.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше оцінено зв'язок порушень кровообігу по екстракраніальних артеріях з активністю депонування катехоламінів в еритроцитах; виявлено характер взаємозв'язку між циркулюючими та депонованими катехоламінами; зміни морфологічних характеристик еритроцитів у хворих з есенціальною та цереброішемічною артеріальною гіпертензією. Вперше показано роль зв'язку порушень ендотеліальної функції та процесів ремоделювання екстракраніальних артерій з активністю депонованої ланки симпато-адреналової системи; впливу процесів ремоделювання на стан церебрального кровотоку у хворих з есенціальною та цереброішемічною артеріальною гіпертензією. Вперше визначені відмінності впливу інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту та блокаторів повільних кальцієвих каналів другого покоління на активність циркулюючих і депонованих катехоламінів, кардіогемодинамічні характеристики, стан церебрального кровотоку та функцію ендотелію у хворих з есенціальною і цереброішемічною артеріальною гіпертензією.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті дослідження показана важливість визначення активності депонованої ланки симпато-адреналової системи у хворих з артеріальною гіпертензією на прикладі еритроцитарної моделі, сформоване уявлення про розгляд існуючої ендотеліальної дисфункції як етапу ремоделювання артерій, показана можливість за допомогою дослідження змін морфологічних характеристик еритроцитів визначати ступінь порушення функції ендотелію. Визначені переваги використання препаратів для корекції порушень метаболізму катехоламінів та ендотеліальної функції у хворих з есенціальною та цереброішемічною артеріальною гіпертензією. Результати роботи

впроваджені в практику роботи Запорізької обласної клінічної лікарні, медико-санітарної частини заводу “Радіоприлад”, медико-санітарної частини заводу “Запоріжсталь”, 4^ї, 8^ї, та 9^ї міських клінічних лікарень, Хмельницького обласного кардіологічного диспансеру та в навчальний процес на кафедрах госпітальної терапії-1, госпітальної терапії-2, пропедевтики внутрішніх хвороб Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто сформульовано мета і завдання дослідження, проведено літературний пошук та узагальнено його результати, підібрані та рандомізовані групи хворих відповідно до поставлених завдань, виконані інструментальні, цитохімічні та морфологічні методи дослідження. Самостійно проведено обробку та статистичний аналіз результатів, відібрані дані, які лягли в основу опублікованих робіт. Автором сформульовані висновки, практичні рекомендації та написано дисертаційну роботу. Визначення катехоламінів плазми крові за допомогою радіоімунного аналізу виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертації представлені та обговорені на VI конгресі кардіологів України (Київ, 2000 р.), третій республіканській науково-практичній конференції “Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть” (Вінниця, 2000 р.), російському національному конгресі кардіологів “Кардиология, основанная на доказательствах” (Москва, 2000 р.), III республіканській науково-практичній конференції “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов” (Харків, 2000 р.), Українській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів” (Київ, 2001 р.), об’єднаному пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії” (Київ, 2001 р.), республіканській науково-практичній конференції “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни” (Харків, 2001 р.). Апробація дисертаційної роботи проводилася на розширеному спільному засіданні кафедр госпітальної терапії-1, госпітальної терапії-2 та фармакології з курсом клінічної фармакотерапії Запорізького державного медичного університету.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 17 друкованих робіт, з них 7 статей у виданнях, внесених до переліку ВАК України, з яких 1 написана без співавторів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 241 сторінці друкованого тексту, містить вступ, 6 розділів основної частини, висновки та

практичні рекомендації. Роботу ілюстровано 56 таблицями та 14 малюнками. Список використаних джерел складає 410 робіт, з яких 257 написано латиною.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження Досліджено 184 особи, серед яких 30 (16,3%) - практично здорові і 154 (83,7%) - хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ), з яких чоловіки склали 48,7%, а жінки - 51,3%. Обстежені мали переважно середній вік (50-59 років) - 49,4%, та були практично порівняні з контрольною групою за віком і статтю. Асиметрія лінійної швидкості кровотоку понад 25% хоча б в одному басейні сонних чи вертебральних артерій та (або) гемодинамічно значущі стенотичні ураження екстракраніальних артерій (ЕКА) були виявлені у 52 осіб (33,8%), що дало можливість у даній категорії хворих зупинитися на діагнозі цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії (ЦІФАГ). Решті хворих на ГХ, для верифікації наявності порушень механічних якостей ендотелію артерій, був проведений тест з реактивною гіперемією плечової артерії та аплікаційний холододовий стрес-тест з вимірюванням діаметру внутрішньої сонної артерії. За результатами проведених тестів, із 102 хворих на ГХ II стадії у 44 осіб (43,1%) була виявлена супутня дисфункція ендотелію. У решті пацієнтів (n=58) дисфункція ендотелію верифікована не була. Основну масу усіх пацієнтів склали хворі з помірною артеріальною гіпертензією (АГ) (66,9%). У більшості пацієнтів з ГХ II стадії тривалість захворювання складала від 5 до 10 років (51,7%), а в групі хворих з ЦІФАГ зростала кількість пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання (36,6%) та з тяжкою АГ (19,2%). Серед пацієнтів з ГХ II стадії переважали чоловіки, а частка хворих обох статей у віці від 50 до 59 складала 50,0%. Відсоток пацієнтів віком до 49 років найбільший у групі хворих на ГХ II стадії з супутньою ендотеліальною дисфункцією (ЕД) артерій (52,2%), збільшення кількості літніх пацієнтів та пацієнтів жіночої статі відмічається у хворих з ЦІФАГ.

В роботі використовувалися клінічні, інструментальні, біохімічні, цитохімічні та радіоімунологічні методи обстеження. Кардіогемодинамічні і структурно-функціональні характеристики серця і судин реєструвалися за допомогою ехокардіографії й імпульсно-хвилястої доплерографії з вимірюванням товщини інтимо-медіального сегмента (ТІМС) загальної сонної артерії на апаратах SONOLINE SI 450 і SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина). Дослідження ендотеліальної функції проведена за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого вирішення. Верифікація рівня катехоламінів плазми крові хворих здійснювалась за допомогою оригінальних наборів для радіоімунного аналізу. За допомогою системи цифрового аналізу зображень VIDAS-386 ("Kontron

Elektronik”, Німеччина), яка включає в себе мікроскоп Axioskop (“Zeiss”, Німеччина), високочутливу відеокамеру та відповідне програмне забезпечення, в еритроцитах визначали сумарний вміст депонованих катехоламінів, виявлених цитохімічним методом, та досліджували морфологічні параметри еритроцитів.

Основний контингент обстежених осіб був розподілений на дві групи в залежності від характеру проведеної терапії. Пацієнтам першої групи (n=74) лікування проводилося лацидіпіном в середній дозі 4-8 мг на добу. Хворі другої групи (n=76) одержували еналаприл у середній добовій дозі 10-20 мг на добу. Протоколом дослідження передбачалася можливість додавання до лікування гіпотіазиду в середніх дозах 12,5-25 мг/добу, якщо протягом першого тижня застосування зазначених препаратів у вигляді монотерапії цільового рівня АТ (менше 140/90 мм рт. ст.) досягнуто не було. Курс лікування складав три тижні. Сформовані групи були зіставленими та повною мірою відповідали статистичним вимогам щодо репрезентативної вибірки.

Аналіз отриманих результатів здійснено методами варіаційної статистики за допомогою критеріїв t Ст’юдента і F Фішера. Кореляційні зв’язки верифіковано за допомогою критерію r Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ, ЇХ АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати демонструють нерівнозначність внеску морфофункціональних, гемодинамічних і нейрогуморальних чинників в перебіг АГ. Формування ЦіФАГ супроводжувалося прогресуючим збільшенням КДО, КСО, зниженням гемодинамічної продуктивності міокарда, асоційованим з істотним підвищенням постнавантажувальних характеристик і маси міокарда. При цьому в даній групі хворих середні значення ЗПСО були вірогідно вищі, ніж у пацієнтів із ГХ з і без документованої ЕД. Величина МС також була нижча у здорових пацієнтів у порівнянні з групами хворих осіб. У хворих на ГХ без сполучення з ЕД середні значення МС були вірогідно нижчі, ніж у хворих з ЦіФАГ. ІСd був вірогідно вищим лише у пацієнтів з ЦіФАГ, тоді як між середніми значеннями цього показника у хворих на ГХ істотних розходжень виявлено не було. Поряд із цим, ІСs істотно не відрізнявся в межах груп пацієнтів із ГХ і ЦіФАГ. Відзначені зміни центральної гемодинаміки супроводжуються формуванням діастолічної дисфункції ЛШ, сполученої зі збільшенням КДТ ЛШ в усіх хворих з АГ. При цьому у пацієнтів із ГХ профіль трансмітрального кровотоку може бути розцінений як гіпертрофічний. Виникнення ЕД і формування ЦіФАГ тісно асоціюється з псевдонормалізацією профілю трансмітрального кровотоку і збільшенням тяжкості діастолічної дисфункції ЛШ.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що морфологічна структура ЕКА у хворих всіх груп спостереження істотно різниться. У пацієнтів із ЦФАГ існує виражене розходження в діаметрі судин між контр- і іпсілатеральними сторонами, викликане наявністю атеросклеротичних бляшок. У хворих із ЦФАГ ТІМС була вірогідно вища (на 25,8%), ніж у хворих із ГХ без дисфункції ендотелію, а середні значення ТІМС у хворих ГХ із ЕД займали проміжне положення, не маючи при цьому статистично значущих відмінностей від значення показника в інших групах.

При аналізі стану кровотоку в ЕКА встановлено, що кінетичні характеристики потоку крові в сонних артеріях у хворих на ГХ із ЕД і без такої були достатньо порівняні з рівнем здорових осіб. Водночас, у ВА мала місце чітка тенденція до зниження як лінійної швидкості, так і FV у пацієнтів із ГХ у порівнянні зі здоровими. Звертає на себе увагу те, що у хворих ЦФАГ порушення частотного спектра кровотоку в ЕКА асоціювалося з формуванням значної асиметрії кінетичних характеристик. При цьому найбільша величина асиметрії була зареєстрована у відношенні FV у ВСА (76,7%) і лінійної швидкості в ЗСА (56,7%). Все це негативно відбилося на величині сумарної FV в ЕКА у пацієнтів із ЦФАГ. Резюмуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що у хворих на ГХ з і без документованої ЕД сумарна FV недостовірно нижча, ніж у здорових осіб, тоді як у хворих ЦФАГ має місце зниження на 44,4% ($p < 0,01$) сумарного FV в ЗСА.

Виявлено, що концентрація плазмового адреналіну в усіх групах пацієнтів була вірогідно вища, ніж у здорових осіб. Навпаки, рівень норадреналіну досягав максимальних цифр у хворих із ЦФАГ, вірогідно перевищуючи показники як здорових осіб (на 60,6%), так і пацієнтів із ГХ (на 34,6%). Найбільші середні величини вмісту депонованих катехоламінів (КА) були зареєстровані у хворих з ЦФАГ, тоді як у пацієнтів із ГХ ці показники мали вірогідно більш низькі значення, статистично значуще відрізняючись від контрольного рівня. Водночас, профіль плазмової складової (симпато-адреналової системи) САС у хворих на ГХ із супутньою ЕД нагадував такий у пацієнтів із ГХ. Проте з боку локальної ланки відзначалося збільшення активності депонування КА (на 4,3%), що може свідчити про зростання ролі депонованих компонентів САС у прогресуванні і збільшенні наявних циркуляторних порушень.

Результати кореляційного аналізу свідчать, що елевація плазмового пула катехоламінів та інтенсивність процесів васкулярного ремоделювання достатньо взаємозалежні. Тісна асоціація між жорсткістю артеріальної стінки, чутливістю артерій до вазодилатації й активністю КА плазми крові спостерігається тільки у хворих на ГХ із ЕД. Зниження впливу КА на механічні якості ендотелію у хворих ЦФАГ на тлі появи гемодинамічно

значущих стенозів ЕКА свідчить про зменшення внеску ендотелій-залежної релаксації в забезпечення адекватної церебральної перфузії навіть при надлишковій симпатичній стимуляції. Роль величини сумарного стенозу ЕКА в обмеженні величини FV стає визначальною. Взаємозв'язок між морфофункціональними характеристиками ЕКА і вмістом КА в еритроцитах знаходився в дещо інших відношеннях. Так, між ТІМС і внутрішньоклітинним накопиченням КА у хворих на ГХ існував достатньо тісний обернений взаємозв'язок ($r = -0,5$). Варто так само відзначити відсутність вираженої асоціації між чутливістю артерій до вазодилатації і вмістом депонованих КА у хворих на ГХ з ЕД ($r = -0,42$). Звертає на себе увагу існування тісних стійких кореляційних зв'язків між морфофункціональними характеристиками артерій і пулом депонованих КА у пацієнтів із ЦІФАГ. Вміст депонованих КА більш тісно асоціювався з ТІМС ($r = 0,79$), величиною напруги зсуву на ендотелії ($r = 0,6$) і стенозом ЕКА ($r = 0,86$), і в меншій мірі - з FV ВСА ($r = -0,48$). Інтенсивність взаємозв'язку активації тканинної ланки САС і структурних характеристик ЕКА була більш виражена, ніж у циркулюючої. Навпаки, плазмова складова САС здійснювала значно більший вплив на кінетичні характеристики кровотоку в ЕКА.

Результатами даного дослідження встановлено, що антигіпертензивний ефект лацидіпіну був найбільшим у хворих із ЦІФАГ, а еналаприлу - у пацієнтів із ГХ без документованої ЕД, тоді як у хворих на ГХ у сполученні з ЕД антигіпертензивна активність обох препаратів у цілому була достатньо порівняна. При вивченні впливу антигіпертензивної терапії на стан кардіогемодинаміки було встановлено, що лацидіпін мав найбільш виражений сприятливий вплив на динаміку КСО (зменшення на 18,77%), УО (зростання на 16,84%) та ФВ (збільшення на 15,68%) у хворих ЦІФАГ, тоді як еналаприл у більшій мірі підвищував гемодинамічну продуктивність у хворих на ГХ без ЕД. Інтенсивність впливу обох препаратів на стан насосної функції ЛШ у хворих на ГХ із ЕД носила порівняний характер. Лацидіпін у хворих на ГХ і еналаприл у хворих із ЦІФАГ істотного впливу на тотальну насосну функцію ЛШ і об'єми його порожнини не надавали. Водночас, зниження величини післянавантаження під впливом лацидіпіну було найбільшим у пацієнтів із ЦІФАГ і хворих на ГХ в сполученні з ЕД. Навпаки, еналаприл мав найбільш виражений позитивний вплив на регрес постнавантажувальних характеристик саме в групі хворих на ГХ без документованої дисфункції ендотелію.

За час спостереження жоден із застосовуваних лікарських препаратів не мав помітного впливу на поліпшення геометрії порожнини ЛШ, розміри ЛП, величину маси міокарда. Водночас, тільки в групі хворих на ГХ без документованої ЕД під впливом еналаприлу було зареєстровано істотне поліпшення діастолічної функції ЛШ.

Аналіз отриманих результатів показав, що вплив обох препаратів на кровоток в ЗСА, ВСА і ВА носив різнонаправлений характер у пацієнтів різних груп спостереження. Лише у хворих із ЦіФАГ мало місце зменшення ступеня асиметрії лінійної швидкості та судинного опору. Лацидіпін сприяв зменшенню надлишкових лінійних швидкостей на іпсілатеральній стороні і, навпаки, достовірному їхньому збільшенню на контрлатеральній стороні, тоді як еналаприл у меншій мірі сприяв поліпшенню мозкового кровотоку. Лацидіпін збільшував лінійну швидкість у басейні ВА у хворих із ЦіФАГ (на 42,9%), у той час як у пацієнтів з ГХ без ЕД лацидіпін викликав тенденцію до зниження лінійної швидкості (на 4,6%) та судинного опору (на 5,9%). В процесі лікування лацидіпіном, в порівнянні з еналаприлом, у пацієнтів з ЦіФАГ FV у басейнах ВСА і ВА виявляла тенденцію до суттєвішого збільшення (на 15,4% та 72,7% відповідно), а ступінь асиметрії FV - до зниження (-7,3% та -76,6% відповідно). Навпаки, у пацієнтів ГХ із ЕД було відзначено недостовірне зниження FV у ВСА і ВА (-12,5% та -10,0% відповідно)

Таким чином, у хворих із ЦіФАГ лацидіпін сприяв підвищенню узгодженості в роботі екстракраніального відрізка артеріальної системи, що знайшло свій відбиток у достовірному ($p < 0,01$) збільшенні об'ємної перфузії в басейнах ВА і тенденції до росту FV у ВСА. Навпаки, у хворих першої і другої обстежених груп FV у ВСА і ВА вірогідно не змінилася. Встановлено, що еналаприл виявляв менш виражений вплив у відношенні поліпшення мозкового кровотоку у хворих третьої групи, тоді як у пацієнтів першої і другої груп обидва препарати мали близьку ефективність. У хворих ЦіФАГ лацидіпін сприяв зниженню показника асиметрії V_{max} у басейні ЗСА на 30,7%, у басейні ВСА - на 29,0%. Асиметрія FV у цих судинних басейнах під впливом препарату знижувалась на 40,7% і 7,3% відповідно. Навпаки, під впливом еналаприлу у пацієнтів із ЦіФАГ динаміка показників асиметрії була менш виражена, особливо у басейнах ЗСА та ВСА. Разом з тим, частотний спектр кровотоку у хворих ЦіФАГ після лікування еналаприлом мав меншу дисперсію, ніж до лікування. Лацидіпін виявляв виражену ангіопротекторну активність, сприяючи відновленню взаємовідносин лінійної швидкості кровотока в ЕКА.

При аналізі впливу лацидіпіну й еналаприлу на стан ендотеліальної функції артерій було встановлено, що обидва препарати не мали істотного впливу на вихідну величину діаметра плечової артерії в усіх хворих з АГ. Водночас, вплив лацидіпіну й еналаприлу на результати тесту із реактивною гіперемією у хворих з АГ виявився різноманітним. Так, лацидіпін значно перевершує еналаприл за здатністю відновлювати функцію ендотелію не тільки у хворих на ГХ з ЕД, але й у пацієнтів із ЦіФАГ. Еналаприл приводив

лише до зменшення вираженості вазоконстрикторної реакції плечової артерії в цій групі хворих. У пацієнтів із ГХ без ЕД обидва препарати надавали близький за вираженістю ефект у відношенні поліпшення чутливості артерії до вазодилатації.

При застосуванні як лацидіпіну, так і еналаприлу рівень адреналіну знижувався у всіх групах. Інтенсивність зниження адреналіну була більшою у пацієнтів із ГХ II ст. як під впливом еналаприлу (на 59,7%), так і при застосуванні лацидіпіну (на 54,7%). У хворих ЦіФАГ рівень адреналіну знижувався більш інтенсивно під впливом лацидіпіну (на 47,0%). Зниження плазмового пула норадреналіну у хворих з АГ під впливом еналаприлу носило характер тенденції, у той час як застосування лацидіпіну супроводжувалося істотним і достовірним регресом рівня норадреналіну у пацієнтів усіх груп.

Аналіз зміни депонованих катехоламінів в результаті лікування показав, що під впливом терапії еналаприлом і лацидіпіном відзначалося підвищення їх рівня у пацієнтів із ГХ II ст. до рівня, практично порівняного з таким у здорових осіб (на 3,9% та 5,3% відповідно). У хворих на ГХ II ст. з супутньою ЕД призначення лацидіпіну теж сприяло вірогідному збільшенню депонованого пулу катехоламінів (на 2,9%), тоді як еналаприл призводив лише до тенденції зростання депонування плазмових катехоламінів. У хворих ЦіФАГ рівень депонованих катехоламінів під впливом еналаприлу не зазнавав суттєвих змін. Навпаки, лацидіпін вірогідно знижував початково надлишковий пул еритроцитарних катехоламінів у хворих ЦіФАГ (на 2,4%).

Таким чином, найбільш істотна динаміка в активності всіх ланок САС при застосуванні еналаприлу спостерігалася у хворих на ГХ II ст., тоді як лацидіпін виявляв найбільшу антиадренергічну ефективність у пацієнтів з ЦіФАГ, викликаючи обмеження активності не тільки плазмової, але і тканинної складової САС. Позитивний вплив лацидіпіну на кардіогемодинаміку, ендотеліальну функцію і нейрогуморальну активацію виявляється в більшій мірі у пацієнтів із ЦіФАГ. Водночас, еналаприл, проявляючи близький антигіпертензивний ефект, не сприяв реалізації вираженої ангіопротекторної активності. Препарат приводив до більшого поліпшення тотальної насосної функції ЛШ і зниження постнавантажувальних характеристик у хворих на ГХ, ніж у пацієнтів із ЦіФАГ. Ці особливості фармакодинаміки представників двох основних класів антигіпертензивних лікарських засобів можуть бути використані при виборі найбільш раціональної терапевтичної тактики у хворих із різноманітними формами АГ.

ВИСНОВКИ

1. Дисертацію присвячено актуальному питанню кардіології: встановленню особливостей обміну катехоламінів, порушень ендотеліальної функції та ремоделювання артерій у хворих на ГХ і ЦФАГ та їх змін при застосуванні інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту і блокаторів повільних кальцієвих каналів.
2. Формування ЦФАГ супроводжується інтенсифікацією процесів ремоделювання серця, що асоціюється з достовірним зростанням кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка на 4,9%, зменшенням індексу відносної товщини його стінки на 12,0%, підвищенням індексу сферичності на 4,7%, а також супроводжується суттєвою депресією тотальної насосної функції лівого шлуночка на 25,8%.
3. Виникнення ендотеліальної дисфункції у хворих на ГХ і ЦФАГ супроводжується погіршенням пасивно-еластичних якостей стінки лівого шлуночка, зростанням тяжкості діастолічної дисфункції та трансформацією гіпертрофічного профілю наповнення лівого шлуночка в "псевдонормальний".
4. Порушення кровотоку в басейні брахіоцефальних артерій у хворих на ГХ тісно корелює з вираженістю дисфункції ендотелію ($r=0.52$), тоді як у пацієнтів з ЦФАГ – зі структурно-геометричним ремоделюванням артерій ($r=-0.86$).
5. Формування ендотеліальної дисфункції у хворих з АГ та виникнення ЦФАГ тісно асоціюється зі зростанням сферичності еритроцитів та зменшенням їх площі на 3,2% і 5,5% відповідно.
6. Надлишкова активація САС у хворих на ГХ переважно пов'язана з елевацією плазмового пулу адреналіна, тоді як формування ендотеліальної дисфункції та ЦФАГ тісно пов'язано з подальшим зростанням плазмової концентрації норадреналіна.
7. Найбільший вміст катехоламінів в еритроцитах був зареєстрований у хворих на ЦФАГ, тоді як у пацієнтів із ГХ II стадії в сполученні з дисфункцією ендотелію та без такої ці показники мали вірогідно нижчі значення відповідно на 6,0% і 10,0%.
8. Антигіпертензивний ефект лацидіпіну більш виражений у хворих ЦФАГ, а еналаприлу - у хворих на ГХ без верифікованої дисфункції ендотелію, тоді як у хворих з верифікованою ЕД антигіпертензивна ефективність цих препаратів була порівнювана.
9. У хворих ЦФАГ лацидіпін перевищує еналаприл за здатністю зменшувати асиметрію лінійної та об'ємної швидкості кровотоку в брахіоцефальних артеріях, тоді як у хворих на ГХ обидва препарати виявляли порівнювану в цьому відношенні ефективність.

10. Суттєвіше відновлення функції ендотелію артерій у хворих з артеріальною гіпертензією спостерігається при призначенні лацидіпіну (на 106,7%), ніж при призначенні едніту (на 89,0%).

11. Незалежно від форми артеріальної гіпертензії плазмова активність норадреналіну знижується в більшій мірі при застосуванні лацидіпіну (в середньому на 46%), тоді як рівень адреналіна при призначенні лацидіпіну та едніту знижується порівнювано в усіх пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

12. У хворих ЦІФАГ лацидіпін має суттєві переваги перед еналаприлом у здатності обмежувати активність не тільки плазмової складової симпато-адреналової системи, але й інтенсивність депонування ендогенних катехоламінів в еритроцитах

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вимір товщини інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії може бути використаний для оцінки ступеня ремоделювання артерій у хворих з артеріальною гіпертензією.
2. Розрахунок сумарного об'ємного мозкового кровотоку дозволяє провести попередню оцінку величини цереброваскулярного ризику у хворих цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії.
3. Визначення стану ендотеліальної функції плечової артерії у хворих із артеріальною гіпертензією рекомендується для верифікації порушень механічних властивостей ендотелію і скринінгового відбору хворих у групу високого ризику виникнення стенотичних уражень брахіоцефальних артерій.
4. Ступінь депонування катехоламінів в еритроцитах у хворих із артеріальною гіпертензією є чутливим маркером дисфункції ендотелію артерій.
5. Зниження плазмової активності симпато-адреналової системи і підвищення ступеня депонування ендогенних катехоламінів в еритроцитах може бути досягнуте за допомогою еналаприлу переважно у хворих на гіпертонічну хворобу без документованої ендотеліальної дисфункції.
6. Лацидіпін може бути рекомендований у якості препарату вибору хворим із цереброішемічною формою артеріальної гіпертензії, а також пацієнтам із гіпертонічною хворобою, асоційованою з документованою дисфункцією ендотелію.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Демиденко А.В. Патогенетическое значение и перспективы фармакологической коррекции симпатоадреналовой активации и

эндотелиальной дисфункции у больных различными формами артериальной гипертензии // Запорожский медицинский журнал.-2002.-№1-2.-С.12-17.

2. Визир А.Д., Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Роль локального и циркулирующего звеньев симпатoadреналовой системы в формировании цереброишемической артериальной гипертензии // Український терапевтичний журнал.-2001.-№4.-С.17-21.

3. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Содержание катехоламинов в эритроцитах у больных с эссенциальной и цереброишемической артериальной гипертензией // Український кардіологічний журнал.-2002.-№4.- С.53-58.

4. Візир В.А., Березин О.Е., Деміденко О.В. Вплив лацидіпіну на гемодинамічні характеристики хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії // Клінічна фармація.-2001.-№3.-С.18-21.

5. Візир В.А., Березин О.Е., Деміденко О.В. Взаємозв'язок дисфункції ендотелію і морфологічних порушень в системі еритроцитів та його значення у прогресуванні артеріальної гіпертензії // Медичні перспективи.-2001.-№3.-С.36-39.

6. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В., Визир И.В. Особенности кровотока в экстра- и интракраниальных артериях у больных артериальной гипертензией со стенотическим поражением сонных артерий // Вісник проблем біології і медицини.-2001.-№5.-С.59-66.

7. Візир В.А., Березин О.Е., Деміденко О.В. Перспективи відновлення функції ендотелію при артеріальній гіпертензії // Ліки.-2000.- №3-4.- С.5-12.

8. Визир В.А., Визир А.Д., Березин А.Е., Демиденко А.В. Особенности депонирования катехоламинов в эритроцитах у больных с эссенциальной и цереброишемической артериальной гипертензией // В матеріалах VI Конгресу кардіологів України, Київ, 18-21 вересня 2000 р., Моріон: Київ, 2000.-С. 56-57

9. Визир В.А., Березин А.Е., Колесник Ю.М., Демиденко А.В. Активность эритроцитарной симпатoadреналовой системы, морфологический статус эритроцитов у больных гипертонической болезнью и цереброишемической артериальной гипертензией // В материалах I Российского национального конгресса кардиологов “Кардиология, основанная на доказательствах”, Москва, 10-12 октября 2000.-С.56.

10. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Особенности депонирования эндогенных катехоламинов в эритроцитах у больных гипертонической болезнью и цереброишемической артериальной гипертензией // В матеріалах третьої республіканської науково-практичної конференції “Досягнення, проблеми і перспективи розвитку кардіології та пульмонології на рубежі століть”, 10-11 жовтня 2000 р., Логос: Вінниця, 2000.- С. 26-27.

11. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Влияние лацидипина на церебральную перфузию и симпато-адреналовую активацию у больных артериальной гипертензией, ассоциированной со стенотическим поражением сонных артерий // Материалы III республиканской научно-практической конференции “Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов”, 16-17 ноября 2000 г., Харьков: - С. 171-173.

12. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Взаимосвязь циркулирующей и тканевой симпатоадреналовой систем у больных с эссенциальной и цереброишемической артериальной гипертензией // Материалы Української науково-практичної конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів”, Моріон: Київ, 2001. -С. 114-115.

13. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Морфофункциональные особенности эритроцитов у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с эндотелиальной дисфункцией экстракраниальных артерий // Материалы Української науково-практичної конференції “Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів”, Моріон: Київ, –2001. -С. 115.

14. Візир В.А., Березин О.Є., Деміденко О.В. Взаємозв'язок локальної і циркулюючої ланок симпатико-адреналової системи у хворих з есенціальною і цереброішемічною артеріальною гіпертензією // Материалы об'єднаного пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії”/ За ред. В.М. Коваленка та ін.- Моріон: Київ, 2001.-С 97.

15. Візир В.А., Березин О.Є., Деміденко О.В. Стратифікація хворих з артеріальною гіпертензією з високим ризиком стенотичних уражень інтракраніальних артерій // Материалы об'єднаного пленуму правління Українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів “Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії”/ За ред. В.М. Коваленка та ін.- Моріон: Київ, 2001.-С 98.

16. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Особенности влияния эднита на церебральную гемодинамику и активность симпато-адреналовой системы у больных гипертонической болезнью и цереброишемической формой артериальной гипертензии // Материалы научных трудов республиканской научно-практической конференции “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни”, 19-20 апреля 2001 г., Харьков: - С. 25-26.

17. Визир В.А., Березин А.Е., Демиденко А.В. Сопоставление влияния эналаприла и лацидипина на симпато-адреналовую активацию у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии // Материалы научных трудов республиканской научно-практической конференции “Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни”, 19-20 апреля 2001 г., Харьков: - С. 27-28.

АНОТАЦІЯ

Деміденко О.В. Значення порушень метаболізму катехоламінів та ендотеліальної функції в розвитку цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії та їх корекція інгібіторами ангіотензинконвертуючого ферменту і блокаторами кальцієвих каналів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2003.

Дисертацію присвячено питанням впливу активації локальної та циркулюючої складових симпато-адреналової системи, інтенсивності процесів ремоделювання серця та артерій, порушень ендотеліальної функції на перебіг різних форм артеріальної гіпертензії та перспективи застосування інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту і блокаторів повільних кальцієвих каналів у хворих на гіпертонічну хворобу і цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії. Виявлено, що прогресування артеріальної гіпертензії та формування цереброішемічної форми артеріальної гіпертензії тісно пов'язані з порушенням мозкового кровотоку й асоціюються зі структурним ремоделюванням артерій та еритроцитів. Надлишкова нейрогуморальна симпатична активація вносить негативний вклад у процеси структурної перебудови серця і судин, а також визначає формування і прогресування дисфункції ендотелію. Встановлено, що лацидипін у хворих на цереброішемічну форму артеріальної гіпертензії і гіпертонічну хворобу із документованою ендотеліальною дисфункцією має реальні переваги перед еналаприлом, тоді як останній перевершує лацидипін у пацієнтів із гіпертонічною хворобою без документованої дисфункції ендотелію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, симпато-адреналова система, ендотеліальна функція, ремоделювання міокарда і судин, лікування, еналаприл, лацидипін.

АННОТАЦИЯ

ДЕМИДЕНКО А.В. Значение нарушений метаболизма катехоламинов и эндотелиальной функции в развитии цереброишемической формы артериальной гипертензии и их коррекция

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами кальциевых каналов. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 2003.

Диссертация посвящена вопросам исследования особенностей функционирования симпатико-адреналовой системы у больных с различными формами артериальной гипертензии, изучению состояния катехолдепонирующей функции и морфологии эритроцитов, влияния интенсивности процессов ремоделирования сердца и артерий, нарушений эндотелиальной функции на течение различных форм артериальной гипертензии, а также перспектив коррекции выявленных изменений с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов медленных кальциевых каналов у больных гипертонической болезнью и цереброишемической формой артериальной гипертензии.

Формирование цереброишемической формы артериальной гипертензии сопровождалось прогрессирующим снижением гемодинамической производительности миокарда, ассоциированным с повышением постнагрузочных характеристик и массы миокарда. Возникновение дисфункции эндотелия и стенотических поражений магистральных артерий сопровождается повышением сферичности полости левого желудочка, снижением его тотальной насосной функции, феноменом “псевдонормализация” трансмитрального кровотока.

У пациентов с цереброишемической формой артериальной гипертензии нарушения частотного спектра кровотока в изучаемых сосудистых бассейнах сопровождались формированием значительной асимметрии кинетических характеристик. У больных гипертонической болезнью суммарная объемная мозговая перфузия достоверно ниже, чем у здоровых лиц, тогда как у больных цереброишемической формой артериальной гипертензии имеет место статистически значимое снижение суммарного объемного мозгового кровотока.

Установлено, что исходное содержание катехоламинов в эритроцитах у пациентов с гипертонической болезнью II стадии было достоверно меньшим, чем у здоровых лиц, а у больных с цереброишемической формой артериальной гипертензии имело наибольшее значение среди всех обследованных. Получены данные о прогрессивном увеличении депонирования катехоламинов в эритроцитах по мере усиления тяжести процессов ремоделирования церебральных сосудов. Тесная ассоциация между жесткостью артериальной стенки, чувствительностью артерий к вазодилатации и активностью катехоламинов плазмы крови наблюдается

только у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с дисфункцией эндотелия. Интенсивность взаимосвязи активации тканевого звена симпатико-адреналовой системы и структурных характеристик брахиоцефальных артерий была более выражена, чем у циркулирующего. Плазменная составляющая симпатико-адреналовой системы осуществляла значительно большее влияние на кинетические характеристики кровотока по брахиоцефальным артериям.

У больных с цереброишемической формы артериальной гипертензии лацидипин проявлял выраженную способность к восстановлению взаимоотношений и уменьшению асимметрии линейной и объемной скоростей кровотока в брахиоцефальных артериях, тогда как эналаприл способствовал лишь тенденции к восстановлению сбалансированности частотных характеристик кровотока. Положительное влияние лацидипина на кардиогемодинамику, эндотелиальную функцию и нейрогуморальную активацию выявляется в большей мере у пациентов с цереброишемической формой артериальной гипертензии. Эналаприл не способствовал реализации выраженной ангиопротекторной активности, приводя к большему улучшению тотальной насосной функции сердца и снижению постнагрузочных характеристик у больных гипертонической болезнью.

SUMMARY

DEMIDENKO A.V. The role of catecholamines metabolism disturbance and endothelial function in an evolution of cerebral ischaemic arterial hypertension and their treatment by angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker. – Manuscript.

The dissertation on competition of the Candidate of Medical Science degree in the speciality – 14.01.11 – cardiology. – State Medical University, Zaporozhye, 2003.

The dissertation is devoted to influence a local and circulated draft of sympatic nervous system, cardiac and vascular remodelling, endothelial dysfunction on an evolution of arterial hypertension as well as application perspectives of angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension patients with and without large brachial artery occlusive disease. Is detected, that evolution of arterial hypertension in follow-up and verified cerebral ischemic arterial hypertension is associated with brain blood flow disturbance, vascular remodelling, and structural modification of red blood cells. The sympatic activation provided negative influence toward to cardiac and vascular remodelling and determinated mechanical function damage of arteries. Is placed, that the lacidipin is superior that enalapril in hypertension patients as with brachial artery occlusive disease as with endothelial dysfunction. Enalapril has more efficacy in

comparison with lacidipin in essential hypertension patients without endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, sympatic nervous system, endothelial function, cardiac and vascular remodelling, treatment, enalapril, lacidipin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ - артеріальна гіпертензія
АТ - артеріальний тиск
ВА - вертебральна артерія
ВСА - внутрішня сонна артерія
ГХ - гіпертонічна хвороба
ЕД - ендотеліальна дисфункція
ЕКА - екстракраніальні артерії
ЗПСО - загальний периферичний судинний опір
ЗСА - загальна сонна артерія
ІСd - індекс сферичності в діастолу
ІСs - індекс сферичності в систолу
КА - катехоламіни
КДТ - кінцево-діастолічний тиск
КДО - кінцево-діастолічний об'єм
КСО - кінцево-систолічний об'єм
ЛШ - лівий шлуночок
МС - міокардіальний стрес
САС - симпатoadреналова система
ТІМС - товщина інтимо-медіального сегмента загальної сонної артерії
УО - ударний об'єм
ФВ - фракція викиду
ЦФАГ - цереброішемічна форма артеріальної гіпертензії
ЦНС - центральна нервова система
ЧСС - частота серцевих скорочень
FV - об'ємний мозковий кровоток