

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛАЗАРЄВА КАТЕРИНА ПАВЛІВНА

УДК 616.12–008.331.1–092–085.225.2–053–055.1/.2

ДИСЕРТАЦІЯ

«ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ У
ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗАЛЕЖНО ВІД
ВІКУ, СТАТІ ТА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ»

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ Лазарева К.П.

Науковий керівник:

Нішкумай Ольга Іванівна

доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Лазарєва К.П. Патогенетичне обґрунтування корекції артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості у пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від віку, статі та стану кісткової тканини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, 2020.

Зміст анотації

У дисертаційній роботі запропоновано удосконалення лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) з урахуванням віку, статі, показників кісткової тканини на основі вивчення впливу антигіпертензивних засобів різних класів, препаратів кальцію і вітаміну D на показники центральної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій.

Актуальність поставленої мети обумовлена тим, що розповсюдження АГ і остеопорозу (ОП) збільшується з кожним роком. Обидва захворювання асоціюються з розвитком і прогресуванням як атеросклерозу, який в свою чергу веде до серцево–судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева і ниркова недостатності, так і ОП, що ускладнюється збільшенням частоти виникнення переломів кісток. Наслідки даних захворювань пов'язані із значними медико–соціальними витратами на лікування.

Завдання дослідження:

1. Оцінити ефективність впливу антигіпертензивної терапії на основі блокаторів кальцієвих каналів (БКК), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) на показники центрального аортального тиску (ЦАТ), пульсової хвилі, структурно–функціонального стану серця з урахуванням статі у пацієнтів молодше 65 років.

2. Вивчити вплив на показники ЦАТ, пульсової хвилі, структурно–функціонального стану серця антигіпертензивної терапії (АГТ) на основі застосування БКК, іАПФ і БРА з урахування статті у пацієнтів старше 65 років.
3. Провести аналіз наявності зв'язку між показниками артеріальної жорсткості та станом кісткової тканини у постменопаузальних жінок старше 65 років з офісно контрольованою АГ.
4. Оцінити ефективність комплексної антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, препаратів вітаміну D та осеїн–гідроксиапатитової сполуки на показники стану кісткової тканини та жорсткості магістральних артерій у жінок постменопаузального віку з офісно контрольованою АГ.
5. Розробити алгоритм ведення пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією з урахуванням показників центральної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій та стану кісткової системи.

Робота включала два фрагменти: одномоментну оцінку статевих і вікових особливостей показників судинної жорсткості, структурно–функціонального стану серця, вітамін–D статусу, маркерів ремоделювання і мінеральної щільності кісткової тканин та проспективне дослідження, яке складалось з двох частин. Перша частина – оцінка динаміки брахіального тиску, показників центральної гемодинаміки, судинної жорсткості, структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня на фоні антигіпертензивної терапії різними групами. Друга частина – оцінка динаміки показників судинної жорсткості, маркерів ремоделювання кісткової тканини, вітаміну D, паратиреоїдного гормону, мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня з нормалізованим АТ на фоні додатково призначеної терапії препаратами вітаміну D та кальцію. Тривалість дослідження включала спостереження всіх пацієнтів на першому етапі 6 місяців і на другому – 6 місяців.

У дослідженні прийняло участь 331 хворий у віці від 35 до 80 років (в середньому $62,9 \pm 0,60$ р.) з неускладненою АГ I–II стадії, 1–2 ступеню з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 50\%$ (основна група) та 58 практично здорових добровольців (контрольна група). Набір клінічного матеріалу проводився на базі кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва. Дослідження структурно–функціонального стану кісткової тканини проведені в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України» відділі клінічної фізіології та патології опорно–рухового апарату (керівник д.мед.н., професор Поворознюк В.В.). Дослідження затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Усі учасники підписали добровільну інформовану згоду на участь в дослідженні та лікуванні.

У залежності від віку, всі пацієнти розподілені на дві групи <65 років ($n = 157$, з них чоловіків 84 (53,5%) і жінок 73 (46,5%) і ≥ 65 років ($n = 174$, чоловіків 83 (47,7%) і жінок 91 (52,3%).

У кожній із вікових груп пацієнти проходили початкове обстеження і були рандомізовані методом сліпих конвертів на 2 групи, яким призначалась терапія на основі іАПФ або БРА (т.з. група «А») або БКК (група «Б»).

Пацієнтам <65 років і ≥ 65 років групи «А» призначали або периндоприл («Престаріум», Servier, Франція) або олмесартан («Кардосал», Berlin–Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) в початкових дозах, відповідно, 5 мг або 10 мг на вибір дослідника, з урахуванням офісного АТ, та 20 мг або 40 мг. Пацієнтам групи «Б» призначали лерканідипін («Леркамен», Berlin–Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) в дозі 5 або 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам ≥ 65 років, рандомізованих в групу Б, лікування починали із фіксованої комбінації індапамід–ретард + амлодипін 1,5 мг + 5 мг («Арифам», Servier, Франція), зі збільшенням дози за необхідності.

Після 6–місячного (М6) лікування у всіх досліджуваних пацієнтів з АГ І–ІІ стадії, 1–2 ст., в віці <65 років достовірно зменшились, порівняно з вихідними рівнями показники АТ: брахіальний систолічний (бСАТ), діастолічний (бДАТ), пульсовий бПАТ, середній брахіальний (сер. бАТ), що супроводжувалось зниженням центрального систолічного (цСАТ), діастолічного (цДАТ), пульсового (цПАТ), середнього центрального (сер.цАТ) та загального периферичного судинного опору (ЗПСО) ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Незалежно від виду лікування, у жінок був досягнутий нижчий рівень бСАТ, бДАТ і сер.бАТ, ніж у чоловіків ($p < 0,05$; $p < 0,01$), тоді як нижчі рівні показників центрального АТ на період М6 визначені у жінок, порівняно з чоловіками, лише при лікуванні на основі БКК. Лікування іАПФ/БРА не вплинуло на показники тиску аугментації (АР), індексу аугментації (АІх) і тиску ампліфікації (RRampl.) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$). Водночас, терапія на основі БКК сприяла зменшенню АР із збільшенням RRampl. у пацієнтів обох статей, а індекс аугментації нормалізований за ЧСС (АІх75) – лише у жінок ($p < 0,01$) при збереженні в М6 гендерних відмінностей. На початок дослідження пацієнти обох статей не відрізнялись за показниками швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно–радіальній (ШППХкр.) і каротидно–феморальній ділянках (ШППХкф.), і через 6 місяців вони однаково знижувались, незалежно від лікування і статі ($p < 0,05$ і $p < 0,01$). Антигіпертензивні препарати незалежно від класу суттєво не вплинули на структурно–функціональні показники серця (товщина стінок, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ), фракція викиду (ФВ), діастолічна функція ЛШ) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$), за виключенням зменшення ІММ ЛШ у чоловіків на тлі лікування БКК на 9,3% ($p < 0,05$). У всіх групах після лікування зменшились показники артеріального (Еа) і шлуночкового еластансу (Еес) (всі $p < 0,01$, $p < 0,001$), але показник артеріально–шлуночкового сполучення (Еа/Еес) не зазнав змін (всі $p > 0,05$).

У пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня обох статей, без цукрового діабету, у віці ≥ 65 років на фоні 6–місячного лікування достовірно зменшились бСАТ, бДАТ, бПАТ, сер. бАТ, що супроводжувалось зниженням цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер.цАТ, ЗПСО ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Вираженість зменшення показників АТ у чоловіків і жінок в результаті лікування в групі інгібіторів ренін–ангіотензинової системи (РАС) суттєво не відрізнялась, але в групі БКК абсолютне зменшення цСАТ у жінок було меншим, ніж у чоловіків (15,9% проти 18,2%, $p < 0,05$). У чоловіків комбінація на основі БКК мала перевагу перед такою на основі інгібіторів РАС за абсолютним зменшенням цСАТ (18,2% проти 11,4%, $p < 0,01$), АР на 28,5%, АІх75 на 15,7%, а РРапр1. збільшився на 7,7% ($p < 0,01 - 0,001$), а у жінок – за зниженням бСАТ, бДАТ, цСАТ, цДАТ ($p < 0,01$), АР і АІх75 стали на 24,7% і 18% нижчими, а РРапр1. став вищим на 8,1% в порівнянні із жінками групи А. Показник жорсткості артерій еластичного типу ШППХкф знизився в результаті лікування як на основі інгібіторів РАС, так і БКК практично однаково у чоловіків і жінок обох груп ($p < 0,05 - 0,001$), але за зменшенням Δ ШППХкф лікування фіксованою комбінацією БКК з індапамідом мало переваги перед таким із застосуванням комбінації інгібіторів РАС з діуретиком, як у чоловіків ($-2,35 \pm 0,46$ м/с проти $-1,21 \pm 0,38$ м/с, $p < 0,05$), так і жінок ($-2,24 \pm 0,37$ м/с проти $-1,10 \pm 0,37$, $p < 0,05$). Через 6 місяців лікування, в групі пацієнтів, обох статей, які отримували терапію комбінацією БКК з діуретиком відбулось достовірне зменшення кінцево–діастолічного (КДІ) і ударного індексів (УІ) ($p < 0,05$), а також ІММ ЛШ, який зменшився як у чоловіків, так і жінок в групі Б (на 14,6% і 11,2%, $p < 0,05 - 0,01$) за відсутності змін в групі А ($p > 0,05$). Серед показників діастолічної функції ЛШ суттєвої динаміки у вигляді зменшення на 11,4% ($p < 0,05$) зазнав лише E/e' у жінок групи Б.

Для вивчення показників метаболізму кісткової тканини було обстежено 44 пацієнтки середнього віку ($69,04 \pm 0,72$) років з АГ II стадії 2–го

ступеня (основна група) та 30 здорових жінок (контрольна група) середнього віку ($69,3 \pm 1,21$) років.

На час рандомізації АГ була контрольованою, пацієнти приймали АГТ на основі фіксованої комбінації тiazидоподібний діуретик/БКК («Арифам», Servier, Франція) в дозі 1,5/5чи 1,5/10 з рівнями цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.). Пацієнтки з наявністю АГ та групи контролю були співставні за віком, ІМТ та показниками брахіального і центрального АТ (оскільки на момент проведення даного етапу дослідження досягли цільового АТ на фоні АГТ). На момент включення в дослідження виявлене достовірне збільшення АР, АІх, АІх75 в основній групі на 37,7%, 57,5%, 58,2%, ($p < 0,001$) та зниження РРампл. на 20,8% ($p < 0,001$) в порівнянні з контрольною. Тиск ампліфікації в основній групі статистично значуще нижчий на 20,8% ($p < 0,001$). Підвищення ШППХкр. і ШППХкф. спостерігалось в основній групі в порівнянні з контрольною (31,2% і 32,4%, всі $p < 0,001$).

Середній рівень вітаміну D у пацієток з АГ був нижчий порівняно з практично здоровими жінками на 20,7% ($p < 0,01$). Дефіцит вітаміну D виявлено у 21 (47,7%) пацієток основної групи, недостатність — у 16 (36,4%), нормальний рівень — у 7 (15,9%), тоді як у контрольній групі дефіцит 25(ОН)D встановлено у 6 (20,0%), недостатність — у 4 (13,3%) пацієток. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показником ШППХ артеріями еластичного типу і рівнем вітаміну D ($r = -0,39$; $p < 0,05$) та рівнем вітаміну D і паратиреоїдним гормоном (ПТГ) ($r = -0,53$; $p < 0,01$). Спостерігався прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та маркером формування кісткової тканини – пропептидом проколагену I типу (P1NP) у пацієток основної групи ($r = +0,42$ і $r = +0,48$, усі $p < 0,01$). Кореляцій у контрольній групі не встановлено.

Порушення МЦКТ встановлено у 33 (75%) пацієток основної групи у 25 (56,8%) жінок – остеопенію, у 8 (18,2%) – остеопороз. В контрольній

групі порушення МЩКТ встановлено у 11 (36,7) жінок: у 7 (23,3%) – остеопенію, у 4 (13,3%) – остеопороз.

Виявлені кореляційні зв'язки у хворих з неускладненою АГ між станом кісткової тканини і показниками пульсової хвилі, а саме – позитивний зв'язок між PРampl. і показниками МЩКТ всього скелета (ВС) ($r = 0,51, p < 0,01$), поперекового відділу хребта (ПВХ) ($r = 0,49, p < 0,05$) і ультрадистального відділу кісток передпліччя (УДКП) ($r = 0,46, p < 0,05$), а також показником якості трабекулярної кісткової тканини – TBS ($r = 0,47, p < 0,01$). Виявлено негативний кореляційний зв'язок між значенням Т – критерію на ВС, шийки лівої стегнової кістки (ШЛСК), ПВХ, УДКП і АІх ($r = -0,50, p < 0,01, r = -0,40, p < 0,05, r = -0,57, p < 0,01$), ВС, ПВХ і АІх75 ($r = -0,42, p < 0,01, r = -0,53, p < 0,01$), Т – критерію на ВС, ПВХ, ШЛСК і АР ($r = -0,49, p < 0,05, r = -0,49, p < 0,01, r = -0,46, p < 0,05$) та позитивний зв'язок між цПАТ, АР, АІх, АІх75 та показником FRAХ–all ($r = 0,39, p < 0,05, r = 0,55, p < 0,01, r = 0,49, p < 0,01, r = 0,39, p < 0,05$).

Пацієнткам основної групи (з АГ I–II стадії, 1–2 ступеню) з контрольованою АГ, призначалося з метою корекції недостатності/дефіциту вітаміну D додатково до АГТ препарати вітаміну D (в добовій дозі 3000–4000 МО на день) та осеїн–гідроксиапатитову сполуку 830 мг, яка включає: осеїну 291 мг, до складу якого входять неколагенові пептиди і протеїни (75 мг) та колагени (216 мг); гідроксиапатиту 444 мг, до складу якого входять кальцій (178 мг) та фосфор (82 мг) (Остеогенон, «П'єр Фабр Медикамент Продакшн», Франція) по 2 таблетки двічі на добу протягом 6 місяців. Через 6 місяців лікування пацієнток основної групи було розділено на дві підгрупи. У 1 підгрупі (18 жінок) – додатково до лікування АГ додавали препарати вітаміну D та кальцію, до 2 підгрупи (21 жінки) увійшли пацієнтки, яким не додавали до лікування препарати вітаміну D та кальцію. При порівнянні показників апланатійної тонометрії у пацієнток 1 підгрупи, в порівнянні з 2 підгрупою, без суттєвих змін в БАТ і цАТ, достовірно знизилась АР, АІх75 на 18%, 11,5% і підвищився PРampl. на 5% (всі $p < 0,05$). Пропептид

проколагену I типу залишався без змін у двох підгрупах, рівень вітаміну D нормалізувався у 1 підгрупі, що супроводжувалося також нормалізацією рівня ПТГ та маркеру резорбції β – СТх. МЦКТ збільшилася на рівні шийки стегнової кістки у пацієток 1 підгрупи ($p < 0,05$).

Враховуючі дані нашого дослідження, з метою стратифікації ризику та підвищення ефективності лікування хворих з артеріальною гіпертензією, крім стандартних методик вимірювання АТ, доцільно враховувати дані неінвазивного дослідження показників жорсткості артеріальної стінки для призначення АГТ відповідної групи, з урахуванням віку і статі.

Жінкам старше 65 років крім рутинної діагностики серцево–судинної системи, необхідно проводити вимірювання МЦКТ, дослідження рівня вітаміну D та інших маркерів ремоделювання кісткової тканини для раннього виявлення порушень стану кісткової тканини та корекції виявлених змін.

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі вивчення показників пульсової хвилі, доплерокардіографії, тканинного доплеру та шлуночково–артеріальної взаємодії вперше проведений комплексний аналіз впливу антигіпертензивної терапії у пацієнтів з неускладненою АГ I–II ст., 1–2 ст. з урахуванням віку, статі.

Вперше проведено порівняльний аналіз показників центрального АТ і пульсової хвилі, маркерів ремоделювання кісткової тканини, ліпідного, кальцій–фосфорного обміну, рівня вітаміну D, мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток старше 65 років з неускладненою контрольованою АГ у порівнянні із здоровими.

Вперше встановлено зв'язок між показниками стану кісткової тканини, фосфорно–кальцієвого обміну, вітаміну D та судинної жорсткості.

За даними проведеної апіанаційної тонометрії та вивчення обміну кісткової тканини вперше виявлено, що підвищена судинна жорсткість асоціюється зі зниженням рівня вітаміну D, вторинним гіперпаратиреозом із підвищенням маркерів резорбції кісткової тканини.

Вперше встановлено, що комплексна антигіпертензивна, гіполіпідемічна терапія у поєднанні з корекцією вторинного гіперпаратиреозу протягом 6 місяців достовірно покращує еластичність магістральних артерій та стан кісткової тканини порівняно з відсутністю прийому препаратів вітаміну D та осеїн–гідроксиапатитової сполуки у жінок з неускладненою АГ.

Практичне значення отриманих результатів.

Оптимізовано підходи до лікування пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня з урахуванням віку, статі, що включає застосування антигіпертензивної терапії – блокатор кальцієвих каналів у хворих віком до 65 років та комбінованої – блокатор кальцієвих каналів (амлодипін) у поєднанні з діуретиком (індапамід) у пацієнтів обох статей старших за 65 років з метою контролю центрального АГ та корекції артеріальної жорсткості як незалежних предикторів серцево–судинної захворюваності і смертності.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді рекомендовано проведення раннього комплексного скринінгу показників артеріальної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій, обміну вітаміну D, паратгормону, МЩКТ з метою своєчасної корекції виявлених порушень.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді доцільно застосовувати комплексну терапію, що включає комбіновану антигіпертензивну (амлодипін 5 – 10 мг з індапамідом 1,5 мг 1 раз на добу), гіполіпідемічну (аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу) у поєднанні з препаратом вітаміну D (3000–4000 ОД на добу) та осеїн–гідроксиапатитовою сполукою (2 таблетки 2 рази на добу) протягом щонайменше 6 місяців.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком молодше 65 років антигіпертензивна терапія незалежно від групи застосованих препаратів призводить до більш вірогідного зниження брахіального систолічного,

діастолічного і середньогемодинамічного артеріального тиску (відповідно на 13,3%, 18,9%, 8,1%) порівняно з чоловіками відповідного віку.

2. Антигіпертензивна терапія із застосуванням блокаторів кальцієвих каналів порівняно з групою інгібіторів ренін–ангіотензинової системи призводила до зниження центральних САТ, ПАТ, сер. АТ та достовірного зменшення артеріальної жорсткості у хворих жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком молодше 65 років порівняно з чоловіками, що асоціювалося з регресом гіпертрофії лівого шлуночка (зменшення ІММ ЛШ на 9,3%) тільки у чоловіків, що дає підстави рекомендувати її як групу першої лінії терапії у даної категорії пацієнтів.
3. У пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком старше 65 років незалежно від статі комбінована антигіпертензивна терапія амлодипін/індапамід–ретард є більш ефективною порівняно з іАПФ/БРА із додаванням індапаміда: призводила до зниження бСАТ (18,4% проти 13,9%), цСАТ (16,9% проти 11,4%), цПАТ (27,4% проти 16,2%), що поєднується з більш виразним зменшенням артеріальної жорсткості за показником АІх75 (16,9% проти 9,7%) і АР (26,7% проти 11,2%), регресом ГЛШ (12,8% проти 1,8%) і може бути рекомендована як пріоритетна у пацієнтів старшого віку.
4. Підвищення артеріальної жорсткості за даними апланаційної тонометрії у жінок старше 65 років із АГ асоціюється з зниженням рівня вітаміну D та вторинним гіперпаратиреозом, зростанням рівня маркерів резорбції кісткової тканини, що може вказувати на наявність спільних патогенетичних механізмів розвитку атерокальцинозу, підвищення жорсткості судин, розвитку остеопорозу та доцільність раннього скринінгу даних показників з метою корекції виявлених порушень.
5. Застосування розробленого алгоритму комплексного обстеження жінок старше 65 років із неускладненою АГ та додавання до комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії препаратів вітаміну D та осеїн–гідроксипатитової сполуки протягом 6 місяців є ефективним в

корекції артеріальної жорсткості та порушень обміну кісткової тканини порівняно з відсутністю їх додавання, про що свідчить зменшення тиску аугментації (33,1% проти 18,6%), індексу аугментації (21,6% проти 11,4%) і збільшенням тиску ампліфікації (11,2% проти 6,8% відповідно), що асоціюється з нормалізацією рівня вітаміну D, паратгормону, зменшенням рівня маркеру резорбції β -СТх (на 21,1%), покращенням показників МЦКТ шийки стегнової кістки (на 8,7%) і може бути рекомендованою в комплексній терапії даної категорії пацієнток.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, судинна жорсткість, структурно – функціональний стан серця, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини, маркери ремоделювання кісткової тканини, вітамін D.*

Список публікацій за темою дисертації:

1. Лазарева КП, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ПО. Клінічне значення визначення показників центральної гемодинаміки у хворих з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією, за даними апіанаційної тонометрії. Укр. наук.-мед. молодіж. журн. 2013;1:7–72. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з співавторами).
2. Амосова КМ, Лазарева КП, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Вплив контролю артеріального тиску за допомогою блокатора кальцієвих каналів і різних інгібіторів ренін – ангіотензинової системи на показники центральної гемодинаміки й жорсткості артерій у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією: результати шестимісячного спостереження. Серце і Судини. 2016;1(53):17–24. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).

3. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Зв'язок показників пульсової хвилі та рівня 25(ОН)D у пацієток літнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2017;4(60):48–54. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).
4. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини в пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2018;2(62):15–22. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з співавторами).
5. Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(ОН)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2018;3(63):5–10. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з керівником, написано статтю, підготовлено до друку).
6. Амосова КМ, Лазарева КП, Руденко ЮВ, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Шишкіна НВ, Василенко ОВ. Відмінності впливу різних класів антигіпертензивних препаратів в складі комбінованої терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2 ступеня з урахуванням віку. *Серце і Судини*. 2018;4(64):14–26. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки

сформульовані спільно з співавторами, написано статтю, підготовлено до друку).

7. Лазарева КП. Гендерні відмінності впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією віком до 65 років. Укр. терапевт. журн. 2019;2:40–51. (Здобувач особисто провів набір матеріалу, провів статистичну обробку даних, склав план статті та підготував статтю до друку).
8. Kateryna Amosova, Ignacio J. Amat Santos, Kateryna Lazarieva, Javier López Diaz, Yulia Rudenko, Pavlo Lazariiev, José Alberto San Román Calvar. Gender specific differences in the effects of antihypertensive therapy on arterial hemodynamic, arterial wall stiffness and structure–functional condition of the heart in patients over 65 years old with uncomplicated arterial hypertension. EESJ. 2019;8(48):37–48. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з співавторами, написано статтю, підготовлено до друку).
9. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Вплив корекції вторинного гіперпаратиреозу на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і Судини. 2019;1:13—22. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).
10. Lazarieva KP, Amosova KM, Povoroznyuk VV, Nishkumay OI, Mostbauer GV, Lazariiev PA, Rudenko YuV. Markers of bone remodeling, 25–hydroxycholecalciferol level and lipid metabolism parameters in elderly

women with uncompleted arterial hypertension. *J Hypertens.* July 2019;37:e237 doi: 10.1097/01.hjh.0000573032.38525.60 (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку)

11. Lazarieva KP, Amosova KM, Povoroznyuk VV, Nishkumay OI, Mostbauer GV, Lazarev PA, Rudenko YuV. Relationship between indicators of pulse wave and bone mineral density in elderly aged women with uncomplicated hypertension. *J Hypertens.* July 2019;37:e236 doi: 10.1097/01.hjh.0000573016.15655.0d (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з співавторами, підготовлено текст тез до друку).
12. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Lazareva K. та співавт. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. *J Hypertens.* 2014 June;32(1):438. (Здобувач провела обстеження пацієнтів, виконала статистичне опрацювання даних з аналізом результатів, висновки сформульовано спільно з співавторами, підготовлено текст тез до друку).
13. Амосова КМ, Василенко ОВ, Лазарева КП, Шишкіна НВ, Сиченко ЮО, Горда П. та ін. Клінічна характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини E/e' у спокої і при фізичному навантаженні. *Укр. кардіол. журн.* 2018;4:64–74. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
14. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП. та ін. Гетерогенність пацієнтів з артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за клінічним профілем та структурно–функціональним станом серця і артерій залежно від наявності діагностичних критеріїв Європейського товариства кардіологів 2016 року. *Серце і судини.* 2018;3

- (63):41–51. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
15. Амосова КМ, Шишкіна НВ, Рокита ОІ, Кацитадзе ІЮ, Руденко ЮВ, Лазарева КП, Лисак ЗВ. Статеві та вікові відмінності взаємозв'язку між показниками діастолічної функції лівого шлуночка та центральної гемодинаміки і судинної жорсткості у хворих з неконтрольованою неускладненою артеріальною гіпертензією. Укр. кардіол. журн. 2017;4:52–62. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
 16. Амосова КМ, Василенко ОВ, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП. та ін. Хроноторопна недостатність як патофізіологічний механізм зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з артеріальною гіпертензією та клінічними ознаками серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Сімейна медицина. 2018;4(78):74–79. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
 17. Amosova K, Vasylenko O, Rudenko J, Bezrodniy A, Mostbauer G, Lazarieva K. Interrelationship between changes of E/E'at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnoea. J Hypertens. 2018 June;36:30, e-Supplement 1. (Здобувач частково провів набір матеріалу).
 18. Amosova KM, Povoroznyuk VV, Nishkumay OI, Lazarieva KP, Mostbauer GV, Lazarev PA, Rudenko YuV. Correlation of arterial stiffness and 25(OH) vitamin D level in postmenopausal women with controlled uncomplicated hypertension. J Hypertens. June 2018;36:58 e-Supplement 1. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з співавторами, підготовлено текст тез до друку).
 19. Амосова КМ, Черняєва КІ, Руденко ЮВ, Лазарева КП та ін. Поліморфізм А1166С гену AGTR1 асоціюється з важкістю діастолічної дисфункції і

- серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих на артеріальну гіпертензію. EESJ. 2019;5(45):34–39. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
20. Амосова КМ, Черняєва КІ, Руденко ЮВ, Мостбауер ГВ, Лазарева КП. Вікові та гендерні відмінності фенотипу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Серце і Судини. 2018;4(64):53–61. (Здобувач частково провів набір матеріалу і обстеження пацієнтів).
21. Амосова КМ, Руденко ЮВ, Лазарева КП, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ. Вплив віку, статі і частоти серцевих скорочень на показники центральної гемодинаміки за даними апіанаційної тонометрії у хворих з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією. Всеукраїнський молодіжний журнал молодих вчених «ХИСТ», Чернівці 2013;15:161. (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку)
22. Амосова КН, Лазарева КП, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ. Клиническое значение определения жесткости артериальной стенки, по данным апіанационной тонометри, у больных с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией. Сборник тезисов Всероссийской научно–практической конференции студентов и молодых ученых. Ярославль 2013. с. 104–105 (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку).
23. Лазарева КП, Руденко ЮВ, Шпаковська ОВ, Лазарев ПО. Оцінка ефективності антигіпертензивної терапії на показники центральної гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією. Журнал з тезами 75 загальноуніверситетської студентської наукової конференції «Досягнення сучасної медицини», Львів 24–25 квітня, 2014. с. 67–68.
24. Лазарева КП, Руденко ЮВ, Шпаковська ОВ, Лазарев ПО. Клінічне визначення аортального тиску і судинної ригідності у хворих з

артеріальною гіпертензією. Укр. наук.-мед. молодіж. журн.. 2014;2(78):73–74.

25. Лазарева КП, Лазарєв ПО, Шпаковська ОВ. Динаміка показників центрального аортального тиску на фоні антигіпертензивної терапії. Матеріали XV Конгресу СФУЛТ, м. Чернівці 16–18 жовтня 2014. с.115–116.
26. Лазарева КП. Оценка показателей центральной гемодинамики и упруго–эластических свойств артерий у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Сборник материалов конференции «Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику», Душанбе 24 апреля. 2015. с. 54.
27. Лазарєв ПО, Лазарева КП, Руденко ЮВ. Порівняння трьох схем комбінованого лікування на пружно–еластичні властивості артерій та центральний артеріальний ризик у пацієнтів із артеріальною гіпертензією «Людина та ліки – Україна» тези доповідей 1–11 вересня 2015;30–31.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	25
РОЗДІЛ 1. ВІКОВІ І СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ РІЗНИХ КЛАСІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ПОРУШЕННЯМ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ (огляд літератури).....	32
1.1. Еволюція поглядів на методики вимірювання артеріального тиску і судинної жорсткості.....	32
1.2. Досвід застосування різних класів антигіпертензивних препаратів у світі їх вплив на артеріальну жорсткість.....	33
1.3 Механізм формування пульсової хвилі у нормі та у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Показники шлуночково–артеріальної взаємодії.....	41
1.4. Статеві відмінності контролю артеріального тиску і впливу антигіпертензивної терапії на показники жорсткості і структуро–функціонального стану міокарда	46
1.5. Зв'язок між кальцифікацією судин, атеросклерозом і остеопорозом.....	50
РОЗДІЛ 2.МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	57
2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень.....	57
2.2. Методи дослідження.....	67
РОЗДІЛ 3. СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ,	

СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ ТА СТРУКТУРНО– ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА НЕУСКЛАДНЕНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ВІКОМ ДО 65 РОКІВ.....	75
РОЗДІЛ 4. ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ ІНГІБІТОРІВ РЕНІН– АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ І БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄ– ВИХ КАНАЛІВ В СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ З ДІУРЕТИКОМ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ ТА СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ СТАРШЕ 65 РОКІВ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ	88
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ ТА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ.....	105
5.1 Маркери кісткового ремоделювання, рівень вітаміну D та показники ліпідного обміну у жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією.....	108
5.2 Зв'язок показників пульсової хвилі та структурно– функціонального стану кісткової тканини у пацієнток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією.....	114
5.3 Вплив терапії корекції дефіцита та недостатності вітаміна D на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією.....	120
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ.....	128
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АТ – артеріальний тиск
- АГТ – антигіпертензивна терапія
- АГП – антигіпертензивні препарати
- БКК – блокатори кальцієвих каналів
- БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II
- бДАТ – брахіальний діастолічний артеріальний тиск
- бПАТ – брахіальний пульсовий артеріальний тиск
- бСАТ – брахіальний систолічний артеріальний тиск
- Сер. БАТ – середній брахіальний артеріальний тиск
- Сер.цАТ – середній центральний артеріальний тиск
- ВТС – відносна товщина стінок
- ЄТК – Європейське товариство кардіологів
- ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
- ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску
- ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- ІМТ – індекс маси тіла
- КДО – кінцево-діастолічний об'єм
- КДІ – кінцево-діастолічний індекс
- КСІ – кінцево-систолічний індекс
- КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка
- КСО – кінцево-систолічний об'єм
- КСТ – кінцево-систолічний тиск
- ЛП – ліве передсердя
- ЛШ – лівий шлуночок
- ММ ЛШ – маса міокарда лівого шлуночка
- ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка
- МС – метаболічний синдром
- МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

МЩКТ ВС – мінеральна щільність кісткової тканини всього скелета

МЩКТ ПВХ – мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділа хребта

МЩКТ УДКП – мінеральна щільність кісткової тканини ультра дистального відділа кісток передпліччя

МЩКТ ШЛСК – мінеральна щільність кісткової тканини шийки лівої стегнової кістки

МЩКТ ШПСК – мінеральна щільність кісткової тканини шийки правої стегнової кістки

ОТ – обвід талії

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

ПМ – постменопаузальний період

ПТГ – паратиреоїдний гормон

РАС – ренін–ангіотензинова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СН – серцева недостатність

ССУ – серцево–судинні ускладнення

ТГ – тригліцериди

ТМШП – товщина мішлуночкової перегородки

ТЗС – товщина задньої стінки

УО – ударний об'єм

УІ – ударний індекс

іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

ІО ЛП – індекс об'єму лівого передсердя

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ЗХ – загальний холестерин

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ФК – фіксована комбінація

ФВ – фракція викиду

ЦАТ – центральний артеріальний тиск

ЦД – цукровий діабет

цСАТ – центральний (аортальний) систолічний артеріальний тиск

цДАТ – центральний (аортальний) діастолічний артеріальний тиск

цПАТ – центральний (аортальний) пульсовий артеріальний тиск

ЧР – чинники ризику

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШППХ_{кр} – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно–радіальна

ШППХ_{кф} – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно–феморальна

ШТР – швидкість транстрикуспідальної регургітації

25(ОН) D – 25 гідроксивітамін D

A – максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка

a' – швидкість пізнього систолічного руху кільця мітрального клапана під час систоли передсердь

DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E – максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка

E_a – артеріальний еластанс

E_{es} – шлуночковий еластанс

E/e' – співвідношення ранніх швидкостей трансмітрального потоку і кільця мітрального клапана

e' – рання діастолічна швидкість кільця мітрального клапана

IVRT – час ізвольюмічного розслаблення лівого шлуночка

NTproBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

s' – систолічна швидкість руху кільця мітрального клапана

AIx – індекс аугментації

AIx 75 – індекс аугментації, розрахований на частоту серцевих скорочень 75 уд./хв

PPamp1. – ампліфікація пульсового тиску

AP– тиск аугментації

P1NP – пропептид проколагена I типу

β -CTX – телопептид колагену I типу

TBS – якість кісткової тканини

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику серцево–судинних захворювань та смертності в усьому світі, що зумовлює значні медичні і соціальні проблеми та великі економічні витрати [1]. Відомо, що ураження органів–мішеней у пацієнтів з АГ корелює з прогнозом захворювання [2]. Маркери жорсткості артерій, такі як швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), центральний артеріальний тиск (цАТ), показники пульсуєчого навантаження – відомі незалежні предиктори серцево–судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з АГ [3]. Цікавим є пошук нових детермінант у пацієнтів з АГ і їх внеску в розвиток судинної (артеріальної) жорсткості та кальцифікації, з урахуванням віку і статті. На сьогоднішній день бракує досліджень щодо асоціації між захворюваністю та смертністю від серцево–судинних причин та коморбідною патологією, що асоційована з похилим віком [4, 5, 6] – остеопорозом (ОП) та виникненням патологічних переломів. У багатьох наукових дослідженнях встановлено тісний взаємозв'язок між показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та ризиком виникнення серцево–судинних захворювань (ССЗ) [120]. Інші автори вважають, що ці захворювання пов'язані між собою тільки на рівні взаємозв'язку з віком [107]. Тому дана проблема вимагає пошуку можливих патофізіологічних зв'язків між супутніми захворюваннями з метою застосування обмеженої кількості препаратів з поліетіологічним впливом.

Серцево–судинні захворювання є найчастішою причиною смерті у жінок, при чому їх ризик зростає в геометричній прогресії з віком [7]. Частота виникнення АГ у жінок в постменопаузальному періоді вище ніж у чоловіків, що пов'язано, більшою мірою із стрімким підвищенням артеріальної жорсткості і гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) [8, 9]. Антигіпертензивні препарати (АГП), які мають потенціал до зниження артеріальної жорсткості, окрім зниження АТ, можуть ефективно знижувати кардіоваскулярний ризик [10]. Однак, привілегії до вибору того чи іншого класу АГП залишається

актуальним по відношенню до віку і гендерних особливостей. В деяких наукових публікаціях, виявлено збільшення частоти випадків діастолічної дисфункції і розвитку серцевої недостатності в жінок з особливо літнього віку в порівнянні з чоловіками [11]. Проте, результати досліджень, які присвячені гендерним відмінностям стосовно показників артеріальної жорсткості, є досить суперечливими.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках комплексної науково–дослідницької теми кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Новітні технології медикаментозної та хірургічної профілактики інсульту і серцево–судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію та з атеросклеротичними ураженнями різних судинних басейнів» (№ державної реєстрації 0114U000509), «Нові методи діагностики та профілактики серцево–судинних ускладнень у пацієнтів з різними клінічними формами серцевої недостатності» (№ державної реєстрації 1117U002679), «Вивчення стану показників центрального артеріального тиску та швидкості розповсюдження пульсової хвилі у хворих з ревматологічною патологією та захворюваннями серцево–судинної системи» (№ державної реєстрації 0116U000128). Автор є співвиконавцем цієї науково–дослідницької роботи.

Мета роботи: підвищення ефективності лікування хворих з артеріальною гіпертензією з урахуванням віку, статі, показників кісткової тканини на основі вивчення впливу антигіпертензивних засобів різних класів, препаратів кальцію і вітаміну D на показники центральної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій.

Задачі:

1. Оцінити ефективність впливу антигіпертензивної терапії на основі блокаторів кальцієвих каналів (БКК), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокаторів рецепторів до ангіотензину II (БРА) на показники центрального аортального тиску

(ЦАТ), пульсової хвилі, структурно–функціонального стану серця з урахування статті у пацієнтів молодше 65 років.

2. Вивчити вплив на показники ЦАТ, пульсової хвилі, структурно–функціонального стану серця антигіпертензивної терапії на основі застосування БКК, іАПФ і БРА з урахування статті у пацієнтів старше 65 років.
3. Провести аналіз наявності зв'язку між показниками артеріальної жорсткості та станом кісткової тканини у постменопаузальних жінок старше 65 років з офісно контрольованою АГ.
4. Оцінити ефективність комплексної антигіпертензивної, гіполіпідемічної терапії, препаратів вітаміну D та осейн–гідроксипатитової сполуки на показники стану кісткової тканини та жорсткості магістральних артерій у жінок постменопаузального віку з офісно контрольованою АГ.
5. Розробити, апробувати та запропонувати в клінічну практику алгоритм ведення пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією з урахуванням показників центральної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій та стану кісткової системи.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія, дефіцит/недостатність вітаміну D, стан кісткової тканини.

Предмет дослідження: показники брахіального та центрального АТ, відбиття і швидкості поширення пульсової хвилі, діастолічна функція ЛШ у хворих на АГ, МЩКТ та маркери її ремоделювання, показники фосфорно–кальцієвого обміну та вітаміну D.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження, визначення рівнів брахіального АТ, апланаційна тонометрія з визначенням рівнів центрального аортального тиску та показників відображення пульсової хвилі, доплерехокардіографія та тканинна доплерографія з визначенням гіпертрофії і показників систолічної та діастолічної функції ЛШ, визначення МЩКТ та якості кісткової тканини (TBS), показників фосфорно–кальцієвого обміну,

обміну вітаміну D, маркерів ремоделювання кісткової тканини, статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів.

На підставі вивчення показників пульсової хвилі, доплерехокардіографії, тканинного доплеру та шлуночково–артеріальної взаємодії вперше проведений комплексний аналіз впливу антигіпертензивної терапії у пацієнтів з неускладненою АГ I–II ст., 1–2 ст. з урахуванням віку, статі.

Вперше проведено порівняльний аналіз показників центрального АГ і пульсової хвилі, маркерів ремоделювання кісткової тканини, ліпідного, кальцій–фосфорного обміну, рівня вітаміну D, мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток старше 65 років з неускладненою контрольованою АГ у порівнянні із здоровими.

Вперше встановлено зв'язок між показниками стану кісткової тканини, фосфорно–кальцієвого обміну, вітаміну D та судинної жорсткості.

За даними проведеної апланаційної тонометрії та вивчення обміну кісткової тканини вперше виявлено, що підвищена судинна жорсткість асоціюється зі зниженням рівня вітаміну D, вторинним гіперпаратиреозом із підвищенням маркерів резорбції кісткової тканини.

Вперше встановлено, що комплексна антигіпертензивна, гіполіпідемічна терапія у поєднанні з корекцією вторинного гіперпаратиреозу протягом 6 місяців достовірно покращує еластичність магістральних артерій та стан кісткової тканини порівняно з відсутністю прийому препаратів вітаміну D та осейн–гідроксиапатитової сполуки у жінок з неускладненою АГ.

Практичне значення отриманих результатів.

Оптимізовано підходи до лікування пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня з урахуванням віку, статі, що включає застосування антигіпертензивної терапії – блокатор кальцієвих каналів у хворих віком до 65 років та комбінованої – блокатор кальцієвих каналів (амлодипін) у

поєднанні з діуретиком (індапамід) у пацієнтів обох статей старших за 65 років з метою контролю центрального АТ та корекції артеріальної жорсткості як незалежних предикторів серцево–судинної захворюваності і смертності.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді рекомендовано проведення раннього комплексного скринінгу показників артеріальної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій, обміну вітаміну D, паратгормону, МЩКТ з метою своєчасної корекції виявлених порушень.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді доцільно застосовувати комплексну терапію, що включає комбіновану антигіпертензивну (амлодипін 5 – 10 мг з індапамідом 1,5 мг 1 раз на добу), гіполіпідемічну (аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу) у поєднанні з препаратом вітаміну D (3000–4000 ОД на добу) та осеїн–гідроксипатитовою сполукою (2 таблетки 2 рази на добу) протягом щонайменше 6 місяців.

Впровадження результатів дослідження у практику. Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами V і VI курсів) на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику кардіологічних відділень (I інфарктне, II інфарктне, кардіологічне відділення та відділення реабілітації хворих на інфаркт міокарда) Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, пацієнтів відділу клінічної фізіології та патології опорно–рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційну роботу виконано особисто автором на базі кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва та Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Іспанія, де аспірант стажувався протягом 5 місяців. Вивчення показників структурно–

функціонального стану кісткової тканини проведено в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України» на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно–рухового апарату (керівник д.мед.н., професор Поворознюк В.В.). Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дисертації, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено наукові публікації, рукописи дисертації та автореферату. Дисертант самостійно виконав неінвазивне вимірювання центрального АТ, показників відбиття хвилі та ШППХ, забір крові для визначення NTproBNP. Дисертантом здійснювалось проспективне спостереження хворих, створення бази даних на персональному комп'ютері, статистичну обробку та аналіз і узагальнення отриманих результатів. Здобувач бере активну участь у представленні результатів роботи в матеріалах конференцій та доповідях. Здобувачем не використані ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на XV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 2014), «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2015), V Науково–практичній конференції «Серцева недостатність як між фахова проблема: здобутки та перспективи» (Київ, 2015), Науково–практичній конференції з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні лікувально–діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 2015), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2016). Результати дисертаційної роботи були представлені на Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Athens, 2014), Європейському конгресі кардіологів (London, 2015), Українському конгресі фахівців із серцевої недостатності (Київ, 2015), «Школа кардіолога» (Київ, 2017), XI Міжнародній конференції молодих учених «Захворювання кістково–мязової системи та вік» (Київ, 2018), III International Symposium Bone&Joint Diseases and age (2018, Львів),

на конференції «Медико–соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (Одеса, 2018), Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії (Barcelona, 2018), XIX Національному конгресі кардіологів України (Київ, 2018), Європейському конгресі з артеріальної гіпертензії та кардіоваскулярної протекції (Milan, 2019), Міжнародній науково–практичній конференції «Захворювання кістково–мязової системи та вік» (Київ, 2019).

Апробацію дисертації проведено на кафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, зокрема 8 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, з них 1 одноосібно (всі статті опубліковані в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз) та 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яке входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 18 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та закордонних науково–практичних конференцій та конгресів.

РОЗДІЛ 1.

ВІКОВІ І СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ РІЗНИХ КЛАСІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ПОРУШЕННЯМ СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

(огляд літератури)

1.1 Еволюція поглядів на методики вимірювання артеріального тиску і судинної жорсткості

Швидкість пульсової хвилі є класичним маркером артеріальної жорсткості та стану всього судинного русла. Протягом тривалого часу з розвитком медицини науковці концентрували свою увагу на дослідженні АТ та пульсу, вважаючи, що зміни жорсткості артерій не мають патологічного значення, а є наслідком фізіологічного старіння організму [12, 210].

Історія вимірювання АТ і пульсу сягає давніх часів. Ці показники досліджували китайські, індійські, грецькі і римські лікарі, регулярно використовували ці дані для діагностики захворювань.

В 1847 р. Карл Людвиг винайшов кімограф і ним вперше був зареєстрований тиск крові в людей за допомогою катетерів, що вставлялися безпосередньо в артерію. На жаль, інвазивність методу не давала можливості широкого його використання. В 1857 р. французьким лікарем Етьєном Жюль Марі був розроблений зап'ястний сфігмограф, який став досконалішим методом вимірювання АТ [13]. Його сфігмограф міг точно виміряти частоту пульсу, але був дуже не надійним у вимірюванні АТ. Проте, це винайдення Марі дало можливість молодому і спостережливому студенту–медику Фредеріку Акбару Мухаммеду в 1872 р. вперше зробити графічний запис пульсу в Guys Hospital у Лондоні. Пристрій з набором важелів прив'язували на зап'ястя, важелі рухались при коливанні судинної стінки, завдяки цьому відбувався запис на рухомій смузі паперу [14]. Насправді, це був спосіб підтвердження порушень серцевого ритму до появи електрокардіографа. Це

дало ідею Mahomed [14, 210] створити теорію «мистецтва» форми артеріальної хвилі та винайти сфінгокардіограф. Mahomed [14, 210] помітив важливі зміни форми пульсової хвилі з віком та при вторинній АГ (при захворюванні нирок). Отже, молодий студент, описав зміни пульсу з віком та при гіпертензії, але, в той час, він не пов'язував ці зміни з артеріальною жорсткістю.

Поява у 1896 р. сфінгоманометра Riva–Rossi [15], на жаль, привела до забуття сфінгокардіографа та концентрації уваги на вивченні АТ. Про вивчення форми пульсової хвилі надовго забули.

Лише в 1922 році було запропоновано визначення ШППХ як показника жорсткості артерій [16]. У 1929 році в лабораторії Г.Ф. Ланга визначили, що швидкість пульсової хвилі є найбільш точним показником еластичності аортальної стінки [17]. На той час це була технічно складна методика. В 1936 Людвіг (Ludwig, 1936) за допомогою об'ємної сфінгографії визначив вікові норми швидкості поширення пульсової хвилі.

Після Другої світової війни, протягом трьох десятиліть, Дональд Макдональд і його колеги вивчали зв'язок пульсової хвилі з ризиком розвитку серцево–судинних захворювань. Винайшли Sphygmocardiograph, який є приладом для реєстрації серцевих скорочень і пульсу на одній з кровоносних судин, що дає можливість вивчення динамічної взаємодії лівого шлуночка та артеріальної системи шляхом аналізу форми пульсової хвилі [17].

1.2. Досвід застосування різних класів антигіпертензивних препаратів у світі і їх вплив на артеріальну жорсткість

З 1980 по 1990 рр. – інтенсивний період у відкритті антигіпертензивних препаратів і впровадження їх у лікування АГ, таким чином три нові великі фармакологічні класи стали доступними: іАПФ (на фармакологічному ринку з середини 1980 рр.), БКК (з кінця 80–х років), БРА (з середини 90–х років). Клінічна фармакологія в контексті артеріальної жорсткості і центрального

АТ розвинулась під егідою Paris Vascular School (PVS), яка фокусувалась на фармакодинамічних ефектах цих нових молекул на судини великого калібра і центральну гемодинаміку, тоді як більшість рандомізованих контрольованих трайлів проводились з метою оцінки периферичної гемодинаміки і ураження органів–мішеней [19].

1980 рік був період невеликих досліджень, які включали 10–20 пацієнтів в кожную групу. Значущість цих досліджень була низька через невелику різницю між порівнюваними молекулами чи двома фармакологічними класами, але на той час вони мали певну доказовість. Може здатися дивним, що деякі з цих невеликих за чисельністю пацієнтів дослідження були опубліковані у авторитетних медичних журналах. Але це був період розробки методології клінічних випробувань, і лише пізніше були посилені методологічні вимоги до клінічних випробувань. Запропонована концепція, яка пояснювала механізми підвищення артеріальної жорсткості із збільшенням цАТ, ураженням органів–мішеней та розвитком серцево–судинних ускладнень. Тим часом розроблялись та затверджувались нові методи, включаючи вимірювання хвиль тиску на периферичних артеріях з екстраполяцією до цАТ та вимірювання діаметру великих артерій за допомогою пульсуючого доплерівського витратоміру. Через обмеження дизайну дослідження, більша кількість клінічних випробувань, в основному, показали зниження жорсткості артерій паралельно зі зменшенням периферичного (брахіального) АТ. Хоча це і було очіковано, адже розвантаження жорстких компонентів артеріальної стінки супроводжувалось зниженням БАТ. Одним з яскравих прикладів є плацебо–контрольоване рандомізоване дослідження, яке опубліковане в журналі *Circulation* PVS у 1988, в якому оцінювали не тільки БАТ і показники пульсуючого доплерівського витратоміру, а й ехокардіографічні параметри у 16 пацієнтів з АГ до і після 3 місяців прийому антигіпертензивної терапії (АГТ) іАПФ, периндоприлу [20]. Протягом активного періоду лікування, БАТ і ШППХкф. достовірно зменшились – і повернулись до вихідних значень через 4 тижні

після припинення лікування. Маса міокарда ЛШ достовірно зменшилась і залишалась такою через 4 тижні після припинення лікування [20]. Цікавим є мета-аналіз 294 пацієнтів, проведений у 2011 році, який порівнював короткотривалу (менше ніж 4 тижні) і довготривалу (4 тижні і більше) АГТ, який показав, що зниження ШППХкф. залежить від зниження БАТ як в короткі, так і тривалі строки АГТ. У даному дослідженні використовували 4 класи АГП (іАПФ, БКК, бета-блокатори і діуретики), іАПФ були більш ефективними в зниженні ШППХкф., середній відсоток його зменшення дорівнював 50% [21].

Заслуговують на увагу два аспекти, які були розроблені в 1990-х роках, паралельно з приладами для вимірювання пульсової хвилі, а саме, по-перше, високоточні ультразвукові прилади, розроблені групою з Лозанни і Маастриху, за допомогою яких вимірювали артеріальну жорсткість локально у людей, а саме загальної сонної артерії, феморальної, брахіальної і радіальної артерії з систоло-діастолічними змінами в діаметрі і локальним пульсовим тиском. Цю методологію використали в рандомізованому, плацебо-контрольовану дослідженні з використанням ізосорбиду динітрату для визначення піддатливості загальної сонної, феморальної і брахіальної артерій [22]. Технологічні вдосконалення дозволяли вимірювати товщину інтими-медіа з високою точністю, для оцінки структур (внутрішній діаметр), товщини стінок, і функцій (локальна поперечна розтяжність, модуль Юнга, стрес-індукована залежність). По-друге, протягом 1990-х років одночасно з дослідженнями на людях, було також проведено низку досліджень на тваринах, щоб дослідити вплив різних класів АГП на властивості артерій великого діаметру у щурів із спровокованою гіпертензією і нормотензивного контролю (Wistar Kyoto чи Sprague Dawley). Серед досліджуваних засобів були препарати: центральної дії (рілменідін), бета-блокатор (бісопролол), іАПФ (квінаприл), БКК (верапаміл) і антагоніст альдостерона (спіронолактон і еплеренон). Lacolley et al показав на практиці, що у старих нормотензивних щурів, спіронолактон може запобігати розвитку

серцевої недостатності й, меншою мірою, запобігати розвитку артеріального фіброзу та судинної ригідності, незважаючи на відсутність гіпотензивного ефекту [23]. Дослідники використовували різні методики, включаючи внутрішньоартеріальний запис АТ і аортального потоку, обчислення артеріальної взаємодії та імпедансу як *in vivo*, так і *in vitro*, а також досліджували гістоморфологічні та імуногістохімічні механізми впливу тих чи інших молекул. Ці фармакодинамічні дослідження, в основному, спрямовані на розкриття безпосереднього АТ–незалежного впливу певних молекул на артеріальну стінку та вивчення змін компонентів артеріальної стінки, таких як роль фібронектину та інтегринів у формуванні фокальних спайок, що також може пояснити зміни артеріальної жорсткості.

Одним з масштабних рандомізованих досліджень на початку 2000 року було REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-blind Study), в яке включено 471 пацієнт з АГ з періодом спостереження 12 місяців [211]. У цьому дослідженні порівнювали периндоприл у комбінації з індапамідом та атенолол на показники пульсової хвилі. При однаковому зниженні офісного діастолічного АТ і середнього АТ, периндоприл та індапамід достовірно краще знижували систолічний і пульсовий АТ, цПАТ і індекс аугментації (AІx) порівняно з атенололом [24]. Вивчали ШППХкф. у 150 пацієнтів з кінцевою стадією хронічної хвороби нирок (ХВН) у дослідженні RCT, в якому додаткову терапію включали іАПФ, БКК, та/або бета–блокатори з метою контролю АТ. Беручи до уваги високу смертність від серцево–судинних захворювань у цій популяції, період спостереження склав 4,2 роки. Дослідники показали незалежне зниження АТ у всіх групах, але показник виживанності прямо асоціювався з прийомом іАПФ і зниженням ШППХкф. [25]. У ряді досліджень [33] оцінений прямий кореляційний зв'язок між ступенем зниження АТ та регресом гіпертрофії ЛШ [26], альбумінурії [27], жорсткості аорти [28]. Вважається, що всі АГЗ зменшують ураження органів–мішеней, але ступінь цього зменшення залежить від вибору терапії і має свої особливості у різних вікових групах.

Крім того, виявляється, що на фоні не всіх АГЗ даний регрес асоціюється з покращенням прогнозу. У дослідженні SEVITENSION комбінована терапія олмесартаном та амлодипіном показала свої переваги на показники центрального й брахіального АТ, в порівнянні з комбінацією периндоприл+амлодипін [29]. При порівнянні раміприлу і атенололу в дослідженні К. Hirata виявилось, що раміприл на 5 мм рт ст. більше знижував ЦАТ, ніж атенолол, що ставить під сумнів висновок дослідження HOPE – існування позитивного впливу раміприлу поза його властивостями знижувати АТ [30, 211]. У дослідженні ROADMAP олмесартан запобігав виникненню мікроальбумінурії, але не призводив до зменшення частоти виникнення кінцевих точок [31]. У дослідженні ELSA лацидипін попереджав збільшення величини товщини комплексу інтима–медіа достовірно більше, ніж атенолол, але не спостерігалось різниці за кінцевими точками [32]. Дослідження EPHES (Evaluation of influence of fixed dose combination Perindopril/Amlodipine on target organ damage in patients with arterial Hypertension with or without iSchemic heart disease) довело ефективність комбінованої терапії периндоприлом з амлодипіном не тільки на зниження брахіального АТ, але і центрального, в тому числі достовірно зменшення гіпертрофії ЛШ, рівня альбумінурії, покращення діастолічної функції ЛШ та пружно–еластичних властивостей аорти [33]. У масштабних дослідженнях ALLHAT, EUROPA, ASCOT–BPLA, SEARCH, FIELD також досліджувався вплив антигіпертензивної терапії на показники пружно–еластичних властивостей судин. У дослідженні SAFE рівень цПАТ незалежно від інших факторів ризику асоціювався з гіршим перебігом хвороби [34, 211]. Дослідження SAFFIRE (Study of Atrial Fibrillation in High Risk Elderly) продемонструвало, що саме центральний, а не периферичний АТ визначав виникнення фібриляції передсердь у пацієнтів похилого віку протягом $1,5 \pm 1,1$ року спостереження [35]. Зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) на кожні 25 г/м^2 забезпечувало зменшення вірогідності виникнення комбінованої кінцевої точки на 22%, серцево–судинної смерті –

на 38%, інфаркту міокарді – на 15%, інсульту – на 24%, загальної смерті – на 28%, зі даними дослідження LIFE [33, 34]. За даними одного із досліджень саме лерканідипін, в порівнянні з периндоприлом, атенололом і бендрофлуазидом значуще зменшував АР, АІх і РРампл. [36]. Однак за даними цього ж дослідження жоден із зазначених препаратів не знижував ШППХ. Можливо це пов'язано із недовготривалим періодом спостереження – 10 тижнів. Є дані, що олмесартан, знижував ШППХ на 1,84 м/с у пацієнтів віком $48,3 \pm 9,7$ рр. [37]. У дослідженні Agnoletti D. та співавт. [38] індапамід, в порівнянні з амлодипіном і кандесартаном достовірно підвищував РРампл., який є незалежним чинником оцінки артеріальної жорсткості судин і серцево–судинного ризику [39]. За деякими даними саме інгібітори РАС краще знижують артеріальну жорсткість поміж всіх інших гіпотензивних засобів. Є декілька гіпотез для пояснення цього явища, але найбільш вірогідно це пов'язано з профібротичною дією РАС, а саме обертом позаклітинного матриксу в артеріальній стінці, який сам по собі призводить до змін властивостей судин. Щодо впливу БКК на артеріальну жорсткість є дані на користь амлодипіну, який більшою мірою зменшував цАТ, ШППХ, АІх, ніж інгібітори РАС. Подібні дані отримані при застосуванні азелнідіпіна, барнідіпіна, нітрендіпіна, фелодипіна, лерканідіпіна [40]. У дослідженні, проведеному Morgan T. співавт. [41], найнижчі рівні цСАТ, цДАТ, цПАТ були досягнуті на фоні лікування БКК з діуретиком, у порівнянні з іАПФ і β -адреноблокаторами.

Декілька масштабних досліджень, зокрема SYST–EUR2, NORDIL і STOP–2 продемонстрували переваги БКК у пацієнтів старшої вікової групи, їх позитивний ефект залежав від механізму дії, а також від спостерігаємих фізіологічних змін і від самого процесу старіння, котрий супроводжується гіпертрофією міокарда, кальцифікацією серцевих клапанів і зниженням системи збудження–провідності [42]. Також у пацієнтів з віком спостерігається потовщення інтими артерій, на клітинному рівні зменшується продукція окису водню, поряд із збільшенням ендотеліну–1, що

призводить до дисфункції ендотелію. У нирках спостерігається зниження рівня простацикліну, фактора гіперполяризації ендотелія, а також антивікового білка Klotho, що призводить до підвищення АТ. У зазначених дослідженнях, були показані переваги БКК по відношенню до зниження АТ і покращення структурно–функціонального стану серця [42].

Позитивними якостями дигідропіридинових антагоністів кальцію є те, що вони знижують жорсткість артеріальної стінки та віддаляють зони відображення від центру, тим самим знижують швидкість поширення пульсової хвилі. У результаті цього вони зменшують ступінь аугментації центрального ПАТ і переміщують зони відображення на діастолічну частину пульсової хвилі, тим самим вони знижують центральний ПАТ, але й можуть підвищувати центральний ДАТ [36]. Щодо тіазидидних діуретиків, ці препарати мають патогенетичні передумови знижувати ПАТ. Як відомо, рівень АТ визначається серцевим викидом і загальним периферичним судинним опором (ЗПСО). Серцевий викид, у свою чергу, залежить від об'єму циркулюючої крові. Тіазидні діуретики виводять з організму натрій, а це спонукає до виведення з організму рідини, зниження ударного об'єму серця й зменшення ПАТ. Крім того, діуретики, виводять натрій із судинної стінки, що зменшує її набряк, збільшує просвіт судин і їх еластичність. Цей механізм обумовлює зниження ЗПСО, у результаті чого зменшується ступінь відображення пульсової хвилі, віддаляються від центру зони відображення, тому відображенні хвилі повертаються до основи аорти не в період систоли, а зміщуються до діастолі, тому знижується аугментація центрального ПАТ, але й збільшується центральний ДАТ, особливо в початковому періоді діастолі, коли відбувається переважне кровозабезпечення міокарда [40, 43]. Комбінація БКК з індапамідом може потенціювати дію кожного з компонентів і, таким чином, здатна позитивно впливати на ураження органів–мішеней. Перевагу впливу БКК амлодипіну на показники артеріальної жорсткості – цАТ, АІх і ШППХ перед інгібіторами РАС у пацієнтів з АГ відмітили також Dahlof В. та співавт. [44], але порівняльна

оцінка ефективності цих двох видів лікування на показники брахіального і центрального АТ і пульсової хвилі з урахуванням віку та статі раніше не проводились. Хоча комбінація БКК з діуретиками є рекомендованою для лікування АГ вже давно, дослідження з оцінки її ефективності, зокрема й щодо впливу на органи–мішені, в літературі практично відсутні.

Кажучи про вплив препаратів на стан магістральних судин, необхідно відмітити, що в літературі є окремі публікації про зниження артеріальної жорсткості на фоні прийому β -блокаторів. Більшість порівняльних досліджень не свідчать на користь лікарських засобів з цієї групи. В якості препарату порівняння в більшості з них виступав атенолол, один з найбільш давніх представників цього класу з невисокою селективністю. Для майбутніх досліджень є цікавим порівняння високоселективних β -блокаторів на артеріальну жорсткість і діастолічну функцію ЛШ. У проспективному дослідженні VHAS за участю 498 хворих з АГ ультразвукове дослідження виявило позитивний вплив верапамілу на показник товщини інтими–медіа сонних артерій (сповільнення швидкості прогресування атеросклеротичного процесу) [45]. За результатами тривалого спостереження за пацієнтами з АГ у дослідженні VELUE було показано, що динаміка зменшення ЧСС є незалежним предиктором розвитку серцево–судинних ускладнень [182]. Подібні дані отримані і в інших дослідженнях у пацієнтів з АГ [46].

В Європейських рекомендаціях щодо ведення й лікування пацієнтів з АГ (2009, 2013) зазначено про важливість вимірювання ШППХ, ЦАТ, АІх, як чинників які впливають на прогноз у пацієнтів з АГ [72]. Обстежуючи пацієнтів з даною нозологією, зазначені показники мають входити до плану дослідження для виявлення субклінічного ураження органів–мішеней [72]. Однак згідно до Європейських рекомендацій 2018 року, внесено зміни щодо показника ШППХ, а саме необхідність його визначення може бути розглянутою (рівень доказовості IIb), але не є обов'язковою (IIa) як в рекомендаціях 2013 року. З 2018 року ведуться дискусії з приводу необхідності вимірювання ШППХ в обов'язковому порядку, а саме професор

S. Laurent на останньому, 29-ому Європейському конгресі з АГ та кардіоваскулярної протекції (Мілан, 2019) наголошував на необхідності змін наступних рекомендації, в яких знайдуться підстави до повернення ШППХ як обов'язкової складової плану обстеження пацієнтів з АГ.

Вивчення впливу антигіпертензивної терапії на патофізіологічні механізми, центральний АТ, пружно-еластичні властивості артерій, структурно-функціональний стан серця, є перспективним напрямком дослідження, що дозволить розробити підходи до вибору лікування у різних вікових групах і гендерною особливістю.

1.3 Механізм формування пульсової хвилі в нормі та у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Показники шлуночково-артеріальної взаємодії.

Згідно моделі артеріального дерева, що була запропонована Windkessel, артеріальна система предсталає собою трубопровід, по якому кров під високим тиском надходить у периферичні судини [48]. Умовно анатомічно вона може бути розділена на 3 частини: «насос», роль якого виконує лівий шлуночок серця; «буферний резервуар», або судина еластичного типу (аорта), яка депонує кров у систолу й направляє її в діастолу на периферію, забезпечуючи безперервність кровотоку протягом всього серцевого циклу [48]. Третя ланка моделі Windkessel – це «наконечники», або периферичні артерії м'язового типу (підколінна, стегнова, великогомілкова), з'єднані з артеріолами дрібного калібру [48].

Відомо, що серце працює як пульсовий насос, порційно викидаючи кров в аорту протягом кожного періоду вигнання (систола) [49]. Зв'язок між серцем і аортою переривається під час періоду розслаблення (діастола), коли аортальний клапан закритий. Тому зміни тиску крові в аорті носять пульсуючий характер [50]. Максимальний рівень АТ відповідає найбільшому інтегрованому обсягу крові, який надходить в аорту під час систоли. Тиск

крові, що знаходиться в дистальних повільно звужуючих артеріях, під час кожної діастолі знижується тільки до діастолічного рівня. У наступну фазу вигнання весь процес повторюється знову. Рівень цСАТ визначається обсягом і в'язкістю крові, швидкістю скорочення серцевого м'язу й об'ємом артеріального русла [51]. Рівень цДАТ залежить не тільки від обсягу і в'язкості крові, але і від судинного опору.

Таким чином, ЦАТ – це гемодинамічно значущий тиск крові, який є середнім тиском в аорті протягом одного серцевого циклу. Отже, цСАТ – це тиск в аорті під час систоли, а діастолічний – під час діастолі (Рис. 1.1). Важливим показником, який відображає морфо–функціональний стан аорти і великих артерій – індекс «підсилення» ЦАТ або АІх, який є часткою від ділення величини максимального тиску під час систоли на величину цПАТ [52].

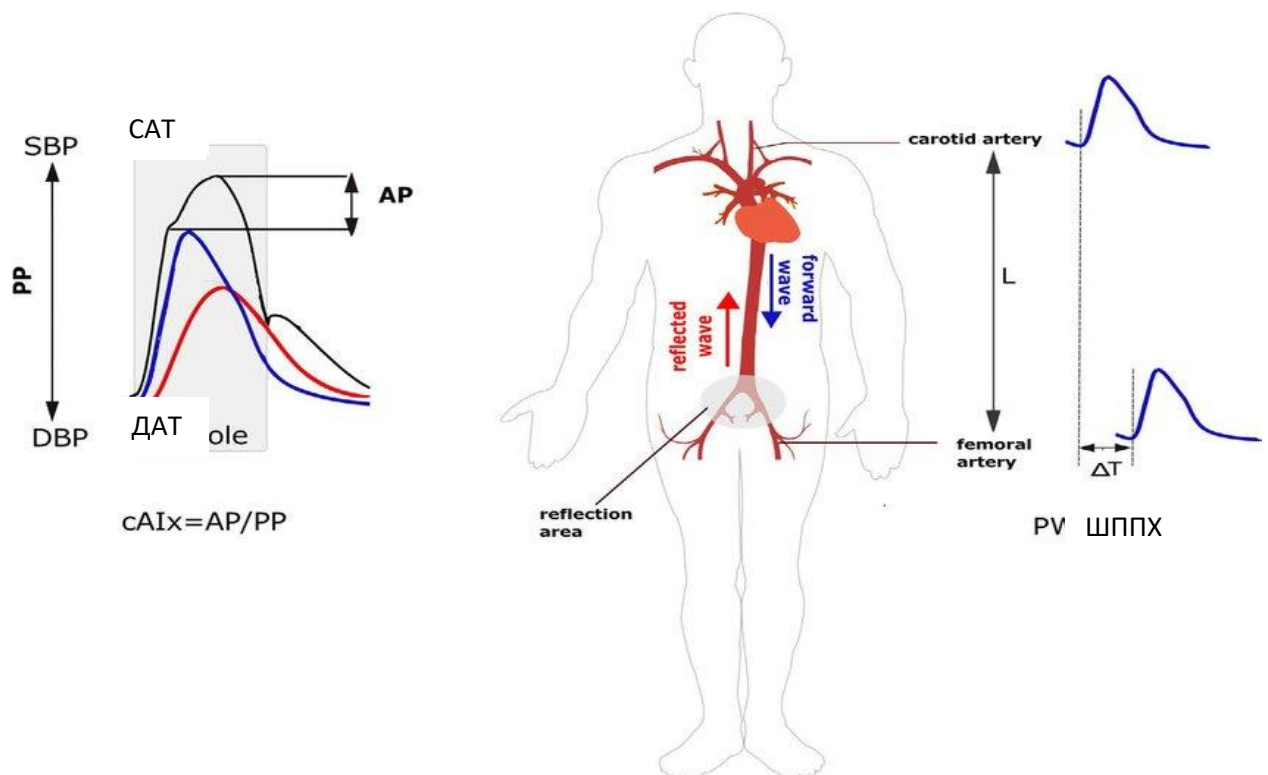


Рис. 1.1 Форма пульсової хвилі, де САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, РР – пульсовий артеріальний тиск, АР – тиск аугментації, АІх – індекс аугментації, ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі [74].

Між ЛШ і еластичною аортою існує оптимальна шлуночкова–артеріальна взаємодія (E_a/E_{es}), в нормі 0,5–1,2 у.о [54]. За даними деяких досліджень, показник артеріальної (E_a) і кінцево–систоличної жорсткості (E_{es}) (так званого еластансу) у пацієнтів з АГ та СН зі збереженою та зниженою ФВ не відрізнялись [55]. Не спостерігали кореляції L. Faconti та співавт. між АІх та ШППХ з E_{es} у загальній популяції пацієнтів з АГ [56]. Цікавим є проведення порівняльного аналізу вищенаведених показників у пацієнтів з АГ з урахуванням віку і статі, до і після антигіпертензивної терапії, адже за даними одного з досліджень, гіпертрофія і фіброз міокарда ЛШ, можуть спричиняти зростання E_{es} [57].

З віком у стінках судин відбуваються зміни, що характеризуються потовщенням інтими та збільшенням їх діаметру [58, 210]. Так, товщина комплексу інтима–медія збільшується у 2–3 рази при збільшенні віку з 20 до 90 років. За даними досліджень збільшення товщини комплексу інтима–медія є предиктором виникнення ішемічної хвороби серця та інсульту [59]. В основі змін товщини стінки лежить дисфункція ендотелію. З віком людина починає менше рухатися, що призводить до збільшення жорсткості артерій (збільшується ЦАТ та ШППХ) та прогресування дисфункції ендотелію [60] (рис. 1.2). Фахівці Ради з АГ Американської асоціації серця вважають, що тиск аугментації (AP) і АІх залежать від багатьох факторів, один із яких жорсткість артеріальної стінки [61].

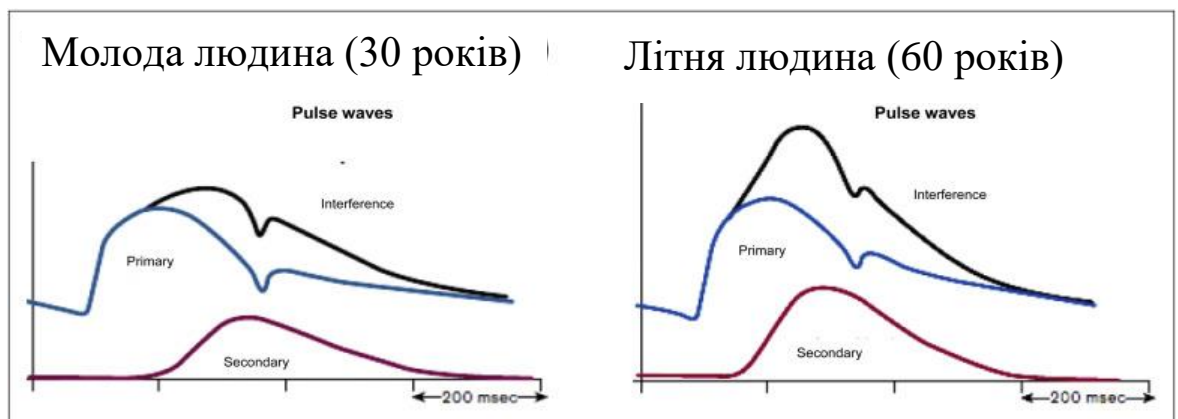


Рис. 1.2 Крива пульсової хвилі в залежності від віку [74].

Окрім структури стінки судин їх еластичність також залежить від тиску розтягування, що, в основному, визначається середнім АТ [62, 210]. Чим вищим є середній АТ, тим більше розтягнуті артерії, і тим менше в них можливість розтягнутися ще більше під час серцевого викиду. Серцевий викид крові ініціює пульсову хвилю, що розповсюджується у напрямку на периферію. У місці, де опір найбільший, а це частіше в артеріолах, пульсова хвиля відбивається і починає рухатися в зворотному напрямку до серця, зустрічається з прямою хвилею [63]. Сумація двох хвиль прямої та зворотної складає форму результуючої хвилі. Еластичність артерій та умови відбивання пульсової хвилі (час розповсюдження в прямому та зворотному напрямках) обумовлюють форму результуючої пульсової хвилі [210]. Чим більший час та еластичність судин, тим пізніше пряма та зворотна хвиля зустрічаються. У молодих осіб ця «зустріч» відбувається в діастолу і цСАТ визначається лише серцевим викидом [211]. Коли ж пульсова хвиля повертається раніше – в систолу (у людей похилого віку та при захворюваннях) – відбувається сумація хвиль (амплітуда результуючої пульсової кривої збільшується) і цСАТ, обумовлений серцевим викидом, додатково збільшується завдяки цій сумації [64, 210]. При цьому, на серце буде припадати додаткове навантаження через таке збільшення рівню цСАТ.

Пульсовий артеріальний тиск визначається як проста різниця між САТ та ДАТ і залежить від серцевого викиду, жорсткості артерій та відбивання пульсової хвилі [210]. З віком амплітуда розповсюдження пульсової хвилі від аорти на периферію зменшується, а рівень АТ, що вимірюється на плечовій артерії, не завжди відображає цПАТ [65]. Центральний ПАТ є більш точним предиктором виникнення несприятливих подій (гіпертрофії ЛШ, порушенням мозкового кровообігу, розвитком інфаркту міокарда тощо), ніж брахіальний БАТ [66]. Саме цПАТ впливає на пульсуюче напруження на коронарні артерії та мозковий кровообіг [67]. Французьке дослідження є підтвердженням вище викладеного. При спостереженні за 12 631 пацієнтами

рівень бПАТ > 50 мм рт. ст. асоціювався з підвищенням серцево–судинної смертності на 48% незалежно від вихідного значення АТ [68].

Як зазначалось вище у людей похилого віку артеріальна жорсткість збільшується і центральні артерії стають менш податливі, в порівнянні з плечовими артеріями, що призводить до збільшення пульсового тиску в аорті, ніж периферичного пульсового тиску [69]. У цих умовах посилення фізіологічного тиску ампліфікації (PPampl.) ослабляється. PPampl., який є мірою еластичності артерій, у здорових людей перебуває під впливом ряду чинників, що включають вік, стать, частоту серцевих скорочень і зріст. У дослідженні Asclepios (the Asklepios Study), яке нараховувало 2524 волонтерів продемонстровано, що PPampl. вище у чоловіків, ніж у жінок і зменшується з віком як у чоловіків, так і жінок [70]. Декілька досліджень показали, що PPampl. знаходиться в зворотній залежності різних серцево–судинних чинників ризику [71]. Залишається не вивченим питання залежності PPampl. і різних серцево–судинних чинників ризику.

Індекс аугментації (AIx) внесено в Європейські рекомендації щодо ведення пацієнтів з АГ 2013 року, як маркер оцінки хвиль відбиття і непрямий показник жорсткості стінки артерій [72]. ШППХ, PPampl. та AIx частіше використовуються, як маркери серцево–судинних захворювань [73].

Найбільш значимі предиктори для підвищення ШППХ – вік, індекс маси тіла (ІМТ), САТ, куріння, ЦД, ниркова недостатність, для AIx75 – вік, зріст (низький), ЧСС і ПАТ. Індекс аугментації з ШППХ показав позитивний кореляційний зв'язок у 801 нормотензивних добровольців, незалежно від віку і статі [74]. При АГ ШППХ є незалежним фактором ризику кардіоваскулярних захворювань і смертності [75]. Підвищення ШППХ на 1 м/с асоціюється із зростанням серцево–судинної смертності на 7% [75], а за даними Vlachopoulos С. та співавт. на 14% [76].

У багатьох дослідженнях вже було показано, що ШППХ є незалежним фактором ризику розвитку серцево–судинних подій. Тому детальне вивчення

методики оцінки ШППХ заслуговує на окрему увагу, а також зв'язку з коморбідною патологією.

1.4 Статеві відмінності контролю АТ і впливу АГТ на показники жорсткості і структуро–функціонального стану міокарда

Більшість епідеміологічних досліджень проведених в Україні, встановили, що жінки мають кращий контроль АТ, ніж чоловіки [77]. У дисертаційній роботі, в рамках дослідження ПЕРФЕКТ, Руденко Ю.В. встановлено кращий контроль офісного АТ у жінок порівняно з чоловіками незалежно від віку і найгірший контроль домашнього АТ в чоловіків, молодших за 60 років, що зумовлює в них більшу частоту маскованої неконтрольованої АГ порівняно з жінками того ж віку та чоловіками і жінками похилого віку [78]. Однак в дослідженні, проведеному Радченко Г.Д. [79] навпаки, кращий контроль мали чоловіки, незважаючи на кращу прихильність до лікування жінок. Результати досліджень, які присвячені статевим відмінностям стосовно показників артеріальної жорсткості, є досить суперечливими. За деякими з них така різниця відсутня [80], тоді як Alghatrif M. із співавт. наголосили, що зростання артеріальної жорсткості, так само як і АТ, у чоловіків починається у більш ранньому віці, ніж в жінок і, можливо, пов'язане з симпатичною нервовою системою та судинним опором [81]. Okada Y. і Russo C. в своїх дослідженнях дійшли до протилежного висновку щодо більш значущої судинної жорсткості в жінок порівняно з чоловіками того ж віку [82, 90], що співпадає з результатами нашого дослідження [83]. S. Laurent та співавт. стверджували, що підвищення артеріальної жорсткості, незалежно від статі є незалежними предикторами серцево–судинних подій [87]. Слід також зазначити, що у наведених дослідженнях статеві відмінності вивчались здебільшого у здорових осіб або у загальній, часто моноетнічній, популяції, а період спостереження був нетривалий.

При дослідженні впливу діуретика і іАПФ, в якості антигіпертензивної терапії, у 838 пацієнтів з АГ у віці $72,5 \pm 1,5$ pp, Narayan Om та співавт.

довели, що вік, жіноча стать, бСАТ і PРамpl. є предикторами кардіоваскулярних ускладнень [12]. В попередніх дослідження описувались відмінності між чоловіками і жінками в центральній гемодинаміці і артеріальній жорсткості, які були частково пояснені відмінностями в гормональних факторах, ендотеліальній функції, зрості, розмірах аорти, ЧСС [89]. Але відповідно до результатів дослідження Russo С. та співавт. відмінності в зрості і ЧСС не в повній мірі пояснюють статеві відмінності в параметрах судинної жорсткості [90].

D. Науоз та співавт. на фоні 38 тижневого лікування пацієток у віці $61,4 \pm 6$ рр. вальсартаном±гідрохлортіазидом і амлодипіном±гідрохлортіазидом вдалося знизити бАТ (на $-22,9/-10,9$ мм рт ст. для вальсартана і $-25,2/-11,7$ мм рт ст.. для амлодипіна ($p > 0,05$) і цАТ ($-15,7/-7,6$ мм рт ст. для вальсартана і $-19,2/-10,3$ мм рт. ст. для амлодипіна, $p < 0,05$ для цАТ) [7]. Два види лікування в однаковій мірі знизили ШППХкф ($-1,9$ м/с і $-1,7$ м/с, $p > 0,05$) [7]. В K–Mets Study у 1373 жінок в пременопаузі ($45,3 \pm 4,6$ рр.) і постменопаузі ($60,9 \pm 8,2$ рр.) на фоні застосування нового БРА – фімазартана, вдалося досягти цільового рівня бАТ в обох групах ($-21,3$ мм рт. ст. і $-20,4$ мм рт.ст відповідно) [95]. Bordin Pelazza В. та співавт. порівнювали бАТ і цАТ у жінок і чоловіків у віці > 60 років, підтвердили, що поширеність АГ і підвищена артеріальна жорсткість превалює у жінок в постменопаузі, в порівнянні з чоловіками співставного віку [9], тоді як в обох групах сер.бАТ і сер.цАТ достовірно однаково знижувались ($p < 0,05$). В даному дослідженні жінки достовірно більше із всіх АГП застосовували діуретик, в порівнянні з чоловіками. За даними дисертаційної роботи Колесник Е.Л. (2016 р.) [96] у чоловіків, хворих на АГ, зі збільшенням стадії захворювання та категорії кардіоваскулярного ризику, спостерігається зростання ШППХ (з $7,15$ до $9,85$ м/с), цСАТ (з $120,20$ до $143,75$ мм рт. ст.), зменшення PРамpl. (з $15,15$ до $7,20$ мм рт. ст.), що свідчить про прогресуюче підвищення ригідності артеріальної стінки та раннє судинне старіння. ШППХ асоціюється з ІММ ЛШ ($r = 0,67$,

$p < 0,0001$) і загальною товщиною стінки ЛШ ($r = 0,61$, $p < 0,0001$) у жінок, але не в чоловіків.

За результатами дослідження Колесник Е.Л. [96], застосування комбінованої антигіпертензивної терапії (блокатори РАС в поєднанні з АК і/або діуретик) дозволило ефективно знизити рівень АТ і сприяти реверсії патологічних змін пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки у хворих на АГ (Δ ЦСАТ – 36,2 мм рт. ст., $p < 0,01$; Δ ШРПХ – 1,6 м/с, $p < 0,01$).

За висновками Zhang J та співавт. [96] зменшення артеріальної жорсткості за показником ШППХ, може бути зумовлене зниженням середнього АТ у відповідь на зміни серцевого викиду та може слугувати маркером вираженої систолічної дисфункції ЛШ, а також ефектом застосування артеріальних вазодилітаторів.

Як продемонстровано в ряді досліджень [24, 98], зниження ЧСС за умови антигіпертензивного лікування, зокрема, із залученням β -адреноблокаторів асоціювалось із підвищенням АІх і цСАТ, а також ШППХкф. Проте в літературі бракує досліджень щодо ефектів антигіпертензивного лікування на АТ, відбиття пульсової хвилі і її швидкість в умовах збільшення ЧСС від вихідного рівня.

Тиск ампліфікації вищий у чоловіків порівняно з жінками, зменшується з віком у одних і других і асоціюється з АІх [70]. В той же час, Mackenzie Isla S. із співавт. (2009 р.) [36], порівнюючи вплив монотерапії лерканідипіном, периндоприлом і тіазидним діуретиком на показники пульсової хвилі у пацієнтів обох статей >60 років, в середньому 69 років, при співставному зниженні БАТ і цАТ не виявили суттєвих змін ШППХкф і PРампл. [36].

У деяких наукових публікаціях виявлено збільшення частоти випадків діастолічної дисфункції і розвитку серцевої недостатності в жінок, особливо літнього віку в порівнянні з чоловіками [99].

Цікавим залишається вивчення патофізіологічних механізмів розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема АГ, у пацієнтів з урахуванням віку та статі для подальшого призначення найбільш обґрунтованої

антигіпертензивної терапії щодо впливу на всі кінцеві токи. Попередні дослідження показали, що жорсткість артерій великого калібру сприяє віковому зниженню чутливості кардіовагального барорефлекса, проте невідомо чи це стосується симпатичної чутливості барорефлекса [80]. Okada Y та співавт. [82] перевірили гіпотезу про симпатичну барорефлексорну чутливість, яка пов'язана з жорсткістю барорецепторних сегментів (сонна артерія і аорта) у осіб похилого віку, чи впливає стать на цей зв'язок. Виявили, що літні жінки мають нижчу симпатичну барорефлексорну чутливість, ніж чоловіки похилого віку ($p=0,007$), показники β -жорсткості каротидної артерії та аорти були більшими у жінок похилого віку, ніж у чоловіків ($p<0,050$), чутливість симпатичного барорефлекса зворотно корелювала з ригідністю каротидної артерії як у чоловіків, так і у жінок ($r = 0,49$ і $0,50$; обидві $P < 0,05$). Симпатична барорефлексна чутливість і жорсткість аорти показали подібні тенденції [80]. Таким чином, жорсткість баросенсорної артерії є однією з незалежних детермінант симпатичної барорефлекторної чутливості у літніх чоловіків і жінок. Нижня симпатична барорефлексна чутливість у літніх жінок може схилити їх до підвищеної поширеності АГ. У молодих жінок здатність симпатичних нервів викликати вазоконстрикцію є нижчою і, ймовірно, внаслідок одночасної β_2 -опосередкованої вазодилатації, що компенсує α -адренергічну вазоконстрикцію. Ці відмінності відображають як центральні симпатико-інгібуючі ефекти естрогенів, так і їх вплив на периферичну вазодилатацію на рівні гладких м'язів судин і ендотелію. На відміну від жінок у постменопаузі спостерігається чіткий зв'язок між маркерами симпатичної активності та судинним опором, а симпатична активність поступово зростає в обох статей із віком [80].

1.5 Зв'язок між кальцифікацією судин, атеросклерозом і остеопорозом

Поширеність АГ і ОП збільшується з кожним роком. Відомо, що обидва захворювання асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу [100]. Артеріальна гіпертензія, на котру в Україні страждає більше 30% дорослого населення, зумовлює зростання ризику смерті та розвитку загрозливих серцево – судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, серцевої та ниркової недостатності [101]. Актуальність проблеми ОП для суспільства, пов'язана зі значними медико–соціальними витратами на лікування його наслідків [102]. Дані К. Tsuda та співавт. [103] свідчать про зниження МЩКТ у пацієнтів з АГ в порівнянні зі здоровими особами. Висновки науковців щодо асоціації МЩКТ та ШППХ є суперечливими та свідчать як про наявність, так і про відсутність зв'язку між цими показниками [104–108]. Розбіжності в результатах можуть бути зумовлені малочисельністю вибірки, гендерними та іншими особливостями досліджуваних популяцій [109–111]. Тобто на сьогодні не визначено, чи асоціюється низька МЩКТ із підвищенням показників жорсткості аорти у пацієнток похилого віку з неускладеною АГ.

Еволюція поглядів на роль підвищення АТ і ураження органів мішеней у формуванні серцево–судинного ризику знайшла своє відображення у висвітленні критеріїв стратифікації ризику в останніх рекомендаціях щодо діагностики та лікування хворих на АГ [112]. Відомо, що ураження органів–мішеней у пацієнтів з АГ корелює з прогнозом розвитку захворювання [2]. Маркери жорсткості артерій, такі як ШППХ, цАТ, показники пульсуючого навантаження – відомі незалежні предиктори серцево–судинної захворюваності й смертності у пацієнтів з АГ [3]. Цікавим є пошук нових детермінант серцево–судинного ризику у пацієнтів з АГ і їх внеску в розвиток судинної жорсткості та кальцифікації. На сьогоднішній день бракує досліджень щодо асоціації між захворюваністю та смертністю від серцево–судинних причин та коморбідною патологією, що асоційована з віком [4–6], ОП та виникненням патологічних переломів. Тому дана проблема вимагає пошуку можливих патофізіологічних зв'язків між супутніми захворюваннями

з метою застосування обмеженої кількості препаратів з поліетіологічним впливом.

Існують гіпотези, що кальцифікація судин — один з факторів ризику розвитку серцево–судинних катастроф, яка збільшується завдяки виходу кальцію з депо – кісткової тканини та його накопиченню в судинах, але механізми цього процесу залишаються не з'ясованим [113]. Існує думка щодо впливу дефіциту вітаміну D на механізми кальцифікації судин.

За результатами дослідження, яке проведене японськими вченими на чолі з Накао YM та співавт. [114], дані комп'ютерної томографії – коронарографії 991 пацієнта (456 жінок, 535 чоловіків віком 65,2 і 64,4 рр. відповідно) показали нижчі рівні кальцифікації судин у жінок, у порівнянні з чоловіками. У дослідженні Madhavan MV та співавт. [115] показано, що, незважаючи на зростання кількості проведених перкутанних втручань (шунтування, стентування коронарних судин), тривалість життя пацієнтів з атерокальцинозом судин не збільшується. Дослідники зробили висновок про вклад порушень кальцієвої регуляції в механізми атерокальцинозу судин. У дослідженні В. Kestenbaum та співавт. [116] було отримано негативний кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D і ризиком інфаркту міокарда та загальною смертністю, водночас підвищення рівня паратиреоїдного гормону корелювало із частотою хронічної серцевої недостатності (ХСН). Цікавим є результат багатоцентрового дослідження, яке налічувало 333 чоловіків і 421 жінок в постменопаузальному періоді віком 55–65 років, в якому не було відмічено достовірних відмінностей між показниками МЦКТ у контрольній групі і групою із субклінічним атеросклерозом, який визначали як збільшення товщини КІМ сонної артерії $\geq 0,9$ мм, високу ШППХ ($\geq 1,400$ см/с), наявність каротидних бляшок, низький кісточно–брахіальний андекс (≤ 1) [189]. Frederiek van den Bos та співавт. [190] не знайшли взаємозв'язку між ШППХ, АІх та МЦКТ, однак потовщення КІМ сонної артерії було суттєво пов'язане із збільшенням значення МЦКТ ($\beta = 99,7$; $p = 0,02$).

Gafane LF із співавт. [185] проаналізували взаємозв'язок між цАТ, комплексом інтима–медіа (КІМ) сонної артерії з ПТГ і 25(ОН)вітаміном D3 у 434 африканських жінок старше 46 років, яких попередньо було поділено на групи за індексом маси тіла. За результатами багатофакторного аналізу у худорлявих жінок КІМ був незалежно асоційований зі співвідношенням ПТГ/25(ОН)D3 ($R(2) = 0,22$; $\beta = 0,26$; $P = 0,003$), тоді як у жінок з ожирінням цПАТ асоціювався з ПТГ: 25 (ОН) D3 ($R2 = 0,20$; $\beta = 0,17$; $P = 0,017$) і маркером резорбції кісткової тканини – β – СТх ($R2 = 0,20$; $\beta = 0,17$; $P = 0,025$) [185]. Також виявили, що у африканських жінок із підвищеною масою тіла цПАТ позитивно асоціювався зі змінами в метаболізмі кісток та кальціотропними гормонами. Таким чином, зміни в метаболізмі кісток і кальцію можуть сприяти кальцифікації артерій у жінок старшої вікової групи. В даному дослідженні не проводили аналіз ліпидограми, ШППХ і МЦКТ [185].

За даними одного із досліджень жінок у постменопаузі рівень остеопротегерину у сироватці крові був позитивно пов'язаний із АІх ($r = 0,39$, $p = 0,003$) та з ШППХ ($r = 0,81$, $p < 0,0001$) [186]. За аналізом лінійних регресій остеопротегерин був незалежним предиктором ШППХ (стандартизована $\beta = 0,75$, $p < 0,0001$) і АІх (стандартизована $\beta = 0,41$, $p = 0,01$) [186]. Хуан Y та співавт. продемонстрували у своєму дослідженні сильну кореляцію між ШППХкф та індексом самооцінки остеопорузу для Азії (OSTA) для літніх китайських громадян віком $83,2 \pm 12,8$ років [187].

Більшість досліджень по пошуку взаємозв'язку між судинною жорсткістю і МЦКТ включало пацієнтів з хронічною хворобою нирок, переважно на діалізі. В одному з яких, ШППХ негативно асоціювалась з Т–критерій всього скелету ($r = -0,20$, $p = 0,04$) [188]. Kim NL та співавт. [192] у своєму дослідженні виявив незалежну, значущу та негативну кореляцію між ШППХ та МЦКТ поперекового відділу хребта у здорових жінок віком $53,2 \pm 6,3$ років, таку ж асоціацію спостерігали дослідники, але у жінок в постменопаузі, крім ШППХ ще і з АІх [193]. Бракує даних щодо

вищезазначеної асоціації у пацієнтів з ССЗ, а саме з АГ, для можливості обґрунтування спільних патогенетичних механізмів між розвитком остеопорозу і кальцифікації судин, роль саме вторинного гіперпаратиреозу.

В одному із досліджень доведено, що ШППХ та діастолічна дисфункція збільшувались із прогресуючою втратою кісткової маси у 432 жінок старше 65 років [191]. Крім того, частковий кореляційний аналіз показав, що МЦКТ на рівні L1–L4 та шийки стегнової кістки корелювали з ШППХ та параметрами діастолічної функції ЛШ [191]. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз виявив, що ОП незалежно асоціювався з діастолічною дисфункцією ЛШ у жінок [191].

В літературі представлено небагато досліджень щодо асоціації між показниками пульсової хвилі і вітаміну D. В одному із таких, проаналізовано 1052 пацієнтів (50.7% жінок; середнього віку – 51 рік) із середнім рівнем ШППХ 7,8 м/с, САТ/ДАТ 126,5/81,7 мм рт ст, сироватковий вітамін D і ПТГ 36.0 нмоль/л і 61.6 пкг/мл відповідно. За результатами даного дослідження ПТГ мав як прямий ($p = 0,026$), так і опосередкований АГ – незалежний ефект ($p = 0,043$) на ШППХ і в жодному з аналізів не було зв'язку між останньою і вітаміном D [194]. Таким чином, ригідність артерій, за результатами аналізу пульсової хвилі, незалежно зростала разом із ПТГ, але АГ залишався основним предиктором підвищеної жорсткості артерій [194].

Проте, залишається не визначеним, чи асоціюється низька МЦКТ, порушення метаболізму вітаміну D з зміною еластичних властивостей судин. Цікавим є визначення впливу корекції дефіциту/недостатності вітаміну D на показники жорсткості аорти, маркери ремоделювання кісткової тканини та МЦКТ у пацієнток похилого віку з неускладненою АГ.

Дефіцит вітаміну D є важливим чинником ризику розвитку не тільки метаболічних захворювань кісткової тканини, але й АГ, ожиріння, діабету, а його додатковий прийом може значно знижувати частоту серцево–судинних подій [117]. Ключовою ланкою зазначених процесів, ймовірно, є порушення утворення активного метаболіту вітаміну D, оскільки органи–мішені, які

вважаються при АГ, цукровому діабеті є нирки. При ураженні останніх зменшується синтез 1α -гідроксилази – ферменту, за допомогою якого 25-гідроксихолекальциферол ($25(\text{OH})\text{D}_3$, кальцідіол) перетворюється в активну форму вітаміну D_3 – $1,25$ дигідроксихолекальциферол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, кальцитриол – D -гормон) [107]. Гіповітаміноз D -гормону спричинює гіпокальціємію, котра в свою чергу спричиняє вторинний гіперпаратиреоз та зростання швидкості резорбції кісткової тканини (КТ), виникнення ОП і посилення виходу кальцію із депо, а також ускорює його абсорбцію в кишківнику та надходження в судини, посилюючи процеси їх кальцинозу [102], (рис. 1.3).

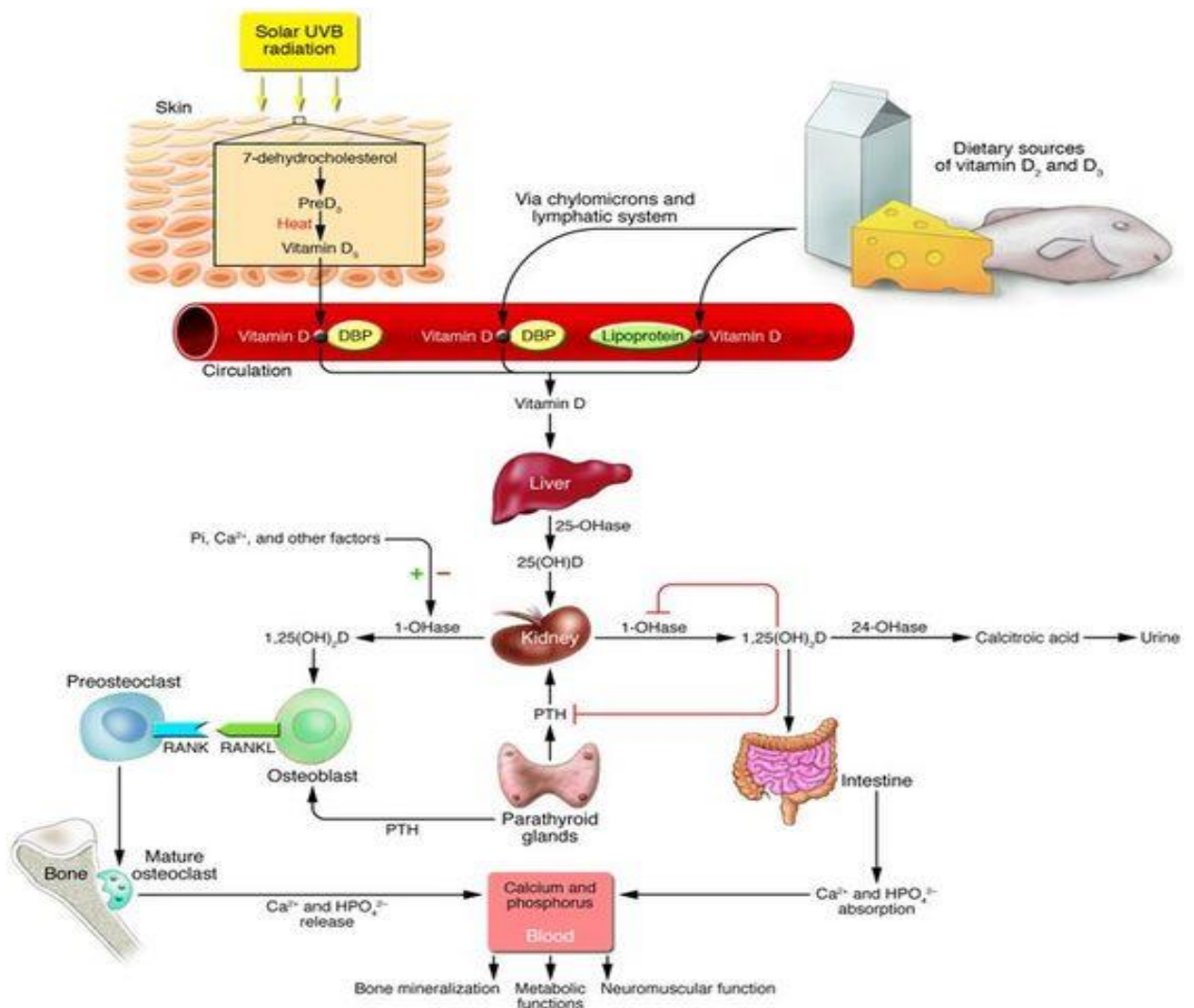


Рис. 1.3 Фотовиробництво та метаболізм вітаміну D та різні біологічні ефекти $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на обмін кальцію, фосфору і кістковий метаболізм [194]

Відомо, що підвищення жорсткості аорти у хворих з АГ асоціюються зі зростанням ризику несприятливих серцево–судинних ускладнень [108]. У попередніх дослідженнях були виявлені зворотні кореляційні зв'язки між показниками ШППХ та МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки у жінок в постменопаузі. У чоловіків зіставного віку кореляція була менш достовірною, виключно з показником на рівні шийки стегнової кістки, що, імовірно, пояснюється більшою чутливістю кісткової тканини до естрогенів [104,105,120].

Кальцифікація артерій та ОП часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію із переважним спрямуванням в судинну стінку. Обидва процеси модулюються системою RANK (система рецептора активації ліганду клітинного фактору каппа–В (receptor activation of nuclear factor — каппа–В, RANK) та остеопротегерином (ОПГ). Асоціація атерокальцинозу і остеопорозу у жінок в постменопаузі також може бути пов'язана як з естрогенним дефіцитом так і впливом цитокінів [107, 121, 122], зокрема ІЛ–1, ІЛ–6, TNF– α , ОПГ. Відомо, що ІЛ–6 стимулює остеокластогенез, що спричиняє втрату КМ [123]. Матричні білки, зокрема колаген І типу, протеоглікан, остеопонтин, остеонектин, ОПГ, котрі містяться як в кістках, так і матриксі tunica media судинної стінки, відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу [69, 181]. Остеопротегерин секретується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин і його дефіцит призводить до ОП й кальцифікації аорти та ниркових артерій [104]. Atci N. та співавтори [120] встановили, що рівень ОПГ залежить від естрогенної насиченості статі та є вищим в жінок. Цей глікопротеїн вважають регулятором артеріальної кальцифікації, яка асоціюється зі смертністю від кардіоваскулярних причин [124], зокрема при вторинному гіперпаратиреозі у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Також, за даними Schoultz E., Afrai K. [125], підвищення швидкості резорбції КТ прискорює процес кальцифікації судин.

Результати наукових досліджень свідчать на користь того, що підвищення МЦКТ при ОП на тлі лікування [123, 126, 127] не тільки зменшує ризик переломів, але і зменшує частоту серцево–судинних «подій» [107, 117, 125]. Однак, на сьогодні не відомо, чи може впливати корекція рівня вітаміну D на показники пружно–еластичних властивостей судин.

Враховуючи отримані результати, цікавим є оцінка впливу корекції антигіпертензивної терапії, а саме комбінованим препаратом індапамід+амлодипін і рівня вітаміну D на показники апіанаційної тонометрії та МЦКТ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічних спостережень

Робота включала два фрагменти: одномоментну оцінку статевих і вікових особливостей показників судинної жорсткості, структурно–функціонального стану серця, вітамін–D статусу, маркерів ремоделювання і мінеральної щільності кісткової тканин та проспективне дослідження, яке складалось з двох частин. Перша частина – оцінка динаміки брахіального тиску, показників центральної гемодинаміки, судинної жорсткості, структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня на фоні антигіпертензивної терапії різними групами. Друга частина – оцінка динаміки показників судинної жорсткості, маркерів ремоделювання кісткової тканини, вітаміну D, паратиреоїдного гормону, мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня з нормалізованим АТ на фоні додатково призначеної терапії препаратами вітаміну D та кальцію.

У дослідженні прийняло участь 331 хворий у віці від 35 до 80 років (в середньому $62,9 \pm 0,60$ р.) з неускладненою АГ I–II стадії, 1–2 ступеню з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 50\%$ (основна група) та 58 практично здорових добровольців (контрольна група). Дослідження затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, заперечень щодо подання матеріалів дисертації до захисту немає (протокол засідання від 27 січня 2020 року, № 129). Усі учасники підписали добровільну інформовану згоду на участь в дослідженні та лікуванні.

Набір клінічного матеріалу проводився на базі кафедри внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва та Hospital Clínico Universitario

de Valladolid, Іспанія. Дослідження структурно–функціонального стану кісткової тканини пацієнтів проведені в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України» відділі клінічної фізіології та патології опорно–рухового апарату (керівник д.мед.н., професор Поворознюк В.В.). в період 2012–2017 рр. Дані вносили до спеціально розробленої індивідуальної карти пацієнта. Пацієнтів залучали в дослідження після ознайомлення з можливими ризиками та підписанням інформованої згоди на дослідження та лікування.

Критеріями включення у дослідження були: чоловіки та жінки віком від 35 до 80 років з есенціальною АГ I–II стадії, 1–2 ступеню за даними офісного АТ; пацієнти, які не лікувались антигіпертензивними препаратами або ті, які лікувались неефективно і яким можна було безпечно відмінити терапію протягом 7 днів; надання інформованої згоди.

Критеріями виключення були: наявність вторинної АГ; перенесені інфаркт міокарда і інсульт; серцева недостатність II і вище ФК за NYHA; ознаки стабільної стенокардії напруги III–IV ФК; фракція викиду ЛШ < 50%; цукровий діабет; наявність вад серця, захворювань периферичних судин; порушення ритму серця (постійна і персистуюча форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизм шлуночкової або надшлуночкової тахікардії в анамнезі, стійка синусова тахікардія); порушення атріовентрикулярної провідності або синусова брадикардія (ЧСС < 50 уд/хв.) або синдром слабкості синусового вузла; неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію; морбідне ожиріння (ІМТ > 35 кг/м²); хронічна хвороба нирок з ШКФ за ЕРІ < 60 мл/мин/1,73м² і будь–яка інша клінічно значуща супутня патологія, що за думкою дослідника може вплинути на оцінку і інтерпретацію даних; прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів; гіпер– (>5,5 ммоль/л) і гіпокаліємія (<3,5 ммоль/л).

Для діагностики АГ використовували «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [Про затвердження та впровадження медико–технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 [128] та Європейські рекомендації по веденню пацієнтів з АГ [72,112]. Критеріями діагностики АГ були (відповідно до класифікації): САТ \geq 140 мм рт. ст. та/або ДАТ \geq 90 мм рт. ст., підтверджені при декількох повторних вимірюваннях АТ (не менше ніж 2–3 рази у різні дні протягом 4 тижнів). Для встановлення стадії АГ використовували класифікацію за ураженням органів–мішеней (розроблена експертами ВООЗ (1963–1993) та прийнята в Україні в 1992 р. згідно з наказом МОЗ України № 206 від 30.12.92 р., рекомендується до подальшого застосування згідно з наказом МОЗ України № 247 від 1.08.98 р.). Установлювали стадію, ступінь АГ, ступінь ризику з урахуванням стану органів–мішеней та асоційованих клінічних станів.

Тривалість дослідження – 12 місяців (перша частина проспективного спостереження – 6 місяців і друга частина – 6 місяців).

На час рандомізації пацієнти не приймали АГТ чи приймали нерегулярно. Пацієнтів виключали із дослідження у випадках відкликання інформованої згоди, втрати зв'язку з клінікою (неявкою на візит); виникнення побічних явищ, що не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану пацієнта що не було пов'язане з терапією, проте була необхідність проведення додаткових обстежень або призначення супутніх препаратів.

У залежності від віку, пацієнти розподілені на дві групи: вік <65 років (n= 157, з них чоловіків 84 (53,5%) і жінок 73 (46,5%) і вік \geq 65 років (n=174, чоловіків 83 (47,7%) і жінок 91 (52,3%) (рис. 2.1).

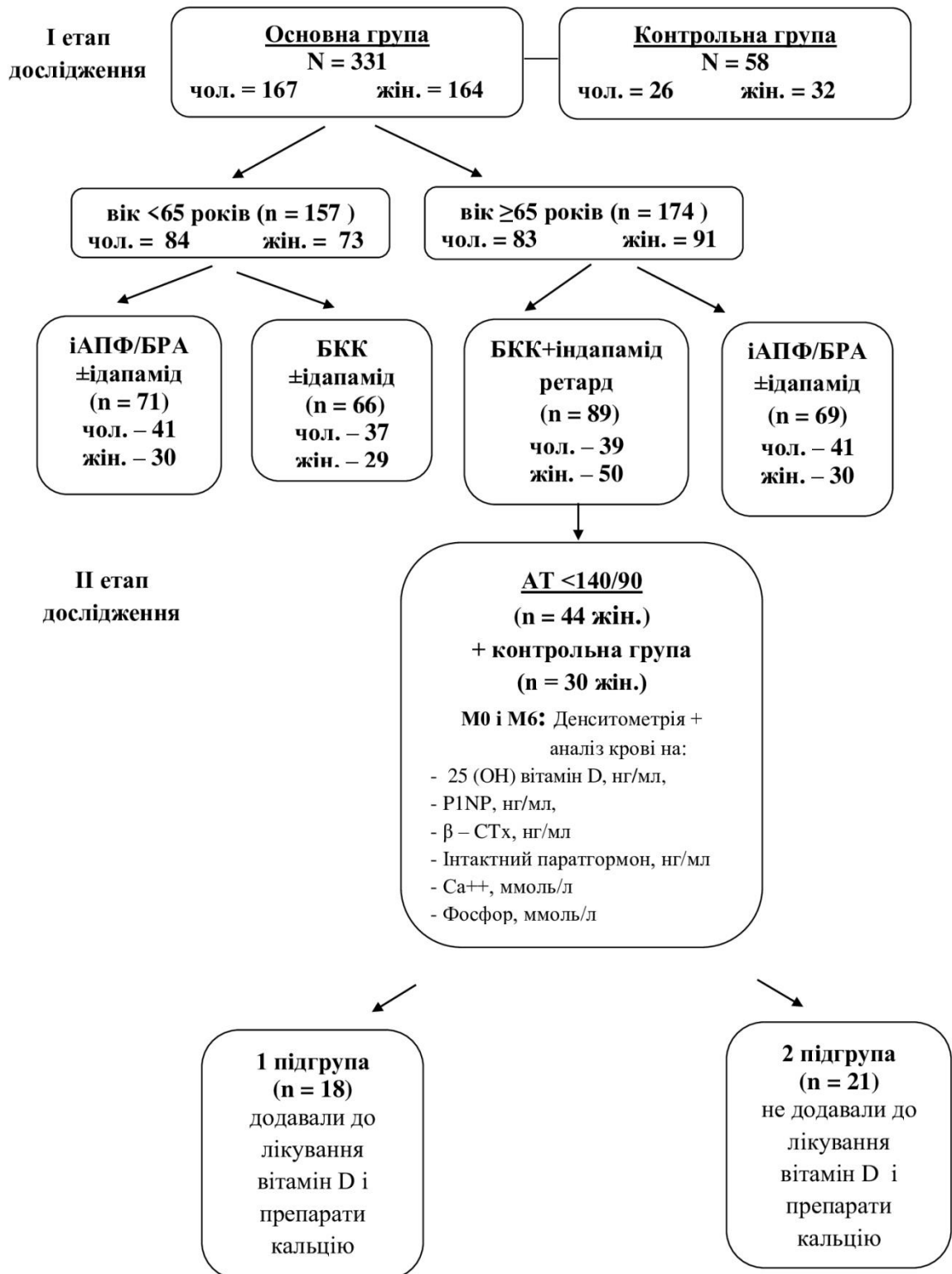


Рис. 2.1 Дизайн дослідження.

В кожній із вікових груп пацієнти проходили початкове обстеження і були рандомізовані методом сліпих конвертів на 2 групи, яким призначалась

терапія на основі іАПФ або БРА (т.з. група «А») або дигідропіридинового БКК (група «Б»).

Пацієнтам віком <65 років і ≥65 років групи «А» призначали або периндоприл («Престаріум», Servier, Франція) або олмесартан («Кардосал», Berlin–Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) у початкових дозах, відповідно, 5 мг/д або 10 мг/д на вибір дослідника, з урахуванням офісного АТ, та 20 мг/д або 40 мг/д. Пацієнтам групи «Б» призначали лерканідипін («Леркамен», Berlin–Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) у дозі 5 або 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам ≥65 років, рандомізованих в групу Б, лікування починали із фіксованої комбінації (ФК) індапамід–ретард/амлодипін 1,5 мг + 5 мг 1р/д («Арифам», Servier, Франція).

Перший прийом призначеного на початку дослідження антигіпертензивного препарату відбувався безпосередньо в кабінеті лікаря – дослідника (таблиця 2.1). Протягом перших двох місяців візити для оцінки антигіпертензивної ефективності і переносимості АГТ проводились 1раз на 2 тижні, потім кожні 2 місяці до 6 місяців. Метою лікування було досягнення цільового офісного БАТ (<140/90 мм рт. ст.), для чого, при необхідності, дозу кожного із досліджуваних антигіпертензивних препаратів збільшували до повної терапевтичної, і в якості наступного крока, при потребі, пацієнтам у групі «А» і пацієнтам <65 років групи «Б», додавали індапамід («Іпамід», Київський вітамінний завод, Україна чи «Індопрес» Борщагівський ХФЗ, Україна) в дозі 2,5 мг 1р/д. Пацієнтам ≥65 років в групі «Б», яким стартово призначалась ФК індапамід – ретард/амлодипін в мінімальній дозі, за потреби збільшували до максимальної – 1,5/10 мг/д.

Таблиця 2.1

Протокол обстеження пацієнтів на 1 етапі дослідження

Дослідження	Візит 1 Включення М (0)	Візит 2 лікування Тиждень 2	Візит 3 Тиждень 4	Візит 4 М (3–4)	Візит 5 М (6)
Анамнез та попередня оцінка відповідності критеріям включення/виключення	+				

Продовження таблиці 2.1

Дослідження	Візит 1 Включення М (0)	Візит 2 лікування Тиждень 2	Візит 3 Тиждень 4	Візит 4 М (3–4)	Візит 5 М (6)
Вимірювання маси тіла та зросту	+				+
Вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС	+	+	+	+	+
Рекомендації пацієнту щодо змін способу життя і лікуванню	+	+	+	+	+
Збір інформації про попереднє лікування, призначення/корекція лікування АГ	+	+	+	+	+
Оцінка самопочуття хворого і переносимість лікування, мотивування щодо важливості комплаєнса		+	+	+	+
Підрахунок/оцінка середнього домашнього АТ		+	+	+	+
Визначення показників центральної гемодинаміки та ШПДХ	+				+
ЕКГ в 12 стандартних відведеннях	+				+
Доплер–ехокардіографія	+				+
Лабораторні дослідження крові	+				+

Пацієнтам, яким до включення в дослідження, були призначені β -адреноблокатори задля лікування стабільної стенокардії I–II ФК, тахікардії і екстрасистолії, цю терапію залишали без змін. Таких було 67 (20,4% per protocol) (таблиця 2.2). Якщо до включення в дослідження пацієнти отримували статини і аспірин, їх продовжували, а якщо ні – призначали на початку лікування пацієнтам високого ризику, за наявності показів і відсутності протипоказів [112].

Наступним етапом роботи було обстеження пацієнок старшої вікової групи (≥ 65 років), з контрольованою неускладненою АГ, які приймали АГТ на основі ФК індапамід–ретард+амлодипін у дозі 1,5/5мг/д чи 1,5/10мг/д з рівнями цільового АТ ($<140/90$ мм рт. ст.), яких залучили до обстеження структурно–функціонального стану кісткової системи, показників фосфорно–кальцієвого обміну, вітамін–D статусу, рівня ПТГ. Дослідження вітамін–D статусу проводили в осінньо–весінній період.

У дослідження включені 44 жінки середнього віку $69,04 \pm 0,72$ років та тривалістю постменопаузального періоду $18,4 \pm 0,85$ років, у яких було встановлено АГ II стадії, 2 ступеня (основна група) та 30 практично здорових пацієнок (контрольна група) середнього віку $69,3 \pm 1,21$ pp., тривалістю постменопаузального періоду $19,4 \pm 1,18$ років ($p > 0,05$). Тривалість АГ у пацієнок основної групи $17,0 \pm 0,86$ pp., верифікований коронарографією атеросклероз (сумарний кальцієвий індекс за Агатстоном склав 282 ± 14 , що інтерпретується як вірогідно гемодинамічно незначимі стенози) із стабільною стенокардією напруження не вище II ФК в 10 (22,7%), стентування коронарних артерій – в 2 (4,5%). За даними ЕхоКС фракція викиду становила $60,1 \pm 0,74\%$.

Пацієнткам ($n=18$) основної групи з метою корекції недостатності/дефіциту вітаміну D додатково до антигіпертензивної терапії (АГТ) призначалися – препарати вітаміну D (у добовій дозі 3 000 – 4000 МО/д) та осеїн–гідроксиапатитову сполуку 830 мг, яка включає: осеїну 291 мг, до складу якого входять неколагенові пептиди і протеїни (75 мг) та колагени (216 мг); гідроксиапатиту 444 мг, до складу якого входять кальцій (178 мг) та фосфор (82 мг) (Остеогенон, П'єр Фабр Медикамент Продакшн, Франція) по 2 таблетки 2 р/д протягом 6 місяців. Через 6 місяців пацієнок основної групи було розділено на дві підгрупи. У 1 підгрупі (18 жінок) – додатково до лікування АГ додавали препарати вітаміну D та кальцію, до 2 підгрупи (21 жінки) увійшли пацієнтки, яким не додавали до лікування препарати вітаміну D та кальцію.

З кожним пацієнтом на кожному візиті надавали інформацію щодо здорового способу життя, харчування і шкідливих звичок.

У контрольну групу увійшли 58 пацієнтів, у яких за даними обстеження (офісне вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), відсутність ознак ураження органів–мішеней) виключено АГ (табл. 2.2). Дані контрольної групи порівнювали з даними пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня в залежності від віку і статі. Однак, з урахуванням того, що

показники пульсової хвилі у здорових осіб добре вичені і не являлися метою нашого дослідження – ці дані не представлені у таблицях.

Таблиця 2.2

Клінічна характеристика всіх обстежених пацієнтів

Показник	Пацієнти з АГ (n = 331)	Контрольна група (n = 58)
Стать, n	Чол. 167, жін. 164	Чол. 26, жін. 32
Вік, роки	62,8±0,61	64,6±1,5
Тривалість АГ, роки	13,7±0,58	0
Паління, n	45 (жін. 9, чол. 36)	7 (жін. 3, чол. 4)
ІМТ, кг/м ²	30,45±0,29	26,7±0,8
Стадія АГ:		0
І стадія	86 (26,0%)	
ІІ стадія	245 (74,0%)	
Ступінь АГ:		0
1-й	193 (58,3%)	
2-й	129 (38,9%)	
3-й	9 (2,7%)	
Стабільна стенокардія напруження І –ІІ ФК	58 (20,4%)	0
Фонова терапія:		0
1. індапамід (n=197)	135 (40,7%)	
2. статини	246 (74,3%)	
3. β-блокатори	67 (20,4%)	
4. аспірин	116 (35,0%)	
Медикаментозне лікування на момент включення в дослідження	131 (39,5%)	0
бСАТ, мм рт. ст.	153,7±0,66	120,4±2,54**
бДАТ, мм рт. ст.	92,5±0,57	77,2±1,81**
бПАТ, мм рт. ст.	61,1±0,68	43,2±1,55**
цСАТ, мм рт. ст.	140,5±0,61	114±2,35**
цДАТ, мм рт. ст.	91,5±0,54	73±1,76**
цПАТ, мм рт. ст.	48,8±0,63	43,4±1,48**
Середній АТ, мм рт. ст.	117,5±0,72	86,1±1,48**

Продовження таблиці 2.2

Показник	Пацієнти з АГ (n = 331)	Контрольна група (n = 58)
САТ середньодобовий, мм рт. ст.	-	119,8±2,71
САТ середньоденний, мм рт. ст.	-	123,2±1,79
САТ середньонічний, мм рт. ст.	-	101,3±1,88
ДАТ середньодобовий, мм рт. ст.	-	73,1±2,22
ДАТ середньоденний, мм рт. ст.	-	75,3±1,73
ДАТ середньонічний, мм рт. ст.	-	72,6±1,89
ЧСС, уд/хв.	68,1±0,52	73,2±1,6**
ШППХкф, м/с	11,5±0,15	6,37±0,61
Глюкоза, ммоль/л	5,09±0,04	4,7±0,4
Холестерин, ммоль/л	5,92±0,07	4,5±0,4**
ШКФ, мл/мин/1,73м ²	90,5±1,02	96,2±5,3
ФВ, %	60,5±0,28	67,1±2,0**
ІММ ЛШ, г/м ²	115,8±1,61	85,3±3,32**
Е/Е', у. о.	7,96±0,14	4,78±0,1**

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при порівнянні двох груп; показники представлені в $M \pm m$ та %.

У таблиці 2.3 наведено клініко–демографічну характеристику пацієнтів 4–х груп віком до 65 років (дані per protocol) на час залучення у дослідження, згідно з якою групи були зіставні ($p > 0,05$), зокрема, за факторами, які впливають на рівень цАТ, такими як – вік, зріст і паління у осіб однієї статі різних груп, бСАТ, ЧСС [2, 144].

Більшість хворих мали АГ 1 ступеня і II стадії, що асоціювалась з надлишковою масою тіла (табл. 2.3). Значна частина пацієнтів (46,3%, 50,0%, 45,9%, 59,1%) мала вперше виявлену АГ, без суттєвих відмінностей в частоті в 4–х групах ($p > 0,05$).

Таблиця 2.3

Клініко–демографічна характеристика груп хворих до 65 років

Показник	Група А (n = 71)		Група Б (n = 66)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Кількість, n	41	30	37	29
Вік, роки	51,05±1,11	54,8±1,10	54,7±0,95	55,7±1,20
Вперше діагностована АГ	19 (46,3%)	15 (50,0%)	17 (45,9%)	13 (59,1%)
Тривалість АГ, роки	9,95±1,56	8,38±0,70	9,7±0,94	7,89±0,66
Стадія АГ:				
I	8 (19,5%)	6 (20,0%)	7 (18,9%)	4 (13,8%)
II	33 (80,5%)	24 (80,0%)	30 (81,1%)	25 (86,2%)
Ступінь АГ:				
1-й	26 (63,4%)	20 (66,7%)	20 (54,1%)	17 (58,6%)
2-й	15 (36,6%)	10 (33,3%)	17 (45,9%)	12 (41,4%)
Стабільна стенокардія напруження I–II ФК	5 (12,1%)	2 (6,7%)	4 (10,8%)	1 (3,4%)
Паління, n	9 (22,0%)	0°	13 (35,1%)	3 (10,3%)°
ІМТ, кг/м ²	31,0±0,69	30,1±0,82	31,42±0,78	29,8±0,79
ІМТ> 25, n	36 (87,8%)	27 (90,0%)	36 (97,3%)	24 (82,8%)
Зріст, см	175,8±0,91	167,0±0,84 ^{°°}	176,2±1,10	163,7±0,97 ^{°°°}

Примітка: °p<0,05; °° p<0,01; °°° p<0,01 порівняно з показником осіб різної статі М0; показники представлені в М±m та %.

У таблиці 2.4 наведено клініко–демографічну характеристику пацієнтів 4 груп старше 65 років (дані per protocol) на час залучення у дослідження, згідно з якою групи були зіставні (p>0,05). Пацієнти однієї статі груп А і Б були співставні також за зростом (p>0,05).

Таблиця 2.4

Клініко–демографічна характеристика пацієнтів старше 65 років

Показник	Група А (n = 69)		Група Б (n = 89)	
	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)	Чоловіки (n = 39)	Жінки (n = 50)
Вік, роки	71,1±0,93	70,5±0,88	70,3±0,93	70,3±0,72
Вперше діагностована АГ	15 (45,5%)	13 (36,1%)	12 (30,8%)	19 (38,0%)

Продовження таблиці 2.4

Показник	Група А (n = 69)		Група Б (n = 89)	
	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)
Тривалість АГ, роки	17,8±1,53	18,6±1,81	17,6±1,77	18,6±1,57
Ступінь АГ:				
1-й	21 (63,6%)	22 (61,1%)	26 (66,7%)	32 (64,0%)
2-й	12 (36,4%)	14 (38,8%)	13 (33,3%)	18 (36,0%)
Стабільна стенокардія напруження I –II ФК	10 (30,3%)	12 (33,3%)	17 (43,6%)	20 (40,0%)
Паління, n	5 (15,2%)	4 (11,1%)	10 (25,6%)	9 (18,0%)
ІМТ, кг/м ²	30,6±0,74	31,9±1,19	28,8±0,69	29,7±0,81
ІМТ> 25, n	24 (72,7%)	26 (72,2%)	28 (71,8%)	38 (76,0%)
Зріст, см	173,9±1,58	163,4±0,88 °°°	171,6±1,34	163,7±0,82 °°°

Примітка: °p<0,05; °° p<0,01; °°° p<0,01 порівняно з показником осіб різної статі М0; показники представлені в М±m та %.

2.2. Методи дослідження

Перед включенням у дослідження пацієнтам проводили, окрім загально-клінічних досліджень, рутинні лабораторні клінічні і біохімічні дослідження, вимірювання офісного БАТ за допомогою анероїдного сфігмоманометра Microlife BP AG1–30, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті LOGIQ 400 PRO series з визначенням товщини комплексу «інтима–медіа», діагноз ішемічної хвороби серця встановлювали за даними проби з дозованим фізичним навантаженням. Відповідно до цілі дослідження і кінцевих точок на початку дослідження (М0) і наприкінці 6 місяців лікування (М6) проводили апланаційну тонометрію за допомогою приладу SphygmoCor компанії AtCor Medical (Australia) і доплер–Ехо КГ системою ультразвукової діагностики виробництва Hitachi ALOKA Medical.

Загальноклінічне обстеження передбачало: збір скарг, анамнезу, встановлення чинників серцево–судинного ризику, зокрема визначення та

оцінку маси тіла, зросту та ІМТ.

ІМТ розраховували за формулою Кетле:

$$I = \frac{m}{h^2}$$

де:

- m – маса тіла в кілограмах
- h^2 – зріст в метрах

ІМТ ≥ 25 кг/м² свідчив про надлишкову масу, а > 30 кг/м² про ожиріння за класифікацією ВООЗ (2017) [129].

Лабораторне обстеження передбачало: проведення загального аналізу крові та сечі, аналізу рутинних біохімічних показників для виключення клінічно значущих супутніх захворювань крові, печінки, нирок. Для діагностики СН зі збереженою ФВ визначали кількісний рівень NTproBNP, за допомогою імуноферментного методу (ELISA), з використанням набору реагентів «NTproBNP 1–96» («Biomedica», Австрія), за методикою рекомендованою виробником реактивів. Діапазон вимірювання NTproBNP склав 10–5424 пг/мл. Про наявність хронічної СН свідчила величина NTproBNP >125 пг/мл [130,131].

Дисліпідемію оцінювали за визначенням вмісту тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), розраховували індекс атерогенності (ІА). Ліпіди досліджувались на автоаналізаторі «Corgon» (LKB, Швеція) з використанням ферментативних наборів фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Концентрацію ХС ЛПНЩ вираховували за формулою W.T. Friedewald: ХС ЛПНЩ = ЗХ – (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,22). Концентрацію ХС ЛПДНЩ визначали за співвідношенням ТГ/2,22. Тип гіперліпопротеїдемії встановлювали за класифікацією D.S. Fredrickson.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали розрахунковим методом за формулою СКД–ЕРІ, затвердженої рекомендаціями KDIGO 2013 [132].

Серед маркерів формування кісткової тканини визначали рівень пропептиду проколагену І типу (P1NP) методом електрохемілюмінесценції ECLIA з використанням тест–систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Швидкість резорбції кісткової тканини відбивав рівень β -ізомерів С-термінального телопептиду колагену І типу (β -СТХ) у сироватці крові, який, як і рівень 25(ОН)D та ПТГ визначали електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) тест–системами Cobas. Рівень іонізованого кальцію, фосфор в сироватці крові (гексокіназний метод, автоматичний біохімічний аналізатор Integra 400/800 («Roche», Німеччина).

Статус щодо вітаміну D оцінювали відповідно до останньої класифікації [213], згідно з якою дефіцит вітаміну D діагностують при вмісті 25(ОН)D у сироватці крові нижче 20 нг/мл, недостатність вітаміну D – при вмісті 25(ОН)D 20–30 нг/мл. Концентрація 25(ОН)D у межах 30–50 нг/мл визначає оптимальний рівень і 50–100 нг/мл – високий рівень.

Застосовували **неінструментальні методи дослідження**. Для оцінки стану харчування використовували анкетно–опитувальний метод. Сутність методу полягала в опитуванні обстежуваних за спеціально складеною анкетною, що включає визначене коло питань, щодо антропометричних даних, даних харчового статусу, захворюваності, а також детальної характеристики вжитих страв, їх фактичної кількості. В анкету вносилися дані щодо раціонів харчування обстеженої особи.

Для розрахунку 10–річного ризику перелому стегнової кістки та основних остеопоротичних переломів застосовувалась методика FRAX–all і FRAX – hip (українська версія розроблена під керівництвом проф. Поворознюка, представлена на сайті www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx). [140].

Інструментальні методи дослідження: вимірювання БАТ за допомогою анероїдного сфігмоманометра Microlife BP AG1–30, апланаційна тонометрія за допомогою приладу SphygmoCor компанії AtCor Medical (Australia) Echo КГ системою ультразвукової діагностики виробництва Hitachi ALOKA Medical, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин і транскраніальне дуплексне сканування на апараті LOGIQ 400 PRO series з визначенням товщини комплексу «інтима–медіа», для диференціальної діагностики ішемічної хвороби серця проводили велоергометрію, МСКТ коронарних судин.

Безпосередньо перед проведенням апланаційної тонометрії визначали офісний БАТ осцилометричним методом за допомогою автоматичного тонометра Microlife BPW200, з підбором розміру манжети за обводом плеча хворого безпосередньо перед кожним записом пульсової хвилі. Офісні брахіальний систолічний, діастолічний та пульсовий АТ (бСАТ, бДАТ і бПАТ) визначали тричі з інтервалом 1–2 хв між вимірюваннями в положенні сидячи, після 10 хв. спокою згідно рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (2013) [72]. Середні значення двох останніх вимірювань використовували для подальшого аналізу. Величину бПАТ визначали як різницю між систолічним і діастолічним АТ. Середній БАТ (сер.БАТ) розраховували за формулою $\text{ПАТ}/3 + \text{ДАТ}$ [133].

За даними аналізу пульсової хвилі шляхом апланаційної тонометрії [74] визначали центральний систолічний, діастолічний, пульсовий, середній АТ (відповідно, цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер.цАТ), тиск аугментації (AP), індекс аугментації (AIx), індекс аугментації, нормалізований для частоти пульсу 75 уд./хв (AIx75), тиск ампліфікації (PPamp1.) та вимірювали каротидно–радіальну (ШППХкр) і каротидно–феморальну швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХкф). Тиск ампліфікації визначали автоматично приладом і розраховувався як співвідношення бПАТ і цПАТ (%) [70, 134]. Розрахунок часу руху пульсової хвилі забезпечувався одночасною реєстрацією електрокардіограми. ЧСС і середній АТ визначали за даними

аналізу пульсової хвилі. Результат дослідження вважали прийнятним за величини операторського індексу понад 90%.

Доплерехокардіографію (ЕхоКГ) виконували за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [135]. Оцінювали показники морфо-функціонального стану серця, зокрема, кінцево-діастолічний розмір (КДР) і об'єм (КДО), кінцево-систоличний об'єм (КСО) за Simpson, ударний об'єм (УО), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) і товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ), об'єм лівого передсердя, об'єми ЛШ і лівого передсердя індексували на площу поверхні тіла і виражали як відповідні індекси КДІ, КСІ, УІ, ІО ЛП. Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) розраховували як $ЗПСО = бСАТ/серцевий\ викид$.

Визначали артеріальний еластанс (E_a), який є інтегральним показником артеріальної жорсткості, а кінцево-систоличний еластанс (E_{es}) – показником жорсткості міокарда ЛШ в період систоли. E_a був розрахований за формулою $E_a = КСТ/УО$, де КСТ – кінцево-систоличний тиск в ЛШ, УО – ударний об'єм. В свою чергу КСТ розраховувався як $КСТ = САТ \times 0,9$, де САТ – систолічний артеріальний тиск. Тому в результаті для підрахунку E_a ми використали формулу $E_a = САТ \times 0,9 / УО$ [54,136,57]. E_{es} розраховували за формулою $E_{es} = САТ \times 0,9 / (КСО - V_0)$, де КСО – кінцево-систоличний об'єм ЛШ, V_0 – це умовна точка перетину похилої E_{es} з віссю X, (уявляли, що $V_0 \approx 0$) [54,136,57]. Для оцінки серцево-судинного сполучення ми використали формулу $ССС = E_a / E_{es}$ [54, 57, 136].

Індекс відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) обчислювали за формулою: $ВТС = (ТМШП + ТЗС) / КДР$. Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) визначали за формулою PennConvention [137] і індексували на площу поверхні тіла (ІММ ЛШ). Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували при значеннях індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) ≥ 115 г/м² для чоловіків і ≥ 95 г/м² для жінок [72].

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих визначали наступні показники трансмітрального кровотоку методом імпульсної доплер-ехокардіографії за стандартною методикою [135]: E – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, A – максимальну швидкість потоку періоду пізнього наповнення, E/A – відношення між амплітудами хвиль E та A, DT – час уповільнення кровотоку в ранню фазу діастоли, IVRT – час ізоволюмічного розслаблення ЛШ. Методом тканинної доплерографії вимірювали швидкість транстрикуспідальної регургітації (ШТР), максимальні швидкості діастолічних хвиль по руху септальної і латеральної частин кільця мітрального клапана (e' септ. і e' лат.), розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (E) до середньої величини e' септ. і e' лат. руху мітрального кільця (E/ e').

За рекомендаціями Flachskampf F.A. (2015 р.) [138] наявність і вираженість діастолічної дисфункції на підставі оцінки ІО ЛП ≥ 34 мл/м², e' септальна ≤ 8 см/с, e' латеральна ≤ 10 см/с, розподіляли пацієнтів на три стадії відповідно за показників E/A $< 0,8$, DT > 200 мс, E/ e' < 9 (I стадія); E/A 0,8 – 1,5, DT 160 – 200 мс, E/ e' 9 – 12 (II стадія); E/A > 2 , DT < 160 мс, E/ e' > 12 (III стадія) [138]. За рекомендаціями Nagueh S.F. (2016 р.) [139] Американського та Європейського товариства ехокардіографії з визначення діастолічної дисфункції ЛШ визначали (E/ e' > 14 , e' септ. ≤ 7 см/с, e' лат. ≤ 10 см/с, ШТР $> 2,8$ м/с, ІО ЛП ≥ 34 мл/м²), $< 50\%$ змін – нормальна діастолічна функція, 50% – невизначена, $> 50\%$ – діастолічна дисфункція.

Мультиспіральну комп'ютерну томографію – коронарографію проводили на апараті Aquilion 64 Toshiba із застосуванням контрасту – ультравіст для оцінки кальцієвого індексу (Agatson) із відповідною клінічною інтерпретацією.

За допомогою рентгенівської абсорбціометрії на приладі «Hologic Discovery» визначали наступні показники: МЩКТ всього скелета (МЩКТ ВС, г/см²), поперекового відділу хребта (МЩКТ ПВХ), шийки правої стегнової

кістки (МЩКТ ШПСК), шийки лівої стегнової кістки (МЩКТ ШЛСК), ультрадистального відділу кісток передпліччя (МЩКТ УДКП).

Для оцінки показника якості кісткової тканини (Trabecular Bone Score — TBS) використовували методику TBS iNsignt, розробленою компанією Med-Imaps (м. Бордо, Франція). Аналіз показника заснований на варіації сірих відтінків і амплітуді щільності пікселів рентгенівського зображення (<http://www.med-imaps.com>).

Ступінь порушення МЩКТ оцінювали за T – показником (T–score) – відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорової людини [118, 142]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ у жінок в постменопаузі T – критерій від –1 до –2,5 (У.О.) розцінюється як остеопенія, зниження T <– 2,5 у.о. як остеопороз [209]. Дослідження проведені в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф.Чеботарьова НАМН України» відділ клінічної фізіології та патології опорно–рухового апарату (керівник д.мед.н., професор Поворознюк В.В.).

Усі перераховані вище клінічні та функціонально–діагностичні обстеження проводили на початку дослідження (M0) та в кінці періоду лікування (M6) per protocol.

Статистичний аналіз проводили з використанням програм «Excel Microsoft Office 2003» і «IBM SPSS Statistics 19». Розрахунок розміру вибірки проводили за умов досягнення статистичної потужності 80% з двостороннім рівнем значущості ($p < 0,05$). Статистичний аналіз кількісних даних здійснювали з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних. Для визначення останнього проводили попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова–Смирнова. При нормальному розподілі значення представляли у вигляді середньої арифметичної величини та їх похибки ($M \pm m$), для оцінки відмінностей між двома групами – двохвибірковий критерій Ст'юдента (t) для незалежних і залежних вибірок.

Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 тест

(категоріальні змінні було представлено як абсолютні числа, а відносні величини – у %).

Наявність взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, а також силу і напрям зв'язку визначали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r).

При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3.
СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНОЇ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ
ТА СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У
ХВОРИХ НА НЕУСКЛАДНЕНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ
ВІКОМ ДО 65 РОКІВ

Первинна мета лікування пацієнтів із підвищеним АТ полягає в максимальному зниженні довгострокового ризику ускладнень та смерті від серцево–судинних причин [112]. На сьогоднішній час зв'язок покращення показників еластичності судин різного калібру із зниженням частоти серцево–судинних ускладнень при АГ і збільшенням виживання можна вважати доведеним [143, 144]. При цьому, виявлені відмінності дії, як різних класів антигіпертензивних препаратів (АГП), так і окремих представників [36–38, 145] і різних комбінацій [36, 145, 146], на показники центрального АТ [38] та, в результаті, на клінічні кінцеві точки. Водночас, за наявності даних щодо вікових і певних гендерних відмінностей артеріальної жорсткості і гемодинаміки [2, 147–149], дослідження впливу на ці показники, а також структурно–функціональний стан серця різних видів АГТ, в залежності одночасно від статі і віку практично відсутні.

Метою даного фрагменту дослідження було співставити ефект 6–ти місячного лікування пацієнтів з АГ 1–2 ступеня віком <65 років іАПФ або БРА, за потреби – в комбінації з тіазидним діуретиком (індапамід), з ефектом також 6–ти місячного лікування БКК, за потреби – в комбінації з тіазидним діуретиком (індапамід), на показники брахіального і центрального артеріального тиску, пружно–еластичних властивостей артерій і структурно–функціонального стану серця в залежності від статі.

Було обстежено 157 пацієнтів (84 чоловіків і 73 жінки) у віці від 35 до 65 років (в середньому $53,8 \pm 0,64$ р.) з неускладненою АГ I–II стадії

(відповідно 19,1%, 80,9%), 1–2 ступеню (відповідно 56,1%, 43,9%). Закінчили дослідження 137 пацієнтів (78 чоловік і 59 жінок), в т.ч. в групі А – 71, із них 41 чоловік і 30 жінок, в групі Б – 66, в т.ч. 37 чоловіків і 29 жінок. За період проведення дослідження 20 (12,7%) пацієнтів вибули, із них по причині втрати зв'язку з дослідником – 15 (9,5%), внаслідок розвитку побічних ефектів – 5 (3,75%). В групі А виник кашель у 2 пацієнтів, в групі Б – набряки нижніх кінцівок у 2 і почервоніння обличчя у 1 пацієнта.

Як видно із таблиці 3.1, середній рівень офісного бСАТ, глюкози і ШКФ у пацієнтів чотирьох груп відповідав критеріям включення. Комплекс «інтима–медіа» у досліджуваних був потовщений. У пацієнтів всіх груп спостерігалась гіперхолестеринемія. Більше половини пацієнтів мали вперше виявлену АГ.

Лікування пацієнтів обидвох груп під час дослідження надане в таблиці 3.2. Як видно із її даних, більшість пацієнтів отримували комбіновану терапію з використанням індапаміда, і частота такої в обох підгрупах суттєво не відрізнялась ($p>0,05$), як і частота прийому β -блокаторів ($p>0,05$).

Таблиця 3.1

Клінічна характеристика і фактори серцево–судинного ризику у обстежених пацієнтів

Показник	Група А (n = 71)		Група Б (n = 66)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
бСАТ, мм рт. ст.	154,8±1,93	151,1±1,33	156,5±1,88	152,8±2,54
ЧСС, уд/хв	71,07±1,57	70,3±1,95	68,8±1,43	72,0±1,76
КІМ, мм	1,04±0,03	0,93±0,02	1,03±0,02	0,92±0,02
ЗХ, ммоль/л	5,7±0,20	6,26±0,24	6,18±0,17	5,93±0,19
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,42±0,20	3,82±0,21	3,45±0,15	3,51±0,15
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,11	5,24±0,11	5,0±0,01	5,07±0,15
Креатинін, ммоль/л	81,5±1,65	72,2±1,96 [°]	80,5±2,13	77,9±2,86
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	95,4±1,43	81,3±1,24 ^{°°}	94,3±1,21	73,4±1,23 ^{°°°}

Примітка: [°] $p<0,05$; ^{°°} $p<0,01$; ^{°°°} $p<0,01$ – статистична значущість відмінностей показників у чоловіків в порівнянні з жінками (M0); показники представлені в M±m та %

Таблиця 3.2

**Антигіпертензивні препарати, які використовувались у
обстежених пацієнтів, n (%)**

Показник	Група А (n = 71)		Група Б (n = 66)	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Кількість, n	41	30	37	29
Попереднє в т.ч.:				
–іАПФ/БРА	14 (34,1%)	9 (30,0%)	10 (27,0%)	6 (20,7%)
–БКК	7 (17,1%)	4 (13,3%)	3 (8,1%)	2 (6,9%)
–тіазиди	4 (9,8%)	2 (6,7%)	3 (8,1%)	1 (3,4%)
–β–АБ	4 (9,8%)	3 (10,0%)	4 (10,8%)	1 (3,4%)
На кінець дослідження (М6):				
– периндоприл	22 (53,6%)	15 (50,0%)	0	0
в т.ч. в дозі 10 мг	18 (43,9%)	12 (40,0%)	0	0
–олмесартан	19 (46,3%)	15 (50,0%)	0	0
в т.ч. у дозі 20 мг	5 (12,2%)	2 (6,7%)	0	0
в т.ч. у дозі 40 мг	16 (39,0%)	11 (36,6%)	0	0
–лерканідипін	0	0	37(100%)	29 (100%)
в т.ч. у дозі 10 мг	0	0	35 (94,6%)	26 (89,7%)
–індапамід	23 (56,1%)	14 (46,7%)	26 (70,3%)	20 (69,0%)
β–блокатори *	5 (12,2%)	2 (6,7%)	4 (10,8%)	3 (10,3%)
статини, n (%)	24 (58,5%)	14 (46,7%)	19 (51,4%)	8 (27,6%)
аспірин, n (%)	15 (36,6%)	8 (26,7%)	28 (75,7%)	20 (69,0%)

Примітка: статистична значущість відмінностей частоти використання різних препаратів між хворими обох груп та чоловіками і жінками – $p>0,05$;

* – препарат використовувався в дозі $\leq 50\%$ від повної

Як можна побачити з даних таблиці 3.3, чоловіки і жінки груп А і Б були зіставні за вихідними рівнями (M0) всіх показників офісного БАТ, а також ЦАТ (всі $p>0,05$). Показники пульсової хвилі – AP, AIx, AIx75, були достовірно вищі у жінок в двох групах, ніж чоловіків ($p<0,05$; $p<0,01$) за відсутності відмінностей у осіб однієї статі груп А і Б. Це може бути частково пов'язане із зростом, жінки достовірно нижчі ($p<0,001$) та з тим, що жінки мають більш жорсткі по своїй структурі судини дрібного калібру, які збільшують швидкість пульсової хвилі, що призводить до більш раннього повернення відображеної артеріальної хвилі [147].

Після 6-місячного лікування у всіх досліджуваних пацієнтів достовірно зменшились, порівняно з вихідними рівнями, бСАТ, бДАТ, бПАТ, сер. бАТ, що супроводжувалось зниженням цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер. ЦАТ, ЗПСО (табл.3.3, $p<0,01$, $p<0,001$), як і було продемонстровано в наших роботах [83, 84, 86].

Незалежно від виду лікування, у жінок був досягнутий нижчий рівень бСАТ, бДАТ і сер.бАТ, ніж чоловіків ($p<0,05$; $p<0,01$), тоді як нижчі рівні показників центрального АТ на період М6 визначені у жінок, порівняно з чоловіками, лише при лікуванні на основі БКК (рис. 3.1). Так цСАТ став нижчий на 17,5% ($p<0,01$, рис. 3.2), цПАТ – на 26,6% ($p<0,05$) і сер.цАТ – на 14,5% ($p<0,05$). Водночас, досягнуті в результаті різного лікування рівні бАТ і цАТ у пацієнтів однієї статі не відрізнялися ($p>0,05$).

У результаті лікування офісний бАТ $<140/90$ мм рт. ст., як «мінімальна» терапевтична мета, був досягнутий у 86,7% жінок і 68,3% чоловіків групи А ($p<0,05$) та в групі Б відповідно у 75,8% і 67,5% пацієнтів ($p>0,05$).

Таблиця 3.3

Динаміка показників офісного БАТ і пульсової хвилі у пацієнтів віком <65 років, залежно від статі

Показник	Група А (n = 71)				Група Б (n = 66)			
	Чоловіки n = 41	Жінки n =30	Чоловіки	Жінки	Чоловіки n = 37	Жінки n =29	Чоловіки	Жінки
	М0	М0	М6	М6	М0	М0	М6	М6
бСАТ, мм рт. ст.	154,8±1,93	151,1±1,33	129,3±1,43** *	124,5±2,0***#	156,5±1,88	152,8±2,54	129,6±1,42** *	121,6±2,43***# #
бДАТ, мм рт. ст.	94,8±1,47	92,3±1,51	83,6±0,92***	79,8±1,35***#	96,9±1,44	92,6±1,35	83,5±1,06***	79,8±1,56***#
бПАТ, мм рт. ст.	60,2±1,61	58,6±1,90	45,7±1,17***	44,7±1,57***	59,6±2,13	59,6±2,42	46,0±1,0***	41,8±1,32***#
цСАТ, мм рт. ст.	138,5±1,51	138,8±1,48	122,6±1,36** *	118,8±2,05***	142,1±2,0	139,7±2,04	122,7±1,36** *	115,3±2,43***# #
ΔцСАТ, мм рт. ст.	–	–	–15,9±2,08	–19,4±2,75	–	–	–19,3±2,03	–24,4±2,11##
цДАТ, мм рт. ст.	94,3±1,31	90,5±1,60	82,8±1,22***	80,4±1,45***	96,8±1,41	91,3±1,38	83,1±0,96***	80,1±1,78***
цПАТ, мм рт. ст.	44,2±1,34	47,9±1,75	40,0±1,37*	38,4±1,32***	44,6±1,95	48,1±1,76	39,6±0,95***	35,3±1,59***#
Сер. БАТ, мм рт. ст.	114,8±1,45	111,8±1,19	98,8±0,96***	94,7±1,41***#	116,8±1,25	112,6±1,45	98,8±1,09***	93,7±1,97***#
Сер.цАТ, мм рт. ст.	109,0±1,23	106,6±1,3	96,0±1,09***	93,3±1,56***	111,9±1,38	107,4±1,42	96,3±1,01***	91,8±1,87***#
ЗПСО, дин·см–5	1910,0±6,0	2069,8±8,8 ^{oo}	1697,2±5,4** *	1894,7±8,3*** ###	2065,8 ±8,2	2057,5±6,3	1731,0±7,8** *	1713,2±5,1***
ЧСС, уд/хв	71,07±1,57	70,3±1,95	71,6±1,37	70,4±1,46	68,8±1,43	72,0±1,76	70,6±1,28	74,4±1,46#
АР, мм рт. ст.	9,95±0,80	12,86±1,04°	8,35±0,58#	10,9±0,91	11,5±0,78	14,2±0,98°	9,5±0,64*	10,5±0,69**
АІх, %	24,02±1,79	31,3±1,81 ^{oo}	20,7±1,44##	27,5±1,67	26,0±1,4	32,6±1,31 ^{oo}	22,8±1,25	27,5±1,16***##
АІх75, %	22,2±1,45	28,6±1,53 ^{oo}	18,9±1,19##	25,0±1,52	23,1±1,55	30,45±1,17 ^{oo}	20,3±1,24	25,3±1,03***##
ШППХкр, м/с	9,7±0,37	9,6±0,34	8,7±0,22*	8,7±0,29*	9,5±0,29	9,6±0,29	8,5±0,21**	8,4±0,33**
Δ ШППХкр, м/с	–	–	–0,74±0,51	–0,96±0,66	–	–	–1,0±0,55	–1,22±0,51

Продовження таблиці 3.3

Показник	Група А (n = 71)				Група Б (n = 66)			
	Чоловіки n = 41	Жінки n = 30	Чоловіки n = 41	Жінки n = 30	Чоловіки n = 41	Жінки n = 30	Чоловіки n = 41	Жінки n = 30
	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0	M0
ШППХкф, м/с	10,6±0,40	10,9±0,46	9,54±0,21*	9,5±0,25**	10,6±0,26	11,0±0,45	9,7±0,21**	9,9±0,24*
Δ ШППХкф, м/с	–	–	–1,0±0,60	–1,37±0,79			–0,91±0,64	–1,1±0,56

Примітка:

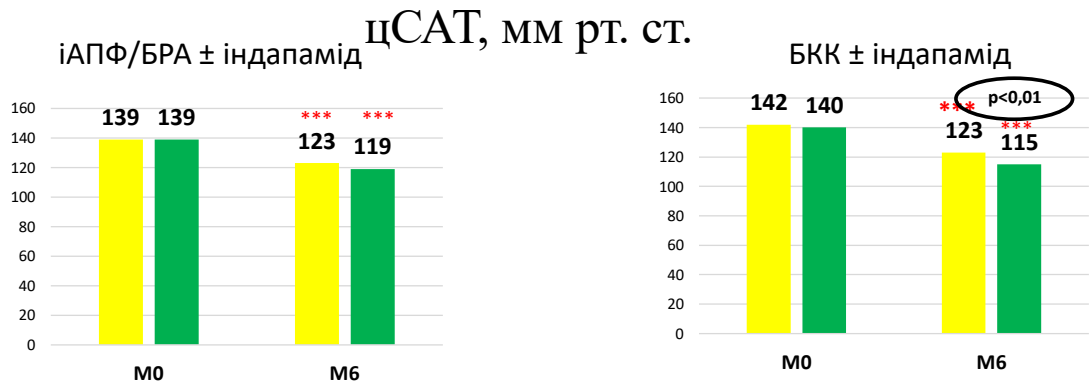
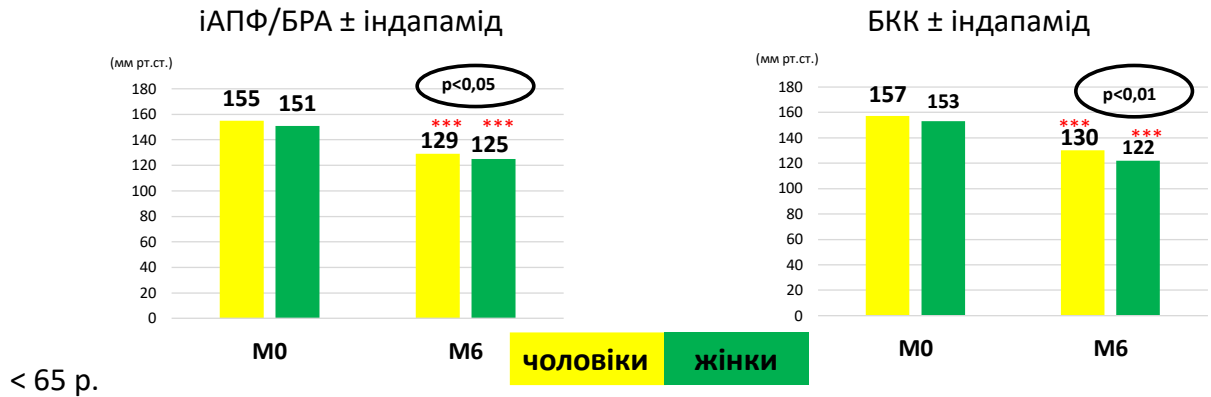
Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками до лікування: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками після лікування: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

Показники представлені в $M \pm m$.

бСАТ, мм рт. ст.



* *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.

M6 – через 6 місяців

Рис. 3.1 Динаміка бСАТ і цСАТ через 6 місяців лікування у обстежуваних групах пацієнтів

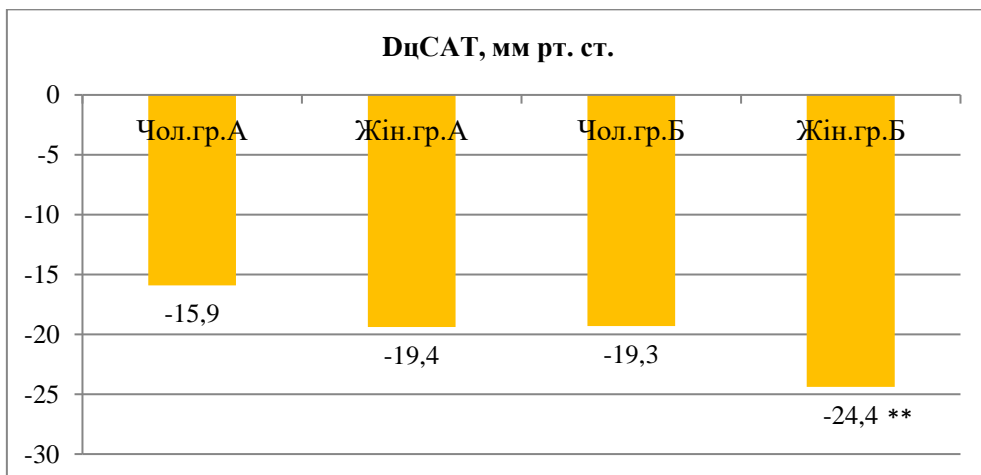
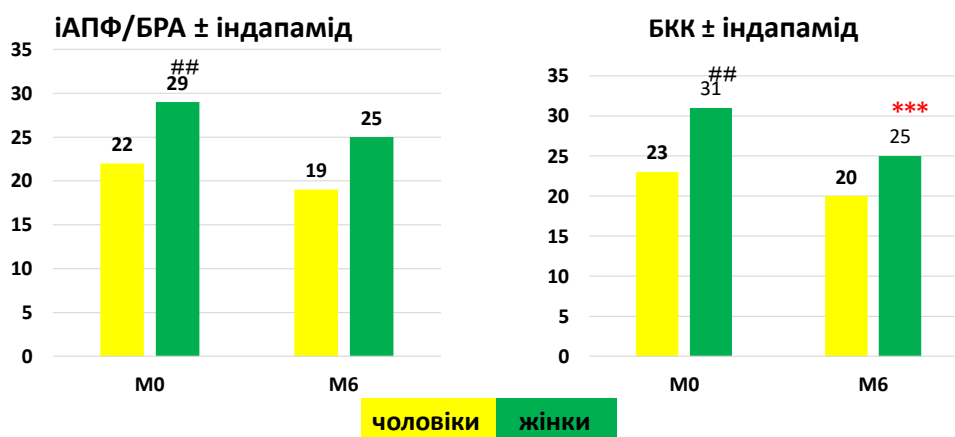


Рис. 3.2 Динаміка дельта (Δ) цСАТ у пацієнтів <65 років

При порівняльному аналізі впливу терапії на показники пульсової хвилі у пацієнтів з АГ (табл. 3.3) іАПФ/БРА не впливали на показники АР і АІх ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$). Водночас, терапія на основі БКК сприяла зменшенню АР у пацієнтів обох статей, а АІх75 – лише у жінок (рис. 3.3, $p < 0,01$) при збереженні в М6 гендерних відмінностей.

Нормалізований індекс аугментації (АІх75, %)



$p < 0,05$; ## $p < 0,01$ на етапі включення у дослідження

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ через 6 місяців лікування

Рис. 3.3 Динаміка АІх75 через 6 місяців лікування у обстежуваних групах пацієнтів

За показниками ШППХкр. і ШППХкф. пацієнти обох статей на початок дослідження не відрізнялися, і через 6 місяців вони однаково знижувалися, незалежно від лікування і статі ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

Відомо, що не тільки цСАТ, але і АІх і ШППХкф. є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань у пацієнтів з АГ [26, 66, 149, 151], тому переваги в ефекті на ці показники одного виду антигіпертензивного лікування перед іншим є клінічно значущим. АР і АІх залежить від середнього АТ і ЧСС [24, 152], тому їх більш виражене

зниження в групі БКК±індапамід, може бути пов'язане як з більш вираженим, ніж в групі порівняння, зниженням середніх БАТ і цАТ, так і з збільшенням ЧСС, у жінок в середньому на $2,5 \pm 0,93$ уд/хв ($p < 0,05$) при її незміненому рівні в кінці періоду спостереження в групі іАПФ/БРА±індапамід.

Слід відмітити кращий антигіпертензивний ефект БКК у жінок, ніж у чоловіків, та цАТ не був пов'язаний із суттєвим збільшенням ЧСС в кінці спостереження (на 9,7%, $p < 0,05$, табл. 3.4), оскільки значимі кореляції ЧСС із показниками цСАТ ($r = 0,22$), АР ($r = -0,23$) були відсутні ($p > 0,05$). Так само були відсутні кореляції між Δ ЧСС у жінок групи Б з Δ цСАТ ($r = -0,19$) і Δ АР ($r = 0,24$) ($p > 0,05$).

Як видно із даних табл. 3.4 жінки мали менші, ніж чоловіки, значення КДО, КСО і УО серця ($p < 0,05$, $p < 0,01$). АГП незалежно від виду суттєво не вплинули на показники структури (товщина стінок, ІММ ЛШ), ФВ, діастолічної функції ЛШ (Е, А, Е/А, DT, e' , Е/е', ІОЛП) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$), за виключенням зменшення ІММ ЛШ у чоловіків на тлі лікування БКК на 9,3% (рис. 3.4, $p < 0,05$). Відсутність суттєвого ефекту, можливо, була пов'язана з відносно недовгим терміном лікування (6 місяців) і відсутністю серйозних вихідних відхилень показників. Гіпертрофія ЛШ за показником ІММ ЛШ в групі А була у 16 (39,0%) чоловіків і 21 (70,0%) жінок, в групі «Б» у 17 (46,0%) чоловіків, 20 (69,0%) жінок ($p > 0,05$). Ознаки діастолічної дисфункції відмічались у невеликої кількості пацієнтів – 7 (5,1%). За критеріями даних рекомендацій, ознаки підвищення тиску в лівому передсерді – ІО ЛП ≥ 34 , e' септ. ≤ 8 см/с, e' лат. ≤ 10 см/с, Е/А $> 0,8$, DT < 160 мс, Е/е' > 12 (ІІІ стадія) були відсутні.

Що стосується показників Еа і Еes, то зниження артеріальної жорсткості супроводжувалося зниженням кінцево–систолическої жорсткості незалежно від характеру АГП і статі (всі $p < 0,01$, $p < 0,001$), так що показник артеріально–шлуночкового сполучення Еа/Еes не зазнав змін (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Динаміка доплер–ЕхоКГ показників структурно–функціонального стану серця і артеріально–шлуночкової взаємодії у пацієнтів різної статі віком <65 років

Показник	Група А (n = 71)				Група Б (n = 66)			
	Чоловіки n = 41	Жінки n =30	Чоловіки	Жінки	Чоловіки n = 37	Жінки n =29	Чоловіки	Жінки
	М0	М0	М6	М6	М0	М0	М6	М6
КДО, мл	113,7±3,24	102,2±2,76°	110,2±3,15	96,3±2,91##	112,0±4,11	100,2±3,02°	112,0±4,16	97,4±2,91
КСО, мл	42,8±1,62	37,7±1,26°	41,6±1,61	36,8±1,46#	42,5±2,09	37,3±1,32°	43,1±2,11	37,0±1,36
УО , мл	70,2±2,19	64,5±1,98°	68,6±2,03	59,6±1,94#	69,5±2,40	62,8±1,95°	68,9±2,81	60,7±1,94
ФВ, %	60,8±0,81	61,5±0,82	61,4±0,73	61,1±0,82	61,9±0,69	62,0±0,55	62,2±0,68	62,5±0,51
ТС МШП, см	1,23±0,02	1,16±0,02°	1,21±0,02	1,15±0,03#	1,25±0,01	1,17±0,02°	1,22±0,02	1,20±0,02
ТС ЗС, см	1,16±0,02	1,12±0,02	1,14±0,02	1,09±0,02	1,15±0,02	1,09±0,02	1,13±0,02	1,06±0,02
ІММ ЛШ г/м ²	113,3±4,52	105,0±4,7	106,6±3,91	101,6±4,93	115,5±3,01	111,6±5,75	107,4±2,84*	102,5±4,68
Відносна товщина стінок, у.о.	0,47±0,01	0,48±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01	0,46±0,01	0,46±0,01	0,46±0,01	0,46±0,01
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	26,9±1,18	26,0±1,32	24,3±1,09	24,4±1,07	27,0±1,08	27,5±1,13	25,1±1,02	25,4±0,93
Е/А	0,81±0,04	0,88±0,04	0,80±0,03	0,89±0,03	0,83±0,03	0,87±0,04	0,87±0,02	0,88±0,04
DT , м/с	223,9±9,92	216,03±8,28	231,5±9,29	213,2±7,26	235,3±8,79	216,2±8,68	226,0±7,35	214,8±10,05
IVRT, м/с	104,6±1,69	106,4±2,09	104,4±2,02	105,7±2,23	107,9±2,33	109,1±4,71	106,2±2,49	100,2±2,14
ШТР, см/с	229,7±9,09	193,6±8,43	214,9±7,68	180,5±6,97	230,4±8,17	221,1±10,0	214,8±8,83	208,0±9,5
е' септ., см/с	8,3±0,38	8,7±0,39	8,05±0,28	8,2±0,30	8,28±0,37	7,76±0,35	7,58±0,18	7,29±0,21

Продовження таблиці 3.4

Показник	Група А (n = 71)				Група Б (n = 66)			
	Чоловіки n = 41	Жінки n =30	Чоловіки n = 41	Жінки n =30	Чоловіки n = 41	Жінки n =30	Чоловіки n = 41	Жінки n =30
	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0
e' лат., см/с	8,42±0,22	8,8±0,30	8,46±0,18	8,2±0,20	8,29±0,24	8,88±0,27	8,37±0,16	8,87±0,22
E/e'	7,23±0,34	7,08±0,37	7,09±0,25	7,4±0,34	7,47±0,27	7,21±0,32	7,84±0,27	7,28±0,36
Ea, мл рт. ст./ мл	2,03±0,06	2,17±0,08	1,76±0,05** #	1,94±0,07*	2,11±0,07	2,25±0,08	1,77±0,05***	1,86±0,06***
Ees, мл рт. ст./ мл	3,44±0,13	3,72±0,13	2,97±0,11**	3,22±0,17**	3,59±0,18	3,82±0,16	2,91±0,16***	3,10±0,13***
Ea/ Ees	0,61±0,02	0,59±0,02	0,61±0,02	0,63±0,02	0,61±0,02	0,59±0,02	0,63±0,03	0,61±0,02

Примітка:

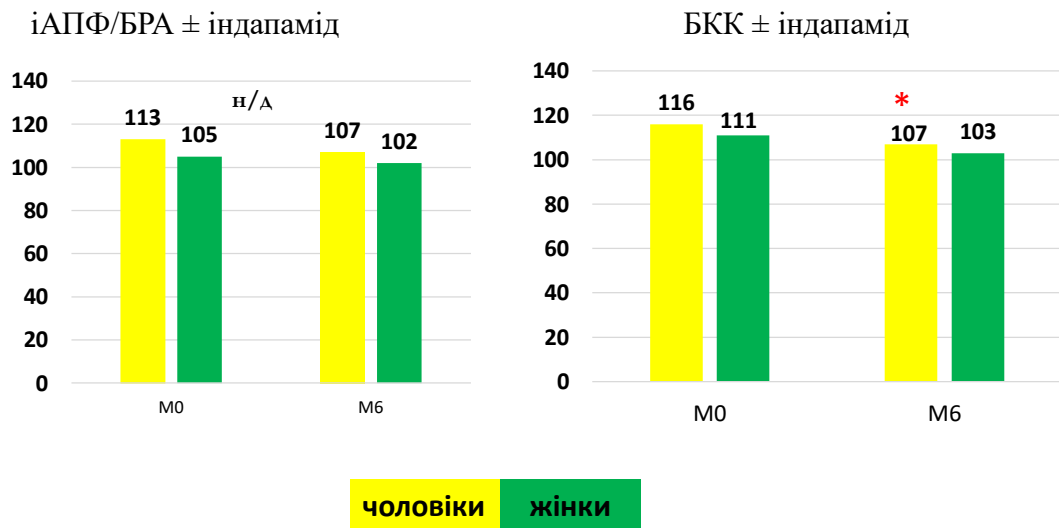
Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками до лікування: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками після лікування: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

Показники представлені в $M \pm m$.

Індекс маси міокарду лівого шлуночка, г/м²



* $p < 0,05$

Рис. 3.4 Динаміка ІММ ЛШ через 6 місяців лікування у обстежуваних групах пацієнтів

Таким чином, у жінок з АГ 1–2 ступеня віком молодше 65 років антигіпертензивна терапія незалежно від групи застосованих препаратів призводить до більш виразного зниження брахіального систолічного, діастолічного і середньогемодинамічного артеріального тиску (відповідно на 13,3%, 18,9%, 8,1%) порівняно з чоловіками відповідного віку.

Антигіпертензивна терапія із застосуванням блокаторів кальцієвих каналів порівняно з групою інгібіторів ренін–ангіотензинової системи призводила до зниження центральних САТ, ПАТ, сер. АТ та більш суттєвого зменшення артеріальної жорсткості у хворих жінок з АГ 1–2 ступеня віком молодше 65 років порівняно з чоловіками, що асоціювалося з регресом гіпертрофії лівого шлуночка (зменшення ІММ ЛШ на 9,3%) тільки у

чоловіків, що дає підстави рекомендувати її як групу першої лінії терапії у даної категорії пацієнтів.

Основні положення розділу та результати цього фрагменту дослідження висвітлені у наступних публікаціях:

1. Лазарева КП, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ПЮ. Клінічне значення визначення показників центральної гемодинаміки у хворих з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією, за даними апланаційної тонометрії. Український науково–медичний молодіжний журнал. 2013;1:7–72 (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з співавторами).
2. Лазарева КП. Гендерні відмінності впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією віком до 65 років. Український терапевтичний журнал. 2019;2:40–51
3. Amosova K, Mishalov V, Rudenko Iu, Katsytadze I, Rokyta O, Lazareva K. та співавт. Comparative assessment of central hemodynamic parameters in uncomplicated hypertension patients with different rest heart rate. J Hypertens. 2014 June;32 e–Suppl 1:438 (Здобувач провела обстеження пацієнтів, виконала статистичне опрацювання даних з аналізом результатів, висновки сформульовано спільно з співавторами, підготовлено текст тез до друку).

РОЗДІЛ 4.
ВІДМІННОСТІ ВПЛИВУ ІНГІБІТОРІВ РЕНІН –
АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ І БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ
КАНАЛІВ В СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ З
ДІУРЕТИКОМ НА ПОКАЗНИКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ, СУДИННОЇ ЖОРСТКОСТІ ТА
СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У
ПАЦІЄНТІВ З НЕУСКЛАДНЕНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ СТАРШЕ 65 РОКІВ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ

Вік є важливою детермінантою розвитку АГ, що в значній мірі пов'язують з порушенням еластичних властивостей артерій внаслідок вікових змін і дії інших факторів ризику [153]. В похилому віці частота АГ у жінок стає більшою ніж у чоловіків [9, 80], що асоціюється з більш високим рівнем АТ [7], і це пов'язано, більшою мірою, із стрімким підвищенням артеріальної жорсткості [7, 8, 9]. Центральний систолічний АТ, цПАТ, маркери жорсткості артерій, зокрема, ШППХ – більш значущі, ніж БАТ, показники ураження органів–мішеней і незалежні предиктори серцево–судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з АГ [154].

Відомо, що різні класи АГП, при однаковому ефекті на БАТ мають різний вплив на цАТ [7, 10, 44], що пояснює відмінності в частоті серцево–судинних подій [144].

Врахування ефекту АГТ на цСАТ і цПАТ є особливо актуальним при виборі АГП у пацієнтів з підвищеною артеріальною жорсткістю, що властиво похилому віку. Саме виходячи з цього β -адреноблокатори вивели із кола препаратів I ряду для таких пацієнтів [112].

Існують дані щодо гендерних відмінностей показників пульсової хвилі і цАТ [80, 90], які узгоджуються з більш високою схильністю жінок до діастолічної дисфункції ЛШ і розвитку серцевої недостатності [11]. Це зумовлює важливість проведення порівняльної оцінки ефективності різних

препаратів, не β -адреноблокаторів, і, особливо їхніх комбінацій щодо впливу на показники як БАТ, так і цАТ та жорсткості артерій у пацієнтів похилого віку в залежності від статі. Подібні дослідження практично відсутні.

Порівняння ефекту 6-місячного лікування АГ I–II стадії (відповідно 6,7% і 93,3%), 1–2 ступеню (відповідно 65,6% і 34,4%) в віковій групі ≥ 65 років (в середньому $70,8 \pm 0,53$ р.) блокаторами РАС (іАПФ чи БРА) і дигідропіридиновим БКК – амлодипіном в комбінації з діуретиком – індапамідом на показники брахіального і центрального артеріального тиску, пружно-еластичних властивостей артерій і структурно-функціонального стану серця проведено у 174 пацієнтів (83 чоловіків і 91 жінок).

Закінчили дослідження 158 пацієнтів старшої вікової групи (72 чоловіків і 86 жінки), в т.ч. в групі А – 69, із них 33 чоловіків і 36 жінок, в групі Б – 89, в т.ч. 39 чоловіків і 50 жінок. За період проведення дослідження 16 (9,2%) пацієнтів вибули, із них по причині втрати зв'язку з дослідником – 9 (5,2%), внаслідок розвитку побічних ефектів – 7 (4,0%). В групі пацієнтів А виник кашель у 2, в групі Б – набряки нижніх кінцівок у 3, почервоніння обличчя у 2 пацієнтів. У 7 пацієнтів групи Б виникли невеликі периферичні набряки, які не потребували відміни препарату і пацієнти продовжували лікування.

Як видно із таблиці 4.1, середній рівень офісного бСАТ, глюкози і ШКФ у пацієнтів чотирьох груп відповідав критеріям включення. Комплекс «інтима – медіа» у досліджуваних був потовщений. У пацієнтів всіх груп спостерігалась гіперхолестеринемія. Більше половини пацієнтів мали вперше виявлену АГ.

Серед пацієнтів, які раніше приймали АГТ (табл. 4.2), найчастіше застосовували іАПФ. Лікування пацієнтів 4-х груп під час дослідження надане в таблиці 4.2. Слід відзначити співставність чоловіків і жінок групи А за розподілом на вид інгібітора РАС (іАПФ або БРА) і рівень дози (переважно в повних терапевтичних) і співставність груп за частотою

продовження попередньої терапії β -адреноблокаторами в дозах $\leq 50\%$ від повної, а також статинів і аспірину ($p > 0,05$).

Таблиця 4.1

Клінічна характеристика і фактори серцево-судинного ризику у пацієнтів віком ≥ 65 років

Показник	Група А (n = 69)		Група Б (n = 89)	
	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)	Чоловіки (n = 39)	Жінки (n = 50)
бСАТ, мм рт. ст.	152,0 \pm 1,56	153,7 \pm 2,01	157,0 \pm 2,18	154,6 \pm 1,38
ЧСС, уд/хв	65,3 \pm 1,35	66,8 \pm 1,16	65,0 \pm 1,35	66,1 \pm 0,94
КІМ, мм	1,08 \pm 0,03	1,04 \pm 0,03	1,01 \pm 0,03	1,0 \pm 0,02
ЗХ, ммоль/л	5,6 \pm 0,24	6,03 \pm 0,23	5,4 \pm 0,24	6,2 \pm 0,19
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,33 \pm 0,16	3,36 \pm 0,18	3,27 \pm 0,16	3,79 \pm 0,17
Глюкоза, ммоль/л	4,93 \pm 0,10	5,29 \pm 0,13	5,06 \pm 0,11	5.16 \pm 0,10
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	86,4 \pm 1,19	69,3 \pm 1,17 ^{°°°}	83,2 \pm 1,11	69,4 \pm 1,09 ^{°°°}

Примітка: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,01$ порівняно з показником осіб різної статті М0; показники представлені в $M \pm m$ та %

Таблиця 4.2

Антигіпертензивні препарати, які використовувались у обстежених пацієнтів, n (%)

Показник	Група А (n = 69)		Група Б (n = 89)	
	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)	Чоловіки (n = 39)	Жінки (n = 50)
Попереднє в т.ч.:				
–іАПФ/БРА	14(42,4%)	11 (30,5%)	13 (33,3%)	19 (38,0%)
–БКК	5 (15,2%)	7 (19,4%)	8 (20,5%)	6 (12,0%)
–тіазиди	4 (12,1%)	5 (13,9%)	6 (15,4%)	5 (10,0%)
– β -АБ	8 (24,2%)	5 (13,9%)	8 (20,5%)	7 (14,0%)
На кінець дослідження (М6):				
– периндоприд	17 (51,5%)	19 (52,8%)	0	0
в т.ч. в дозі 10 мг	14 (42,4%)	17 (47,2%)	0	0

Продовження таблиці 4.2

Показник	Група А (n = 69)		Група Б (n = 89)	
	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)	Чоловіки (n = 33)	Жінки (n = 36)
–олмесартан	16 (48,5%)	17 (47,2%)	0	0
в т.ч. в дозі 20 мг	5 (15,2%)	5 (13,8%)	0	0
в т.ч. в дозі 40 мг	14 (42,4%)	14 (38,9%)	0	0
–амлодипін*	0	0	39 (100%)	50(100%)
в т.ч. в дозі 10 мг	0	0		
–індапамід	28 (84,8%)##	32 (90,0%)##	39 (100%)#	50 (100%)#
β–блокатори **	9 (27,3%)	8 (22,2%)	9 (23,1%)	8 (16,0%)
статини, n (%)	33 (100%)	36 (100%)	39 (100%)	50 (100%)
аспірин, n (%)	13 (39,4%)	13 (36,1%)	19 (48,7%)	24 (48,0%)

Примітка: * – в складі препарату «Арифам»;

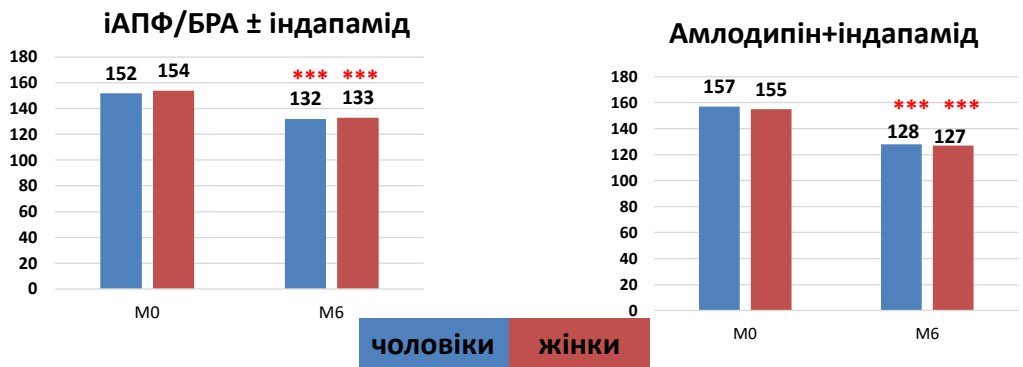
– індапамід ретард 1,5 мг в складі препарату «Арифам»;

– індапамід в дозі 2,5 мг;

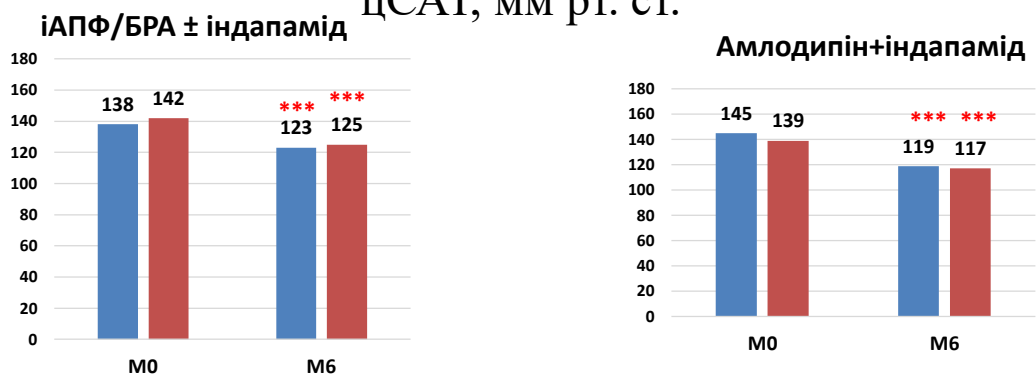
** – β–блокатори в дозі ≤50% від повної;

Як можна побачити з даних таблиці 4.3, чоловіки і жінки груп А і Б були зіставні за вихідними рівнями (M0) всіх показників офісного БАТ, а також цАТ, ЗПСО і ЧСС (всі $p > 0,05$). Після 6–місячного лікування у пацієнтів обох груп як чоловічої, так і жіночої статі достовірно зменшились бСАТ, бДАТ, бПАТ, сер. БАТ, що супроводжувалось зниженням цСАТ, цДАТ, цПАТ, сер. ЦАТ, ЗПСО (табл. 4.3, рис. 4.1, $p < 0,01$, $p < 0,001$). Вираженість зменшення показників АТ у чоловіків і жінок в результаті лікування в групі інгібіторів РАС суттєво не відрізнялась, але в групі БКК абсолютне зменшення цСАТ у жінок було меншим, ніж чоловіків (15,8% проти 18,2%, $p < 0,05$).

бСАТ, мм рт. ст.



цСАТ, мм рт. ст.



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

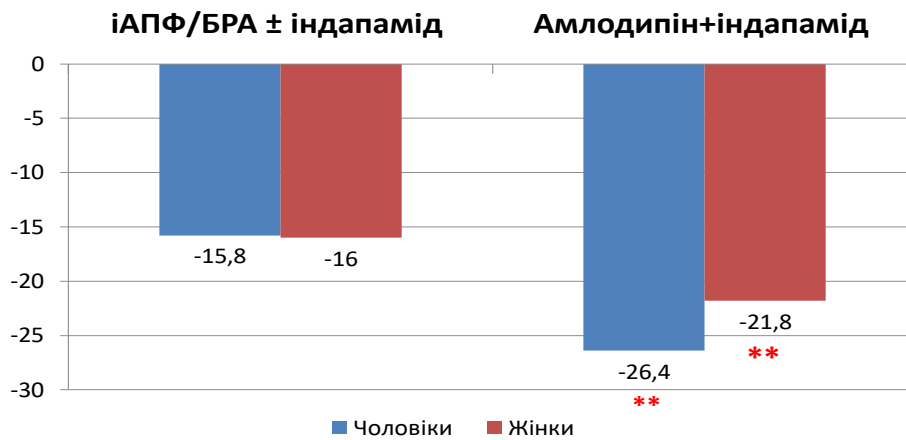
М6 – через 6 місяців

Рис. 4.1 Динаміка бСАТ і цСАТ через 6 місяців лікування у обстежуваних групах пацієнтів

В результаті лікування офісний бАТ $<140/90$ мм рт. ст., як «мінімальна» терапевтична мета був досягнутий в групі А у 68,1% пацієнтів, а в групі Б у 82,0% ($p < 0,05$).

При порівнянні ефектів двох видів лікування в залежності від статі комбінація на основі БКК мала перевагу перед такою на основі інгібіторів РАС у чоловіків за абсолютним зменшенням цСАТ (18,2% проти 11,4%, рис. 4.2, $p < 0,01$), а у жінок – за зниженням бСАТ, цСАТ, ($p < 0,01$, табл. 4.3).

ΔцСАТ, мм рт.ст.



,** p < 0,01.

Рис. 4.2. Абсолютне зменшення центрального систолічного АТ у досліджуваних групах

При порівнянні вихідних величин показників аугментації і ампліфікації пульсової хвилі пацієнтів з АГ в залежності від статі (табл. 4.3) з'ясувалося відсутність суттєвих статевих відмінностей (всі $p > 0,05$). Антигіпертензивна терапія на основі БКК виявилась більш ефективною, ніж лікування на основі інгібіторів РАС щодо позитивної динаміки цих показників як у чоловіків, так і у жінок. У чоловіків лікування інгібіторами РАС і індапамідом взагалі не супроводжувалося змінами показників пульсуючого навантаження на ЛШ, тоді як терапія ФК індапамід петард/амлодипін супроводжувалася зменшенням АР на 28,5%, АІх75 на 15,7%, а РРАmpI. збільшився на 7,7% ($p < 0,01 - 0,001$) і став на 4% вищим за його рівень в групі А ($p < 0,05$). Через 6 місяців в жінок, котрим було призначено терапію індапамід – ретард/амлодипін, порівняно з пацієнтками групи А, АР і АІх75 стали на 24,7% і 18,0% нижчими, а РРАmpI. на 8,1% вищим (всі $p < 0,001$, табл.4.3) і збільшився на 4,2% в порівнянні з жінками групи А ($p < 0,05$). Слід зауважити, що вихідний рівень ШППХкф був дещо нижчим, проте, ці відмінності не були статистично значущими.

Комбінована терапія амлодипіном і індапамідом супроводжувалась збільшенням ЧСС у осіб обох статей на $5,5 \pm 0,53$ уд/хв (7,8%) у чоловіків ($p < 0,01$) і на $4,1 \pm 0,62$ уд/хв. (5,7%) у жінок ($p < 0,01$), за відсутності такого в групі А.

Наявність статистично достовірних кореляцій у чоловіків групи Б величин АР, РРАmpl. з ЧСС як на початку дослідження ($r = -0,511$, $r = 0,566$, всі $p < 0,01$) та через 6 місяців ($r = -0,521$, $r = 0,514$, всі $p < 0,01$) і абсолютних змін АР і РРАmpl. (Δ АР і Δ РРАmpl.) з Δ ЧСС ($r = -0,581$, $r = 0,532$, всі $p < 0,01$) дозволяє припустити, що позитивний ефект цієї АГТ відносно хвилі аугментації в певній мірі був зумовлений підвищенням ЧСС, що відповідає даним літератури [11]. У той же час у жінок, які отримували терапію амлодипін+індапамід, такі кореляційні зв'язки ЧСС з АР були відсутні в М0 ($r = -0,18$, $p > 0,05$), РРАmpl. ($r = 0,36$, $p < 0,01$) і М6 ($r = -0,01$, $r = 0,23$, всі $p > 0,05$), як і Δ ЧСС з Δ АР і Δ РРАmpl. ($r = -0,04$, $r = 0,27$, всі $p > 0,05$). Тобто, зменшення тиску в аорті, який утворює ретроградна пульсова хвиля у жінок в ході лікування БКК з діуретиком суттєво не пов'язане із збільшенням ЧСС, а, імовірно, з іншими факторами. Відомо, що крім ЧСС на показники ретроградної пульсової хвилі може впливати бСАТ [12, 90]. Однак, і суттєві кореляції Δ бСАТ з Δ АР, Δ АІх75 і Δ РРАmpl. були відсутні як у чоловіків ($r = 0,02$, $r = -0,16$, $r = 0,16$, $r = 0,26$, всі $p > 0,05$), так і у жінок ($r = 0,24$, $r = 0,14$, $r = -0,14$, $r = 0,27$, всі $p > 0,05$).

Вихідні показники ШППХкр і ШППХкф у чоловіків і жінок з АГ суттєво не відрізнялись (табл. 4.3., $p > 0,05$).

За відсутності достовірних змін показника жорсткості артерій м'язового типу ШППХкр в результаті лікування на основі інгібіторів РАС він достовірно і однаково знизився у чоловіків і жінок, які отримували терапію БКК і діуретика (всі $p < 0,001$).

Таблиця 4.3

Динаміка показників офісного БАТ і пульсової хвилі у пацієнтів віком ≥ 65 років, залежно від статі

Показник	Група А (n =69)				Група Б (n =89)			
	Чоловіки n = 33	Жінки n =36	Чоловіки	Жінки	Чоловіки n = 39	Жінки n =51	Чоловіки	Жінки
	М0	М0	М6	М6	М0	М0	М6	М6
бСАТ, мм рт. ст.	152,0 \pm 1,56	153,7 \pm 2,01	131,6 \pm 1,76***	132,5 \pm 1,89***	157,0 \pm 2,18	154,6 \pm 1,38	128,1 \pm 1,51***	127,4 \pm 1,12***
Δ бСАТ, мм рт. ст.	–	–	–20,8 \pm 2,53	–21,3 \pm 2,61	–	–	–29,3 \pm 2,65##	–27,1 \pm 1,76#
бДАТ, мм рт. ст.	89,1 \pm 1,68	93,2 \pm 1,89	80,2 \pm 1,17***	80,8 \pm 1,40***	91,89 \pm 1,65	89,4 \pm 1,48	78,4 \pm 1,0***	78,0 \pm 0,76*** oo
бПАТ, мм рт. ст.	62,2 \pm 2,0	60,1 \pm 2,03	52,1 \pm 1,78***	52,3 \pm 1,38***	65,1 \pm 1,95	62,2 \pm 1,50	49,6 \pm 1,27***	49,5 \pm 1,11***
Δ бПАТ, мм рт. ст.	–	–	–13,9 \pm 2,71	–11,4 \pm 2,71			–18,8 \pm 2,14#	–15,8 \pm 1,67
цСАТ, мм рт. ст.	138,4 \pm 1,48	141,7 \pm 2,04	122,6 \pm 1,90***	125,0 \pm 1,82***	145,1 \pm 1,69	139,2 \pm 1,49oo	118,7 \pm 1,53***	117,1 \pm 1,09***
Δ цСАТ, мм рт. ст.	–	–	–15,8 \pm 2,83	–16,0 \pm 2,4	–	–	–26,4 \pm 2,19##	–21,8 \pm 1,81#
цДАТ, мм рт. ст.	87,8 \pm 1,54	91,5 \pm 1,74	80,6 \pm 1,07***	83,2 \pm 1,54***	91,0 \pm 1,56	88,4 \pm 1,34	80,5 \pm 0,81***	78,2 \pm 0,75***
цПАТ, мм рт. ст.	50,6 \pm 1,89	49,6 \pm 2,09	42,0 \pm 1,54***	41,8 \pm 1,33***	54,2 \pm 1,52	51,0 \pm 1,57	38,1 \pm 1,25***	38,3 \pm 1,05***
Δ цПАТ, мм рт. ст.	–	–	–8,9 \pm 2,61	–7,6 \pm 2,73			–15,4 \pm 1,85#	–12,4 \pm 1,83
Сер. БАТ, мм рт. ст.	110,1 \pm 1,39	113,3 \pm 1,64	97,0 \pm 1,13***	100,0 \pm 1,43***	113,6 \pm 1,60	110,1 \pm 1,25	95,4 \pm 1,03***	94,5 \pm 0,73***
Сер.цАТ, мм рт. ст.	104,7 \pm 1,23	108,3 \pm 1,57	96,0 \pm 1,10***	97,9 \pm 1,51***	109,0 \pm 1,44	105,4 \pm 1,21	92,7 \pm 0,93***	91,7 \pm 0,73***
ЗПСО, мм рт. ст./мл	2,06 \pm 0,10	2,19 \pm 0,10	1,89 \pm 0,08**	2,06 \pm 0,10*	2,18 \pm 0,09	2,16 \pm 0,06	1,84 \pm 0,07**	1,90 \pm 0,05**
ЧСС, уд/хв	65,3 \pm 1,35	66,8 \pm 1,16	64,6 \pm 1,16	67,3 \pm 1,11	65,0 \pm 1,35	66,1 \pm 0,94	70,5 \pm 0,85***###	70,1 \pm 0,69**

Продовження таблиці 4.3

Показник	Група А (n =69)				Група Б (n =89)			
	Чоловіки n = 33	Жінки n =36	Чоловіки n = 33	Жінки n =36	Чоловіки n = 33	Жінки n =36	Чоловіки n = 33	Жінки n =36
	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0
АР, мм рт. ст.	15,5±1,17	17,3±0,96	13,9±0,92	15,3±1,13	17,2±1,02	15,8±0,78 ^{°°}	12,3±0,85**	11,9±0,60***
АІх, %	31,1±1,63	34,5±1,29	28,7±1,50	30,5±1,49	32,8±1,29	34,06±1,03	27,5±1,17**	28,6±0,84***
АІх75, %	27,4±1,52	30,7±1,21 [°]	26,1±1,39	27,2±1,17*	28,0±1,14	30,0±1,03 [°]	23,6±1,01**	24,6±0,78***
Δ АІх75, %	–	–	–1,5±2,29	–4,42±2,09	–	–	–4,43±1,44	–5,36±1,35#
PPampl., %	122,3±2,40	119,0±1,60	125,2±1,91	124,2±1,87*	120,0±1,58	119,2±1,24	130,4±1,46***#	129,6±1,21*** #
ШППХкр, м/с	9,3±0,33	10,3±0,36	8,8±0,24	9,4±0,24	10,4±0,32	10,3±0,32	8,9±0,18***	8,8±0,17***
Δ ШППХкр, м/с			–0,61±0,37	–0,53±0,35			–1,46±0,39	–1,44±0,35
ШППХкф, м/с	11,5±0,29	11,6±0,38	10,3±0,28**	10,6±0,31*	12,3±0,38	12,6±0,31	10,0±0,25***	10,4±0,18***
Δ ШППХкф, м/с			–1,21±0,38	–1,10±0,37			–2,35±0,46*	–2,24±0,37*

Примітка:

Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками до лікування: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками після лікування: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

Показники представлені в $M \pm m$.

Таблиця 4.4

Кореляційний аналіз за Спірменом між змінами показників АТ і такими пульсової хвилі, артеріальної жорсткості і гіпертрофії ЛШ в залежності від виду АГТ і статі

	ΔАР		ΔАІХ75		ΔPPampl.		Δ ШПІХкф		ΔІММ ЛШ	
	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін
Група А										
ΔбСАТ	0,03	0,22	0,04	0,24	-0,24	-0,17	0,21	0,25	0,28	0,15
ΔцСАТ	0,26	0,23	0,13	0,22	-0,30	-0,28	0,03	0,26	0,21	0,24
ΔсрБАТ	-0,11	-0,10	-0,04	0,08	-0,13	0,01	0,11	0,14	0,30	-0,20
ΔсрЦАТ	-0,058	-0,156	0,028	0,09	-0,116	0,015	0,002	0,169	0,266	-0,055
Група Б										
ΔбСАТ	0,02	0,24	-0,16	0,14	0,16	-0,15	0,26	0,27	0,32	0,09
ΔцСАТ	0,25	0,28*	0,02	0,12	-0,01	-0,14	0,27	0,27	0,26	0,10
ΔсрБАТ	-0,17	-0,04	-0,25	0,04	0,24	0,03	-0,02	0,05	0,25	0,10
ΔсрЦАТ	-0,12	0,07	-0,18	0,09	0,19	-0,04	-0,05	0,12	0,34*	0,07

Примітка: * – кореляція значима на рівні 0,05; ** – кореляція значима на рівні 0,01

Таблиця 4.5

Динаміка доплер–ЕхоКГ показників структурно–функціонального стану серця у пацієнтів віком ≥ 65 років,
залежно від статі

Показник	Група А (n = 66)				Група Б (n = 90)			
	Чоловіки n = 33	Жінки n = 33	Чоловіки	Жінки	Чоловіки n = 39	Жінки n = 51	Чоловіки	Жінки
	М0	М0	М6	М6	М0	М0	М6	М6
КДІ, мл/м ²	56,4±2,78	55,6±1,82	55,4±2,46	53,4±2,15	57,6±2,14	57,5±1,65	52,1±1,88*	52,4±1,67*
КСІ, мл/м ²	22,3±1,37	21,4±1,0	22,7±1,30	21,1±1,18	23,3±1,25	22,9±1,04	21,2±1,14	20,6±1,02
УІ, мл/м ²	34,1±1,63	34,1±1,10	32,6±1,38	32,3±1,23	34,4±1,13	34,6±0,76	31,0±1,10*	31,8±0,85*
ФВ, %	59,7±0,91	60,0±0,88	59,4±0,83	60,2±0,91	58,7±0,79	60,1±0,74	60,7±0,63*	61,7±0,74
ТС МШП, см	1,27±0,03	1,21±0,02	1,25±0,03	1,18±0,02	1,26±0,03	1,2±0,02	1,19±0,02*	1,11±0,03*
ТЗС, см	1,16±0,02	1,15±0,02	1,16±0,02	1,13±0,02	1,17±0,02	1,14±0,01	1,11±0,02*	1,08±0,02**
ІММ ЛШ г/м ²	113,8±5,42	118,5±4,26	112,4±4,89	115,8±4,52	121,5±5,91	122,6±2,93	103,8±4,0*	108,9±2,77**
ΔІММ ЛШ г/м ²	–	–	–1,7±6,59	–3,18±5,46	–	–	–17,6±1,01###	–13,65±4,12#
Відносна товщина стінок, у.о.	0,48±0,02	0,48±0,01	0,49±0,02	0,47±0,01	0,48±0,01	0,46±0,01	0,47±0,01	0,46±0,02
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	31,4±1,71	34,6±1,56	29,9±1,54	32,2±1,46	30,75±1,98	29,4±1,76	27,1±1,25	28,01±0,86
Е/А, од	0,92±0,04	0,83±0,04	1,14±0,21	0,82±0,03	0,77±0,03	0,86±0,05	0,78±0,02	0,83±0,02
DT, мс	233,2±12,7	235,2±12,7	221,3±11,0	232,7±12,73	238,4±12,4	226,7±9,25	227,2±10,3	229,1±7,65
IVRT, мс	104,0±2,82	102,5±2,17	104,5±2,52	104,3±2,34	109,0±3,01	107,2±2,09	108,7±2,81	106,1±2,10
ШТР, см/с	260,4±8,03	271,0±9,27	247,6±8,58	254,5±8,92	256,0±7,73	247,5±7,75	224,6±6,07**	224,4±6,83*

Продовження таблиці 4.5

Показник	Група А (n = 66)				Група Б (n = 90)			
	Чоловіки n = 33	Жінки n = 33	Чоловіки n = 33	Жінки n = 33	Чоловіки n = 33	Жінки n = 33	Чоловіки n = 33	Жінки n = 33
	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0	М0
е' септ., см/с	7,5±0,35	7,73±0,23	7,4±0,32	7,59±0,22	6,8±0,23	7,4±0,23	6,6±0,18	7,3±0,18
е' лат., см/с	9,1±0,29	8,89±0,26	8,5±0,23	8,63±0,20	8,4±0,32	8,4±0,23	8,3±0,28	8,3±0,20
Е/е', у.о.	8,5±0,47	8,65±0,45	7,8±0,29	8,38±0,37	8,7±0,41	8,6±0,36	8,0±0,28	7,71±0,20*

Примітка:

Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками до лікування: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у групі жінок в порівнянні з чоловіками після лікування: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$

Показники представлені в $M \pm m$.

Показник жорсткості артерій еластичного типу ШППХкф знизився в результаті лікування як на основі інгібіторів РАС, так і БКК і практично однаково у чоловіків і жінок обох груп ($p < 0,05 - 0,001$, табл. 4.3). Але за середніми величинами абсолютного зменшення Δ ШППХкф лікування БКК з індапамідом мало переваги перед таким з застосуванням комбінації інгібіторів РАС з діуретиком, як у чоловіків ($-2,35 \pm 0,46$ м/с проти $-1,21 \pm 0,38$ м/с, рис. 4,3, $p < 0,05$), так і жінок ($-2,24 \pm 0,37$ м/с проти $-1,10 \pm 0,37$, рис. 4,3, $p < 0,05$). При цьому суттєві кореляції Δ ШППХкф з Δ ЧСС як у чоловіків так і у жінок були відсутні, як в групі А (у чоловіків $r = -0,143$, жінок $r = 0,133$, всі $p > 0,05$), так і в групі Б ($r = -0,011$, $r = 0,12$ відповідно, всі $p > 0,05$). Ми не виявили також достовірних кореляційних зв'язків між Δ ШППХкф з Δ бСАТ і Δ цСАТ, незалежно від виду лікування і статі (табл. 4. 4).

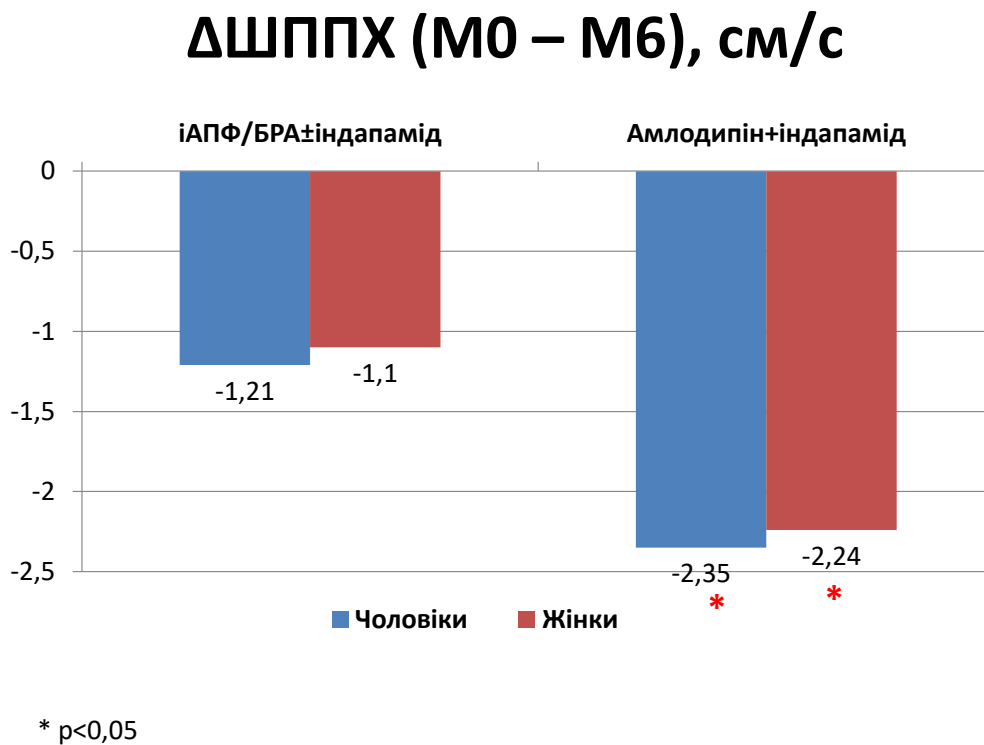
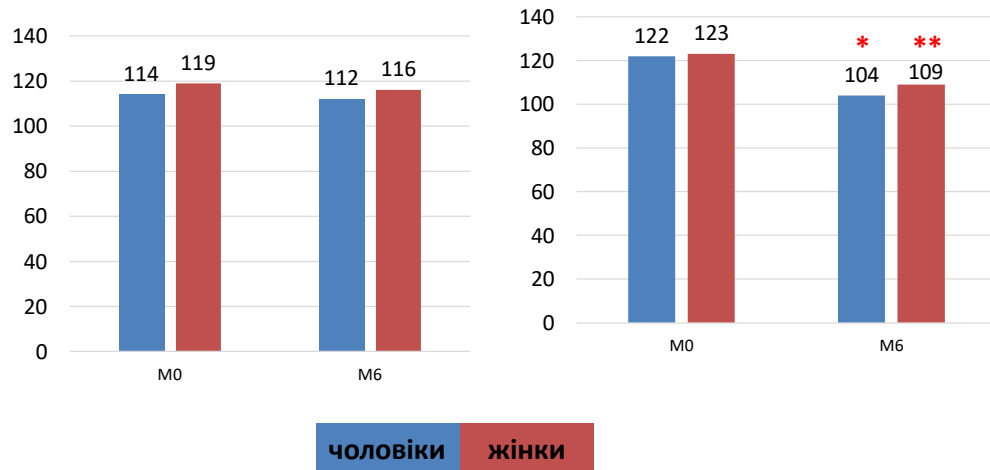


Рис. 4.3. Абсолютне зменшення швидкості поширення пульсової хвилі у досліджуваних групах.

При аналізі показників структурно–функціонального стану серця у пацієнтів двох груп на час включення у дослідження визначалися помірно збільшення середніх величин товщини ЗС і МШП (табл. 4.4) з формуванням гіпертрофії ЛШ за показником ІММ ЛШ у 28 (70,0%) жінок і 24 (60,0%) чоловіків, рандомізованих в групу А і у 42 жінок (80,7%) і у 22 (62,5%) чоловіків рандомізованих в групу Б ($p>0,05$). За відсутності гендерних відмінностей середніх величин ІММ ЛШ ($p>0,05$), ознаки діастолічної дисфункції відмічались у невеликої кількості пацієнтів – 8 (4,6%), І стадія у 5 (2,8%) пацієнтів, II стадія у 3 (1,7%). У жодного пацієнта не було ознак підвищення тиску в лівому передсерді III стадії за даними рекомендаціями.

Через 6 місяців лікування, в групі пацієнтів, обох статей, які отримували терапію комбінацією БКК з діуретиком відбулось достовірне зменшення КДІ і УІ ($p<0,05$, табл. 4.5), що, імовірно, було пов'язане із збільшенням ЧСС ($p<0,05$). При оцінці динаміки ІММ ЛШ відзначено його зменшення як у чоловіків, так і жінок в групі Б (на 14,6% і 11,2%, рис. 4.4 $p<0,05–0,01$) за відсутності змін в групі А ($p>0,05$). При цьому абсолютні величини зменшення ІММ ЛШ (Δ ІММ ЛШ) не корелювали ані з Δ бСАТ ані з Δ цСАТ у пацієнтів обох статей ($p>0,05$, табл. 4.4), однак корелювали у чоловіків з Δ ЧСС ($r = 0,38$, $p<0,05$) і з Δ србАТ ($r = 0,36$, $p<0,05$) за відсутності таких зв'язків у жінок. Зменшення ІММ ЛШ в групі Б наприкінці дослідження (М6) корелювала із зниженням бСАТ і цСАТ у чоловіків ($r = 0,41$, $r = 0,43$, $p<0,05–0,01$) за відсутності кореляції у жінок цієї групи ($r = 0,07$, $r = 0,18$, $p>0,05$).

Індекс маси міокарду лівого шлуночка, г/м²



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Рис. 4.4. Регрес гіпертрофії ЛШ за показником ІММ ЛШ у досліджуваних групах.

Терапія БКК з індапамідом супроводжувалась збільшенням ЧСС (в середньому на $4,8 \pm 0,57$ уд/хв.) і достовірним кореляційним зв'язком між ШПІХкф з бСАТ і цСАТ наприкінці дослідження як у чоловіків ($r = 0,38$, $r = 0,42$, $p < 0,05$) так і у жінок ($r = 0,30$, $r = 0,32$, $p < 0,05$). В групі А зазначена достовірна кореляція відмічена тільки у чоловіків ($r = 0,38$, $r = 0,41$, $p < 0,05$), але не у жінок ($r = 0,25$, $r = 0,18$, $p > 0,05$).

Серед показників діастолічної функції ЛШ суттєвої динаміки у вигляді зменшення на 11,4% ($p < 0,05$, табл. 4.5) зазнав лише E/e' у жінок, які отримували терапію на основі БКК. Зниження E/e' у жінок може бути пов'язаною із регресом гіпертрофії ЛШ, про що свідчить кореляція між абсолютними величинами зменшення ІММ ЛШ з E/e' ($r = 0,36$, $p < 0,05$), яка була відсутня у чоловіків ($r = 0,15$, $p > 0,05$). З урахуванням відсутності змін

інших показників діастолічної функції, зокрема e' , ІО ЛП, E/A, DT, IVRT ці зміни можуть носити випадковий характер. Не були виявлені зміни всіх показників діастолічної функції ЛШ ані у чоловіків групи Б, ані у чоловіків і жінок в груп А ($p > 0,05$, табл. 4.5).

Одже, в групі Б (ФК індапамід–ретард/амлодипін) абсолютне зменшення цСАТ у жінок було меншим, ніж чоловіків (15,8% проти 18,2%, $p < 0,05$). У чоловіків комбінація на основі БКК мала перевагу перед такою на основі інгібіторів РАС за абсолютним зменшенням цСАТ (18,2% проти 11,4%, $p < 0,01$), АР на 28,5%, АІх75 на 15,7%, а РРампл. збільшився на 7,7% ($p < 0,01 - 0,001$), а у жінок – за зниженням бСАТ, бДАТ, цСАТ, цДАТ ($p < 0,01$), АР і АІх75 стали на 24,7% і 18% нижчими, а РРампл. став вищим на 8,1% в порівнянні із співставними жінками групи А. За зменшенням Δ ШПІХкф лікування амлодипін з індапамідом мало переваги перед таким з застосуванням комбінації інгібіторів РАС з діуретиком, як у чоловіків ($-2,35 \pm 0,46$ м/с проти $-1,21 \pm 0,38$ м/с, $p < 0,05$), так і жінок ($-2,24 \pm 0,37$ м/с проти $-1,10 \pm 0,37$, $p < 0,05$). ІММ ЛШ зменшився як у чоловіків, так і жінок в групі Б (на 14,6% і 11,2%, $p < 0,05 - 0,01$) за відсутності змін в групі А ($p > 0,05$). Серед показників діастолічної функції ЛШ суттєвої динаміки у вигляді зменшення на 11,4% ($p < 0,05$) зазнав лише E/e' у жінок, які отримували терапію на основі БКК.

Результати цього фрагменту дослідження опубліковані:

1. Kateryna Amosova, Ignacio J. Amat Santos, Kateryna Lazarieva, Javier López Diaz, Yulia Rudenko, Pavlo Lazariev, José Alberto San Román Calvar. Gender specific differences in the effects of antihypertensive therapy on arterial hemodynamic, arterial wall stiffness and structure–functional condition of the heart in patients over 65 years old with uncomplicated arterial hypertension. East European Science Journal. 2019;8(48):37–48 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку

даних, висновки сформульовані спільно з співавторами, написано статтю, підготовлено до друку).

2. Амосова КМ, Лазарєва КП, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Вплив контролю артеріального тиску за допомогою блокатора кальцієвих каналів і різних інгібіторів ренін – ангіотензинової системи на показники центральної гемодинаміки й жорсткості артерій у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією: результати шестимісячного спостереження. Серце і Судини. 2016;1(53):17–24 (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).
3. Амосова КМ, Лазарєва КП, Руденко ЮВ, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Шишкіна НВ, Василенко ОВ. Відмінності впливу різних класів антигіпертензивних препаратів в складі комбінованої терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2 ступеня з урахуванням віку. Серце і Судини; 2018;4(64):14–26 (Здобувачем проаналізовано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з співавторами, написано статтю, підготовлено до друку).

РОЗДІЛ 5. ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ПУЛЬСОВОЇ ХВИЛІ ТА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

За даними сучасних досліджень, у жінок в період постменопаузи кількість і активність остеобластів може збільшуватись, здебільшого у відповідь на підвищену резорбцію, а величина маркерів МЦКТ корелює із такою показників ліпідного обміну [107]. Отже, можна припустити наявність взаємозв'язку між процесами ОП та атеросклеротичного ураження судин.

Актуальним є розробка нових підходів до лікування коморбідних станів. Сучасні протоколи зазвичай спрямовані на надання допомоги при одній нозології, що обумовлює нагальну необхідність проведення наукових досліджень щодо ведення хворих з одночасним прогресуванням кількох соматичних захворювань.

Метою даного фрагменту дослідження було проведення аналізу наявності зв'язку між показниками артеріальної жорсткості, фосфорно-кальцієвого обміну, вітаміну D.

В обстеження включено 44 жінок із середнім віком $69,04 \pm 0,72$ років та тривалістю постменопаузального періоду $18,4 \pm 0,85$ років, у яких було встановлено есенціальну АГ II стадії, 2 ступеня (основна група) та 30 практично здорових пацієнток (контрольна група) із середнім віком $69,3 \pm 1,21$ рр., тривалістю постменопаузального періоду $19,4 \pm 1,18$ років (таблиця 5.1, $p > 0.05$).

Під час аналізу чинників ризику переломів кісток встановлено, що вміст кальцію у фактичному раціоні харчування (за даними анкетування) в обстежених основної групи становив у середньому (245 ± 21) мг/добу, а в контрольній групі — (268 ± 23) мг/добу, тобто, був значно знижений в обох групах порівняно з загальноприйнятими нормами.

Всі пацієнти з АГ отримували адекватну антигіпертензивну терапію: БКК – 44 (100%), тіазидний діуретик – 44 (100%), β -блокатори – 24 (54,5%).

Якщо до включення в дослідження пацієнти отримували статини і аспірин, їх продовжували, а якщо ні – призначали на початку лікування, за наявності показів і відсутності протипоказів при високому кардіо-васкулярному ризику [72]. Статини отримували 44 (100%) пацієнок основної групи, аспірин – 24 (54,5%). Терапія, дози включно, не змінювались >2 тижнів. На момент включення пацієнок в даний етап дослідження було досягнуто цільові рівні АТ, тобто, виключено вплив саме підвищеного АТ на кістковий метаболізм.

Пацієнтки з наявністю гіпертонічної хвороби та групи контролю були співставні за віком, ІМТ, показниками брахіального і центрального АТ (оскільки на момент проведення даного етапу дослідження досягли цільового АТ на фоні антигіпертензивної терапії) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

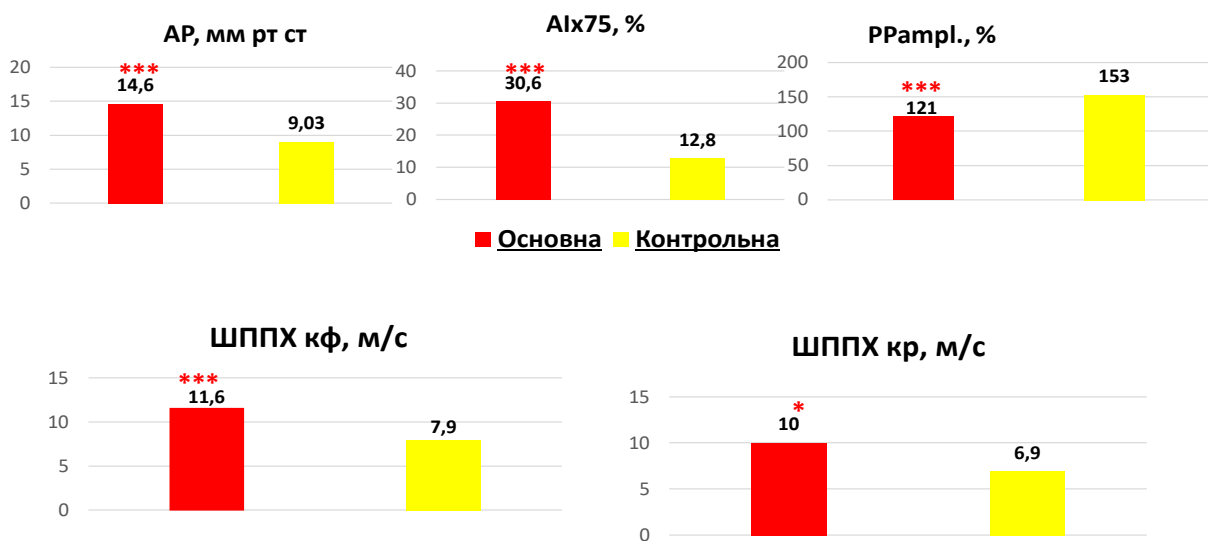
Показники апланатійної тонометрії пацієнок основної групи до лікування і групи контролю

Показники	Основна група (M0) n=44	Контрольна група (M0) n=30
Вік, роки	69,04±0,72	69,3±1,21
Тривалість МП, роки	18,4±0,85	19,4±1,18
Тривалість АГ, роки	17,0±0,86	–
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,9±0,55	27,6±1,11
бСАТ, мм рт. ст.	123,6±1,95	121,2±1,85
бДАТ, мм рт. ст.	78,3±1,28	79,3±1,51
бПАТ, мм рт. ст.	45,7±1,71	41,8±1,27
цСАТ, мм рт. ст.	117,1±1,84	113,7±1,73
цДАТ, мм рт. ст.	78,6±1,22	79,3±1,51
цПАТ, мм рт. ст.	38,4±1,53	35,1±1,15
ЧСС, уд/хв	66,0±1,09	72,7±1,34***
АР, мм рт. ст.	14,5±0,87	9,03±0,59***
Alx, %	34,2±1,12	14,5±1,38***
Alx75, %	30,6±1,15	12,8±1,19***
PPamp1, %	120,1±1,79	152,9±2,19***
ШППХкр., м/с	10,0±0,28	6,89±0,26***
ШППХкф., м/с	11,6±0,37	7,9±0,24***

Примітка: *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001 при порівнянні двох груп.

На момент включення в дослідження виявлене достовірне збільшення АР, АІх, АІх75 в основній групі на 37,7%, 57,5%, 58,2%, (табл. 5.1, рис. 5.1, $p < 0,001$) та зниження РРампл. на 20,8% (табл. 5.1, рис. 5.1, $p < 0,001$) в порівнянні з контрольною, що відображає приріст центрального ПАТ внаслідок впливу відображеної хвилі й характеризує збільшення жорсткості артерій.

Апланаційна тонометрія



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рис. 5.1 Показники пульсової хвилі у пацієток основної і контрольної груп на момент включення у дослідження.

У пацієток основної групи, в порівнянні з контрольною, на момент включення у дослідження ШППХкр була вища на 31%, а ШППХкф на 32% відповідно (табл.5.1, рис. 5.1, всі $p < 0,001$). При АГ ШППХ слугує незалежним чинником ризику смерті від серцево–судинних та всіх причин [3, 89].

5.1 Маркери кісткового ремоделювання, рівень вітаміну D та показники ліпідного обміну у жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією

Поширеність як АГ, так і ОП, щорічно зростає. Обидва захворювання асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу [100]. АГ, на котру в Україні страждає більше 30% дорослого населення, є чинником ризику розвитку численних серцево – судинних та інших ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту, серцевої і ниркової недостатності) і смерті [101]. Ускладнення ОП, зокрема переломи, пов'язані із значними медико–соціальними затратами. Проте, на сьогодні не визначене питання щодо асоціації зниження МЦКТ зі зростанням жорсткості аорти у пацієнок похилого віку з АГ, так само, як і підходи до комплексного лікування цієї когорти пацієнтів, оскільки інформації щодо перебігу ремоделювання КТ в них недостатньо [93].

Тому метою даного фрагменту роботи було проведення порівняльного аналізу показників ремоделювання кісткової тканини, ліпідного, кальцій–фосфорного обміну та рівня вітаміну D у жінок похилого віку з неускладненою АГ та без такої.

За результатами біохімічного аналізу крові пацієнок основної групи рівень ЗХ склав $6,28 \pm 0,18$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ – $3,83 \pm 0,17$ ммоль/л (табл. 5.2), ТГ – $1,78 \pm 0,11$ ммоль/л креатинін – $78,55 \pm 2,37$ ммоль/л, NtproBNP – $238,3 \pm 20,15$ пг/мл.

Таблиця 5.2

Показники обміну холестерину, маркерів ремоделювання кісткової тканини пацієнок основної групи до лікування і групи контролю

Показники	Основна група (M0) n=44	Контрольна група (M0) n=30
ЗХ, ммоль/л	$6,28 \pm 0,18$	$4,6 \pm 0,1^{***}$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,83 \pm 0,17$	$1,73 \pm 0,14^{***}$
P1NP, нг/мл	$55,12 \pm 4,45$	$58,32 \pm 3,24$

Продовження таблиці 5.2

Показники	Основна група (M0) n=44	Контрольна група (M0) n=30
Вітамін D загальний, нг/мл	23,21±1,1	29,18±2,12**
β – СТх, нг/мл	0,57±0,03	0,45±0,03**
ПТГ, нг/мл	67,9±3,75	39,56±1,14***
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,27±0,02	1,3±0,02
Фосфор, ммоль/л	1,17±0,02	1,10±0,02

Примітка: *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001 при порівнянні двох груп.

Рівень маркерів формування КТ, іонізованого кальцію, фосфору не відрізнявся у порівнювальних групах, тоді як відмічалось вірогідно вище значення рівня ПТГ у пацієток основної групи, можливо, як причина наявності недостатності рівня вітаміну D, більш виражене у пацієток з неускладненою АГ (табл. 5.2). Звертає увагу збільшення активності резорбції КТ у жінок основної групи, що віддзеркалювалося вірогідним збільшенням маркеру β – СТх (β – термінального телопептиду колагену I типу) і вказує на необхідність врахування отриманих даних для вирішення подальшої тактики лікування ОП в даній групі пацієток та більш доцільне використання у них в якості антиостеопоротичної терапії антирезорбентів.

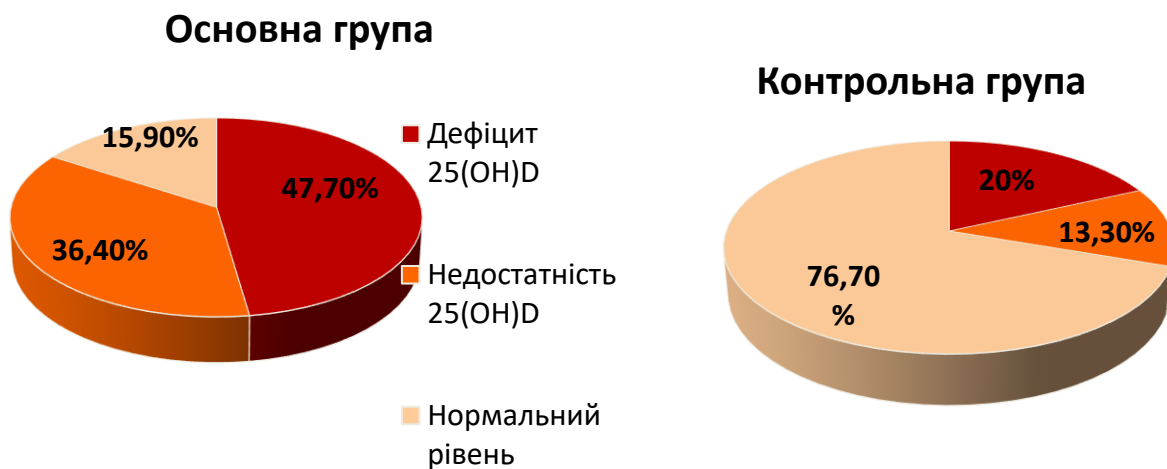


Рис. 5.2. Середній рівень 25(OH) вітамін D у основній і контрольній групах.

Середній рівень вітаміну D у пацієток з АГ був нижчий порівняно з практично здоровими жінками на 20,7% (табл. 5.2, рис. 5.2, $p < 0,01$). Дефіцит вітаміну D виявлено у 21 (47,7 %) пацієток основної групи, недостатність — у 16 (36,4 %), нормальний рівень — у 7 (15,9%), тоді як у контрольній групі дефіцит вітаміну D встановлено у 6 (20,0 %), недостатність — у 4 (13,3%) пацієток. У обстежених пацієток основної групи з дефіцитом вітаміну D визначали вторинний гіперпаратиреоз (табл. 5.2). Таким чином, у пацієток з АГ встановлений вторинний гіперпаратиреоз (при ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) на тлі недостатності вітаміну D, що може пояснювати додатковий негативний вплив на зміну артеріальної жорсткості судин [117, 118].

Для оцінки наявності зв'язку між показниками артеріальної жорсткості, показниками фосфорно–кальцієвого обміну, вітаміну D нами проведено кореляційний аналіз Спірмена (табл. 5.3). Виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки між ШПХкф. і рівнем вітаміном D ($r = -0,39$; $p < 0,05$ рис. 5.3) та між ШПХкф. і рівнем ПТГ ($r = 0,51$, $p < 0,01$, рис. 5.4).

Кореляційний аналіз у пацієток контрольної групи не виявив зв'язку між показниками пружно–еластичних властивостей артерій, показниками фосфорно–кальцієвого обміну і вітаміну D.

Таблиця 5.3

Кореляційний аналіз показників центральної, периферичної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артеріальної стінки, фосфорно–кальцієвого обміну і вітаміну D

Показник	Основна група	Контрольна група
	r	r
PPampl. – ЧСС	0,42*	0,12
ПТГ – бПАТ	0,46*	0,17
ПТГ – ШПХкф	0,51**	0,06
Вітамін D – Ca ⁺⁺	0,46*	0,10

*Примітка:** кореляція значима на рівні 0,05; ** кореляція значима на рівні 0,01

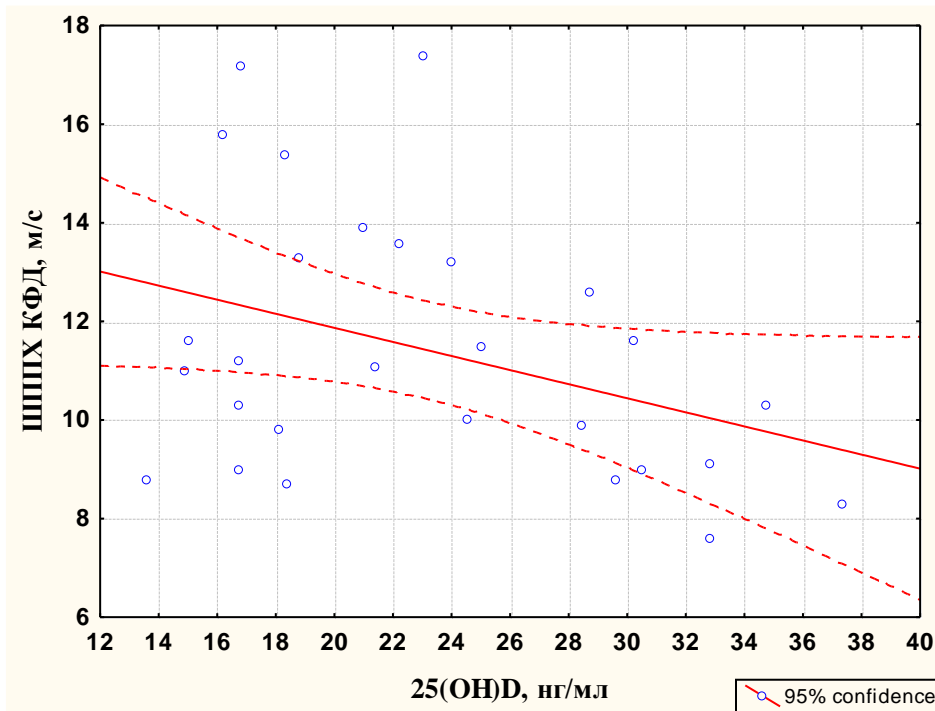


Рис. 5.3 Регресійний зв'язок між показником швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно–феморальній ділянці та рівнем 25(OH)D (ШПХ КФД = $14,73 \text{ (м/с)} - 0,14 \times 25(\text{OH})\text{D}(\text{нг/мл})$; $r = -0,39$, $p < 0,05$)

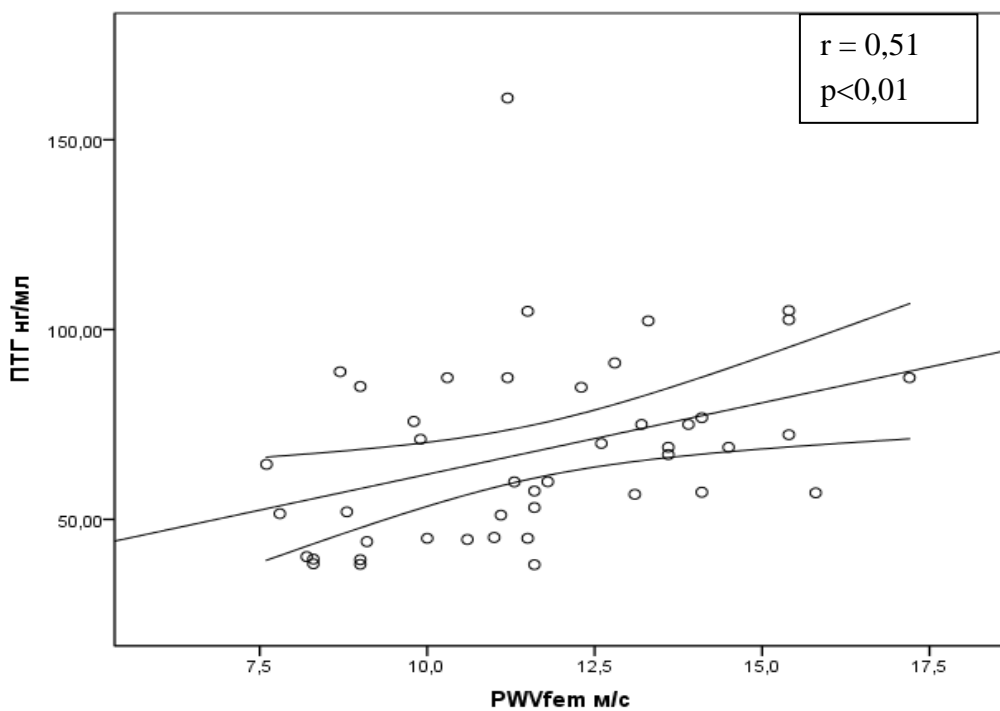


Рис. 5.4 Зв'язок між швидкістю поширення пульсової хвилі на каротидно–феморальній ділянці та паратиреоїдним гормоном; $r = 0,51$, $p < 0,01$)

Кореляційний аналіз (табл.5.4, рис. 5.5) виявив наявність прямо пропорційного кореляційного зв'язку між рівнями ЗХ, атерогенного ХС ЛПНЩ та маркера формування КТ у пацієнтів основної групи. Кореляцій у контрольній групі не встановлено.

Таблиця 5.4

Кореляційний аналіз показників ліпідного обміну, маркерів резорбції та рівня вітаміну D в основній групі

Показник	Загальний холестерин, ммоль,л	ХС ЛПНЩ, ммоль,л
Вітамін D	0,24	0,21
P1NP, нг/мл	0,42**	0,48**
β – СТх, нг/мл	0,32*	0,27
ПТГ, нг/мл	0,01	0,08

Примітка: * кореляція значима на рівні 0,05; ** кореляція значима на рівні 0,01

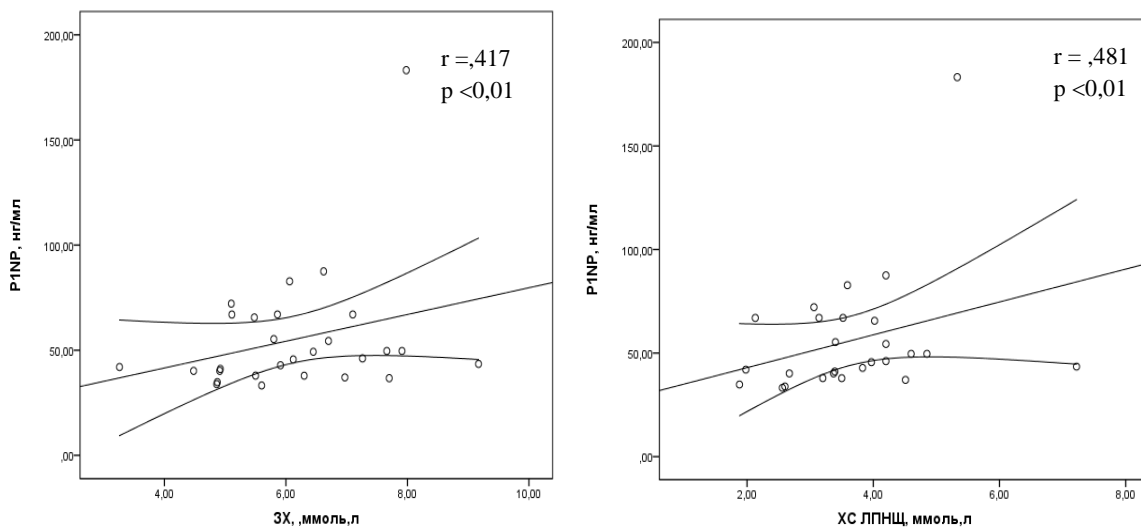


Рис. 5.5 Кореляційні зв'язки P1NP з ЗХ та ХС ЛПНЩ.

Отримані нами результати вказують на наявність гіперхолестеринемії, більш вираженої недостатності вітаміну D, вторинного гіперпаратиреозу, прискореної резорбції КТ у пацієток основної групи. Кореляції між рівнями ЗХ, ХС ЛПНЩ та P1NP свідчить про вірогідність впливу гіперхолестеринемії на активність ремоделювання КТ у пацієток похилого

віку з неускладеною АГ.

Ймовірність впливу гіперхолестеринемії на стан МЦКТ викликає багато дискусій між дослідниками. Деякі науковці висловлюють припущення щодо здатності окислених ліпідів низької щільності пригнічувати диференціацію остеобластів – МС3Т3–Е1 преостеобластів [157–161]. Також існують гіпотези про участь у цій варіації гена ферменту пароксонази I (PON 1), який надає антиоксидантні властивості ХС ЛПВЩ [162, 163].

Результати проведеного раніше експериментального дослідження показали, що у щурів, які тривалий час отримували гіперхолестеринову дієту, розвивалися порушення третьої фази мінералізації органічного матриксу — росту кристалів та порушення другої фази мінералізації — утворення ядер кристалізації, що супроводжувалося зниженням механічної пружності довгих кісток і підвищенням їх крихкості за даними збільшення модуля пружності, межі пружності при зниженні показників питомої стріли прогину, а також мінімальної роботи руйнування кісток [155].

Вагома роль в порушенні мінералізації КТ приділяється також порушенню обміну вітаміну D.

Отже, підвищена судинна жорсткість за даними апplanationної тонометрії асоціювалася з зниженням рівня вітаміну D, та вторинним гіперпаратиреозом, а також підвищенням маркерів резорбції кісткової тканини. Отримані дані дослідження показників апplanationної тонометрії, мінеральної щільності, якості кісткової тканини, фосфорно–кальцієвого обміну, рівня вітаміну D у хворих з неускладеною АГ віком $69 \pm 3,30$ рр., свідчать про можливу наявність спільних патогенетичних механізмів розвитку атерокальцинозу, підвищення жорсткості судин, розвитку остеопорозу та визначають необхідність відповідного підбору терапії для корекції виявлених порушень.

Враховуючи отримані результати, метою подальшого аналізу є оцінка впливу корекції рівня вітаміну D та антигіпертензивної терапії, а саме

комбінованим препаратом індапамід/амлодипін на показники апланаційної тонометрії.

5.2 Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією

Дані К. Tsuda та співавторів свідчать про зниження МЩКТ у пацієнтів з АГ у порівнянні зі здоровими особами [103]. Висновки науковців щодо асоціації МЩКТ та ШППХ є суперечливими та стверджують як про наявність, так і про відсутність зв'язку між цими показниками [104, 105, 106, 107, 108]. Розбіжності в результатах можуть бути обумовлені малочисельністю вибірки, гендерними та іншими особливостями досліджуваних популяцій [109, 110, 111]. Тобто на сьогодні не визначено, чи асоціюється низька МЩКТ із підвищенням показників жорсткості аорти у пацієток похилого віку з неускладненою АГ.

Метою цієї частини роботи було проведення порівняльного аналізу у показників центрального АГ і пульсової хвилі, МЩКТ у пацієток похилого віку з неускладненою АГ.

Таблиця 5.5

Показники апланаційної тонометрії, мінеральної щільності кісткової тканини, 10-річна ймовірність остеопоротичних переломів за даними FRAX пацієток основної групи до лікування і групи контролю

Показники	Основна група (M0) n=44	Контрольна група (M0) n=30
FRAX all, %	5,94±0,44	4,44±0,12***
FRAX hip, %	1,72±0,27	1,13±0,09*
Якість кісткової тканини (TBS), у.о.	1,27±0,02	1,30±0,03
МЩКТ ПВХ (L1–L4), г/см ²	1,07±0,03	1,20±0,03***

Продовження таблиці 5.5

Показники	Основна група (M0) n=44	Контрольна група (M0) n=30
T-критерій ПВХ, у.о.	-0,62±0,27	-0,20±0,24*
МЦКТ ШПСК (шийка стегнової кістки справа), г/см ²	0,84±0,02	0,97±0,03***
T-критерій ШПСК, у.о.	-0,84±0,14	-0,23±0,17**
МЦКТ ШЛСК (шийка стегнової кістки зліва), г/см ²	0,84±0,02	1,02± 0,02***
T-критерій, у.о.	-0,8±0,15	-0,05± 0,2**
МЦКТ ВС (всього скелету), г/см ²	1,09±0,01	1,15±0,02**
T-критерій ВС, у.о.	-0,5±0,16	-0,08±0,23
МЦКТ УДКП (Radius), г/см ²	0,67±0,01	0,83±0,02***
T-критерійУДКП, у.о.	-1,04±0,18	-0,35±0,13**

Примітка: *p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001 при порівнянні двох груп

Порушення МЦКТ встановлено у 33 (75%) пацієток основної групи (у 25 (56,8%) жінок – остеопенію, у 8 (18,2%) – остеопороз. У контрольній групі порушення МЦКТ встановлено у 11 (36,7%) жінок: у 7 (23,3%) – остеопенію, у 4 (13,3%) – остеопороз (табл.5.5).

Середні показники FRAX-all і FRAX-hip основної групи були достовірно вищими в порівнянні з контрольною (рис. 5.6, p<0,001, p<0,05). Це пояснюється наявністю у 9 жінок (20,4%) основної групи переломів в анамнезі. У пацієток контрольної групи переломів в анамнезі не було.

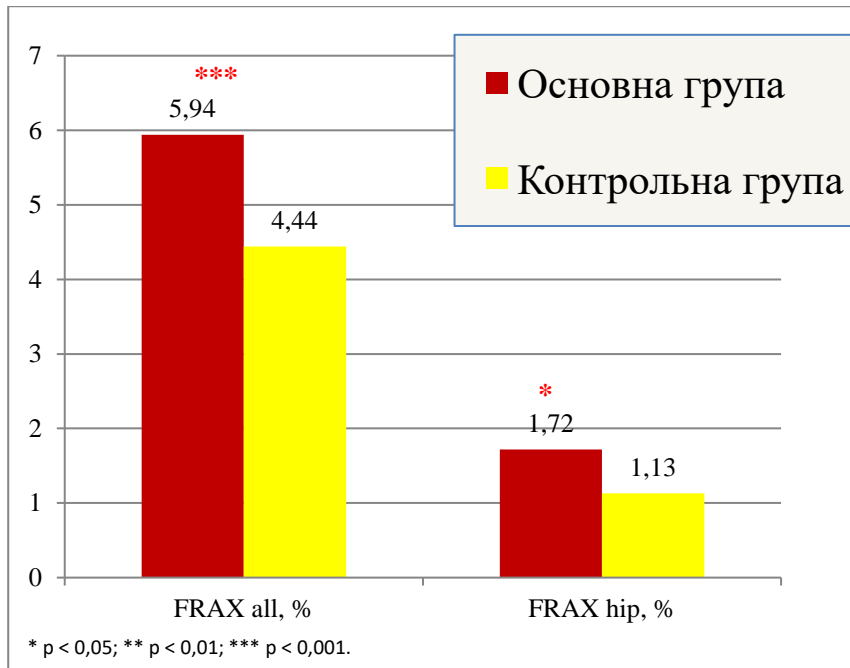
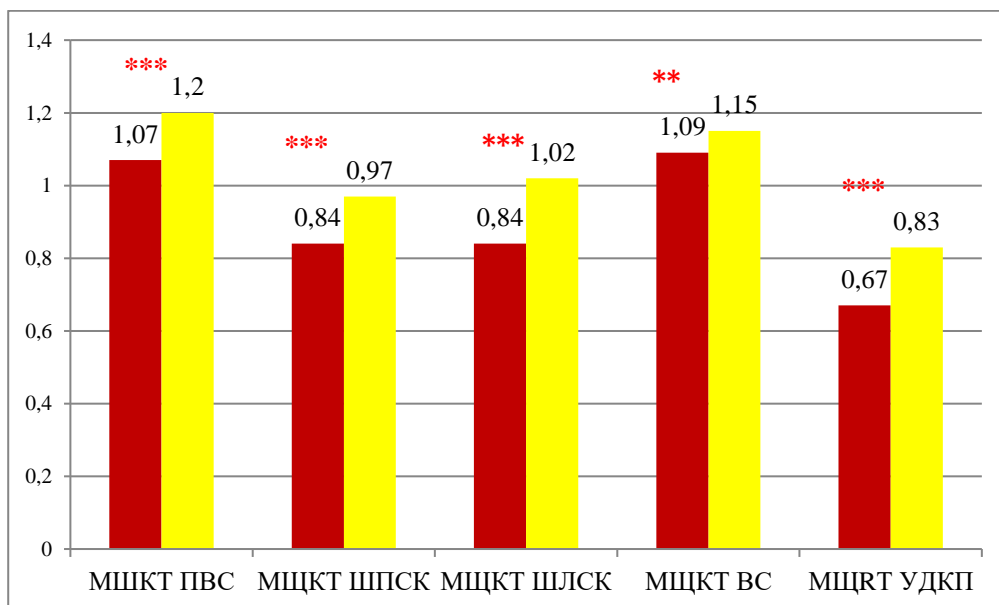


Рис. 5.6 10-річна ймовірність переломів, зумовлених ОП, за даними FRAX у пацієток основної і контрольної групи

Відмічалось зниження МЦКТ на всіх ділянках скелета у пацієток основної групи (табл. 5.4, рис. 5.7, $p < 0,001$) у порівнянні з жінками без АГ. Показник якості кісткової тканини TBS не відрізнявся у порівнювальних групах.



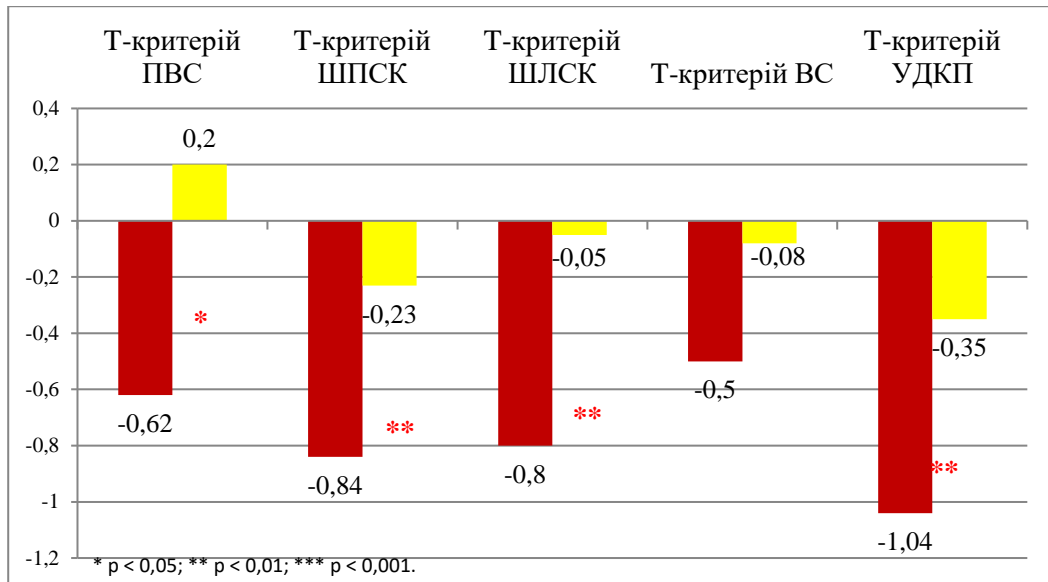


Рис. 5.7 Мінеральна щільність кісткової тканини, 10-річна ймовірність переломів, зумовлених ОП, за даними FRAX, показники пульсової хвилі у пацієток основної і контрольної групи

Відмічалось зниження МЩКТ на всіх ділянках скелета у пацієток основної групи (табл. 5.4, рис. 5.7, $p < 0,001$) у порівнянні з жінками без АГ. Показник якості кісткової тканини TBS не відрізнявся у порівнювальних групах.

Для оцінювання зв'язку між показниками артеріальної жорсткості, структурно-функціонального стану і МЩКТ нами проведено кореляційний аналіз Спірмена (табл. 5.6), за даними котрого виявлений позитивний кореляційний зв'язок між $PPamp1$, і показниками МЩКТ ВС ($r = 0,51$, $p < 0,01$), ПВХ ($r = 0,49$, $p < 0,05$) і УДКП ($r = 0,46$, $p < 0,05$), а також показником якості трабекулярної кісткової тканини – TBS ($r = 0,47$, $p < 0,01$). Негативний кореляційний зв'язок між значенням Т – критерію на ВС, ШЛСК, ПВХ, УДКП і AIx ($r = -0,50$, $p < 0,01$, $r = -0,40$, $p < 0,05$, $r = -0,57$, $p < 0,01$), ВС, ПВХ і $AIx75$ ($r = -0,42$, $p < 0,01$, $r = -0,53$, $p < 0,01$), Т – критерію на ВС, ПВХ, ШЛСК і AP ($r = -0,49$, $p < 0,05$, $r = -0,49$, $p < 0,01$, $r = -0,46$, $p < 0,05$) та позитивний зв'язок між цПАТ, AP, AIx , $AIx75$ та показником FRAX-all ($r = 0,39$, $p < 0,05$, $r = 0,55$, $p < 0,01$, $r = 0,49$, $p < 0,01$, $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Такий результат дозволяє зробити припущення про можливий зв'язок між порушенням МЦКТ і розвитком кальцинозу судин, а також змінами їхньої еластичності у пацієнтів з АГ. У осіб похилого віку артеріальна жорсткість збільшується і центральні артерії стають менш податливі, порівнянно з плечовими, що спричиняє зростання пульсового тиску в аорті порівняно з периферичним [152]. У таких умовах посилення фізіологічного P_{rampl} ослабляється. Протилежні процеси відбуваються в кістковій тканині – зростання артеріальної жорсткості поєднується зі зменшенням мінеральної щільності кісткової тканини.

Кореляційний аналіз у пацієток контрольної групи не виявив суттєвого зв'язку між показниками пружно-еластичних властивостей артерій і показниками МЦКТ.

Таблиця 5.6

Кореляційний аналіз показників пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки і мінеральної щільності кісткової тканини в основній групі

Показник	цПАТ, мм рт. ст.	АР, мм рт. ст.	Alx, %	Alx75, %	P _{rampl} , %	ШППХ кр., м/с	ШППХ кф., м/с
Пацієнти з АГ							
FRAХ all, %	0,39*	0,55**	0,49**	0,37	-0,21	0,29	0,12
Якість кісткової тканини (ТBS), у.о.	-0,42	0,12	0,10	0,19	0,47*	0,30	0,42*
МЦКТ ПВХ, г/см ²	0,26	0,01	-0,20	-0,18	0,49*	0,40*	0,62**
T-критерій ПВХ, у.о.	-0,18	-0,48**	-0,57**	-0,53**	0,28	0,02	0,24
МЦКТ ПШСК, г/см ²	0,02	-0,02	0,11	0,30	0,21	0,54**	0,22
T-критерій ПШСК, у.о.	-0,18	-0,35	-0,27	-0,22	-0,09	0,15	-0,03
МЦКТ ШЛСК, г/см ²	-0,04	-0,11	0,02	0,25	0,31	0,33	0,10
T-критерій ШЛСК, у.о.	-0,27	-0,46*	-0,40*	-0,27	0,01	0,03	-0,11
МЦКТ ВС, г/см ²	0,08	-0,09	-0,13	-0,10	0,51**	0,24	0,40*

Продовження таблиці 5.6

Показник	цПАТ, мм рт. ст.	АР, мм рт. ст.	АІх, %	АІх75, %	РРампл, %	ШППХ кр., м/с	ШППХ кф., м/с
Пацієнти з АГ							
Т-критерій ВС, у.о.	-0,26	-0,49**	-0,50**	-0,42**	0,18	-0,12	0,05
МЦКТ УДКП, г/см ²	0,23	0,26	0,13	0,22	0,46*	0,15	0,40*
Т-критерій УДКП, у.о.	-0,29	-0,25	-0,30	-0,21	-0,04	-0,23	-0,13
Контрольна група							
FRAХ all, %	0,33	0,23	0,30	0,28	0,15	0,13	0,25
Якість кісткової тканини (ТBS), у.о.	-0,32	-0,04	0,16	0,17	-0,36	0,26	0,25
МЦКТ ПВХ, г/см ²	-0,13	0,23	0,06	0,05	-0,26	-0,30	0,13
Т-критерій ПВХ, у.о.	0,25	-0,32	-0,10	-0,36	0,01	0,01	-0,34
МЦКТ ПШСК, г/см ²	0,12	0,34	0,18	0,18	-0,27	-0,16	0,17
Т-критерій ПШСК, у.о.	-0,14	-0,03	-0,20	0,08	0,24	0,06	0,17
МЦКТ ШЛСК, г/см ²	-0,08	0,10	-0,22	-0,08	0,30	0,23	-0,07
Т-критерій ШЛСК, у.о.	-0,08	-0,05	-0,08	0,16	-0,15	0,07	0,04
МЦКТ ВС, г/см ²	0,13	-0,08	-0,04	-0,05	-0,07	-0,43	0,06
Т-критерій ВС, у.о.	-0,30	-0,17	-0,21	0,13	0,11	-0,21	0,17
МЦКТ УДКП, г/см ²	0,24	0,09	0,03	0,04	-0,22	-0,24	0,18
Т-критерій УДКП, у.о.	-0,03	-0,08	-0,21	0,05	-0,18	-0,29	0,083

*Примітка:** кореляція значима на рівні 0,05; ** кореляція значима на рівні 0,01

Як показав аналіз, величина Т – критерію в ділянці поперекового відділу хребта, всього скелету, шийки лівої стегнової кістки, достовірно зменшувалась та асоціювалась зі збільшенням показників апланаційної тонометрії, зокрема АР, АІх, АІх 75 (табл. 5.6).

Кореляційний аналіз у пацієнток контрольної групи не виявив суттєвого зв'язку між показниками пружно-еластичних властивостей артерій і показниками МЦКТ.

5.3 Вплив терапії вітаміну D та препаратів кальцію на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією

Мета данної частини дослідження було оцінити вплив терапії вітаміну D та препаратів кальцію на показники центрального АТ і пульсової хвилі, МЦКТ у пацієток похилого віку з контрольованою неускладненою АГ.

Враховуючи те, що пацієтки основної групи були включені у дослідження при отриманні контролю над підвищенням АТ, подальша оцінка ефективності лікування проводилася з фокусом на зміни показників апланаційної тонометрії, фосфорно–кальцієвого обміну та структурно–функціонального стану кісткової тканини на тлі антигіпертензивої, гіполіпідемічної терапії та корекції недостатності/дефіциту вітаміну D.

Закінчили дослідження 39 пацієток основної групи (18 жінок 1 підгрупи, та 21 жінок 2 підгрупи). За період проведення дослідження 6 (13,7%) пацієток вибули, по причині втрати зв'язку з дослідником – 5 (11,4%), розвитком побічних ефектів (набряки нижніх кінцівок) – 1 (2,3%).

На тлі комплексної терапії у двох підгрупах пацієток відмічався позитивний вплив на бАТ, цАТ, показники пульсуючого навантаження і пульсової хвилі. У пацієток 1 підгрупи, в порівнянні з 2 підгрупою, без суттєвих змін в бАТ і цАТ, достовірно знизилась АР, Alx75 на 18%, 11,5% і підвищився PParpl. на 5% (табл. 5.7, рис. 5.8, всі $p < 0,05$).

Таблиця 5.7

Показники апланаційної тонометрії у пацієток на момент включення у дослідження та після отриманої терапії

Показники	M0 Основна група	M6	
		1 підгрупа	2 підгрупа
Кількість	n=44	n=18	n=21
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,9±0,55	28,3±0,92	28,8±1,18

Продовження таблиці 5.7

Показники	М0 Основна група	М6	
		1 підгрупа	1 підгрупа
бСАТ, мм рт. ст.	123,8±1,95	122,4±1,86	123,3±1,35
бДАТ, мм рт. ст.	78,5±1,27	76,2±1,42	79,8±1,21
бПАТ, мм рт. ст.	45,8±1,69	46,3±1,43	45,0±0,88
цСАТ, мм рт. ст.	117,5±1,84	111,3±2,18	113,1±1,47
цДАТ, мм рт. ст.	78,9±1,25	76,4±1,67	77,2±1,23
цПАТ, мм рт. ст.	38,5±1,53	34,2±1,68	35,2±1,15
ЧСС, уд/хв	66,0±1,09	70,1±1,74*	69,7±1,03*
АР, мм рт. ст.	14,5±0,87	9,7±0,81***#	11,8±0,60*
Alx, %	34,2±1,12	27,7±1,8***	28,8±0,79**
Alx75, %	30,6±1,15	24,0±1,38***#	27,1±0,93*
PPapI, %	120,1±1,79	135,4±2,02***#	128,8±1,56***
ШППХкр., м/с	10,0±0,28	8,7±0,39***	9,1±0,16***
ШППХкф., м/с	11,6±0,37	10,2±0,40**	10,4±0,32**

Примітка: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 порівняно з М0

p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001 порівняно показники 1 підгрупи і 2 підгрупи М6

Таблиця 5.8

Показники обміну холестерину, маркерів ремоделювання кісткової
тканин у пацієнток до і після лікування

Показники	М0 Основна група	М6	
		1 підгрупа	2 підгрупа
Кількість	n=44	n=18	n=21
ЗХ, ммоль/л	6,34±0,19	4,87±0,26***	5,2±0,16***
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	3,90 ±0,17	2,49±0,21***	2,81±0,13***
P1NP, нг/мл	55,12±4,45	47,49±5,38	54,48±3,62
Вітамін D загальний, нг/мл	23,7±1,1	35,49±2,12***## #	24,8±1,51
β – СТх, нг/мл	0,57±0,03	0,45±0,04***###	0,52±0,03
ПТГ, нг/мл	67,9±3,75	53,4±2,86***##	71,3±4,55
Ca++, ммоль/л	1,27±0,02	1,30±0,07	1,25±0,01
Фосфор, ммоль/л	1,18±0,02	1,03±0,01	1,17±0,02

Примітка: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 порівняно з М0

p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001 порівняно показники 1 підгрупи і 2 підгрупи М6

Маркер ремоделювання кісткової тканини P1NP залишався без змін у двох групах, рівень вітаміну D нормалізувався у 1 підгрупі, що супроводжувалося також нормалізацією рівня ПТГ та зменшенням маркеру резорбції β – СТх (табл. 5.8, рис. 5.9).

Таблиця 5.9

Показники мінеральної щільності кісткової тканини, 10–річна ймовірність остеопоротичних переломів за даними FRAX у пацієнтів до і після лікування

Показники	M0	M6	
	Основна група	1 підгрупа	2 підгрупа
Кількість	n=44	n=18	n=21
FRAX all, %	5,94±0,44	5,39±0,53	6,01±0,66
FRAX hip, %	1,72±0,27	1,72±0,46	1,70±0,27
Якість кісткової тканини (TBS), у.о.	1,27±0,02	1,30 ± 0,02	1,28±0,02
МЦКТ ПВХ (L1–L4), г/см ²	1,07±0,03	1,14± 0,06	1,06±0,05
T–критерій ПВХ, у.о.	–0,62±0,27	–0,34 ± 0,32	–0,63±0,25
МЦКТ ШПСК (шийка стегнової кістки справа), г/см ²	0,84±0,02	0,90± 0,02*	0,86±0,02
T–критерій ШПСК, у.о.	–0,84±0,14	–0,42± 0,16*#	–0,90±0,14
МЦКТ ШЛСК (шийка стегнової кістки зліва), г/см ²	0,84±0,02	0,93 ± 0,03*#	0,84±0,02
T–критерій ШЛСК, у.о.	–0,8±0,15	–0,37± 0,15*#	–1,0±0,12
МЦКТ ВС (всього скелету), г/см ²	1,09±0,01	1,15 ± 0,03	1,10±0,02
T–критерій ВС, у.о.	–0,5±0,16	–0,03 ± 0,27	–0,47±0,22
МЦКТ УД ПК (Radius), г/см ²	0,67±0,01	0,71±0,02	0,69±0,02

Продовження таблиці 5.9

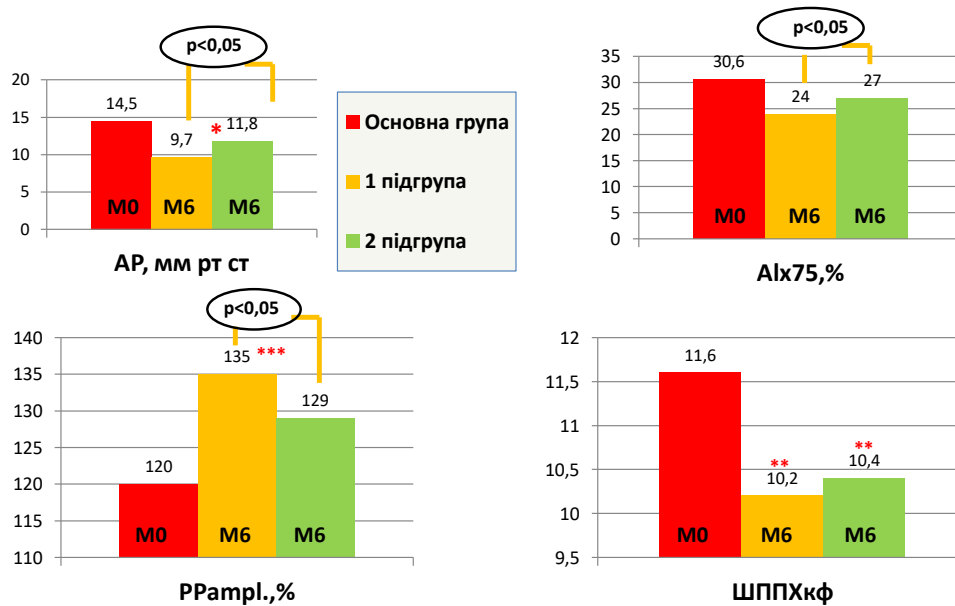
Показники	M0 Основна група	M6	
		1 підгрупа	1 підгрупа
T-критерій УДПК, у.о.	-1,04±0,18	-0,76±0,24	-1,0±0,23

Примітка: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 порівняно з M0

p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001 порівняно показники 1 підгрупи і 2 підгрупи M6

Відмічалось покращення показників мінеральної щільності кісткової тканини на рівні шийки стегнової кістки у пацієток, які приймали вітамін D та препарати кальцію (табл. 5.9, рис. 6.0, p<0,05).

Динаміка показників пульсової хвилі (M6)



* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

M6 – через 6 місяців

Рис. 5.8 Динаміка показників пульсової хвилі в двох підгрупах пацієнтів, в залежності від додавання до терапії препаратів вітаміну D і кальцію.

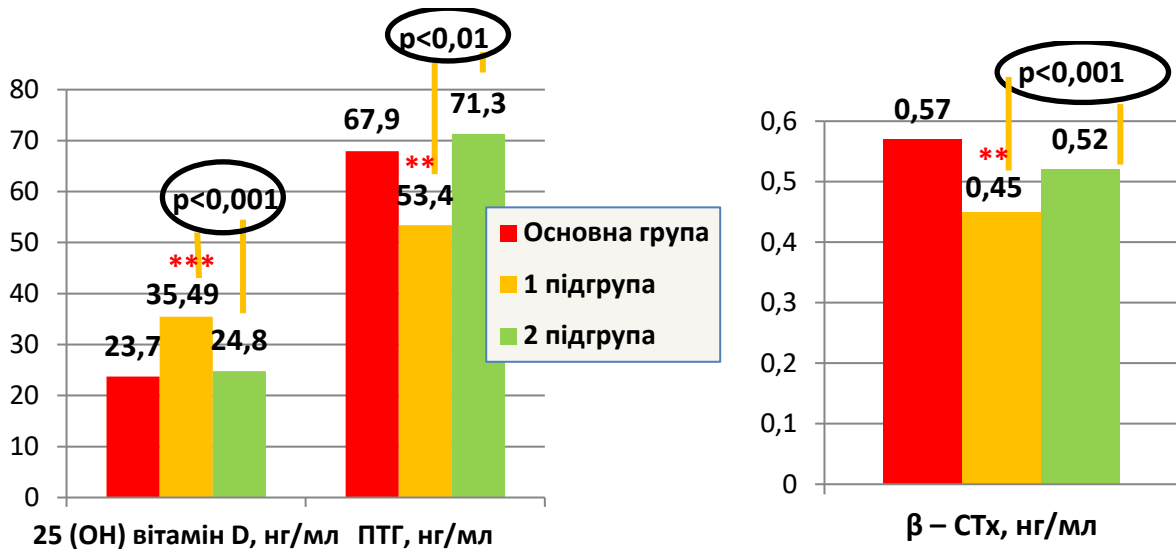


Рис. 5.9 Динаміка 25 (ОН) вітамін D, паратгормону, маркера резорбції кісткової тканини (M6)

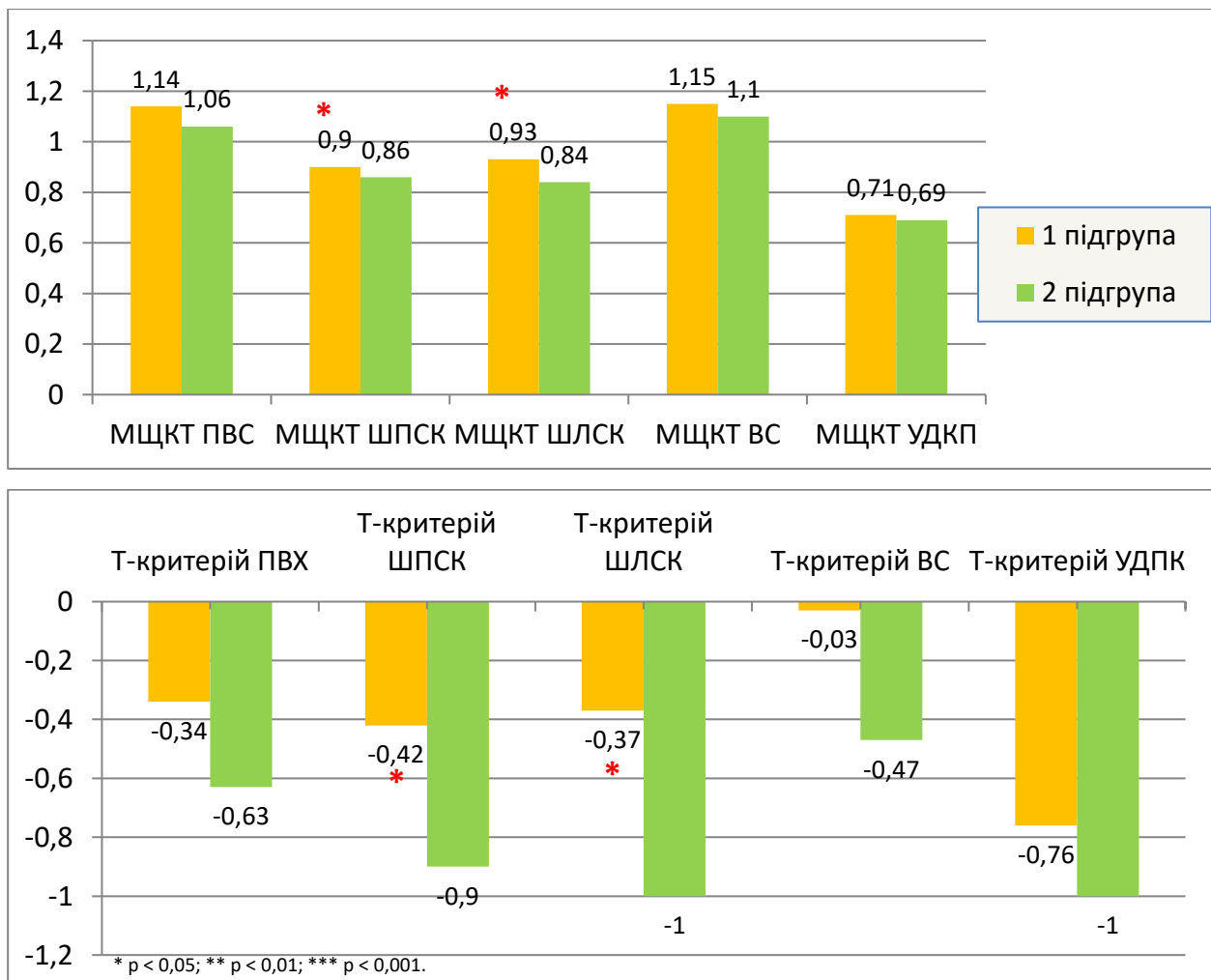


Рис. 6.0 Динаміка мінеральної щільності кісткової тканини у двох підгрупах через 6 місяців.

Таким чином, застосування алгоритму комплексного обстеження жінок старше 65 років із неускладненою АГ та додавання до комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії препаратів вітаміну D та осеїн-гідроксиапатитової сполуки протягом 6 місяців є більш ефективним з погляду на корекцію артеріальної жорсткості та порушень обміну кісткової тканини порівняно з відсутністю їх додавання, що відображається на зменшенні AP (33,1% проти 18,6%), Alx75 - непрямого показника жорсткості стінки артерій – (21,6% проти 11,4%) і PРampl, який є мірою еластичності артерій (11,2% проти 6,8% відповідно), що асоціюється з нормалізацією рівня вітаміну D, ПТГ, зменшенням рівня маркера резорбції β – СТх (на 21,1%), покращенням показників мінеральної щільності кісткової тканини на рівні шийки стегнової кістки (на 8,7%) і може бути рекомендованою в комплексній терапії даної категорії пацієнтів.

Результати цього фрагменту дослідження опубліковані:

1. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Зв'язок показників пульсової хвилі та рівня 25(OH)D у пацієток літнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і Судини. 2017;4(60):. 48–54. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).
2. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини в пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. Серце і Судини. 2018;2(62):15–22. (Автор приймала участь у зборі матеріалу, провела аналіз літератури, виконала статистичне опрацювання даних, аналіз даних та висновки сформульовані спільно з співавторами).

3. Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(ОН)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2018;3(63):5–10. (Здобувачем проаналізувано літературні джерела, проведено набір матеріалу та статистичну обробку даних, висновки сформульовані спільно з співавторами, написано статтю, підготовлено до друку).
4. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Вплив корекції вторинного гіперпаратиреозу на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2019;1:13—22. (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, проаналізовано літературні джерела з проблеми, виконано статистичне опрацювання даних з аналізом отриманих результатів, висновки сформульовані спільно з співавторами, підготовлено статтю до друку).
5. Lazarieva KP, Amosova KM, Povoroznyuk VV, Nishkumay OI, Mostbauer GV, Lazarev PA, Rudenko YuV. Markers of bone remodeling, 25-hydroxycholecalciferol level and lipid metabolism parameters in elderly women with uncompleted arterial hypertension *Journal of Hypertension*: July 2019;37:e237 doi: 10.1097/01.hjh.0000573032.38525.60 (Автор провела обстеження пацієнтів, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, підготовлено текст тез до друку)
6. Lazarieva KP, Amosova KM, Povoroznyuk VV, Nishkumay OI, Mostbauer GV, Lazarev PA, Rudenko YuV. Relationship between indicators of pulse wave and bone mineral density in elderly aged women with uncomplicated hypertension. *Journal of Hypertension*: July 2019;37:e236 doi: 10.1097/01.hjh.0000573016.15655.0d (Автором зібрано переважний об'єм матеріалу, виконане статистичне опрацювання даних, аналіз результатів, висновки сформульовано спільно з співавторами, підготовлено текст тез до друку).

7. Amosova K, Vasylenko O, Rudenko J, Bezrodniy A, Mostbauer G, Lazarieva K та співавт.. Interrelationship between changes of E/E'at rest and after exercise and NTproBNP in mild hypertension patients with structural changes and dyspnoea. Journal of Hypertension. June 2018;36:30 e-Supplement 1. (Здобувач частково провів набір матеріалу).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

Актуальність визначення гендерних відмінностей в ефекті різних варіантів АГТ у пацієнтів з АГ на показники пульсової хвилі зумовлена наявними даними щодо підвищення цСАТ, АІх75 і ШППХ у жінок, порівняно з чоловіками [9, 164, 148]. Відмінності між чоловіками і жінками в центральній гемодинаміці і артеріальної жорсткості були описані в попередніх дослідженнях і були частково пояснені відмінностями в гормональних факторах, ендотеліальній функції, зрості, розмірах аорти, ЧСС [89]. Але відповідно до результатів дослідження Russo та співавт. відмінності в зрості і ЧСС не в повній мірі пояснюють статеві відмінності в параметрах судинної жорсткості [90].

Брахіальний АТ, який впродовж багатьох часів традиційно вимірюється за методом Короткова – один з головних параметрів, який визначає сумарно серцево–судинний ризик, а також використовується для оцінки ефективності АГТ. В рекомендаціях Європейського товариства АГ 2013 року зазначено про важливість визначення маркерів субклінічного ураження судин, таких як ШППХ і АІх [72]. Незважаючи на те, що в Європейських рекомендаціях 2018 року, внесено зміни щодо показника ШППХ, а саме необхідність його визначення може бути проведена (рівень доказовості ІІb), але не є обов'язковою (Іа) як в рекомендаціях 2013 року, є дані, які свідчать про те, що ЦАТ та параметри апланаційної тонометрії, що характеризують пропагацію пульсової хвилі, сильніше корелюють з ризиком розвитку серцево–судинних ускладнень, ніж АТ, виміряний на брахіальній артерії [71, 73, 75, 76].

Значення центрального і периферичного пульсового тиску визначає відмінності в показниках артеріальної жорсткості і відображення пульсової хвилі [74]. Тому, чинники, які збільшують процент відображення пульсової хвилі, імовірно також підвищують цАТ незалежно від БАТ. За даними досліджень, серцево–судинні фактори ризику, до яких відноситься гіперхолестеринемія, паління, цукровий діабет, АГ мають більшою мірою впливати на цАТ [76]. Слід відмітити, що попередні дослідження в основному,

не включали пацієнтів з коморбідною патологією. В більшості випадків досліджувався вплив різних фізіологічних факторів, наприклад ЧСС. Тому, вплив інших чинників на показники цАТ і пульсуючого навантаження не з'ясован, особливо враховуючи вік і статі.

Автори деяких досліджень показали, що жінки мають вищі показники пульсової хвилі в порівнянні з чоловіками. Пояснювали це меншим зростом жінок, коротшою аортою і фізіологічною близькістю серця з ділянками судин, в яких відображень хвиль відбувається частіше. В той же час, на думку інших, повністю пояснити підвищення показників хвиль відображення одним зростом не можливо, що узгоджується з роботою дослідників, в якій порівняли жінок та чоловіків старшої вікової групи, відібраних по зросту [200]. Таким чином, до кінця не з'ясовані питання щодо відмінності в артеріальній структурі чоловіків і жінок різної вікової групи і що саме посилює пульсову хвилю у жінок.

Гендерні відмінності в показниках центральної гемодинаміки можна пояснити впливом гормональних і негормональних факторів [202]. У жінок до менопаузи естроген стимулює розслаблення судин через вплив на мембрани ендотеліальних клітин та гладеньком'язевого шару артеріальної стінки, що спричинює її більшу розтяжність [201]. В потменопаузальному періоді фізіологічно рівень естрогену знижується, що в подальшому пояснює підвищений ризик серцево–судинних катастроф у жінок порівняно з чоловіками зіставного віку. Необхідно також враховувати негормональні гендерні відмінності, до яких відноситься зріст, ЧСС, ІМТ, нижчий серцевий викид і ударний об'єм, менший діаметр артерій. У жінок довжина артеріального дерева коротша, що пояснює ближчу до серця локалізацію місця відображення прямої пульсової хвилі і повернення її в аорту в ранню систолу, в результаті чого зменшується ампліфікація пульсового тиску [71].

Отримані нами результати лікування показали значне зниження середнього офісного АТ у пацієнтів обох статей <65 років, частота досягнення АТ<140/90, рекомендованих Європейським товариством кардіологів в якості цільового до вересня 2018 року [112], була субоптимальною і гіршою при

лікуванні на основі інгібіторів РАС (68,1%), ніж на основі БКК (82,0%, $p < 0,05$). За результатами дослідження ASCOT амлодипін при однаковому із атенололом зниженні рівня БАТ, ефективніше знижував цСАТ і цПАТ [44112]. Однак, за результатами дослідження REASON інгібітор РАС – периндоприл в комбінації з індапамідом однаково з атенололом знижували офісний САТ, але периндоприл достовірно краще знижував систолічний і пульсовий АТ, цПАТ і індекс аугментації (AIx) в порівнянні з атенололом [24].

За результатами нашого дослідження жінки мали кращий контроль АТ в порівнянні з чоловіками. Наші результати в групі А співпадають з даними епідеміологічних досліджень в Україні, в яких жінки малий кращий контроль АТ, ніж чоловіки [77]. У дослідженні ПЕРФЕКТ кращий контроль офісного АТ також мали жінки порівняно з чоловіками незалежно від віку, а найгірший контроль домашнього АТ спостерігався в чоловіків молодших за 60 років, що обумовлює в них більшу частоту маскованої неконтрольованої АГ порівняно з жінками того ж віку та з чоловіками і жінками похилого віку [78]. Однак, Радченко Г.Д. [79] отримала протилежні результати, в яких кращий контроль АТ мали чоловіки, незважаючи на кращу прихильність до лікування жінок. Результати досліджень, які присвячені гендерним відмінностям стосовно показників артеріальної жорсткості, є досить суперечливими. За результатами деяких з них така різниця відсутня [80]. В той же час, Alghatrif M. із співавт. отримали результати, в яких зростання артеріальної жорсткості, так само як і АТ, в чоловіків починається у більш ранньому віці ніж в жінок і, можливо, пов'язане з активацією симпатичної нервової системою і судинним опором [81]. Okada Y. і Russo C. дійшли до протилежного висновку – більш значущої судинної жорсткості в жінок порівняно з чоловіками зіставного віку [82, 90], що співпадає з результатами нашого дослідження [83]. Слід відмітити, що більшість досліджень з оцінкою гендерних відмінностей проводились здебільшого у здорових людей або мало етнічній популяції з недовготривалим періодом спостереження.

Інтерес представляють собою причини, по яким режим терапії БКК±тіазидоподібний діуретик виявився істотно ефективніше ніж іАПФ/БРА±індапамід, щодо впливу на кінцеві точки нашого дослідження (офісний бСАТ, цСАТ, цПАТ, АР, АІх75, ΔШППХкф., ІО ЛП, ІММ ЛШ, Е/е') перш за все у жінок, у яких їхні вихідні рівні були вищими за такі у чоловіків, в умовах відсутності подібних досліджень з урахуванням віку і статі. За відсутності різниці у зменшенні ШППХ, імовірно, це було пов'язано із більш вираженою дилатацією артерій опору, що властиво БКК [36]. Хоча у жінок ЧСС достовірно збільшилась, відсутність кореляції її змін зі змінами показників пульсуючого навантаження на ЛШ свідчать проти суттєвої ролі ЧСС. Стосовно впливу БКК на судинну жорсткість, є дані, що амлодипін більшою мірою зменшує цАТ, ШППХ, АІх ніж інгібітори РАС [38]. Схожі дані описанні при використанні азелнідипіна, барнідипіна, лерканідипіна, нітрендипіна, фелодипіна [40].

У нашій роботі нижчі рівні показників цАТ визначені тільки у жінок, на фоні лікування БКК, а саме цСАТ став нижчий на 17,5% ($p < 0,01$), цПАТ – на 26,6% ($p < 0,05$) і сер.цАТ – на 14,5% ($p < 0,05$). Наші дані співпадають з результатами дослідження D. Nauoz із співавторами, за результатами якого, на фоні лікування вальсартан/гідрохлортіазид і амлодипін/гідрохлортіазид вдалося знизити БАТ (на $-22,9/-10,9$ мм рт ст. для вальсартана і $-25,2/-11,7$ мм рт ст. для амлодипіна ($p > 0,05$) і цАТ ($-15,7/-7,6$ мм рт ст. для вальсартана і $-19,2/-10,3$ мм рт. ст. для амлодипіна, $p < 0,05$ для цАТ) [7]. Два види лікування в однаковій мірі знизили ШППХкф ($-1,9$ м/с і $-1,7$ м/с, $p > 0,05$) [7], як і в нашому дослідженні. Zhang J та співавт. [96] дійшли до висновка, що зменшення артеріальної жорсткості за показником ШППХ, може бути обумовлене зниженням середнього АТ у відповідь на зміни серцевого викиду та може слугувати маркером серйозної систолічної дисфункції ЛШ, а також ефектом застосування артеріальних вазодилататорів. У дослідженні, проведеному

Morgan T. [41] найнижчі рівні цСАТ, цДАТ, цПАТ були досягнуті на фоні лікування БКК і діуретика, в порівнянні з іАПФ і β -адреноблокаторами.

За даними одного із досліджень у пацієнтів в віці 68 ± 6 рр. саме лерканідипін, в порівнянні з периндоприлом, атенололом і бендрофлуазидом значимо зменшував АР, АІх [36]. Однак, за даними цього дослідження жоден із зазначених препаратів не знижував ШППХ, що можливо, було пов'язано із недовготривалим періодом спостереження – 10 тижнів. Є дані, що олмесартан, знижував ШППХ на 1,84 м/с у пацієнтів віком $48,3 \pm 9,69$ рр. [37]. Перевагу впливу БКК амлодипіну на показники артеріальної жорсткості – цАТ, АІх і ШППХ перед інгібіторами РАС у пацієнтів з АГ відмітили також Dahlof B., Deary A. [44, 150, 151], але порівняльна оцінка ефективності цих двох видів лікування на показники брахіального і центрального АТ і пульсової хвилі з урахуванням віку і статі раніше не проводились.

Altun B. із співавторами [204] визначили, що АІх і цАТ вищі у жінок ніж у чоловіків, пояснюючи це впливом статевих гормонів в патогенезі розвитку атеросклерозу у жінок. Результати нашої роботи також узгоджуються з даними дослідження, проведеному Kohara K. та співавт. [205], який визначили, що АІх вищий у жінок в порівнянні з чоловіками. Цей показник був пряморпорційно пов'язаний з віком у здорових осіб обох гендерних груп. Також відомо, що серцево–судинний ризик і частота виникнення серцево–судинних захворювань вища у чоловіків, а АР і АІх у жінок [203].

Тиск ампліфікації є незалежним чинником оцінки артеріальної жорсткості судин і серцево–судинного ризику [39]. Фізіологічно значне посилення пульсового тиску існує між аортою і плечовою артерією [70]. Відбиті хвилі нашаровуються на пульсову хвилю, що призводить до збільшення амплітуди пульсової хвилі на периферії (феномен ампліфікації). Артеріальні судини, особливо крупні, піддаються суттєвому ремоделюванню з віком, що виражається переважно у збільшенні вмісту колагену і зниженням еластичних властивостей судин [2]. Зміни екстрацелюлярного матрикса у вигляді продукції колагена і відкладання кальцію у медії судин, призводить до підвищення

жорсткості судин еластичного типу, підвищення ПАТ, ШППХ [2]. За даними літератури PРampl. є маркером серцево–судинного ризику і серцево–судинних захворювань, який об'єднує чинники ризику і артеріальні властивості, та є фактором, який захищає серце від підвищеного постнавантаження [39, 70]. Відмінності між чоловіками і жінками в центральній гемодинаміці і артеріальній жорсткості були описані в попередніх дослідженнях і були частково пояснені відмінностями в гормональних факторах, ендотеліальній функції, зросту, розмірах аорти, ЧСС [89]. Але відповідно до результатів дослідження Russo та співавт. [90] відмінності в зростанні ЧСС не в повній мірі пояснюють статеві відмінності в параметрах судинної жорсткості. Тиск ампліфікації вище у чоловіків ніж жінок і зменшується з віком у одних і других і асоціюється з АІх [70]. В той же час, Mackenzie Isla S. із співавт. (2009 р.) [36], при порівнянні впливу монотерапії лерканідипіном, периндоприлом і тіазидним діуретиком на показники пульсової хвилі у пацієнтів обох статей >60 років (в середньому 69 років), при співставному зниженні БАТ і цАТ не виявили суттєвих змін ШППХкф і PРampl. [36]. За результатами нашого дослідження у пацієнтів до 65 років терапія на основі БКК сприяла зменшенню АР із збільшенням PРampl. у пацієнтів обох статей, а АІх75 – лише у жінок, у пацієнтів ≥ 65 років. У чоловіків комбінація на основі БКК мала перевагу перед такою на основі інгібіторів РАС за абсолютним зменшенням АР на 28,5%, АІх75 на 15,7%, а PРampl. збільшився на 7,7% ($p < 0,01 - 0,001$), а у жінок – за зниженням бСАТ, бДАТ, цСАТ, цДАТ ($p < 0,01$), АР і АІх75 стали на 24,7% і 18% нижчими, а PРampl. став вищим на 8,1% в порівнянні із співставними жінками групи інгібіторів РАС. Наші результати співпадають з результатами дослідження пацієнтів в віці 68 ± 6 рр., за результатами якого саме лерканідипін, в порівнянні з периндоприлом, атенололом і бендрофлуазидом значимо зменшував АР, АІх [36]. Саме ці показники відображення пульсової хвилі мали кореляційний зв'язок з підвищеним серцево–судинним ризиком за результатами дослідження Chirinos J.A. із співавт. [206].

Комбінована терапія амлодипіном з індапамідом супроводжувалась збільшенням ЧСС у осіб старше 65 років обох статей на $5,5 \pm 0,53$ уд/хв (7,8%) у чоловіків ($p < 0,01$) і на $4,1 \pm 0,62$ уд/хв. (5,7%) у жінок ($p < 0,01$), за відсутності такого в групі інгібіторів РАС. Отримані нами дані щодо асоціації збільшення ЧСС із зменшенням аугментації та цСАТ, зокрема за результатами тесту з дозованим фізичним навантаженням підтверджується даними інших авторів [207], а також збільшення ЧСС і P_{amp1} .із зниженням цСАТ [88].

Позитивними якостями дигідропіридинових антагоністів кальцію є те, що вони знижують жорсткість артеріальної стінки і віддаляють зони відображення від центру, тим самим знижують швидкість поширення пульсової хвилі. В результаті чого вони зменшують ступінь аугментації центрального ПАТ і переміщують зони відображення на діастолічну частину пульсової хвилі, тим самим вони знижують центральний ПАТ, але можуть і підвищувати центральний ДАТ [36]. Щодо тіазидних діуретиків, зокрема, індапаміду, він має патогенетичні передумови знижувати ПАТ, завдяки виведенню натрію із судинної стінки, що зменшує її набряк, збільшує просвіт судин і їх еластичність [36–38,43]. Комбінація БКК з індапамідом може потенціювати дію кожного з компонентів і, таким чином здатна позитивно впливати на ураження органів–мішеней.

Хоча комбінація БКК з діуретиками є рекомендованою для лікування АГ вже давно, дослідження з оцінки її ефективності, в т.ч. щодо впливу на органи–мішені, в літературі практично відсутні. З урахуванням виявлених нами вперше переваг впливу такої комбінації на показники аугментації і ампліфікації пульсової хвилі, які відображають пульсуюче навантаження на ЛШ і є «гіршими» у жінок, ніж чоловіків, навіть в віці до 65 років, її доцільно вважати методом вибору у цієї категорії пацієнтів жіночої статі.

Порівняльні дослідження ефекту різних комбінацій АГП, які б не включали β – адреноблокатори, на показники цАТ і ШППХ у осіб старше 65 років, в т.ч. з урахуванням статі, практично відсутні. В одному із таких досліджень [7] порівнювався ефект комбінації сартану і амлодипіну з

діуретиком у жінок після менопаузи, але вони були суттєво молодшими (середній вік – 61 рік), а в якості діуретика був використаний гідрохлортіазид, який не є оптимальним вибором, оскільки поступається індапаміду по ефективності [7,38]. Отримані цими авторами результати щодо співставної ефективності двох режимів АГТ на брахіальний і центральний АТ і зменшення ШППХкф відрізняються від результатів нашого дослідження у жінок ≥ 65 років, яке виявило суттєву перевагу комбінації на основі БКК. Хоча в нашому дослідженні, на відміну від *Naoyz D.* (2012р.) терапія комбінацією БКК з діуретиком супроводжувалась збільшенням ЧСС у пацієнтів обох статей, що у жінок в абсолютних величинах склало $4,1 \pm 0,62$ уд/хв., $5,5 \pm 0,53$ уд/хв у чоловіків. ЧСС через 6 місяців і його абсолютне підвищення не корелювали із цСАТ, Δ цСАТ і ШППХкф, Δ ШППХкф ані у жінок, ані у чоловіків, що свідчить проти значущості фактору збільшення ЧСС. Як продемонстровано в ряді досліджень [44, 24], зниження ЧСС в ході антигіпертензивного лікування, зокрема, з залученням β -АБ асоціювалось із підвищенням АІх і цСАТ, а також ШППХкф. Проте, в літературі бракує досліджень ефектів антигіпертензивного лікування на АТ, відбиття пульсової хвилі і її швидкість в умовах збільшення ЧСС від вихідного рівня. Як і зміна ЧСС, так і вираженість зниження бСАТ і цСАТ не корелювали із зменшенням ШППХкф у наших пацієнтів які лікувались БКК і діуретиком, незалежно від статі. Це дозволяє припустити, що проведена АГТ може мати АТ – незалежний позитивний ефект на артеріальну жорсткість. Подібні дані отримані іншими авторами щодо іАПФ, БРА і БКК, але не тiazидних діуретиків [10, 24, 29, 81, 95, 96, 98, 144]. В той же час, *Mackenzie Isla S.* із співавт. (2009 р.), порівнюючи вплив монотерапії лерканідипіном, периндоприлом і тiazидним діуретиком на показники пульсової хвилі у пацієнтів обох статей >60 років, в середньому 69 років, при співставному зниженні БАТ і цАТ не виявили суттєвих змін ШППХкф і PP_{amp} . [36].

Нами вперше визначений позитивний ефект терапії на основі БКК на жорсткість артерій м'язового типу за даними ШППХкр у пацієнтів обох статей

≥ 65 років, який був відсутній при терапії на основі інгібіторів РАС. Він може пояснюватися дилатацією відносно дрібних артерій опору, який властивий блокаді Ca^{2+} каналів, з можливим адитивним ефектом індапаміда, який має властивості міотропного вазодилатора [165]. Варта подальших досліджень значущість відміченого нами вперше факту гендерних відмінностей в абсолютному зменшенні цСАТ в ході терапії БКК і індапамідом на користь чоловіків, при однаковому абсолютному зниженні бСАТ і ШППХкф. За відсутності таких даних в літературі неможливо виключити його випадковий характер.

За результатами нашого дослідження жінки молодше 65 років в порівнянні з чоловіками мали менші КДО, КСО і УО серця ($p < 0,05$, $p < 0,01$) за відсутності, однак, відмінності в середніх величинах ІММ ЛШ ($p > 0,05$). АГП незалежно від виду суттєво не вплинули на показники структури (товщина стінок, ІММ ЛШ), ФВ, діастолічної функції ЛШ (Е, А, Е/А, DT, e' , Е/е', ІОЛП) ані у чоловіків, ані у жінок ($p > 0,05$), за виключенням зменшення ІММ ЛШ у чоловіків на тлі лікування БКК на 9,3% ($p < 0,05$). Відсутність суттєвого ефекту, можливо, була пов'язана з відносно недовгим терміном лікування (6 місяців) і відсутністю серйозних вихідних відхилень показників. З урахуванням незалежної від рівня АТ прогностичної значущості щодо серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ гіпертрофії ЛШ [7, 8, 42, 99, 134], важливим є отримані нами дані щодо зменшення ІММ ЛШ при лікуванні комбінацією амлодипіна з індапамідом пацієнтів обох статей віком ≥ 65 років, чого не відбувалося в групі порівняння. Це можна пояснити більш вираженим зменшенням пульсуючого навантаження на ЛШ за даними AIx75 , AP і $\Delta\text{цСАТ}$ при лікуванні на основі БКК порівняно з інгібіторами РАС ($p < 0,05$ – $0,001$), а також зменшенням КДІ ($p < 0,05$). На більш тісний зв'язок показників пульсуючого навантаження з гіпертрофією ЛШ, порівняно з бСАТ і середнім гемодинамічним тиском, зокрема, ЗПСО, вказують деякі автори [42, 29]. За даними одного з мета-аналізів, який нараховував 7684 пацієнта, статистично значиме зменшення ІММ ЛШ відбулося лише у пацієнтів на фоні прийому БКК, порівняно з іншими

класами АГП ($p < 0,02$) [166]. Згідно результатів 6–місячного лікування пацієнтів вальсартаном ІММ ЛШ знизився з 135 ± 15 г/м² до 114 ± 14 г/м² ($p < 0,001$), що супроводжувалось також зменшенням e' септ., e' лат. і E/e' (всі $p < 0,001$) [167]. Nadi, N. R. зі співавт. [196] опублікували результати свого 6–місячного спостереження за регресом гіпертрофії ЛШ. За даними цього дослідження [196], у пацієнтів з середнім віком 58 ± 15 рр. на фоні прийому телмісартана в порівнянні з еналаприлом відбулося зменшення товщини міжшлуночкової стінки і ІММ ЛШ ($p < 0,010$), при однаковому поліпшенні показників діастолічної дисфункції.

В нашому дослідженні лише невелика кількість пацієнтів мала діастолічну дисфункцію. Тому, в групі пацієнтів ≥ 65 років серед показників діастолічної функції ЛШ суттєвої динаміки у вигляді зменшення на 11,4% зазнав лише E/e' у жінок, які отримували терапію на основі БКК. Зниження E/e' у жінок може бути пов'язаною із регресією гіпертрофії ЛШ, про що свідчить кореляція між абсолютними величинами зменшення ІММ ЛШ з E/e' ($r = 0,36$, $p < 0,05$), яка була відсутня у чоловіків ($r = 0,15$, $p > 0,05$). З урахуванням відсутності змін інших показників діастолічної функції, зокрема e' , ІО ЛП, E/A , DT , $IVRT$ ці зміни можуть носити випадковий характер. Відсутність суттєвих змін показників діастолічної дисфункції ЛШ в результаті лікування наших пацієнтів, можна пояснити її збереженістю на час включення в дослідження у 8 (4,6%) пацієнтів, що відповідало обраним критеріям включення і невключення в дослідження. Однак, W.P. Abhayaratna та співавт. при дослідженні літніх пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ показали асоціацію між показниками жорсткості стінки аорти і появою діастолічної дисфункції незалежно від статі [208]. Але є підстави вважати, що контроль рівня цСАТ із збереженням досягнутого при лікуванні БКК і індапамідом зниження пульсуючого навантаження на ЛШ за даними показників аугментації пульсової хвилі і ШПІХкф дозволить попередити погіршення ураження міокарда ЛШ, зокрема, його діастолічної функції таких пацієнтів із збільшенням «стажу» АГ.

Порівнюючи пацієнтів за величинами ефективного артеріального і шлуночкового еластансу, який є інтегральним показником шлуночково-артеріальної взаємодії, в залежності від виду АГТ, показники були в межах середнього популяційного значення [197]. Зниження артеріальної жорсткості супроводжувалося зниженням кінцево-систоличної жорсткості незалежно від характеру АГП і статі (всі $p < 0,01$, $p < 0,001$), так що показник артеріально-шлуночкового сполучення Ea/Ees не зазнав змін. Подібні результати отримані і іншими авторами [198], і можуть бути пов'язані з тим, що представлений параметр не є показником лише пульсуючої гемодинаміки, а поєднує в собі стійкі параметри навантаження артеріального русла [199].

Клінічне значення результатів нашого дослідження полягає у встановленні здатності відносно нової комбінації дигідропіридинового БКК з індапамідом сприяти більш суттєвому зменшенню артеріальної жорсткості, ніж «традиційної» для пацієнтів похилого віку, комбінації інгібітора РАС з діуретином, зокрема, найбільш ефективним представником цієї групи – індапамідом. Ця перевага відмічалась у пацієнтів як чоловічої, так і жіночої статі, яких вважають більш схильними до гіпертензивних ускладнень серця з розвитком серцевої недостатності зі збереженою ФВ [165]. За результатами масштабних досліджень, у пацієнтів старшої вікової групи БКК продемонстрували переваги у зниженні АТ, показників судинної жорсткості і покращення структурно-функціонального стану серця, що пояснюється їх механізмом дії, а також від спостерігаємих фізіологічних змін і від самого процесу старіння, котрий включає в себе гіпертрофію міокарда, кальцифікацію серцевих клапанів і зниження системи збудження-провідності [42]. У пацієнтів з віком спостерігається потовщення інтими артерій, на клітинному рівні зменшується продукція закису азоту, наряду із збільшенням ендотеліну-1, що призводить до дисфункції ендотелію. В нирках спостерігається зниження рівня простагліну, фактора гіперполяризації ендотелію, а також антивікового білка Klotho, що призводить до підвищення АТ [42]. Щодо тiazидних діуретиків, ці препарати мають патогенетичні передумови знижувати ПАТ [40, 43]. Тiazидні

діуретики виводять з організму натрій, а це спонукає до виведення з організму рідини, зниженню ударного об'єму серця і зменшення ПАТ [40, 43]. Крім того, діуретики, виводять натрій із судинної стінки, що зменшує її набряк, збільшує просвіт судин і їх еластичність. Цей механізм обумовлює зниження ЗПСО, в результаті чого зменшується ступінь відображення пульсової хвилі, віддаляються від центру зони відображення, тому відображенні хвилі повертаються до основи аорти не в період систоли, а зміщуються до діастолі, тому знижується аугментація центрального ПАТ, але і збільшується центральний ДАТ, особливо в початковому періоді діастолі, коли відбувається переважне кровозабезпечення міокарда [40,43]. Комбінація БКК з індапамідом може потенціювати дію кожного з компонентів і, таким чином здатна позитивно впливати на ураження органів–мішеней. Dahlof B., Deary A. [44] вивчали перевагу БКК на показники цАТ і пульсуючого навантаження на ЛШ перед інгібіторами РАС, саме амлодипін зменшував АІх і ШППХ. Проте, внаслідок схильності пацієнтів похилого віку до резистентної АГ, використання комбінації амлодипіна з індапамідом у значної їх частини буде недостатнім, і досягнення терапевтичної мети буде потребувати додавання інгібітора РАС.

У кістковій тканині (КТ) постійно триває оновлення, а саме процес ремоделювання за участі остеокластів та остеобластів, що забезпечує її міцність. [155]. На першому етапі ремоделювання КТ відбувається її резорбція: остеокласти, гігантські клітини, що мають спільного попередника з моноцитом, прикріплюються до утвореної мікротріщинки кістки, після чого білковий матрикс руйнується під дією протеолітичних ферментів із вивільненням солей кальцію та інших складових мінерального компонента КТ [102]. Через сигнальні системи відбувається активація остеобластів, котрі походять з мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку та забезпечують синтез матриксу нової КТ із наступною її мінералізацією за участі вітаміну D3 та «періодом спокою» [102].

Ремоделювання КТ –циклічний безперервний процес у різних відділах скелета, за нормального перебігу якого кількість кістки, яка формується,

дорівнює зруйнованій [93]. Дизбаланс етапів ремоделювання, зокрема збільшення активності резорбції чи зменшення швидкості формування нової КТ, спричиняє зменшення МЩКТ, тобто остеопенію та остеопороз [102].

Маркери формування КТ (продукти деградації проколлагена I типу або ферменти, які синтезують безпосередньо остеобласти) визначають у сироватці крові [102]. Найчастіше з них використовують лужну фосфатазу, остеокальцин та пропептид проколлагена I типу (P1NP, P1CP) [102].

Більша частина органічного кісткового матриксу складається з колагену I типу, фрагменти якого, утворені під час резорбції, потрапляють в кровоносне русло і виводяться нирками. Для оцінки активності остеокластів в клінічній практиці використовують визначення загального рівня гідроксипроліну у сечі, піридинолін і дезоксипіридинолін у сечі, телопептиди колагену I типу (β -СТХ, β -CrossLaps, α/β -СТх, NTx) [102]. Останні є специфічними тільки для резорбції КТ і в незмінному вигляді виділяються нирками, тому досліджуються як у сироватці крові, так і в сечі [102].

Для оцінки метаболізму КТ вивчають рівень вітаміну D, дефіцит або недостатність якого спричиняють гіпокальціємію та вторинний гіперпаратиреоз, що призводить до резорбції КТ, вивільненню кальцію з кісткового депо, а згодом – до зменшенням МЩКТ [102, 156].

Відмічені нами кореляції між показниками ПТГ – ШПІХ фем може вказувати на можливий зв'язок кальцифікації медії (артеріосклерозу) і атеросклерозу аорти з розвитком остеопорозу [152]. Цей механізм, можливо, пов'язаний з порушенням обміну вітаміну D. Відомо, що дефіцит вітаміну D є важливим фактором ризику розвитку не тільки метаболічних захворювань кісткової тканини, але й можливим фактором розвитку гіпертонічної хвороби, ожиріння, діабету, а його додатковий прийом може значно знижувати частоту серцево-судинних ускладнень [117]. Ключовою ланкою зазначених процесів, імовірно, є порушення утворення активного метаболіту вітаміну D, оскільки органами-мішенями при АГ, цукровому діабеті є нирки, а при їх ураженні зменшується синтез 1α -гідроксилази – ферменту, за допомогою якого 25 -

гідроксиколекальциферол (25(OH)D₃, кальцідіол) в нирках перетворюється в активну форму вітаміну D₃–1,25 дигідроксиколекальциферол (1,25(OH)₂D₃, кальцитриол – D–гормон) [107]. Через гіповітаміноз D–гормону розвивається гіпокальціємія, яка в свою чергу веде до розвитку вторинного гіперпаратиреозу, збільшуючи темпи резорбції КТ, призводить до розвитку ОП і посилює вихід кальцію з депо, збільшує його абсорбцію в кишківнику та надходження в судини, посилюючи їх атерокальциноз [102, 168, 169]. Обмін лужної фосфатази посідає центральне місце в цьому процесі як молекулярний маркер судинної кальцифікації [171]. Продукція матриксу везикул клітин ендотелію, які регулюють мінералізацію в судинній інтимі і медії, стимулюють гладеньком'язові клітини (ГМК) [172]. Інші типи клітин (наприклад, мікросудинні перицити та фібробласти адвентиції) мають можливість генерувати мінералізований матрикс і стимулювати остеобласти до диференціації, у результаті чого також збільшується кальцифікація [171]. Артеріальна кальцифікація може бути в інтимі і медії. Прозапальні медіатори спричиняють підвищення концентрації ХС ЛПНЩ через остеогенну диференціацію ГМК. Кальцифікація медії асоціюється з похилим віком, ЦД і хронічною хворобою нирок, сприяє артеріальній жорсткості, що збільшує ризик несприятливих серцево–судинних подій [5]. Необхідність розрізняти ці патологічні процеси показано в дослідженні, в якому вивчали взаємозв'язок жорсткості судин (за даними каротидо–феморальної ШППХкф.) із площею кальцифікації атеросклеротичних бляшок за допомогою комп'ютерної томографії, МЦКТ за допомогою рентгеноденситометрії у жінок–близнюків у постменопаузальний період [173]. Результат нашого дослідження показав, що показник ШППХкф. незалежно корелював зі ступенем кальцифікації судин, але не з товщиною комплексу інтима — медії або площею некальцифікованих атеросклеротичних бляшок. Загальний вміст кальцію в аорті вимірювали за допомогою комп'ютерної томографії. Цей показник був значно збільшеним у пацієнтів з високою ШППХкф. Результати показали відсутність кореляції між підвищенням жорсткості артерій і схильністю до кальцифікації з МЦКТ.

Збільшення кальцифікації бляшок сприяє розриву їх фіброзної покришки з розвитком атеротромбозу, який може маніфестувати крововиливом із подальшим лізисом і розвитком обструктивного гострого коронарного синдрому та раптовою коронарною смертю [5].

В нашому дослідженні ми також отримали дані щодо недостатності вітаміну D, вторинного гіперпаратиреозу в пацієток з неускладненою АГ, що може пояснити механізм збільшення у них рівня маркеру резорбції КТ. Кореляційні зв'язки між показниками артеріальної жорсткості (АР, АІх, АІх75) та показниками МШКТ можуть вказувати на асоціацію кальцифікації медії, тобто артеріосклерозу, та атеросклерозу аорти з розвитком ОП [152]. На нашу думку поясненням такого явища, може бути порушення обміну вітаміну D в літніх жінок з АГ, встановленого нами в дослідженні [91]. Відомо, що дефіцит вітаміну D є важливим чинником ризику розвитку не тільки метаболічних захворювань кісткової тканини, але й АГ, ожиріння, діабету, а його додатковий прийом може значно знижувати частоту серцево–судинних подій [117].

Виявлено зворотні статистично значущі кореляційні зв'язки між ШПІХкф. і рівнем вітаміном D ($r = -0,39$; $p < 0,05$) та між ШПІХкф. і рівнем ПТГ. Це, вірогідно, вказує на можливу асоціацію між порушеннями обміну вітаміну D, виникнення внаслідок цього вторинного гіперпаратиреозу, в прогресування артеріальної ригідності та кальцифікації еластичних волокон [120, 125].

Для розвитку ОП важливе значення має недостатність кальцію в добовому раціоні. Дефіцит кальцію і вітаміну D є загальним механізмом, що зумовлює розвиток ОП і васкулярної кальцифікації. Відомі дані, що саме від зниженого рівня кальцію залежить наявність ектопічної кальцифікації аорти, артерій і клапанів серця [104, 118].

Серед генетичних чинників, що сприяють розвитку кальцифікації, можуть бути спадкові зміни алеллю хромосоми 9p21, які порушують фосфатний метаболізм, асоційований з розвитком ІМ [174]. Вважають, що саме внаслідок вторинного гіперпаратиреозу пацієнти з хронічною хворобою нирок

мають підвищений ризик захворюваності і смертності від серцево–судинних причин, в основному завдяки атерокальцинозу та прискореному розвитку атеросклерозу. Гіперкальціємія і гіперфосфатемія посилюють артеріальну кальцифікацію. Порушення фосфорно–кальцієвої рівноваги стимулює кісткове хондрогенне перетворення ГМК. Крім того, ренін–ангіотензин–альдостеронова система також залучається до стимуляції кальцифікації медії артерії, а застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в доклінічних дослідженнях показало їх позитивний вплив на гальмування цих процесів [121].

Є дані, що підвищення жорсткості аорти у хворих з АГ асоціюються з підвищенням ризику несприятливих серцево–судинних захворювань [108]. Дослідниками встановлено у жінок в постменопаузі негативний кореляційний зв'язок між показниками ШППХ та МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки. У чоловіків кореляція була менш вираженою, виключно з показником на рівні шийки стегнової кістки. Результати, можливо, пов'язані з більшою чутливістю кісткової тканини до естрогенів [120, 183].

Асоціація атерокальцинозу і остеопорозу у жінок в постменопаузі також може бути пов'язана як з естрогенним дефіцитом так і впливом цитокінів [107, 121, 122], зокрема IL–1, IL–6, TNF– α та ОПГ. Відомо, що IL–6 стимулює остеокластогенез, що призводить до втрати кісткової маси [123]. Такі матричні білки, як колаген I типу, протеоглікан, остеопонтин, остеонектин, ОПГ містяться як в кістках, так і матриці tunica media судинної стінки і відіграють важливу роль у формуванні кісток та розвитку атеросклерозу [69, 181]. Остеопротегерин секретується ендотеліальними та гладком'язовими клітинами судин і його дефіцит призводить до остеопорозу й кальцифікації аорти та ниркових артерій [104, 212]. В одному з досліджень [120] було визначено, що рівень ОПГ залежить від статі (в жінок він вище) та естрогенної насиченості. Окрім того, він вважається регулятором артеріальної кальцифікації, що асоціюється з кардіоваскулярною смертністю [124], особливо при вторинному гіперпаратиреозі у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Також в дослідженні

[125] було показано, що підвищення швидкості резорбції кісткової тканини прискорює виникнення кальцифікації судин.

Відомо, що підвищення жорсткості аорти у хворих з АГ асоціюються зі зростанням ризику несприятливих серцево–судинних «подій» [108]. У попередніх дослідженнях були виявлені негативні кореляційні зв'язки між показниками ШППХ та МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки у жінок в постменопаузі. У чоловіків зіставного віку кореляція була менш вираженою, виключно з показником на рівні шийки стегнової кістки, що, імовірно, пояснюється більшою чутливістю кісткової тканини до естрогенів [120, 183].

Остеопороз та кальцифікація артерій часто збігаються за характером прояву, що вказує на дисбаланс у перерозподілі кальцію із переважним спрямуванням в судинну стінку [212]. Обидва процеси модулюються системою RANK (система рецептора активації ліганду клітинного фактору каппа–В (receptor activation of nuclear factor — kappa–B, RANK) та ОПГ [212]. Atci N. та співавт. встановили, що рівень ОПГ залежить від естрогенної насиченості статі та є вищим у жінок [120, 212]. Його вважають регулятором артеріальної кальцифікації, яка асоціюється із смертністю від кардіоваскулярних причин [124], зокрема при вторинному гіперпаратиреозі у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Також, за даними Schoulz E., Afrai K., підвищення швидкості резорбції КТ прискорює процес кальцифікації судин [125].

Результати наукових досліджень свідчать на користь того, що підвищення МЦКТ при ОП на тлі лікування [123, 126, 127] не тільки зменшує ризик переломів, але і зменшує частоту серцево–судинних «подій» [107, 117, 125]. За даними літератури, бісфосфонати є стабільними аналогами пірофосфату, споріднені до апатиту кісток, чия здатність до сповільнення резорбції кістки дозволила запропонувати їх для клінічного застосування. [176, 177, 184]. Вони впливають на остеокласти шляхом пригнічення активності аденозинтрифосфатази (АТФ), порушення цитоскелета й гофрованої мембрани. Амінобісфосфонати можуть також пригнічувати мевалоновий шлях модифікації

ізопренілювання зв'язувального білка [178, 179]. Зазначені данні дозволили зробити припущення, котре ще не отримало достовірних доказів, щодо здатності статинів впливати на структурно–функціональний стан кісткової тканини. Проте, деякі дослідники дійшли висновку стосовно позитивного ефекту бісфосфонатів на процес судинної кальцифікації в хворих з атеросклеротичними змінами в аорті [180].

За результатами вищенаведених даних, ми розробили алгоритм (рис. 7.0) ведення пацієток в посменопаузальному періоді з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня. Даний алгоритм включає комплексне обстеження жінок старше 65 років із неускладненою АГ та додавання до комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії препаратів вітаміну D та осейн–гідроксиапатитової сполуки протягом 6 місяців є ефективним в корекції артеріальної жорсткості та порушень обміну кісткової тканини порівняно з відсутністю їх додавання, про що свідчить зменшення тиску аугментації (33,1% проти 18,6%), індексу аугментації (21,6% проти 11,4%) і збільшенням тиску ампліфікації (11,2% проти 6,8% відповідно), що асоціюється з нормалізацією рівня вітаміну D, паратгормону, зменшенням рівня маркера резорбції β -СТх (на 21,1%), покращенням показників МЦКТ шийки стегнової кістки (на 8,7%) і може бути рекомендованою в комплексній терапії даної категорії пацієток.

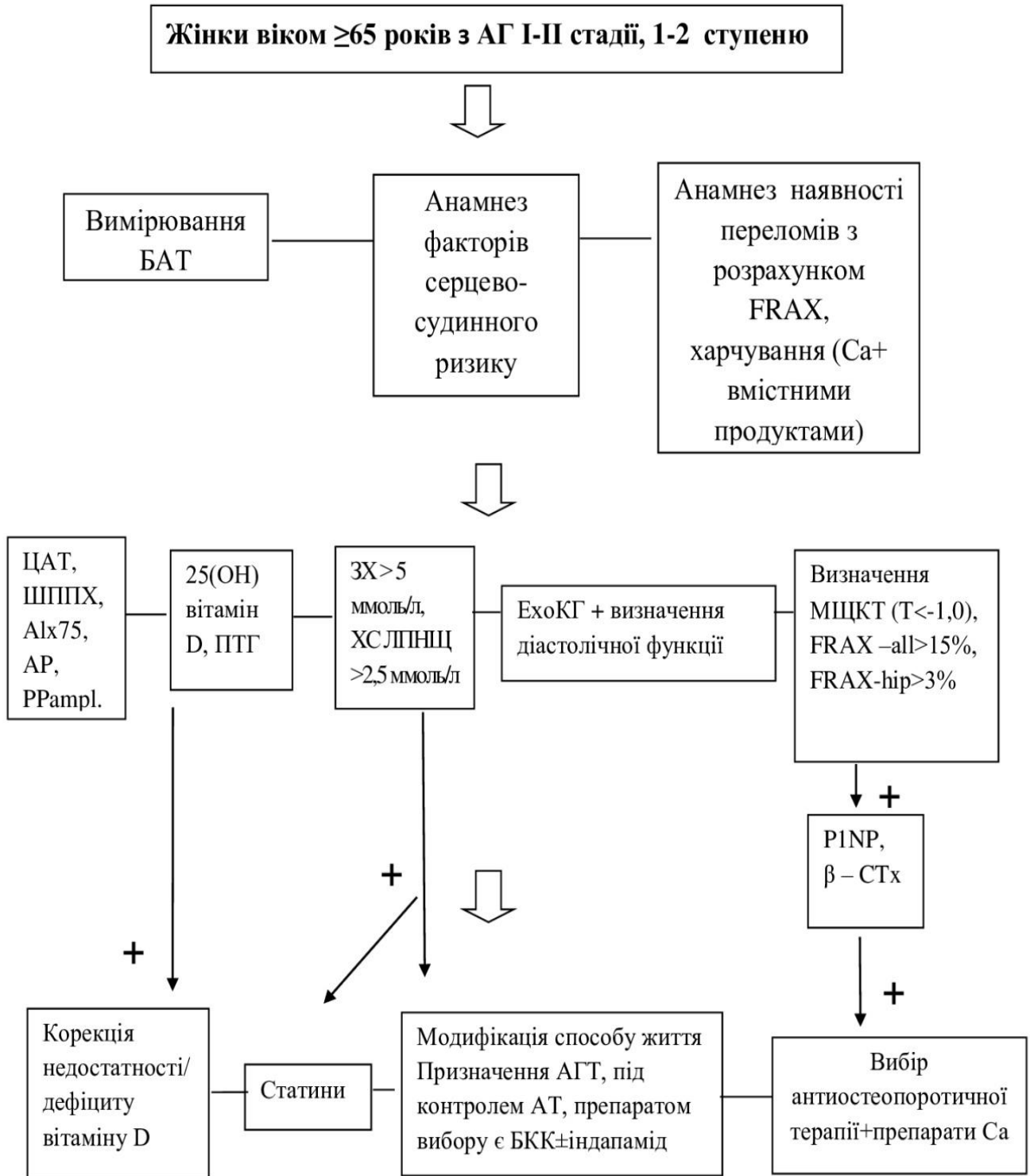


Рис. 7.0 Алгоритм ведення пацієток з АГ I-II стадії, 1-2 ступеня віком ≥ 65 років.

Таким чином, на основі проведеного нами дослідження запропоновано удосконалення лікування хворих з АГ з урахуванням віку, статі, показників кісткової тканини на основі вивчення впливу антигіпертензивних засобів різних класів, препаратів кальцію і вітаміну D на показники центральної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій.

ВИСНОВКИ.

1. У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком молодше 65 років антигіпертензивна терапія незалежно від групи застосованих препаратів призводить до більш вірогідного зниження брахіального систолічного, діастолічного і середньогемодинамічного артеріального тиску (відповідно на 13,3%, 18,9%, 8,1%) порівняно з чоловіками відповідного віку.
2. Антигіпертензивна терапія із застосуванням блокаторів кальцієвих каналів порівняно з групою інгібіторів ренін–ангіотензинової системи призводила до зниження центральних САТ, ПАТ, сер. АТ та достовірного зменшення артеріальної жорсткості у хворих жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком молодше 65 років порівняно з чоловіками, що асоціювалося з регресом гіпертрофії лівого шлуночка (зменшення ІММ ЛШ на 9,3%) тільки у чоловіків, що дає підстави рекомендувати її як групу першої лінії терапії у даної категорії пацієнтів.
3. У пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня віком старше 65 років незалежно від статі комбінована антигіпертензивна терапія амлодипін/індапамід–ретард є більш ефективною порівняно з іАПФ/БРА із додаванням індапаміда: призводила до зниження бСАТ (18,4% проти 13,9%), цСАТ (16,9% проти 11,4%), цПАТ (27,4% проти 16,2%), що поєднується з більш виразним зменшенням артеріальної жорсткості за показником АІх75 (16,9% проти 9,7%) і АР (26,7% проти 11,2%), регресом ГЛШ (12,8% проти 1,8%) і може бути рекомендована як пріоритетна у пацієнтів старшого віку.
4. Підвищення артеріальної жорсткості за даними апланаційної тонометрії у жінок старше 65 років із АГ асоціюється з зниженням рівня вітаміну D та вторинним гіперпаратиреозом, зростанням рівня маркерів резорбції кісткової тканини, що може вказувати на наявність спільних патогенетичних механізмів розвитку атерокальцинозу, підвищення жорсткості судин, розвитку остеопорозу та доцільність раннього скринінгу даних показників з метою корекції виявлених порушень.
5. Застосування розробленого алгоритму комплексного обстеження жінок

старше 65 років із неускладненою АГ та додавання до комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії препаратів вітаміну D та осеїн-гідроксиапатитової сполуки протягом 6 місяців є ефективним в корекції артеріальної жорсткості та порушень обміну кісткової тканини порівняно з відсутністю їх додавання, про що свідчить зменшення тиску аугментації (33,1% проти 18,6%), індексу аугментації (21,6% проти 11,4%) і збільшенням тиску ампліфікації (11,2% проти 6,8% відповідно), що асоціюється з нормалізацією рівня вітаміну D, паратгормону, зменшенням рівня маркера резорбції β -СТх (на 21,1%), покращенням показників МЦКТ шийки стегнової кістки (на 8,7%) і може бути рекомендованою в комплексній терапії даної категорії пацієнток.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

Оптимізовано підходи до лікування пацієнтів з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня з урахуванням віку, статі, що включає застосування антигіпертензивної терапії – блокатор кальцієвих каналів у хворих віком до 65 років та комбінованої – блокатор кальцієвих каналів (амлодипін) у поєднанні з діуретиком (індапамід) у пацієнтів обох статей старших за 65 років з метою контролю центрального АТ та корекції артеріальної жорсткості як незалежних предикторів серцево–судинної захворюваності і смертності.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді рекомендовано проведення раннього комплексного скринінгу показників артеріальної гемодинаміки, пружно–еластичних властивостей артерій, обміну вітаміну D, паратгормону, МЩКТ з метою своєчасної корекції виявлених порушень.

У жінок з АГ I–II стадії, 1–2 ступеня старше 65 років у постменопаузальному періоді доцільно застосовувати комплексну терапію, що включає комбіновану антигіпертензивну (амлодипін 5 – 10 мг з індапамідом 1,5 мг 1 раз на добу), гіполіпідемічну (аторвастатин у дозі 20–40 мг на добу) у поєднанні з препаратом вітаміну D (3000–4000 ОД на добу) та осеїн–гідроксиапатитовою сполукою (2 таблетки 2 рази на добу) протягом щонайменше 6 місяців.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wermelt JA, Schunkert H. Management of arterial hypertension. *Herz*. 2017;42(5):515–526.
2. Harvey A, et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardio*. 2016;32:659–668.
3. Zuo J, Chang G, Tan I, Butlin M, Chu SL, Avolio A. Central aortic pressure improves prediction of cardiovascular events compared to peripheral blood pressure in short-term follow-up of a hypertensive cohort. *Clin Exp Hypertens*. 2018;6:1–8.
4. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах України. *Здоров'я нації*. 2017;3(44):28.
5. Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann. Med*. 2012; (44) suppl. 1:S85–92.
6. Kanis JA, Burlet N, Cooper C та співавт.. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*. 2008;19:399–428.
7. Hayoz D, Zappe D, Meyer M. Changes in Aortic Pulse Wave Velocity in Hypertensive Postmenopausal Women: Comparison Between a Calcium Channel Blocker vs Angiotensin Receptor Blocker Regimen. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(11):773–778.
8. Libhaber E, Woodiwiss AJ, Libhaber C, Maseko M, Majane OH, Makaula S, Desein P, Essop MR, Sareli P, Norton GR. Gender-specific brachial artery blood pressure-independent relationship between pulse wave velocity and left ventricular mass index in a group of African ancestry. *J Hypertens*. 2008;26(8):1619–28.
9. Bordin PB, Filho SRF. Comparison between Central and Brachial Blood Pressure in Hypertensive Elderly Women and Men. *Int J Hypertens*. 2017(3):1–5 – ID 6265823.

10. Sohn SI, Kim CJ. Modulation of renin–angiotensin system and arterial stiffness: evidence from clinical trials. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(1):37–40.
11. Coutinho T, Borlaug B, Pellikka P, et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular–arterial interactions. *JACC.* 2013;61: 96–103.
12. Narayan Om, Davies Justin E, Hughes Alun D. Central aortic reservoir–wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives. *Hypertens.* 2015;65:629–635.
13. Нильсон П. Синдром раннего сосудистого старения – как его правильно определить? *Артериальная гипертензия.* 2010;4(12):68–71.
14. Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Medical Time Gazette.* 1872;1:62–80.
15. Mackenzie II, Wilkinson JC. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med.* 2002;95:67–74.
16. Сорокина Т.С. История медицины. 2–е изд. М.; 1994. 381 с.
17. Apter JT. Correlation of visco–elastic properties with microscopic structure of large arteries: IV: thermal responses of collagen, elastin, smooth muscle, and intact arteries. *Circ Res.* 1967;21:901–918.
18. Mackenzie J. The study of the pulse: arterial, venous and hepatic, and the movements of the heart. Edinburgh Y.J. Pentland. 1902. 346 p. Available from: <https://archive.org/details/studyofpulsearte00mackuoft/page/n1>.
19. Struijker–Boudier H, Barbier M. The Paris Vascular School 50 years pioneering research in vascular biology and medicine. 2019;15:156–158.
20. Asmar RG, Pannier B, Santoni JPh, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulat.* 1988;78:941–50.
21. Ong KT, Delorme S, Pannier BB, et al. Aortic stiffness in reduced beyond blood pressure lowering by short – and long–term antihypertensive treatment^ a meta – analysis of 294 patients. *J Hypertens.* 2011;29:1034–42.

22. Laurent S, Arcaro G, Benetos A. Mechanism of nitrate–induced improvement on arterial compliance depends on vascular territory. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;19:641–9.
23. Lacolley P, Safar ME, Lucet B, et al. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spirinolactone in old normotensive rats. *JACC.* 2001;37:662–7.
24. Protogerou A., Blacher J, Stergiou G, et al. Blood Pressure Response Under Chronic Antihypertensive Drug Therapy: rax in Regression of Arterial The Role of Aortic Stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double–Blind) Study. *JACC.* 2009;53:445–451.
25. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end–stage renal failure. *Circulat.* 2001;103:987–92.
26. Mancia G, Carugo S, Grassi G, et al. Prevalence of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients Without and With Blood Pressure Control Data From the PAMELA Population. *Hypertens.* 2002;39:744–749.
27. Epstein M, Tobe S. What is the optimal strategy to intensify blood pressure control and prevent progression of renal disease? *Curr Hypertens Rep.* 2001;3:422–428.
28. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens.* 2016;29(1): 5–13.
29. Ruilope LM. Fixed–Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril + Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(6):528–35.
30. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O’Rourke MF. Benefits from angiotensin–converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *J Hypertens.* 2005;23: 903–904.
31. Ritz E, Menne J, Haller H. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes: lessons learned from the ROADMAP study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(4):28–30.

32. Zanchetti A, Gene Bond M, Hennig M, et al. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulat.* 2002;106:2422–2427.
33. Радченко ГД, Муштенко ЛО, Сіренко ЮМ. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл+амлодипін на ураження органів – мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Артеріальна гіпертензія.* 2015;4(42):27 – 41.
34. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001; 1(5):387–397.
35. Tsang TS, Verzosa GC, Barnes ME та співавт.. Abstract 3163: central pulse pressure as a robust predictor of first atrial fibrillation: Study Of Atrial Fibrillation In High Risk Elderly (SAFFIHR). *Circulat.* 2008;118:1106.
36. Mackenzie Isla S, McEniery Carmel M, Dhakam Zahid, et al. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic. *Hypertens.* 2009;54:409–413.
37. Mediavilla García JD, Fernández-Torres C, Jaén Aguila F, Jiménez-Alonso J. Effect of olmesartan medoxomil on arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Med Clin (Barc).* 2007;128(19):726–9.
38. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Hypertens.* 2013;26(8):1045–52.
39. Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Redon J. Pulse pressure amplification and its determinants. *Blood Press.* 2016;25(1):21–7.
40. Miodrag Janic, Mojca Lunder and Mišo Šabovič. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Res Intern.* 2014 – Article ID 621437, 11 pages.

41. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of Different Antihypertensive Drug Classes on Central Aortic Pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2004;17:118–123.
42. Caballero–Gonzalez FJ. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015; 12(3):160–5.
43. John D. Sluytera, Alun D. Hughesb, Andrew Lowec. Different associations between beta–blockers and other antihypertensive medication combinations with brachial blood pressure and aortic waveform parameters. *Int J Cardiol.* 2016;219:257–263.
44. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895–906.
45. Zanchetti A, Rosei EA, Palu CD, et al. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS); results of long–term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima–media thickness. *J. Hypertens.* 1998;16:1667–1676.
46. Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. All–cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2271–9.
47. Paul L, Hastie CE, Li WS, et al. Resting heart rate pattern during follow–up and mortality in hypertensive patients. *Hypertens.* 2010;55(2):567–74.
48. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput.* 2009;47(2):131–141.
49. Dart AM., Bronwyn AK Pulse Pressure—A Review of Mechanisms and Clinical Relevance. *JACC.* 2001;37(4):975–84.

50. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, Parise H, Keyes MJ, Warner E, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulat.* 2005 Dec 13;112(24):3722–8.
51. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Jul;34(7):665–71.
52. Недогода СВ, Ледяева АА, Цома ВВ, Чумачок ЕВ, Барыкина ИН. Центральное давление в аорте как мишень для антигипертензивной терапии. *Ж.: Фарматека.* 2011;20:30–37.
53. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulat.* 2004;109:184–9.
54. Borlaug BA., Kass DA. Ventricular–vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin.* 2011;29(3):447–459.
55. Paulus W. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *J. Eur Heart J.* 2007;28:2539–2550.
56. Faconti L, Bruno RM, Buralli S, et al. Arterial–ventricular coupling and parameters of vascular stiffness in hypertensive patients: Role of gender. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2017 Feb 1;6:2048004017692277.
57. Ky B, et al. Ventricular–arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(13):1165–1172.
58. Lakatta EG. Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2002;11(2):76–91.
59. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45:315–353.

60. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, et al. Comparison of generalized and gender-specific transfer functions for the derivation of aortic waveforms. *Am J Physiol.* 2002;283:1150–1156.
61. Safar ME. New problems raised by increased pulse pressure. *Eur Heart J.* 2005 Oct;26(20):2081–2.
62. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection. *Medicograph.* 2005;27:144–147.
63. Janic M, Lunder M, Šabovič M. Review Article – Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *BioMed Res. Int.* 2014; 11 pages.
64. Narayan O, Casan J, Szarski M, et al. Estimation of central aortic blood pressure: a systematic meta-analysis of available techniques. *J. Hypertens.* 2014;32(9):1727–40.
65. Wilkinson I, Franklin S, Hall I. et al. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertens.* 2001;38:1461–1466.
66. Williams B, Lacy P, Cruickshank J, et al. Impact of Statin Therapy on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation–Lipid–Lowering Arm (CAFE–LLA) Study. *Circulat.* 2009;119:53–61.
67. Jankowski P, Kawecka–Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska–Kiszka M, Styczkiewicz K, Loster M, та співавт.. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertens.* 2008 Apr;51(4):848–55.
68. Benetos A. Pulse pressure. A predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertens.* 1997;30:1410–1415.
69. Elias MF, Gregory AD, Davey A, et al. Norms and reference values for pulse wave velocity: one size does not fit all. *J Biosci Med.* 2011;1:1–10.
70. Segers Patrick, Mahieu Dries, Kips Jan et al. Amplification of the Pressure Pulse in the Upper Limb in Healthy, Middle–Aged Men and Women. *Hypertens.* 2009;54:414–420.

71. Nijdam ME, Plantinga Y, Hulsen HT, Bos WJ, Grobbee DE, van der Schouw YT, Bots ML. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease. *Am J Hypertension*. 2008;21:388–92.
72. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
73. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1865–71.
74. Solanki JD, Mehta HB, Shah ChJ. Aortic pulse wave velocity and augmentation index@75 measured by oscillometric pulse wave analysis in Gujarati nonhypertensives. *Vasc Investig Ther*. 2018;1(2)50–55.
75. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred Ch. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. *JACC*. 2014;63(7):636–46.
76. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2010; 55(13):1318–1327.
77. Горбась ІМ. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень. *Укр. кардіол. журнал*. 2007;2:21–26.
78. Руденко ЮВ. Гендерні відмінності в забезпеченні контролю домашнього артеріального тиску у хворих із неускладненою артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці. *Серце і Судини*. 2015;1:60–69.

79. Радченко ГД, Салащева ТГ, Сіренко ЮМ,. Гендерні особливості контролю артеріального тиску у гіпертензивних пацієнтів. Артер. гіпертензія. 2015;2(40):45 – 56.
80. Joyner M, Barnes J, Hart E, et al. Neural Control of the Circulation: How Sex and Age Differences Interact in Humans. *Comprehens Phys.* 2015;5(1):193–215.
81. Alghatrif M, Strait J, Morrell C, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertens.* 2013;62: 934–941.
82. Okada Y, Galbreath M, Shibata S, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertens.* 2012;59:98–104.
83. Лазарева КП, Руденко ЮВ, Безродний АБ, Кацитадзе ІЮ. Клінічне значення визначення показників центральної гемодинаміки у хворих з неускладненою есенціальною артеріальною гіпертензією, за даними апіланційної тонометрії. *Укр. наук.–мед. молодіж. журн.* 2013;1:7–72.
84. Амосова КМ, Лазарева КП, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Вплив контролю артеріального тиску за допомогою блокатора кальцієвих каналів і різних інгібіторів ренін – ангіотензинової системи на показники центральної гемодинаміки й жорсткості артерій у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією: результати шестимісячного спостереження. *Серце і Судини.* 2016; 1(53):17–24.
85. Амосова КМ, Лазарева КП, Руденко ЮВ, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Шишкіна НВ, Василенко ОВ. Відмінності впливу різних класів антигіпертензивних препаратів в складі комбінованої терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2 ступеня з урахуванням віку. *Серце і Судини.* 2018;4(64):14–26.

86. Лазарева КП. Гендерні відмінності впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на показники артеріальної гемодинаміки, судинної жорсткості та структурно–функціонального стану серця у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією віком до 65 років. Укр. терапевт. журнал. 2019;2:40–51.
87. Kateryna Amosova, Ignacio J. Amat Santos, Kateryna Lazarieva, Javier López Diaz, Yulia Rudenko, Pavlo Lazariiev, José Alberto San Román Calvar. Gender specific differences in the effects of antihypertensive therapy on arterial hemodynamic, arterial wall stiffness and structure–functional condition of the heart in patients over 65 years old with uncomplicated arterial hypertension. *East European Science Journal*. 2019;8(48):37–48.
88. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all–cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens*. 2001;37:1236–1241.
89. Mitchell G, Parise H, Benjamin E, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertens*. 2004;43:1239–1245
90. Russo C, Jin Z, Palmieri V, et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertens*. 2012;60:362–368.
91. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер Г.В., Лазарев П.О., Руденко Ю.В. Зв'язок показників пульсової хвилі та рівня 25(ОН)D у пацієток літнього віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2017;4(60):. 48–54.
92. Амосова КМ, Поворознюк ВВ, Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарев ПО, Руденко ЮВ. Зв'язок показників пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини в пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2018;2(62):15–22.

93. Нішкумай ОІ, Лазарева КП, Мостбауер ГВ, Лазарєв ПО, Руденко ЮВ. Маркери кісткового ремоделювання, рівень 25(ОН)D3 та показники ліпідного обміну в жінок похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2018;3(63):5–10.
94. Амосова К.М., Поворознюк В.В., Нішкумай О.І., Лазарева К.П., Мостбауер Г.В., Лазарєв П.О., Руденко Ю.В. Вплив корекції вторинного гіперпаратиреозу на показники пульсової хвилі та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієток похилого віку з неускладненою артеріальною гіпертензією. *Серце і Судини*. 2019;1:13—22.
95. Kim SY, Joo SJ, Shin MS, Kim C, Clinic and Home Blood Pressure Lowering Effect of an Angiotensin Receptor Blocker, Fimasartan, in Postmenopausal Women with Hypertension. *Med. (Baltimore)*. 2016;95(22):e3764.
96. Колесник ЕЛ. Пружно–еластичні властивості артеріальної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу помірного та високого кардіоваскулярного ризику [дисертація]. Дніпропетровськ: Дніпр. мед. акад. МОЗ України; 2016. 144–146 с.
97. Zhang J, Wang Y, Hu H, Yang X, Tian Z Early intervention of long-acting nifedipine GITS reduces brachial-ankle pulse wave velocity and improves arterial stiffness in Chinese patients with mild hypertension: a 24-week, single-arm, open-label, prospective study. *Drug Des Devel Ther*. 2016; 18(10):3399–3406.
98. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
99. Coutinho T, Borlaug B, Pellikka P. et al. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:96–10.

100. Ye Z, Lu H, Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(40):68916–68927.
101. Коваленко ВМ. Стрес і хвороби системи кровообігу/ За ред.. В.М. Коваенка, В.М. Корнацької. – Київ 2015. – 354 с.
102. Поворознюк ВВ, Григорьева НВ, Нишкумай ОИ, Балацкая НИ, Орлик ТВ, Дзєрович НИ.// Остеопороз в практике врача-интерниста. К.;2014. 198 с.
103. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14:704–707.
104. Avramovski P, Avramovska M., Lazarevski M, et al. Femoral neck and spine bone mineral density–Surrogate marker of aortic calcification in postmenopausal women. *Anatol J Cardiol*. 2016;(3):202–209.
105. Hiromichi Suzukia, Kazuoki Kondo. Pulse Wave Velocity in Postmenopausal Women. *Karger*. 2013;1:4–13.
106. Nam Lee Kim, Ha Min Jang, Sul Ki Kim, et al. Association of Arterial Stiffness and Osteoporosis in Healthy Men Undergoing Screening Medical Examination. *J Bone Metab*. 2014;21:133–142.
107. Seo SK. Decreased bone mineral density is associated with coronary atherosclerosis in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(2):144–9.
108. Wang YQ, Yang PT, Yuan H, et al. Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a health records based study. *Journal of Thoracic Disease*, 2015;7(5):790–798.
109. Frost ML, Grella R, Millasseau SC, et al. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:112–120.

110. Mikumo M, Okano H, Yoshikata R, et al. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2009;27:89–94.
111. Liang DK, Bai XJ, Wu B, et al. Associations between bone mineral density and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional study of a Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:469–477.
112. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults // ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA – 2017 – HYP.00000000000000065.
113. Hofbauer LC, Brueck CC. Vascular calcification and osteoporosis– from clinical observation towards molecular understading. *Osteoporosis Int.* 2007;18: 251–259.
114. Nakao YM, Miyamoto Y, Higashi M. Sex differences in impact of coronary artery calcification to predict coronary artery disease. *Heart.* 2018;104(13):1118–1124.
115. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, et al. Coronary Artery Calcification Pathogenesis and Prognostic Implications. *JACC.* 2014;63(17):1701–1711.
116. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1433–41.
117. Camargo CA. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *JACC.* 2011;58(14):1442–44.
118. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1949–1956.
119. Поворознюк ВВ, Плудовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування/ За ред. проф.

- В.В.Поворознюка, проф. П.Плудовські – К., видавець Заславський О.Ю.;2014. 262 с.
120. Atci N, Elverici E, Atci R. Association of breast arterial calcification and osteoporosis in Turkish women. *Pak J Med Sci.* 2015;31(2):444–447.
121. Bagger Y. Z., Rasmussen H. B., Alexandersen P, et al. Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporosis Int.* 2007;18: 505–512.
122. Zsofia K. Nemeth , Nicoleta G. Mardare et al. Serum osteoprotegerin is associated with pulse pressure in kidney transplant recipients. *Sci Rep* 2015;5:14518.
123. Muftic M., Selimovic E.K., Miladinovic K. Osteoporosis – comparative study between quantitative ultrasound of calcaneus and DXA. *Med Arh.* 2013;67(4):289–291.
124. Kuz'niowski M, Fedak D, Dumnicka P, et al. Osteoprotegerin and osteoprotegerin/TRAIL ratio are associated with cardiovascular dysfunction and mortality among patients with renal failure. *Advances in Medical Science.s.* 2016;61:269–275.
125. Schoulz E, Afrai K. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J of Clin Endocrinol & Metabol.* 2010;89 (9):4246–4253.
126. Ярема НІ. Вплив лізиноприлу на мінеральну щільність кісток і вегетативну регуляцію у жінок з есенціальною гіпертензією у період постменопаузи. *Укр. кардіол. журн.* 2006;2:86–89.
127. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J. Steroid Biochem. Mol Biol.* 2014;142:155–170.
128. Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012 «Настанова і клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія" під редакцією Богатирьової Р.В., Коваленка В.М. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/2012_384_nakaz.pdf].

129. WHO. Obesity and overweight [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
130. Ponikowski P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891–975.
131. Амосова КМ. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017): кишеньк. варіант / [Воронков Л. Г., модератор]. К.: Ас кард Укр, Укр ас фах серц недостат, 2017. 68 с.
132. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney Int.* 2017;7(1):1–59.
133. Dart AM., Bronwyn AK Pulse Pressure—A Review of Mechanisms and Clinical Relevance. *JACC.* 2001;37(4):975–84.
134. Avolio AP, van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertens.* 2009;54(2):375–83.
135. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–1463.
136. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial–ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 2008;105:1342–1351.

137. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *JACC*. 1986;57:450–458.
138. Flachskampf FA, Biering–Sørensen T, Solomon YO, et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2015;8(9):1071–1093.
139. Nagueh S, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;(29):277–314.
140. Hsu YH, Veners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(1):146–154.
141. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos*. 2013;8:144.
142. Sani FM, Sarji SA, Bilgen M. Quantitative ultrasound measurement of the calcaneus in Southeast Asian children with thalassemia: comparison with dual–energy X–ray absorptiometry. *J Ultrasound Med*. 2011;30(7):883–894.
143. Nemcsik J, Cseprekál O, Tislér A. Measurement of Arterial Stiffness: A Novel Tool of Risk Stratification in Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956:475–488.
144. Xiaoming Zheng, Cheng Jin, Ye qiang Liu. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. *Jour Clin Hypertens*. 2015;17(8):582–591.
145. Cheng HM, Chuang SY, Sung SH, Yu WC, Pearson A, Lakatta EG, Pan WH, Chen CH. Derivation and Validation of Diagnostic Thresholds for Central Blood Pressure Measurements Based on Long–Term Cardiovascular Risks. *JACC*. 2013;62(19):1780–7.
146. Accetto R, Widimsky J, Vincelj J, Sirenko Yu, Chazova I, Barbic Zagar B. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and

- hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: A subgroup analysis of the effect of valsartan and combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure. *Polish Heart Journal (Kardiol. Pol.)*. 2018;12(1–2):2831.
147. Rosenwasser R, Niren KS, Steven MS, et al. Baseline Predictors of Central Aortic Blood Pressure: A PEAR Substudy. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(3):152–158.
148. Ruilope LM. Fixed–Combination Olmesartan/Amlodipine Was Superior to Perindopril + Amlodipine in Reducing Central Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients With Diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; 18(6):528–35.
149. Woźnicka–Leśkiewicz L, Posadzy–Małaczyńska A, Juszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J. Hum. Hypertens*. 2015; 29(8):502–10.
150. Deary A, Schumann A, Murfet H, et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clinic Science*. 2002;103(5):493–499.
151. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence. *Drugs*. 2005;65(2):1–10.
152. Sharman JE, Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *J Hum Hypertens*. 2013;27:405–411.
153. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: de–stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):65–72.
154. Hodson B, Norton Gavin RA, Ballim I, et al. Impact of aortic rather than brachial pulsatile haemodynamics on variations in end–organ measures across the full adult blood pressure range. *Journal of Hypertens*. 2017;35(12):2443–2453.
155. Нішкумай ОІ. Кальцифікація судин, атеросклероз і остеопороз: чи є взаємозв’язок? *Серце і судини*. 2016;1:107–112.

156. Deryabina E, Bashmakova N. Longitudinal study of the changes of weight and the development of menopausal metabolic syndrome after bilateral ovariectomy. *Maturitas*. 2009; 63, Suppl. 1:56.
157. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 2009;14:2067–2078.
158. Luegmayer E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death and Differentiation*. 2004;11:108–118.
159. Parhami F, Garfinkel A, Demer L. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000;20:2346–2348.
160. Parhami F, Mody N, Gharavi N, et al. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res*. 2002;17(11):1997–2003.
161. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cell ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):6–10.
162. Jamada, Ando F, Niino N, et al. Association of polymorphism of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese. *J Hum Genet*. 2003;48:469–475.
163. Wilson A.M, Ryan M.C, Boyle A.J. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol*. 2006;106(3):291–297.
164. Anyfanti P, Triantafyllou A, Douma S. Hemodynamic and Arterial Stiffness Parameters in Ambulatory Blood Pressure Phenotypes and the Clinical Scenario of Polypharmacy and Comorbidities. *J Clin Hypertens*. 2015;17(8):655.

165. Bulpitt ChJ, Peters R, Staessen JA, et al. Fracture risk and the use of a diuretic (indapamide SR) \pm perindopril: a substudy of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Trials journal*. 2006;7 – 33.
166. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, Stassaldi D, et al. Changes in left ventricular geometry during antihypertensive treatment. *Pharmacol Res*. 2018;134:193–199.
167. Kucukler N, Kurt IH, Topaloglu C, Gurbuz S, Yalcin F. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with leftventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012Mar;13(3):181–6.
168. Бутенко ГМ. Остеопороз и иммунная система / Г. М. Бутенко // Остеопороз : эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – С.55–59
169. Поворознюк В.В. Захворювання кістково–м'язової системи: у 3–х томах. К.: «Експрес»; 2009. 482 с.
170. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death and Differentiation*. 2004;11:108–118.
171. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circ*. 2008;117:2938–2948.
172. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications . *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* . 2004;24:1161 — 1170.
173. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, et al. Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification But Not to Noncalcified Atheroma in Women. *JACC*. 2011;57(13):1480–1485.
174. Van Setten J, Isgum I, Smolonska J, et al. Genome–wide association study of coronary and aortic calcification implicates risk loci for coronary artery disease and myocardial infarction. *Atheroscler*. 2013;228:400 — 405.

175. Tella SH, Gallagher JC, Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:155–170.
176. Представительство компании «Хоффманн–Ля Рош Лтд.» в Украине. Бонвива – максимальная защита от переломов. Мистецтво лікування. 2006;12:24–25.
177. Watts NB, Harris ST. Effect of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women postmenopausal osteoporosis. *JAMA.* 2007; 282:1344–1352.
178. Торопцова Н. В., Никитинская О. А., Боневоленская Л. И. и др. Новый бисфосфонат Бонвива для лечения постменопаузального остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2006;2:42–45.
179. Yureneva S., Smetnik V., Kuznetsov S., Bilak N. Use of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 2009;63, suppl. 1: S96
180. Caffarelli C, Montagnani A, Nuti AR, et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: up–date and systematic review of clinical studies. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1819–1828.
181. Hofbauer LC., Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet.* 2006;358:257–259.
182. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of Heart Rate to Predict Cardiac Events in Treated Patients With High–Risk Systemic Hypertension. *JAMA Cardiol.* 2012;109(5): 685–692.
183. Avramovski P, Avramovska M., Sikole A. Bone Strength and Arterial Stiffness Impact on Cardiovascular Mortality in a General Population. *J Osteoporos.* 2016:7030272.
184. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. *TIRE–A–PART.* 2008;19:399–428.
185. Gafane LF, Schutte R, Kruger IM. Large artery stiffness and carotid intima–media thickness in relation to markers of calcium and bone mineral metabolism in African women older than 46 years. *J Hum Hypertens.* 2015 Mar;29(3):152–8.

186. Shargorodsky M, Boaz M, Luckish A. Osteoprotegerin as an independent marker of subclinical atherosclerosis in osteoporotic postmenopausal women. *Atheroscler*. 2009 Jun;204(2):608–11.
187. Xuan Y, Wang W, Zhang H. Osteoporosis is inversely associated with arterial stiffness in the elderly: An investigation using the Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians index in an elderly Chinese cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019 Mar;21(3):405–411.
188. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Aortic pulse wave velocity is greater in peritoneal dialysis patients with lower dual energy X-ray absorptiometry (DXA) femoral neck bone mineral density. *J Nephrol*. 2019 Jun;32(3):471–476.
189. Jiang Y, Fan Z, Wang Y. Low Bone Mineral Density Is Not Associated with Subclinical Atherosclerosis: A Population-Based Study in Rural China. *Cardiol*. 2018;141(2):78–87.
190. Frederiek van den Bos, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Links between Atherosclerosis and Osteoporosis in Middle Aged and Elderly Men. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(6):639–644.
191. Wang RT, Li XS, Zhang JR. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in women. *Clin Cardiol*. 2016 Dec;39(12):709–714.
192. Kim NL, Suh HS. Correlation of Arterial Stiffness and Bone Mineral Density by Measuring Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Healthy Korean Women. *Korean J Fam Med*. 2015 Nov;36(6):323–7.
193. Mikumo M, Okano H, Yoshikata R. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(1):89–94.
194. Cheng YB, Li LH, Guo QH. Independent effects of blood pressure and parathyroid hormone on aortic pulse wave velocity in untreated Chinese patients. *J Hypertens*. 2017 Sep;35(9):1841–1848.

195. Michael FH. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062–2072.
196. Hadi NR, Abdulzahra MS, Al-Huseini LM, Al-Aubaidy HA. A comparison study of the echocardiographic changes in hypertensive patients treated with telmisartan vs. enalapril. *Int J Cardiol.* 2017 Mar 1;230:269–274.
197. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial–ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2008 Oct;105(4):1342–51.
198. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Bursi F, Borlaug BA, Ommen SR, et al. Cardiac structure and ventricular–vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation.* 2007 Apr 17;115(15):1982–90.
199. Segers P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Mar;282(3):H1041–6.
200. Целуйко ВИ, Брегвадзе ТР, Мищук НЕ. Факторы, ассоциированные с показателями центрального аортального давления у больных с артериальной гипертензией. *Укр. кардіол. журн.* 2012;(5):60–8.
201. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004 Feb;286(2):233–49.
202. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, та співавт. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolicsyndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jan 8;61(1):12–9.
203. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens.* 2001 Dec;19(12):2197–203.
204. Altun B, Bulucu F, Demirbas S, Karaman M, Ay SA, Cakar M, et al. The relationship between some of the cardiovascular risk factors and arterial stiffness parameters in essentially hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(6):444–8.

205. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: a useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens*. 2005 Jan;18:11S–4S.
206. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980–5.
207. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000 May 15;525 Pt 1:263–70.
208. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):758–64.
209. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1994;843:1–129.
210. Сіренко ЮМ, Радченко ГД. Пружно–еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря–кардіолога. *Артер. гіпертензія*. 2009;4(6) <http://www.mif-ua.com/archive/article/10136>.
211. Радченко ГД, Міхєєва КВ, Кушнір СМ, Сіренко ЮМ. Порівняння впливу двох комбінацій (препарат лоріста HD та бісопролол + гідрохлортіазид) на пружно–еластичні властивості артерій та центральний артеріальний тиск у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією: результати дослідження ЕЛІЗА. *Артер. гіпертензія*. 2011;2(16) <http://www.mif-ua.com/archive/article/17143>.
212. Нішкумай ОІ. Зміни структурно–функціонального стану кісткової тканини, рівня остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця в пост менопаузі. *Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник»*. 2013;3(11) <http://www.mif-ua.com/archive/article/37590>.

213. Pludowskia Pl, Holickb MF, William BG. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018 Jan;175:125–135.