Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР

ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА

**Радченко Ганна Дмитрівна**

УДК: 616.12-008.331.1-085:362.147

**КРИТЕРІЇ, ДЕТЕРМІНУЮЧІ ФАКТОРИ ТА РЕЗЕРВИ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЗА ДАНИМИ ПРОСПЕКТИВНОГО ТА РЕТРОСПЕКТИВНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

**КИЇВ – 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, м.Київ

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор **Сіренко Юрій Миколайович**, Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, завідуючий відділом симптоматичних артеріальних гіпертензій, м. Київ

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Свіщенко Євгенія Петрівна**, Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, завідуюча відділом гіпертонічної хвороби, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Єна Лариса Михайлівна**, Державна установа «Інститут геронтології АМН України», керівник відділу клінічної та епідеміологічної кардіології, м. Київ

доктор медичних наук, професор **Лизогуб Віктор Григорович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідуючий кафедрою факультетської терапії № 2, м. Київ

Захист відбудеться «01» липня 2008 р. о 1000 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України (м.Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України за адресою: 03680, м.Київ, вул. Народного ополчення , 5.

Автореферат розісланий «29» травня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради С.І. Деяк

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** З усіх існуючих факторів ризику контроль артеріального тиску (АТ) є найбільш легким та найдешевшим засобом профілактики серцево-судинних захворювань та смертності. Рівень АТ є не тільки критерієм діагнозу, а також і використовується для оцінки ефективності терапії. Доведено, що зниження АТ усього на 10/5 мм рт.ст. зменшує ризик виникнення будь-яких серцево-судинних ускладнень на 10*%*, а на 20/10 мм рт.ст. – до 20*%* (MacMahon S. et al., 1990; Elliot H. et al., 2001) Так само, за даними клінічних досліджень показано, що раціональне застосування антигіпертензивних препа-ратів дозволяє досягнути «цільового АТ» (< 140 та 90 мм рт.ст.) майже у 80*%*. Про те, реально на практиці тільки 15-20*%* осіб з підвищеним АТ ефективно лікується (Коваленко В.М. та інш., 2003; Смирнова І.П. та інш. 1998; Горбась І.П. та інш., 2006; Chatellier G. et al., 1987; Burt V.L. et al., 1995; Mancia G., 2004). Тому, є актуальним виявлення демографічних, клініко-інструментальних, метаболічних, соціально-економічних факторів, що зумовлюють низьку ефективність лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в Україні. Окрім того, до теперішнього часу не проводилося досліджень в Україні, які б оцінювали прогноз у пацієнтів з АГ та визначали фактори, що на нього впливають.

В останні роки з’явилися результати багатоцентрових досліджень, в яких було показано, що недостатньо просто знизити «офісний» АТ, треба досягнути нормалізації середньодобового АТ (Verdechia Р., 1998) за рахунок його гладкого зниження протягом усієї доби (White W., 2001; Mancia G., 2003). Отримати ці результати дозволило застосування методу добового моніторування АТ (ДМАТ). У світі з’являється все більше і більше робіт, які демонструють переваги даного методу контролю АТ над рутинним вимірюванням АТ в кабінеті лікаря. Особливо, важливим є накопичення даних щодо інформативності різних показників ДМАТ в практиці лікування АГ. Проте, через високу вартість даного дослідження, воно не може бути застосованим у всіх пацієнтів з АГ. Тому актуальним є визначення категорії пацієнтів, яким це дослідження необхідно проводити обов’язково при підборі антигіпертензивної терапії (АГТ). Залишається не визначеним питання щодо необхідності застосування проб з навантаженням для оцінки ефективності терапії.

При наявності ураження органів-мішеней та супутньої патології значно зростає важливість вибору антигіпертензивного препарату. Адже призначена терапія має не тільки знизити АТ, але й забезпечити упередження виникнення або прогресування ураження органів-мішеней. В літературі існує багато робіт, присвячених регресу гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ) та покращенню функції нирок, проте дуже мало досліджень, в яких демонструється зв’язок між виявленими позитивними змінами структури або функції органу та прогнозом (Koren M. et al., 1991; Verdecchia Р. et. al, 1998; Verdecchia Р. et. al, 2003). В Україні майже не проводилося досліджень з оцінки пружно-еластичних властивостей артерій, порушення яких має як прогностичне значення, так і може розглядатися як ураження органу-мішені при АГ. Також відсутні вітчизняні роботи, які б оцінювали ураження мозку та його прогресування на фоні АГТ. Досі існують суперечки щодо особливостей перебігу АГ у пацієнтів з ренопаренхимною АГ. За даними одних авторів, ренопаренхимна АГ має більш сприятливий перебіг, ніж есенціальна. За даними інших – навпаки.

Вплив АГТ на вуглеводний та ліпідний обмін є актуальною проблемою сучасної кардіології (van Zwieten Р.А., Mancia G., 2007), адже за даними ряду досліджень у хворих на АГ ризик виникнення цукрового діабету (ЦД) може збільшуватися при застосуванні деяких препаратів (Opie L. et al., 2004). Особливо, це має значення для пацієнтів з ознаками початкових метаболічних порушень та метаболічного синдрому (МС). В літературі широко висвітлюються питання впливу різних антигіпертензивних препаратів на інсулінрезистентність (ІР). При цьому, актуальним залишається обґрунтування безпечності тривалої терапії в залежності від початкового стану ІР, особливо, при застосуванні бета-адреноблокаторів (БАБ). В останні роки значна роль у виникненні серцево-судинних ускладнень відводиться самому МС. Проте, не має однозначності у визначенні прогностичної значимості критеріїв МС (J. Sundstrom, 2006).

У вітчизняній літературі майже немає робіт, в яких би вивчалася якість життя, в тому числі у пацієнтів з АГ, мало висвітлювалися питання щодо зміни якості життя на фоні АГТ, що також є дуже актуальним для пацієнтів з АГ, адже лікування їм призначається пожиттєво.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках наукових тем відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска»: «Вивчити особливості ураження органів-мішеней у хворих на есенціальну та ренопаренхиматозну артеріальну гіпертензії, розробити методи ранньої діагностики і дослідити можливості антигіпертензивної органопротекторної терапії» № держреєстрації 0101V000120, «Вивчити можливості антигіпертензивної терапії з орга­но­протек­торними властивостями для упередження розвитку ускладнень артеріальної гіпертензії» № держреєстрації 0101U000120. Автор була співвиконавцем даних тем.

 **Мета і задачі дослідження.** Розробити шляхи оптимізації лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією на основі комплексної оцінки різних факторів, що визначають перебіг хвороби та ефективність терапії.

 Для досягнення поставленої мети визначено наступні задачі**:**

1. Виділити незалежні предиктори довгострокового прогнозу у пацієнтів другої та третьої стадії ( ВООЗ 1993) АГ на основі багатофакторного аналізу.
2. Оцінити вплив різних груп антигіпертензивних препаратів на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень та цукрового діабету.
3. Вивчити особливості ураження органів-мішеней та перебігу захворювання при ренопаренхимній АГ, у порівнянні із есенціальною.
4. Визначити фактори, що пов’язані із ураженням органів-мішеней (серця, нирок, мозку, судин) у пацієнтів з різним ступенем підвищення АТ на основі аналізу даних інструментально-лабораторних обстежень.
5. Розробити підходи до індивідуалізації лікування хворих з різним ступенем АГ на основі динамічного (короткострокового та довгострокового) спостереження за станом органів-мішеней (судин, серця, мозку, нирок) на фоні АГТ
6. Встановити взаємозв’язки між рівнем офісного АТ, АТ визначеного при ДМАТ та на етапах дозованого фізичного навантаження та їх значення для оцінки ефективності АГТ.
7. Вивчити виразність супутніх метаболічних порушень (дисліпідемія, інсулінрезистентність) у пацієнтів з АГ та МС та їх зміну на фоні АГТ.
8. Оцінити якість життя у пацієнтів з різним ступенем АГ та вплив АГТ на її характеристики.
9. Вивчити вплив пацієнт- та лікар-залежних факторів на ефективність АГТ.

*Об’єкт дослідження:* есенціальна та ренопаренхимна (на фоні хронічного пієлонефриту) артеріальна гіпертензія різного ступеню за класифікацією ВООЗ.

*Предмет дослідження:* перебіг АГ, ураження органів-мішеней (серця, нирок, мозку, судин), якість життя, методи контролю ефективності АГТ за рівнем АТ (рутинне вимірювання, добове моніторування, вимірювання АТ при фізичному навантаженні), обмін ліпідів та вуглеводів у хворих на АГ з МС, пацієнт- та лікар-залежні фактори, що впливають на контроль АТ.

*Методи дослідження:* клінічні (анамнез, фізикальне дослідження, офісне вимірювання АТ); антропометричні (визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії та стегон); лабораторні (загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові, визначення мікроальбумінурії, біохімічне визначення глюкози та радіоімунне визначення вмісту інсуліну в сироватці крові при проведенні перорального глюкозо-толерантного тесту (ПГТТ); інструментальні (електрокардіо­гр­афія (ЕКГ), ДМАТ, велоергометрія (ВЕМ), ехокардіографія (ЕхоКГ) з Доплер-ЕхоКГ, ультразвукове дослідження судин шиї, спіральна комп’ютерна томографія голови з контрастуванням мозкових судин, реносцинтіграфія, визначення швидкості розпов­сюдження пульсової хвилі (ШРПХ) по артеріям еластичного (ШРПХе) та м’язевого типів (ШРПХм); анкетування; методи статистичної обробки результатів дослідження.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Визначено частоту виникнення несприятливих подій (інфаркту міокарду (ІМ), нестабільної стенокардії, інсульту/ТІА, серцевої недостатності, термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН), нового ЦД, загальної смерті) у пацієнтів з есенціальною та ренопаренхимною АГ 2-ї та 3-ї стадії та основні фактори, з якими достовірно був пов’язан гірший перебіг захворювання: старший вік, наявність ускладнень в анамнезі, підвищений рівень офісного систолічного (САТ) АТ та пульсового (ПАТ) АТ при виписці із стаціонару, фракція викиду (ФВ) лівого шлуночку (ЛШ) < 40*%*, наявність ознак ГЛШ, розрахований індекс жорсткості аорти > 1,5 мм рт.ст./мл, порушення добового профілю АТ по типу «non-dipper», підвищений рівень денного ПАТ. Виявлено, що пацієнти з ренопаренхимною АГ мають більш виражене ураження органів-мішеней (серця, нирок, мозку) та характеризуються у 17 разів більш частим виникненням термінальної стадії ХНН, ніж пацієнти з есенціальною АГ. Виявлено, що частота виникнення ІМ, інсульту, загальної смерті достовірно збільшується при різній величині індексу маси міокарду ЛШ (ІММЛШ) – відповідно > 168, 137, 155 г/м2. Показано, що ступінь діастолічної дисфункції ЛШ, на відміну від ступеню ГЛШ, корелював із більшою жорсткістю аорти (ПАТ, ШРПХе), незалежно від ступеню АГ. Визначено основні маркери ураження мозку та його прогресування у пацієнтів з важкою неускладненою АГ на основі даних спіральної комп’ютерної томографії. Вперше обґрунтовано та доведено, що ефективність АГТ в плані зниження АТ у хворих з АГ та клінічними ознаками МС залежить від початкового стану чутливості тканин до інсуліну. Визначено, що МС у хворих на АГ мав прогностичне значення тільки тоді, коли мало місце порушення вуглеводного обміну – рівень глюкози сироватки крові > 6,1 ммоль/л або ЦД. На основі комплексної оцінки ефективності лікування пацієнтів з АГ на амбулаторно-поліклінічному етапі та у спеціалізованому стаціонарі, а також даних анкетування лікарів загальної практики, визначено основні пацієнт- та лікар-залежні фактори детермінуючі поганий контроль АТ та запропоновано шляхи щодо оптимізації ситуації. Визначено доцільність використання стандартизованої проби з динамічним фізичним навантаженням (ВЕМ) для оцінки прогнозу при АГ, але не для оцінки ефективності АГТ. Вперше в Україні проведено оцінку якості життя у пацієнтів з різним ступенем АГ, визначено зв’язок її із ураженням органів-мішеней та показано зміни оцінки на фоні АГТ.

 **Практичне значення отриманих результатів.** На основі аналізу змін стану серця, нирок та судин запропоновано підходи до індивідуалізації лікування пацієнтів з АГ: для регресу ГЛШ, покращення діастолічної функції ЛШ та зменшення жорсткості судин необхідною передумовою є досягнення цільового АТ, а вже потім вибір антигіпертензивного препарату (блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) сприяють більшим позитивним змінам); при будь-якому порушенні функції нирок (гіпо- або гіперфільтрації) необхідним є призначення інгібіторів АПФ, незалежно від їх впливу на рівень АТ; пацієнтам із зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) для кращого антигіпертензивного ефекту додатково доцільно призначати антагоністи кальцію, а хворим із збереженою функцією нирок можна призначати будь-які ефективні щодо зниження АТ антигіпертензивні препарати. В зв’язку із високою частотою діагностування безсимптомного інфаркту мозку у пацієнтів з важкою АГ без ускладнень в анамнезі обґрунтовано покази до проведення спіральної комп’ютерної томографії голови та виділено фактори, пов’язані із прогресуванням ураження мозку. Продемонстрована та обґрунтована ефективність призначення статинів для упередження прогресування ураження мозку та покращення пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу (особливо у пацієнтів з ЦД) у пацієнтів з важкою АГ. У пацієнтів з ознаками МС та з АГ обґрунтовано необхідність початкової оцінки стану ІР для вибору подальшої АГТ. На основі покрокового регресійного аналізу для скринінгової діагностики розроблено кількісні характеристики клінічних ознак МС, що визначають наявність у пацієнта ІР (НОМА індекс > 3) для подальшого проведення АГТ з урахуванням стану чутливості тканин до інсуліну. У дослідженні визначено, що для упередження виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ 2-ї та 3-ї стадії оптимальним є зниження САТ до рівню < 130 мм рт.ст. Рекомендовано та обґрунтовано необхідність більш широко використання методу ДМАТ у клінічній практиці при лікуванні хворих на АГ, а також додаткових критеріїв оцінки адекватності АГТ, а саме індексів, які характеризують нормалізацію добового профілю АТ та контроль АТ в ранкові часи. Обґрунтовано використання методу вимірювання АТ при ВЕМ для оцінки прогнозу – ЧСС на етапі 50 Вт < 90 уд. за хв. асоціювалася з у 4,8 разів більшим ризиком виникнення несприятливих подій. Для покращення контролю АТ в популяції пацієнтів з АГ рекомендованими є забезпечення принципу наслідування в лікуванні (від спеціаліста в галузі АГ до дільничного терапевта), застосування спеціальних анкет для визначення прихильності до терапії, надання пацієнтам письмових рекомендацій щодо модифікації способу життя, покращення освіти лікарів загальної практики щодо сучасних принципів лікування АГ. Запропоновано враховувати при призначенні АГТ зміну оцінки якості життя пацієнта з АГ, яка залежить не тільки від ступеню зниження АТ, а й від вибору препарату.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати роботи впроваджені в практику роботи поліклініки та відділу симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, Чернігівського обласного кардіологічного диспансеру, Сумського обласного кардіоло­гіч­ного диспансеру, Івано-Франківського обласного кардіологічного диспансеру, Черкаського обласного кардіологічного центру, у підготовці заявки на винаходи «Спосіб диференційованої діагностики гіпертонічної хвороби та нейроциркуляторної дистонії гіпертензивного типу у хворих віком 18-30 років» (деклараційний патент на корисну модель № u 2005 04 134, 2005) та «Спосіб корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу у хворих на гіпертонічну хворобу» (деклараційний патент на корисну модель № u 2005 03853, 2005), методичних рекомендацій «Значення добового моніторування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії», Київ, 2002, «Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування», Київ, 2003 р., «Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією: методи дослідження та стратегія корекції порушень», Київ, 2006.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно обґрунтована актуальність дослідження, сформульовані його мета і задачі, проведено аналіз наукової літератури, клінічні, ЕКГ, ЕхоКГ, ВЕМ дослідження, ДМАТ, визначення ШРПХ по артеріям еластичного та м’язевого типів. У дисертаційній роботі використано дані багатоцентрових досліджень, що були проведені на Україні. Здобувач приймала участь в плануванні та проведені цих досліджень, в тому числі і в обстеженні хворих. Дисертантом особисто сформовані комп’ютерні бази даних (в тому числі більшості багатоцентрових досліджень), проведена статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, наукова новизна і практична значимість отриманих результатів, підготовлено дані до публікацій, написані та остаточно оформлені всі розділи дисертаційної роботи.

Здобувач в дисертаційній роботі не використовувала ідеї та/або розробки, які належать співавторам, разом з якими були опубліковані наукові роботи. Матеріали кандидатської дисертації автора у написанні докторської роботі не використовувалися.

**Апробація результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на українській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми кардіології та ревматології від гіпотез до фактів» (Київ, 2001); на ІІІ українській конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2002), – усна та стендова доповіді; на 8-му конгресі кардіологів України (Київ, 2007) – усна доповідь; на Українській науково-практичній конференції «Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми» (Київ, 2002, 2004) – усні доповіді; на Пленумах правління асоціації кардіологів України (2000-2006) – усні доповіді; на 18-й конференції Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (Чикаго, 2000) – стендова доповідь; на 19-й конференції Американського товариства з артеріальної гіпертензії (Нью-Йорк, 2004) – стендова доповідь; на 10-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Ґетеборг, 2000) – стендові доповіді, на 11-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2001) – стендові доповіді; на 12-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (Прага, 2002) – стендова доповідь; на 13-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2003) – стендова доповідь; на 15-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2005) – стендова доповідь, на 16-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Мадрид, 2006) – стендові доповіді; на 17-й конференції Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (Мілан, 2007) – стендові та усні доповіді; на річних науково-підсумкових сесіях ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України присвячених пам’яті акад. М.Д. Стражеска (Київ, 2000-2007) – усні доповіді.

Основні результати та висновки роботи заслухані та обговорені на розширеному засіданні апробаційної ради ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України 19 грудня 2007 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 76 наукових праць, серед яких – 37 статей в провідних наукових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 авторських свідоцтва, 37 тез в матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладені на 480 сторінках друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 82 таблицями та 49 рисунками, складається зі вступу, огляду літератури, опису клінічної характеристики хворих та методик дослідження, 9 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, 5 додатків, що містять 19 таблиць, списку використаних джерел, що містить 498 літературних найменувань, з яких 43 кирилицею, 455 латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Загалом у даній роботі були проаналізовані результати обстеження 3287 хворих на есенціальну та ренопаренхимну (на фоні хронічного пієлонефриту) АГ різного ступеню (ВООЗ 1999) та стадії (ВООЗ 1993). В залежності від задач дослідження усі пацієнти були розподілені на окремі групи. Так, у ретроспективний аналіз з визначення частоти виникнення несприятливих подій (ІМ, нестабільної стенокардії, інсульту, серцевої недостатності, ХНН, госпіталізацій з інших серцево-судинних причин, загальної смерті) та факторів (в тому числі ступеню ураження органів-мішеней), що впливають на прогноз, включено 524 пацієнти (середній вік 53,4 ± 0,73 роки) з різним ступенем АГ 2-ї та 3-ї стадії, що проходили лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України протягом 1997-1999 років. Середній строк спостереження склав 57,7 ± 4,6 місяців. У 490 пацієнтів з есенціальною АГ різного ступеню проводилося визначення факторів, що пов’язані із виникненням, прогресуванням та регресом ураження органів-мішеней (серця, нирок, мозку, судин) на основі аналізу даних інструментально-лабораторних обстежень при короткостроковому та довгостроковому проспективному спостереженні. Для оцінки впливу 2-3 місячної АГТ на стан органів-мішеней у дослідження включено 757 пацієнти з м’якою та помірною АГ, які приймали участь у багатоцентрових дослідженнях: 210 хворих, яким призначали еналаприл малеат (Е) («Едніт» фірми «Гедеон Ріхтер», Угорщина); 120 пацієнтів, яким призначався фелодипін («Фелодип» фірми «IVEX», Чехія); 132 хворих, що приймали метопролол тартрат тривалої дії («Егілок-ретард» фірми «Егіс», Угорщина), 235 пацієнтів, яким призначалися нефіксована комбінація Е та індапаміду (різні форми препарату «ЕНКЗИКС» фірми «Hemofarm», Сербія, n=161) у порівнянні із стандартною АГТ (n=74), яка не включала інгібітори АПФ, 60 пацієнтів, яким призначався або раміприл («Хартіл» фірми «EGIS», Угорщина) (n=40) або стандартна АГТ (n=20). Дані багатоцентрового дослідження з оцінки ефективності Е використано для визначення взаємозв’язку між рівнем офісного АТ, даними ДМАТ, АТ при проведенні ВЕМ та значення кожного з цих методів контролю АТ для оцінки ефективності та адекватності АГТ. Для виявлення пацієнт- та лікар-залежних факторів, що впливають на контроль АТ проаналізовано дані анкетування хворих через 5 років після виписки із спеціалізованого стаціонару (n=247) та диспансеризації 1260 пацієнтів з АГ різної стадії та ступеню, яка проводилася серед організованого контингенту мешканців сіл Черкаської області та міста Черкаси та представляла собою активний виклик пацієнтів (чотири візити протягом року) до лікаря загальної практики, який вимірював АТ та мав змогу проводити корекцію АГТ на свій розсуд. Окрім того, проведено анонімне анкетування 66 лікарів Черкаської області, що займаються лікуванням пацієнтів з АГ. Особливості ураження органів мішеней при наявності ренопаренхимної АГ та зміни їх стану на фоні 3-річної АГТ було вивчено у 51 пацієнта. У 205 пацієнтів з м’якою та помірною АГ та ознаками МС, згідно критеріям АТР ІІІ, проводилося вивчення виразності метаболічних порушень (дисліпідемія, ІР) та їх зміну на фоні АГТ.

 Пацієнтам проводили клінічне обстеження – збір анамнезу, фізикальне дослідження, офісне вимірювання САТ та діастолічного (ДАТ) АТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначення маси тіла, зросту, ІМТ. Реєстрацію ЕКГ у більшості пацієнтів до та в кінці спостереження проводили у 12 відведеннях. Визначали наявність загальноприйнятих ознак ГЛШ (індекс Соколова-Лайона, індекси Корнела) та порушення серцевого ритму. ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-01 або АВРМ-04 («Метідек», Угорщина). При цьому, вивчали наступні показники: се­редньодобовий (т), денний (д), нічний (н) САТ і ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі даних ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували індекс навантаження часом (Час.Ін.) та площею (Ін.Пл.), варіабельність (Вар.) АТ, добовий індекс (ДІ), величину ранкового підйому (ВРП) та швидкість ранкового підйому (ШРП) АТ.

Для оцінки змін функції та геометрії ЛШ проводили ЕхоКГ за допомогою ультразвукового апарату «Сонолайн» (фірми «Siemens», Німеччина) в М- та В-режимi стандартним способом. Визначали такі показники як розмір лівого передсердя (ЛП), кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ в діастолу. Об’ємнi параметри періоду наповнення, такi як кiнцевий дiастолiчний об’єм (КДО) та кiнцевий систолiчний об’єм (КСО) ЛШ, вираховували, використовуючи формулу Teicholtza. За стандартними формулами розраховували також ударний та хвилинний об’єми крові, загальний периферичний опір. Розраховували ФВ ЛШ у процентах. Масу міокарду ЛШ (ММЛШ) обчислювали згідно методики Penn-Convention. Визначали також ІММЛШ. Діастолічна функція ЛШ визначалася при Доплерографічному ультразвуковому скануванні серця на апараті «Medison SonoAce 9900» («Медісон», Південна Корея) лінійним датчиком 5-9 МHz. Визначали такі показники як: співвідношення амплітуди швидкості раннього та пізнього трансмітрального потоків – Е/А, час сповільнення – DT, та час ізоволюмічного розслаблення – IVRT. Тип порушення діастолічної функції ЛШ визначали згідно D.J.Sheridan (1998).

Доплерографічне сканування судин шиї проводили на апараті «Medison SonoAce 9900» («Медісон», Південна Корея). Визначали товщину комплексу інтима-медіа (ТІМ) та наявність атеросклеротичних бляшок в загальній сонній, внутрішній сонній та зовнішній сонній артеріях справа та зліва.

Дозоване фізичне навантаження (ВЕМ) виконували за допомогою велоергометра «Ergomed-940» (SIЕMENS, Німеччина) з ЕКГ контролем на кардіологічному комплексі «Megacard» (SIЕMENS, Німеччина). ВЕМ проводили в безмедикаментозний період та на етапі лікування один місяць за стандартною безперервно-ступінчатою методикою, починаючи з навантаження 25 Вт, збільшуючи по 25 Вт кожні 3 хвилини до порогового навантаження. Реєстрували САТ, ДАТ та ЕКГ у 12-ти стандартних відведеннях на етапах навантаження та на 1, 3, 5, 7 та 9 хвилинах реституції.

ШРПХ визначалася на апараті «Complior-01» («Artech Medical», Франція), з’єднаного з персональним комп’ютером. ШРПХе визначали на сегменті a.carotis communis dexter – a.femoralis dexter, ШРПХм – на сегменті a.carotis dexter – a. radialis dexter. Індекс жорсткості аорти визначався як співвідношення між ПАТ та ударним об’ємом.

Спіральна комп’ютерна томографія голови проводилася на апараті «General Electric Light Speed 16» («General Electric», США). Вогнищевим ураженням мозку вважали наявність ділянки зниженої щільності для сірої речовини – будь-якого розміру, для паравентрикулярного ураження білої речовини мозку – розміром 5 мм та більше із щільністю менше 18 HU, які розцінювалися як перенесений інсульт. Ураження білої речовини мозку діагностували при множинних ділянках зниження щільності (менше 28 HU) у білій речовині розміром від 2 мм. Для диференційної діагностики, при необхідності, проводили контрастування судин мозку.

Радіоізотопну реносцинтіграфію з ДТПА-99m Тс проводили на гамма камері «LFOV» (США) з автоматичною стандартною програмною обробкою кривої кліренсу фармакологічного препарату. Визначали величину швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) .

Біохімічні аналізи виконувалися на автоматичному фотометрі «Livia» («Сormay», Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України та в лабораторіях відповідних клінічних центрів, що приймали участь у багатоцентрових дослідженнях. Визначали рівень креатинину, електролитів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) сироватки крові. Кліренс креатинину, що відображає ШКФ, визначали розрахунково за формулою Cockraft-Gault. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі. Альбумінурія визначалася на автоматичному аналізаторі «А-25» (Biosystem, Іспанія) за допомогою імунотурбідіметрії або смужкового тесту (Roche, Швейцарія).

2-годинний ПГТТ проводили за стандартною методикою. Визначали рівень глюкози сироватки крові за допомогою біохімічного аналізатору та рівень інсуліну за допомогою радіоімунного методу (установка для радіоімунологічних обстежень «Гамма-12», Україна). ІР визначали після розрахунку індексу НОМА за формулою:

НОМА = (глюкоза натще в ммоль/л) х (інсулін натще в мкОД/мл)

 22,5

При величині індексу НОМА 3 і більше вважали, що пацієнт має ІР.

Частота виникнення несприятливих подій визначалася на основі письмової відповіді пацієнта або його родичів на анкету, що розсилалася поштою, та копій свідоцтва про смерть та виписок із стаціонару. Анкетування пацієнтів, що були включені у дослідження оцінки ефективності диспансеризації, включало визначення характеру способу життя та, серед осіб, що приймали антигіпертензивні препарати, прихильності до терапії за допомогою анкети Х. Girerd (2001). Оцінку якості життя проводили за допомогою стандартного тесту SF-36.

Пацієнти, що були включені у дослідження з оцінки ефективності диспансеризації, лікування у спеціалізованому відділі отримували АГТ згідно призначення лікуючих лікарів. Лікування могло змінюватися в залежності від потреби. Пацієнти, що приймали участь у багатоцентрових дослідженнях та дослідженнях, що проводилися на базі відділу симптоматичних гіпертензій отримували лікування згідно протоколам цих досліджень.

 Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у Системах Microsoft Excel та Access. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакету аналізу у системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Достовірність різниці середніх між групами визначалася методом незалежного t-тесту для середніх (в окремих випадках з використанням аналізу ANOVA з post-hoc Turkey тестом) за допомогою програми SPSS 13.0. Порівняння динаміки показників в одній і тій же групі на етапах лікування проводили за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Порівняння достовірності різниці між групами з непараметричним розподілом проводили за Mann-Whitney тестом. Після проведення аналізу на характер розподілу проводили кореляційних аналіз за Spearman або за Pearson. Визначали коефіцієнт кореляції – r. Для визначення незалежних факторів кореляції проводили лінійний уні- та мультіваріантний регресійний аналіз для визначення стандар­ти­зо­ва­ного коефіцієнту β. Вплив факторів на частоту розвитку несприятливих подій визначався при уніваріантному Mantel-Haenszel статистичному аналізі з вирахуванням коефіцієнту додаткового ризику OR (odds ratio) при достовірному конфіденційному інтервалі (СІ) 95*%*. У подальшому для визначення незалежності виявлених факторів були проведені уні- та мультіваріантний Cox регресійний статистичний аналіз з вира­хуванням нестандартизованого та стандартизованого OR при достовірному СІ 95*%*.

**Результати дослідження.** Проведене ретроспективне дослідження, яке вперше зроблено в Україні із застосуванням Cox регресійного аналізу у пацієнтів з АГ, дозволило виявити, що ***частота виникнення несприятливих подій*** протягом п’яти років у обстежених 524 пацієнтів з різним ступенем АГ 2-ї та 3-ї стадії становила: IM– 4*%*, інсульт/ТІА – 6,3*%*, нестабільна стенокардія – 6,4*%*, ХНН – 1,1*%*, серцева недостатність – 3,1*%*, загальна смерть – 8,4*%*, нові випадки ЦД – 3,8*%*. Основними факторами, пов’язаними із розвитком комбінованої кінцевої (коронарні події або інсульт або госпіталізація з іншої кардіоваскулярної причини (АКШ, аневризма аорти, тощо) або нова серцева недостатність або термінальна ХНН або смерть) точки (КТ), частота якої становила 26,9*%*, у обстежених хворих були: рівень дПАТ > 64 мм рт.ст. (OR=6,1, P=0,05), ДІ ДАТ < 10*%* (OR=4,5, P=0,04), наявність на ЕКГ ознак ГЛШ за критерієм Естес > 3 балів (OR=3,47, P=0,035), ФВ ЛШ < 40*%* (OR=3,29, P=0,006), IМ (OR=2,59, P=0,001), інсульт в анамнезі (OR=2,4, P=0,003), рівень офісного САТ при виписці із стаціонару > 160 мм рт.ст. (OR=2,3, P=0,001), ТМШП > 1,2 cм (OR=1,97, P=0,02), рівень офісного ПАТ при виписці із стаціонару > 45 мм рт.ст. (OR=1,84, P=0,014), ІММЛШ > 137 г/м2 (OR=1,78, P=0,028), вік пацієнта (OR=1,77, P=0,004). Незалежними від інших та найбільш значними показниками, що були пов’язані із виникненням комбінованої КТ, виявилися: середній дПАТ при ДМАТ > 64 мм рт.ст. (OR=7,01, P=0,028), ДІ ДАТ < 10*%* (OR=6,6, P=0,03), ФВ ЛШ < 40*%* (OR=4,1, P=0,012), рівень офісного ПАТ при виписці із стаціонару > 45 мм рт.ст. (OR=2,27, P=0,033), кількість балів за Естес > 3 (OR=1,2, P=0,024), величина ІММЛШ > 137 г/м2 (OR=1,1, P=0,06). Незалежно від віку, рівню ПАТ при виписці із стаціонару та рівню ударного об’єму простий за визначенням індекс жорсткості аорти мав достовірне прогностичне значення – при його величині > 1,5 мм рт.ст./мл ризик виникнення загальної КТ збільшувався у 1,54 разів. Найбільш значними незалежними факторами ризику виникнення коронарних подій виявилися наявність діагностованої ішемічної хвороби серця (ІХС) та ГЛШ. На частоту виникнення інсульту у обстежених хворих незалежно від інших факторів впливали наявність порушень мозкового кровообігу в анамнезі, рівень офісних САТ та ПАТ при виписці із стаціонару, вік хворих, порушення функції нирок. Частоту загальної смерті збільшували надмірне вживання алкоголю, наявність ІХС, підвищений рівень офісних САТ та ПАТ при виписці із стаціонару, перенесений інсульт в анамнезі.

Ретроспективне дослідження підтвердило положення існуючих рекомендацій, що для подальшого прогнозу має значення не стільки ступінь АГ, скільки контроль АТ на фоні терапії. У нашому дослідженні чим нижчим був рівень досягнутого на фоні АГТ САТ та ПАТ, тим кращим був прогноз. При покроковому аналізі виявлено, що оптимальним було зниження офісного САТ до рівню < 130 мм рт.ст. Окрім підвищеного рівню АТ для прогнозу мав значення рівень ризику серцево-судинних ускладнень, що визначався за критеріями Українського товариства кардіологів (2004). Чим вищим був початковий рівень ризику серцево-судинних ускладнень, тим вищою була частота виникнення КТ, незалежно від якості контролю АТ (рис. 1).

У нашому ретроспективному дослідженні не виявлено переваги якоїсь з чотирьох груп антигіпертензивних препаратів (діуретики, інгібітори АПФ, БАБ, антагоністи кальцію) у плані попередження виникнення комбінованої та окремих КТ, що співпадає з даними новітній мета-аналізів. Проте, призначення ацетилсаліцилової кислоти зменшувало ризик виникнення ІМ (OR=0,18, P=0,013), нових випадків ЦД (OR=0,14, P=0,057) та загальної смерті (OR=0,258, P=0,043).

****

4

3

2

1

4

3

Рівень ризику

4- дуже високий

3- високий

2- помірний

1- низький

1

2

САТ < 130 мм рт.ст.

****

Рівень ризику

4- дуже високий

3- високий

2- помірний

1- низький

САТ > 130 мм рт.ст.

**Рис. 1. Частота виникнення комбінованої кінцевої точки (КТ) у обстежених пацієнтів в залежності від початкового рівню ризику та рівню досягнутого на фоні лікування систолічного артеріального тиску (САТ)**

Для проведення оцінки впливу рівню офісного АТ та показників ДМАТ на ***формування ГЛШ та діастолічну функцію ЛШ*** у дослідження було включено 61 пацієнт з м’якою та помірною АГ та 57 пацієнтів з важкою АГ. Підтверджено, що частота виявлення ознак ГЛШ за ЕКГ критеріями збільшується при збільшені ступеню АГ – 33,3*%* у пацієнтів з м’якою та помірною та 44,4*%* у пацієнтів з важкою АГ, і вона є значно меншою, ніж частота виявлення ЕхоКГ критеріїв – 65 та 76,8*%* відповідно у пацієнтів з м’якою та помірною і важкою АГ. У пацієнтів з м’якою та помірною АГ ступінь ГЛШ достовірно корелював лише з показниками ДМАТ (а не офісного АТ): величиною т САТ/тДАТ (r = 0,52, P = 0,001/r= 0,44, P= 0,003) та нСАТ/нДАТ (r = 0,42, P = 0,001/r = 0,41, P = 0,001), тПАТ (r = 0,4, P = 0,002) та залежав від характеру добового профілю САТ – ГЛШ була більшою у пацієнтів з недостатнім зниженням АТ в нічний час.

У пацієнтів з важкою АГ ІММЛШ достовірно корелював із рівнем як офісного САТ, так і тСАТ, тПАТ, тЧСС, нЧСС, Час.Ін. та Ін.Пл. для САТ, середнім дПАТ та нПАТ. Рівень ДАТ (ні офісного, ні середньодобового) достовірно не корелював із виразністю ГЛШ у пацієнтів з важкою АГ. Рівень АТ протягом доби впливав на формування ГЛШ, але не визначав тип ГЛШ. Пацієнти з ексцентричною ГЛШ характеризувалися збільшеним навантаженням серця об’ємом (хвилинний об’єм крові склав 6,8±0,8 проти 4,5±0,7 л х хв-1, Р < 0,05), а з концентричною – переважанням навантаженням опором (загальний периферичний опір склав 178,2±18,4 проти 274,7±21,6 кПа х л-1х сек, P < 0,005). Величина ІММЛШ була тісно пов’язана із чоловічою статтю (r=0,30, P=0,02) та ознаками ураження інших органів мішеней – рівнем альбумінурії (r=0,27, P=0,05) у пацієнтів з важкою АГ, ШРПХе (r=0,54, P=0,002) у пацієнтів з м’якою та помірною АГ та величиною ТІМ при всіх ступенях АГ (r=0,28, P=0,043 при важкій АГ та r=0,60, P=0,001 при інших ступенях АГ).

У 74,2*%* обстежених пацієнтів з м’якою та помірною та 87,5*%* пацієнтів з важкою АГ відмічалося порушення діастолічної функції ЛШ. Порушення діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з м’якою та помірною АГ відмічалося при більшому рівні тСАТ і нСАТ, тоді, як у пацієнтів з важкою АГ ступінь діастолічної дисфункції не залежав від рівнів САТ і ДАТ. При цьому, при більшому ступені діастолічної дисфункції спостерігався більший рівень ПАТ (і офісного, і середньодобового) та більша величина ШРПХе незалежно від ступеню АГ, що свідчило про роль жорсткості артерій у виникненні та прогресуванні дисфункції ЛШ. У пацієнтів з важкою АГ більш глибокі порушення діастолічної функції ЛШ частіше відмічалися у пацієнтів чоловічої статі (r=0,36, P=0,013), з більшим рівнем офісного ПАТ (r=0,28, P=0,043) та більшою Вар.дДАТ (r=0,28, P=0,044), яка виявилася єдиним незалежним від інших фактором достовірно пов’язаним із ступенем діастолічної дисфункції. Чим більшою була виразність діастолічної дисфункції, тим більшими були зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки: більший розмір ЛП (r=0,31, P=0,027), менша ФВ (r=-0,32, P=0,02) та більші КДО (r = 0,29, P = 0,039) та КСО (r = 0,39, P=0,008).

Як вказувалося вище, у нашому ретроспективному дослідженні, виявлено, що ***ІММЛШ є незалежним фактором ризику виникнення комбінованої*** ***КТ –***OR = 1,005, P < 0,001, CI 1,002-1,007. При покроковому аналізі виявлено, що критичною величиною ІММЛШ, при якій достовірно у 1,78 разів (Р=0,028) зростав ризик виникнення комбінованої КТ, є 137 г/м2. Окрім того, встановлено, що для виникнення окремих КТ ця критична величина ІММЛШ є різною: для виникнення
ІМ – > 168 г/м2 (OR=4,4, Р=0,05), для загальної смерті – > 155 г/м2 (OR=3,3, P=0,05), для інсульту – > 137 г/м2 (OR=9,46, P=0,027). Криві виживання без розвитку КТ, без інсульту, без ІМ та смерті представлено на рисунку 2.

При стандартизації за ІММЛШ спостерігалася тенденція до меншого виживання без КТ пацієнтів з концентричною ГЛШ (72,3*%*) у порівнянні з концентричним ремоделюванням ЛШ (82,9*%*, Р=0,056) та ексцентричною ГЛШ (76,9*%*, Р=0,078).

Повторне обстеження через 5 років пройшли 70 пацієнтів, які були включені у ретроспективне спостереження. Регрес ГЛШ спостерігався у 34 пацієнтів. Незалежне і достовірне значення для регресу ГЛШ мали тільки початкова (при виписці) величина ІММЛШ – чим вона була більшою, тим більшим був регрес ГЛШ, – та ЧСС при виписці із стаціонару – чим вона була більшою, тим меншим в подальшому був регрес ГЛШ. Виживання без серцево-судинних подій було кращим у пацієнтів з регресом ГЛШ (56*%*), ніж у пацієнтів без регресу (38*%*) – OR=1,47, P=0,059 (рис. 3).



Виживання без КТ

ІММЛШ

….. > 137 г/м2

\_\_\_\_< 137 г/м2

OR=1,78

P=0,028

місяці

Виживання без інсульту



ІММЛШ

….. > 137 г/м2

\_\_\_\_< 137 г/м2

OR=9,46

P=0,027



місяці

Виживання

ІММЛШ

……> 155 г/м2

\_\_\_\_< 155 г/м2

OR=3,3

P=0,05

Виживання

без ІМ



місяці

ІММЛЖ

……>168 г/м2

\_\_\_<167,9 г/м2

OR=4,4

P=0,05

місяці

**Рис. 2. Виживання без КТ, виживання, виживання без інсульту, виживання без ІМ в залежності від ІММЛШ, стандартизованого за віком**



**67,9*%***

Виживання без КТ

Регрес ГЛШ

\_\_\_\_\_\_ зменшення ІММЛШ

**………..**збільшення ІММЛШ

**Рис. 3. Виживання без кінцевих точок (КТ) в залежності від регресу гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ) при стандартизації за віком, рівнем САТ і ДАТ, ІММЛШ на початку дослідження**

місяці

Для вчення ***особливостей ураження серця та нирок у пацієнтів з ренопаренхимною АГ*** у дослідження було включено 199 пацієнтів із різним ступенем (м’якою, помірною, важкою) есенціальної та ренопаренхимної (на фоні хронічного пієлонефриту) АГ: 88 (44*%*) жінок та 111 (56*%*) чоловіків. Середній вік хворих склав 53,3 ± 1,3 роки. Пацієнти із м'якою та помірною ренопаренхимною АГ відрізнялися від пацієнтів з відповідним ступенем есенціальної АГ більш високим рівнем середньодобового, денного та нічного САТ та ДАТ. Пацієнти з ренопаренхимною АГ мали достовірно вищу Вар.дСАТ та Вар.нСАТ та більшу частоту виявлення феномену «non-dipper», ніж пацієнти із есенціальною АГ, що, можливо, було пов'язано із більшим ураженням вегетативної регуляції АТ. Пацієнти із хронічним пієлонефритом та вторинною АГ мали значно більшу ступінь ураження нирок (у 2,7 разів частіше виявлялася альбумінурія та значно вищими були рівень протеінурії, креатиніну та, відповідно, менша величина ШКФ) та в них частіше виявлялася концентрична ГЛШ, ніж у хворих з есенціальною АГ. При ретроспективному аналізі визначено ***вплив наявності ренопаренхимної АГ на прогноз***. Виявилося, що частота виникнення термінальної ХНН була у 17,3 разів вищою у пацієнтів з ренопаренхимною (n=112), ніж есенціальною (n=412), АГ (P=0,009, CI 2,09-24,8).

***Вплив стану функції нирок на частоту виникнення КТ*** було вивчено при ретроспективному аналізі. Розрахована за формулою Cockraft-Gaut ШКФ у нашому дослідженні була незалежним від віку, статі, рівню АТ (і при поступленні, і при виписці із стаціонару), наявності ГЛШ фактором ризику виникнення інсульту (OR=0,98, P=0,028, CI 0,97-0,99) та ХНН (OR=0,95, P=0,003, CI 0,93-0,99). При розподіленні пацієнтів на групи в залежності від початкового рівня розрахованої ШКФ виявилося, що частота виникнення інсульту зростала як у пацієнтів із зниженою (n=192) величиною ШКФ (< 90 мл/хв) – у 6,3 разів, так і у хворих із збільшеною (n=89) ШКФ (> 125 мл/хв.) – у 4,7 разів, у порівнянні з пацієнтами із збереженою (n=179) функцією нирок. Тобто, будь-яке порушення функції нирок є прогностично несприятливим фактором.

Для ***оцінки ураження мозку*** у дослідження було включено 57 пацієнтів з важкою АГ, що не мали ускладнень в анамнезі. При проведенні спіральної комп’ютерної томографії, інфаркт мозку або множинне ураження білої речовини зустрічалися у 43,9*%* випадків: 26,3*%* пацієнтів мали вогнищеве ураження, 17,6*%*  – тільки множинне ураження білої речовини. Вогнищеве ураження мозку частіше виявлялося у пацієнтів чоловічої статі віком > 55 років, із IMT > 35 кг/м2, із ренопаренхимною АГ, із ШКФ > 130 мл/хв, з Час.Ін. тСАТ > 70*%*, із тривалістю
IVRT < 90 мс, із Е/А > 1,3, із збільшеним індексом тривалості Корнела, із величиною ТІМ > 0,9 см та при наявності атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях (табл. 1). Виявлено зв’язок між вогнищевим ураженням мозку та діастолічною дисфункцію ЛШ, який визначався тим, що 8 (53,3*%*) із 15 пацієнтів з ураженням мозку мали порушення діастолічної дисфункції за типами рестриктивний або псевдонормалізація, тоді як серед 40 пацієнтів без ураження мозку тільки 9 (22,5*%*) мали такі ж ступені порушення діастолічної функції (Р < 0,05).

При проведенні регресійного аналізу встановлено, що при наявності 5 із 7 факторів (вік > 55 років, Час.Ін. тСАТ > 70*%*, ШКФ > 130 мл/хв, ренопаренхимна АГ, IVRT < 90 мс, Е/А > 1,3, ТІМ > 0,9 мм або наявність атеросклеротичної бляшки) збільшувалася вірогідність виявлення зон ураження у 15,6 разів (Р=0,02, СІ 1,5-156,8). Якщо є 5 із вказаних факторів або є сукупність таких трьох як вік > 55 років,
Час.Ін. тСАТ > 70*%*, ТІМ > 0,9 мм/наявність атеросклеротичної бляшки вірогідність уражень складає – OR= 8,7, Р=0,004, СІ 1,97-38,2, – і саме таким пацієнтам з важкою АГ слід робити спіральну комп’ютерну томографію голови.

Таблиця 1

**Фактори та величина, стандартизована за віком, додаткового ризику**

**виявлення вогнищевого ураження мозку у пацієнтів з важкою АГ**

**без ускладнень в анамнезі (n=57)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Фактор ризику** | **OR** | **Р** | **95*%* СІ** |
| ТІМ > 0,9 мм\* | 42,8 | 0,005 | 3,025-62,7 |
| Наявність атеросклеротичної бляшки\* | 15,9 | 0,001 | 3,3-76,6 |
| тЧас.ІнСАТ > 70*%* \* | 12,5 | 0,038 | 1,145-36,9 |
| Величина співвідношення Е/А >1,3\*  | 9,93 | 0,022 | 1,4-70 |
| Тривалість IVRT < 90 мс\* | 10,2 | 0,052 | 0,98-105,3 |
| ШКФ > 130 мл/хв\*  | 6,8 | 0,03 | 1,2-38,5 |
| Ренопаренхимна гіпертензія\* | 4,31 | 0,033 | 1,24-16,7 |
| Вік > 55 років \* | 3,4 | 0,05 | 0,98-11,5 |
| Чоловіча стать | 4,2 | 0.067 | 0,903-19,5 |
| ІМТ > 35 кг/м2 | 3,6 | 0,063 | 0,94-14,5 |
| Індекс тривалості Корнела | 1,001 | 0,044 | 1.000-1.002 |

Примітка. \* – позначено достовірні та найбільш значущі фактори, на основі яких сформовано покази до проведення спіральної комп’ютерної томографії.

Ураження білої речовини мозку або вогнищеве ураження частіше зустрічалося у пацієнтів із більшими ШРПХе, рівнем нСАТ, величиною ШКФ, величиною ТІМ/ наявністю атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях, меншим IVRT.

При ретроспективному аналізі встановлено, що ***наявність в анамнезі порушення мозкового кровообігу є фактором ризику виникнення комбінованої КТ*** (OR=1,78, Р=0,008, СІ 1,17-2,8), повторного інсульту (OR=2,7, Р=0,02, СІ 1,2-6,1) та смерті (OR=1,95, P=0,05, CI 0,92-4,2).

У дослідження з ***оцінки пружно-еластичних властивостей артерій*** було включено 138 пацієнтів з різним ступенем АГ. Середній вік хворих склав 52,5 ± 1,0 років, середня тривалість АГ – 96,8 ± 7,9 місяців. Встановлено, що погіршення стану артерій еластичного типу при АГ тісно пов’язано із більшим ураженням органів-мішеней – перенесений інсульт або ІМ (r= 0,19, P=0,056), мікроальбумінурія (R=0,16, P=0,06), знижена величини ШКФ (r= -0,35, Р=0,005), погіршення діастолічної функції ЛШ (r= -0,24, Р=0,049), що може свідчити як про роль жорсткості артерій у прогресуванні цих уражень, так і про те, що ураження артерій є паралельним ураженню інших органів мішені при АГ. Встановлено, що величина ШРПХе в більшій мірі була пов’язана із погіршенням діастолічної функції ЛШ, ніж ступенем ГЛШ. Наявність таких факторів ризику, як старший вік (r= 0,34, P<0,001), підвищений рівень глюкози сироватки крові (r =0,23, P=0,003) та більша тривалість АГ (r=0,30, P=0,005) супроводжувалося збільшенням жорсткості артерій великого калібру. ШРПХм не корелювала із ураженням органів-мішеней та лабораторними показниками, за виключенням величини розміру аорти (r=0,29, P=0,04), і, в значній мірі, визначалася рівнем АТ. Чим вищим був рівень АТ, тим більшою була жорсткість артерій обох типів. При цьому, величина ШРПХе була більш тісно пов’язана із рівнем тПАТ
(r= 0,32, P=0,016) та офісного САТ (r= 0,34, P<0,001), ніж ДАТ. Тоді, як величина ШРПХм типу – із офісним CАТ (r= 0,30, P<0,001) і ДАТ (r= 0,19, P=0,048),
тДАТ (r= 0,27, P=0,002), дДАТ (r= 0,26, P=0,004) та нДАТ (r= 0,19, P=0,03), але не тСАТ, дСАТ, нСАТ і ПАТ.

При ретроспективному аналізі, у пацієнтів з ***АГ та ЦД*** (n=48) ризик виникнення ХНН та загальної смерті були достовірно у 4,7 та 3,5 разів більше, ніж у пацієнтів з АГ без ЦД (n=476). При цьому, чим більшим був порушений вуглеводний обмін, тим гірше було виживання пацієнтів з АГ: рівень глюкози сироватки крові натще у межах 100-119 мг/дл (n=102)асоціювався з у 1,9 разів, а рівень > 120 мг/дл або ЦД, що потребував антидіабетичної терапії (n = 56), – з у 3,53 разів збільшенням ризику смерті, ніж рівень глюкози < 100 мг/дл (n=366). ***Ознаки МС за критеріями АТР ІІІ*** було виявлено у 115 (28,3*%*) пацієнтів. У пацієнтів з АГ наявність додаткових двох і більше ознак МС, однією з яких було порушення вуглеводного обміну, призводило до збільшення смертності у 2,6 разів, у порівнянні із пацієнтами з однією ознакою або без ознак МС. МС, що діагностувався на основі інших клінічних ознак, ніж порушення обміну глюкози, не мав такого негативного прогностичного значення. Найбільш значущим фактором ризику виникнення нових випадків ЦД виявилися збільшена маса тіла (OR=1,037, P=0,017, CI 1,007-1,068). У пацієнтів з АГ без ЦД та з рівнем глюкози сироватки крові < 100 мг/дл частота виникнення нових випадків ЦД була у 2,53 рази меншою – 2,5*%*, ніж у пацієнтів з рівнем глюкози 100-119 мг/дл – 5,5*%*. Це робить необхідним у пацієнтів з рівнем глюкози сироватки крові натще 100-119 мг/дл з одного боку проводити додаткові діагностичні обстеження – ПГТТ (можливо, для більш раннього виявлення ЦД), з іншого – модифікацію способу життя направлену на змен­шення рівню глюкози – зменшення ваги тіла, збільшення фізичних навантажень, тощо.

При ***аналізі пацієнт- та лікар-залежних факторів***, що впливають на ефективність АГТ встановлено, що лікування у спеціалізованому відділенні пацієнтів з АГ сприяє досягненню цільового АТ у більшості пацієнтів, але при подальшому амбулаторному лікуванні протягом 5 років більша половина пацієнтів (55,9*%*) змінювали або припиняли призначену лікарем спеціалістом АГТ, що супроводжувалося гіршим контролем АТ (179,0±3,6/101,7±1,6 мм рт.ст. у пацієнтів, що змінили терапію, та 152,4±2,3/92,8±1,0 мм рт.ст. у тих, що не змінили лікування, Р<0,04) та збільшенням частоти виникнення смерті на 35*%* (OR=1,35, P=0,07, CI 0,98-1,91). Найчастіше причиною заміни призначених в спеціалізованому відділі ліків було рішення іншого лікаря (частіше дільничного) – 33,3*%*. 26,8*%* пацієнтів робили це через економічний фактор, а ще 26,1*%* – не змогли пояснити причину. Тільки у 13,8*%* заміна препаратів була через власне медичні причини. Тому, нами зроблено висновок, що для кращого контролю АТ необхідним є притримуватися принципу «наслідування» в лікуванні АГ.

Так зване «активне ведення» пацієнтів (4 візити пацієнта до лікаря) з АГ дільничними лікарями протягом року та надання пацієнтам рекомендацій щодо корекції способу життя призвели до покращення контролю АТ – в цілому контроль САТ збільшився на 15,8*%*, а контроль ДАТ – на 20,1*%*. Проте, він залишався низьким – загалом тільки 17,9*%* пацієнтів мали САТ < 140 мм рт.ст. та 36,6*%* мали
ДАТ < 90 мм рт.ст. У сільській популяції обстежених контроль САТ був значно нижчим, ніж в міській популяції, – тільки 7,6*%* проти 42, 7*%* мали САТ < 140 мм рт.ст. Це було пов’язано із недостатньо агресивними призначеннями лікарів (низькі дози препаратів), не завжди правильним вибором антигіпертензивного препарату (призначення ліків короткої дії), недостатнім застосуванням ефективних комбінованих препаратів, дуже низькою початковою прихильністю пацієнтів, яка асоціювалася з гіршим контролем АТ наприкінці дослідження. Показано, що визначення за допомогою анкетування прихильності хворого до терапії може застосовуватися для відбору пацієнтів з низькою прихильністю, яким потрібно проводити додаткові заходи щодо підвищення ефективності АГТ. Надання таким пацієнтам письмових рекомендацій у вигляді «Пам'ятки хворого з артеріальною гіпертензією» супроводжувалося більш значним зниженням CАТ/ДАТ – з 163,5±0,6/ 92,4±0,4 до 150,7±0,53/87,6±0,3 мм рт.ст. (Р<0,001/0,001), у порівнянні з тими, яким вони не надавалися – з 158,6±1,0/100,4±0,6 до 156,6±1,0/93,3±0,5 мм рт.ст. (Р = НД/< 0,001).

При порівнянні ***критеріїв ефективного зниження АТ***, виміряного стандартним способом та при ДМАТ, виявлено, що у 45,7 та 49,6*%* пацієнтів із достатнім контролем офісного АТ (< 140/90 мм рт.ст.) відмічався підвищений рівень середньодобового та денного АТ відповідно. Тільки 7 та 5,9*%* хворих із нормалізацією середньодобового та денного АТ мали офісний АТ вище цільового. Тобто, критерій < 140/90 мм рт.ст. при офісному вимірюванні не забезпечував адекватну оцінку ефективності АГТ. Однією з причин різниці між даними ДМАТ та офісного вимірювання АТ була методологічна помилка, якої допускалися лікарі при офісному вимірюванні – не виконувались міжнародні та вітчизняні рекомендації з вимірювання АТ з точністю до 2 мм, а проводили вимірювання з точністю до 5 мм. Окрім того, що ДМАТ є більш об’єктивним методом оцінки ефективності АГТ за рівнем АТ, у порівнянні з офісним вимірюванням АТ, він також дає можливість отримати інші додаткові показники, що характеризують якість АГТ – показано, що різні антигіпертензивні препарати по різному впливають на ВРП та ШРП АТ при однаковому зниженні рівню АТ.

При проведені кореляційного аналізу між рівнями АТ при ДМАТ, при офісному вимірювання та на етапах навантаження (ВЕМ) до та на фоні АГТ продемонстровано, що недоцільно застосовувати ВЕМ для обов’язкової оцінки адекватності АГТ, адже рівень АТ тісно корелює з показниками офісного вимірювання АТ на фоні лікування. Найбільш доцільним є використання ВЕМ до лікування – ЧСС на етапі 50 Вт < 90 уд за хв асоціювалася з більшим ризиком ви-никнення комбінованої КТ (OR=4,8, P=0,053) та рівень АТ на етапах навантажен-ня достовірно не корелював із рівнем АТ при офісному вимірюванні, що свідчить про самостійне значення показників ВЕМ для оцінки стану пацієнта з АГ.

В аналізі ***змін*** ***ураження серця та нирок у пацієнтів з ренопаренхимною АГ на фоні трирічної АГТ*** було включено 51 пацієнти з різним ступенем АГ на фоні хронічного пієлонефриту, яким на початку та в кінці дослідження проводилося реносцинтіграфічне дослідження. Виявилося, що ефективна АГТ призводить до зворотного розвитку ГЛШ. При цьому, важливу роль грали як ступінь зниження АТ, так і вибір препарату – на фоні комбінованої терапії, яка включала інгібітори АПФ (n=24) регрес ГЛШ становив 22,2 ± 3,0*%*, антагоністи кальцію (n=28) – 13,9 ± 3,1*%*, БАБ (n=24) – 9,0 ± 2,1*%*, діуретики (n=24) – 13,1 ± ± 2,3*%*. Встановлено також, що величина ШКФ визначена за допомогою формули Cockroft-Gault достовірно корелює із величиною ШКФ визначеної за допомогою радіоізотопної реносцинтіграфії – R=0,7, P=0,02. Отримані дані доводять, що немає необхідності проводити коштовне дослідження функції нирок (реносцинті-графію) усім хворим з АГ, а застосування розрахункового методу визначення величини ШКФ дозволяє швидко і достатньо точно виявити та оцінити ступінь ураження нирок. Призначення постійної ефективної АГТ, у порівнянні із епізо-дичним лікуванням АГ, сприяло сповільненню прогресування ураження нирок, призводячи до майже в 1,7 разів меншого зниження ШКФ за рік (табл. 2).

Таблиця 2

**Динаміка показників функції нирок за даними біохімічного та реносцинтіграфічного дослідження у пацієнтів в залежності від того**

**проводилася АГТ або не проводилася**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники, од.вимір. | АГТ проводилася | АГТ не проводилася |
| На початку | В кінці  | На початку  | В кінці  |
| Креатинин, мкмоль/л | 117,8 ± 1,1 | 128,1 ± 1,6\* | 114,7 ± 4,7 | 135,0 ± 5,1\* |
| ШКФ, мл/хв | 106,6 ± 1,9 | 98,9 ± 2,0\* | 106,4 ± 5,1 | 87,0 ± 6,7\* |
| Зниження ШКФ, мл/хв за рік | -3,3 ± 0,1 | -6,5 ± 0,2^ |

Примітки: \* – достовірність різниці між показниками на початку та в кінці дослідження Р < 0,005; ^ – достовірність різниці між групами Р < 0,04.

Відсутність достатнього нічного зниження АТ було фактором, при наявності якого спостерігалася більша ступінь прогресування ураження нирок – зменшення величини ШКФ у групі пацієнтів, що характеризувалися як «dipper», становило –
5,4 ± 0,5 у порівнянні з 9,1 ± 0,3 мл/хв. за рік у пацієнтів з недостатнім зниженням АТ в нічний час (Р < 0,001). Тривала комбінована терапія на основі інгібіторів АПФ супроводжувалася зменшенням протягом 3 років ШКФ на 8,8 мл/хв. при зниженні САТ лише на 14,4 мм рт.ст. Найменше знижувалася ШКФ (на 7,1 мл/хв.) у пацієнтів з найбільшим зниженням САТ – на 24,3 та 24,7 мм рт.ст. відповідно у тих, що приймали БАБ та дигідропіридинові антагоністи кальцію. Тобто, прийом інгібіторів АПФ навіть при меншому ступені зниження АТ забезпечував нефропротекцію еквіваленту лікуванню іншими препаратами, з більшим антигіпертензивним ефектом.

У дослідження ***оцінки ГЛШ на фоні АГТ*** було включено 138 пацієнтів з м’якою та помірною АГ та 46 пацієнтів з важкою АГ, яким на початку дослідження та на фоні АГТ була проведена ЕхоКГ з визначенням стану діастолічної функції ЛШ. У пацієнтів з важкою АГ через рік комбінованої АГТ ІММЛШ зменшився лише у 20 (44,4*%*) хворих. При проведенні кореляційного аналізу, виявилося, що зменшення ІММЛШ було частіше у пацієнтів із меншим ІМТ (r=-0,40, P=0,009), меншою ЧСС при офісному вимірюванні (r=-0,30, P=0,046), з більшим КДО на початку дослідження (r=0,31, P=0,043), з більшим на початку дослідження ІММЛШ (r=0,58, P<0,001), з меншою денною ЧСС (r=-0,30, P=0,055). Під впливом АГТ у групі пацієнтів із регресом ГЛШ, на відміну від пацієнтів без регресу, спостерігалося достовірне зменшення офісної ЧСС, тСАТ, Час.Ін. для тСАТ і нСАТ. Не спостерігалося достовірного збільшення розміру аорти та товщини стінок ЛШ. Не виявлено переваги якоїсь групи антигіпертензивних препаратів у сприянні регресу ГЛШ, а лише показано, що призначення блокаторів РАС (n=33) попереджувало прогресування ГЛШ (рисунок 4). Поганий контроль АТ на фоні АГТ призводив до виникнення ГЛШ у пацієнтів, які на початку включення у дослідження її не мали (n=12).

Для вивчення значення вибору препарату для регресу ГЛШ було оцінено динаміку величини ІММЛШ у пацієнтів з м’якою та помірною АГ, яким проводилася 6-місячна монотерапія різними антигіпертензивними препаратами, при не ефективності якої до лікування додавали гідрохлортіазид (ГХТ). Виявилося, що при однаковому зниженні АТ, серед препаратів, що порівнювалися, лозартан (n=15) був найбільш ефективними в плані зменшення ГЛШ – на 17,4±2,3 г/м2 (11*%*), – що вірогідно пов’язано із тривалістю його дії та забезпеченням оптимального контролю АТ протягом доби у порівнянні з групами ніфедипіну (n=53) та Е (n=50) – регрес відповідно на 7,8±2,0 г/м2 (5*%*) (Р<0,005) та 13,0±2,0 г/м2 (8*%*) (Р=НД).

Зміни ***діастолічної функції ЛШ на фоні комбінованої АГТ*** оцінено у пацієнтів з важкою АГ. Через рік (n=45) ми не відмітили достовірної різниці за розподілом пацієнтів в залежності від стану діастолічної функції ЛШ. При цьому, у 23 (51,1*%*) пацієнтів тип порушення діастолічної функції не змінився, у 9 (20*%*) – спостерігалося зменшення ступеню порушення діастолічної функції та у 13 (28,9*%*) – збільшення ступеню діастолічної дисфункції. При проведені кореляційного аналізу встановлено, що погіршення діастолічної функції ЛШ не корелювало із змінами АТ. Спостерігалася лише кореляція із початковим ступенем мікроальбумінурії (r=0,45, P=0,002) та із величиною ФВ на початку включення у дослідження (r=0,31, P=0,039). Погіршення спостерігалося при концентричній ГЛШ – в 16*%*, з ексцентричною ГЛШ – у 33,3*%*, з ремоделюванням ЛШ – у 42,9*%*, з нормальною геометрією – у 60*%* пацієнтів. Зворотна залежність між погіршенням діастолічної функції та типом геометрії ЛШ, вірогідно була пов'язана з тим, що у пацієнтів з нормальною геометрією та ремоделюванням ЛШ спостерігалося значне збільшення ІММЛШ.

У пацієнтів з м’якою та помірною АГ спостерігалася достовірна кореляція між покращенням діастолічної функції ЛШ (зменшенням ступеню) та призначенням раміприлу (r=0,37, P=0,047), який застосовувався у вигляді монотерапії або в комбінації з діуретиком.

Для ***оцінки функції нирок при двох місячній АГТ*** було взято результати трьох багатоцентрових досліджень, що проводились на Україні з оцінки ефективності Е, фелодипіну та метопрололу у 444 пацієнтів з м’якою та помірною АГ.

**Рис. 4. Залежність між змінами тСАТ та ІММЛШ у підгрупах прийому (+) або не прийому (-) тих або інших груп антигіпертензивних препаратів: БАБ (■) – бета-адреноблокатори, Д (●) – діуретики, БРАС (♦) – блокатори РАС, ДАК (▲) – дигідропіридинові антагоністи кальцію**

Отримані результати продемонстрували неоднозначний вплив різних груп антигіпертензивних препаратів на розраховану величину ШКФ (рис. 5) і свідчать про необхідність індивідуального підходу до їх призначення з урахуванням початкового стану нирок. Пацієнтам із зниженою функцією нирок оптимальним є призначення інгібіторів АПФ та для кращого антигіпертензивного ефекту антагоністу кальцію; хворим із збереженою функцією нирок можна призначати будь-які ефективні антигіпертензивні препарати; у хворих із гіперфільтрацією перевагу слід віддавати інгібіторам АПФ (рис. 5). ***Довготривала АГТ*** сприяла покращенню ***функції нирок*** у пацієнтів з початковим її порушенням. При цьому, в залежності від порушень на початку дослідження, відбувалося або зниження фільтрації (при ШКФ > 125 мл/хв), або її підвищення (при ШКФ < 90 мл/хв). Прийом інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію сприяв сповільненню погіршення стану нирок, не залежно від їх впливу на рівень АТ.

У 41,3*%* пацієнтів з важкою АГ у нашому дослідженні спостерігалася ***прогресування ураження мозку*** (поява нових або збільшення вже виявлених раніше уражень) протягом року, не зважаючи на проведення АГТ. Зниження офісного, середньодобового та денного АТ на фоні лікування у пацієнтів з важкою АГ було однаковим як у пацієнтів з, так і без прогресування ураження мозку, тоді, як нічний АТ достовірно знизився лише у пацієнтів без ознак прогресування ураження мозку. Ступінь зниження АТ не корелював із прогресуванням ураження мозку. Основні показники, що були пов’язані із прогресуванням ураження мозку у нашому дослідженні представлено у табл. 3.

**Рис. 5. Зміни рівню клубочкової фільтрації під впливом препаратів в залежності від ступеню зниження тСАТ у підгрупах: М – метопролол, Е – еналаприл малеат, Ф – фелодипін, (а) – у хворих із ШКФ < 70 мл/хв, (б) – у хворих з ШКФ 70-125 мл/хв, (в) – у хворих з ШКФ > 125 мл/хв.**

Таблиця 3

**Показники на початку дослідження, що корелювали з прогресуванням ураження мозку (за Spearman)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | Коефіцієнт кореляції r | Р |
| **Наявність ознак ураження мозку на початку** | **0,47** | **0,001** |
| Вар.нДАТ | -0,40 | 0,009 |
| **Вар. нСАТ** | **-0,33** | **0,035** |
| дВар.ПАТ | 0,32 | 0,048 |
| Вік | 0,30 | 0,046 |
| **Призначення статинів** | **-0,30** | **0,049** |
| **Фракція викиду ЛШ** | **-0,26** | **0,05** |
| ТІМ | 0,26 | 0,055 |
| ДІ для ДАТ | -0,26 | 0,063 |

Примітка. Жирним шрифтом виділено показники, які корелювали із прогресуванням ураження мозку незалежно від інших.

Найбільше значення мали вік > 59 років, ФВ < 56*%*, наявність раніше діагностованого ураження мозку, Вар. нСАТ < 11,5 мм рт.ст., при яких незалежно збільшувався ризик прогресування відповідно у 3,7 разів (Р=0,04, СІ 1,06-13,0),
6,9 разів (Р=0,042, СІ 1,1 – 13,7), 4,9 разів (Р=0,035, СІ 1,1-11,3), 9,6 разів (Р=0,002,
СІ 2,2-31,0). У пацієнтів з ознаками прогресування ураження мозку через рік лікування (n=46) спостерігалося поглиблення порушень добового профілю АТ (збільшення частки хворих, з феноменом «non-dipper») та збільшення відсотку пацієнтів з наявністю атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях. Не відмічено переваг якоїсь групи антигіпертензивних препаратів у попередженні виникнення нових або збільшенні розмірів старих вогнищ ураження мозку у обстежених пацієнтів. Призначення статинів (n=17) сприяло на 70*%* (β=0,30, Р=0,05, СІ 0,1-1,2) зниженню прогресування ураження мозку, незалежно від їх впливу на рівень загального ХС.

Для визначення ***впливу АГТ на пружно-еластичні властивості артерій*** у дослідження було включено 60 пацієнтів з м’якою та помірною АГ, які були рандомізовані у групи у співвідношенні 2:1 лікування раміприлом (Хартіл, компанія «Егіс», Угорщина) або стандартною АГТ на розсуд лікуючого лікаря. Раміприл призначався у початковій дозі 5 мг один раз на добу, при недостатньому зниженні АТ (не досягався цільовий АТ менше 140/90 мм рт.ст.) через 1 місяць дозу збільшували до 10 мг на добу, а через 2 місяці додавали ГХТ у дозі 12,5 мг. У групі порівняння (n=18) пацієнтам призначали стандартну АГТ, що не включала інгібітори АПФ. Через
3 місяці під впливом лікування ШРПХе зменшилася в обох групах, але достовірно лише в групі раміприлу (з 9,4±0,28 до 8,6±0,21 м/с, Р<0,05 проти відповідно 8,2±0,37 та 7,9±0,25 м/с, Р=НД) при еквівалентному зниженні АТ. В дослідження щодо вивчення впливу блокатору рецепторів ангіотензину ІІ було включено 36 пацієнтів з м’якою та помірною АГ. Усім пацієнтам методом конвертів призначали лікування: лозартан (Козаар, фірми «МSD», США) у добовій дозі 50-100 мг (1-а група, n=14), або амлодипін (Стамло, фірми «Dr. Reddy’s», Індія) у добовій дозі 5-10 мг (2-а група, n=22) строком 3 місяці. При необхідності додавали ГХТ. Лікування і лозартаном, і амло­ди­піном сприяло суттєвому зменшенню ШРПХм, що свідчило про покращення пружно-еластичних властивостей артерій м’язевого типу в обох групах. При цьому, зміни ШРПХм достовірно прямо корелювали із змінами як тСАТ, так і тДАТ. Достовірне зменшення величини ШРПХе спостерігалося лише в групі лозартану та воно було достовірно пов’язано із зниженням середньодобових, денних та нічних САТ і ПАТ.

При аналізі впливу блокаторів РАС на жорсткість артерій еластичного типу в залеж­ності від вихідної величини ШРПХе виявилося, що при величині ШРПХе > 12 м/с достовірне покращення еластичних властивостей спостерігалося лише в групі пацієнтів, що приймали блокатори РАС (n=13) – ШРПХе зменшилася з 13,6±0,65 до 10,3±0,8 м/с (Р<0,01), на відміну від пацієнтів, що не приймали блокатори РАС (n=10) – ШРПХе зменшилася з 13,5±0,87 до 12,2±0,27 м/с (Р=НД). У групі пацієнтів з початковою величиною ШРПХе < 12 м/с достовірне покращення еластичних властивостей було як в групі пацієнтів, що приймали блокатори РАС (n=40), так і у групі пацієнтів, що не приймали вказані препарати (n=30) – ШПРХе відповідно зменшилася з 9,24±0,21 до 7,6±0,29 м/с (P < 0,001) та з 8,6±0,31 до 7,5±0,34 м/с (Р<0,05).

На відміну від пацієнтів з м'якою та помірною АГ, яким проводили моно- або комбіновану з двох препаратів, одним із яких був ГХТ, терапію, для пацієнтів з важкою АГ (n=46) не мало достовірного значення для зменшення ШРПХе та ШРПХм які антигіпертензивні препарати входили до складу комбінованої терапії (три і більше препарати), а лише ступінь зниження АТ. Призначення статинів сприяло покращенню пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу незалежно від ступеню зниження АТ (табл. 4).

Таблиця 4

**Динаміка величини ШРПХе у обстежених пацієнтів в залежності від величини досягнутого середньодобового САТ та призначення статинів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Рівень досягнутого тСАТ | ШРПХе, м/с | Р1 | ШРПХе, м/с | Р1 |
| Статини (-), n=29 | Статини (+), n=17 |
| На початку | В кінці дослідження | На початку | В кінці дослідження |
| тСАТ>125 мм рт.ст., n=34 | 11,5±0,4 | 11,6±0,5 | НД | 11,4±0,4 | 10,0±0,4 | 0,05 |
| тСАТ<125 мм рт.ст., n=12 | 11,6±0,6 | 9,6±0,3 | 0,05 | 10,7±0,3 | 9,3±0,3 | 0,02 |
| Р2 | НД | 0,01 | НД | НД |

Примітки: Р1 – достовірність зміни ШРПХе під впливом лікування в одній і тій же підгрупі досягнутого рівня тСАТ; Р2 – достовірність різниці між величиною ШРПХе на етапах лікування в залежності від рівня досягнутого тСАТ.

Для вивчення ***впливу АГТ на ІР, обмін вуглеводів та ліпідів*** у дослідження було включено 205 пацієнтів з м’якою та помірною АГ та клінічними ознаками МС згідно критеріям АТР ІІІ, але без ЦД. Усім пацієнтам на початку дослідження та через шість місяців лікування проводили 2-годинний ПГТТ та визначення рівню інсуліну в сироватці крові. В залежності від лікування усі пацієнти були розподілені на групи: у першу групу увійшло 32 пацієнти, яким призначали атенолол у добовій дозі 50-100 мг, у другу групу – 35 пацієнтів, які отримували небіволол у дозі 5-10 мг, у третю – 32 пацієнти, які отримували карведилол у добовій дозі 25-50 мг, у четверту – 32 пацієнти, яким призначали бісопролол у добовій дозі 5-10 мг, у п’яту – 38 хворих, що отримували фозиноприл у добовій дозі 20-40 мг, у шосту – 36 пацієнтів, яким призначали телмісартан у добовій дозі 40-80 мг. Якщо на першому місяці прийому не досягався цільовий АТ через місяць додавали ГХТ у добовій дозі 25 мг/добу.

Незалежними факторами, пов’язаними з ІР (величиною індексу НОМА>3), виявилися ІМТ > 30 кг/м2 (β=2,7, Р=0,032, СІ 1,1-6,7), рівень офісного
САТ > 170 мм рт.ст. (β=2,3, Р=0,05, СІ 0,99-5,2), рівень глюкози натще > 6,1 ммоль/л (β=6,3, Р<0,001, СІ 3,1-12,6). При наявності двох або трьох з вказаних факторів вірогідність наявності ІР була у 5,3 рази вище, ніж при наявності одного або жодного з вказаних факторів (Р<0,001, CI 2,7-10,1).

Встановлено, що наявність ІР сприяла підтриманню більш високого рівню АТ та потребувала більш інтенсивних терапевтичних втручань для досягнення цільового АТ. У пацієнтів, які не досягли цільового рівня середньодобового АТ і на початку, і в кінці дослідження чутливість до інсуліну була меншою, ніж у пацієнтів, які досягли цільового АТ (табл. 5). В них НОМА індекс достовірно не змінювався, тоді, як у пацієнтів, що досягли цільового рівня АТ, спостерігалося достовірне зменшення НОМА індексу. У пацієнтів з ІР на початку дослідження усі антигіпертензивні препарати, за виключенням атенололу, достовірно підвищували чутливість тканин до інсуліну (табл. 6). Терапія атенололом значно збільшувала ІР. У пацієнтів без ІР лише в групі телмісартану спостерігалося достовірне зменшення індексу НОМА, інші препарати або достовірно не впливали на чутливість тканин до інсуліну (фозиноприл, небіволол, карведилол), або її зменшували (атенолол, бісопролол).

Таблиця 5

**Зміни НОМА індексу на фоні лікування в залежності від стану ІР на початку та досягнення цільового середньодобового і офісного АТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Групи пацієнтів | Індекс НОМА | Р на етапах лікування |
| Долікування | Через 6місяців |
| НОМА менше 3, n=1331.Досягнуто цільовий АТ, n=992.Не досягнуто цільовий АТ, n=34 | 1,47±0,081,84±0,12 | 1,70±0,181,94±0,015 | НДНД |
| Достовірність різниці 1-2 | 0,007 | НД |
| НОМА 3 і більше, n=631.Досягнуто цільовий АТ, n=422.Не досягнуто цільовий АТ, n=21 | 3,67±0,134,58±0,39 | 2,8±0,343,88±0,49 | 0,006НД |
| Достовірність різниці 1-2 | 0,044 | 0,074 |

Таблиця 6

**Зміни індексу НОМА на фоні прийому різних препаратів в залежності від вихідного стану інсулінрезистентності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | НОМА індекс > 3 | Р | НОМА індекс < 3 | Р |
| До лікування | Через 6 місяців | До лікування | Через 6 місяців |
| Атенолол | 3,9±0,26n=11 | 5,7±1,23n=11 | НД | 1,5±0,2 n=21 | 3,6±0,42 n=21 | <0,001 |
| Небіволол | 4,0±0,57 n=11 | 2,2±0,35 n=11 | 0,019 | 1,4±0,14 n=23 | 1,54±0,12 n=23 | НД |
| Карведилол | 3,7±0,36 n=10 | 2,9±0,34 n=10 | 0,012 | 1,6±0,17 n=19 | 1,23±0,17 n=19 | НД |
| Бісопролол | 4,2±0,6 n=11 | 1,8±0,34 n=11 | 0,012 | 1,37±0,14 n=20 | 1,94±0,18 n=20 | 0,011 |
| Фозиноприл | 4,1±0,33 n=11 | 3,2±0,26 n=11 | 0,008 | 1,6±0,15 n=27 | 1,54±0,15 n=27 | НД |
| Телмісартан | 4,3±0,43 n=9 | 2,6±0,28 n=9 | 0,002 | 1,67±0,16n=23 | 1,14±0,14 n=23 | 0,035 |

Пацієнти з ІР мали більш високий рівень ТГ та більш низький рівень ХС-ЛПВЩ, ніж пацієнти без ІР. Під впливом лікування спостерігалося достовірне зменшення загального ХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, ТГ та збільшення ХС-ЛПВЩ у пацієнтів з ІР на початку дослідження та достовірне зменшення загального ХС та ХС-ЛПНЩ у пацієнтів з НОМА індексом < 3 на початку дослідження. При цьому, зменшення індексу НОМА достовірно та прямо корелювало із зменшенням рівню ТГ (r=0,21, P=0,004) та збільшенням рівню ХС-ЛПВЩ (r=-0,20, P=0,004). Призначена в нашому дослідженні АГТ, в тому числі і БАБ, не погіршувала показники ліпідного спектру.

У ***дослідження з оцінки якості життя*** було включено 201 пацієнтів з м’якою та помірною АГ (середній вік 54,4 ±1,0 років), що приймали участь у дослідженні ЕПІГРАФ-2 в Україні та 25 хворих з важкою АГ. Контрольну групу склали 15 осіб без ознак ураження серцево-судинної системи. У обстежених пацієнтів з м’якою та помірною АГ показники якості життя, що характеризують фізичний стан, окрім ролевого функціонування, майже не відрізнялися від здорової популяції, тоді, як оцінка психічного стану здоров’я (за шкалами загальний стан, ролеве функціонування, обумовлене психічним станом, психічне здоров’я) була значно меншою, що тісно корелювало із рівнем АТ та наявністю ураження органів-мішеней або супутньої патології (рис. 6).

 **Рис. 6. Оцінка здоров’я за шкалам: ФФ – фізичне функціонування, РФ – ролеве функціонування, ІБ – інтенсивність болю, ЗСЗ – загальний стан здоров'я, ЖА – життєва активність, СФ – соціальне функціонування, РФЄ – ролеве функціону­вання, пов’язане із емоційним станом, ПЗ – психічне здоров’я**

У обстежених пацієнтів з важкою АГ без наявності ускладнень в анамнезі спостерігалося достовірне зниження оцінки здоров’я майже за усіма шкалами, у порівнянні із пацієнтами з м'якою та помірною АГ, а також нормотензивною популяцією. Зниження якості життя корелювало із наявністю ураження органів- мішеней та наявністю супутньої патології. Виявлення ознак перенесеного «німого» інсульту у пацієнтів з важкою АГ супроводжувалося значним зниженням ролевого функціонування, обумовленого як фізичним, так і психічним станом, у порівнянні з пацієнтами без ознак ураження мозку.

Більші позитивні зміни оцінки фізичного компоненту здоров’я залежали від ступеню зменшення САТ (r=0,14, P=0,05) та ДАТ (r=0,22, P=0,003). Покращення психічного компоненту здоров’я корелювало не тільки із змінами САТ і ДАТ (r=0,14, P=0,05 та R=0,13, P=0,065 відповідно), але також із витратами хворого на придбання медикаментів протягом 3 місяців (r = 0,16, P=0,033) – чим вони були більшими в кінці дослідження, тим більшою була ступінь збільшення оцінки психічного компоненту здоров’я. Окрім того, при застосуванні фіксованої комбінації спостерігалося більше покращення оцінки якості життя – достовірно збільшувалася оцінка соціального функціонування з 69,9±1,6 до 75,6±1,7 (Р<0,02) та не погіршувалася оцінка життєвої активності, тоді як при лікуванні стандартною АГТ оцінка життєвої активності достовірно зменшувалася з 56,6±1,3 до 52,9±1,6 (Р < 0,05), а оцінка соціального функціонування достовірно не змінилася.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих з есенціальнною та ренопаренхимною АГ на підставі комплексної оцінки факторів, що впливають на частоту виникнення несприятливих подій, на ураження органів-мішеней, на якість життя та контроль артеріального тиску.

1. Частота виникнення комбінованої КТ (коронарні події, порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність, термінальна ХНН, госпіталізація з серцево-судинних причин, смерть) протягом 5 років у пацієнтів з 2-ю та 3-ю стадією АГ становила 26,9*%*. ІМ виник у 4*%* пацієнтів, інсульт/ТІА – у 6,3*%*, нестабільна стенокардія – у 6,4*%*, ХНН – у 1,1*%*, серцева недостатність – 3,1*%*, загальна смерть – у 8,4*%*, нові випадки ЦД – у 3,8*%*. Основними факторами, що були пов’язані із розвитком комбінованої КТ у обстежених хворих виявилися: вік пацієнта, наявність перенесеного ІМ та інсульту в анамнезі, підвищений рівень офісного САТ та ПАТ при виписці із стаціонару, ФВ ЛШ < 40*%*, наявність ознак ГЛШ, індекс жорсткості
аорти > 1,5 мм рт.ст./мл, порушення добового профілю АТ по типу «non-dipper», підвищений рівень дПАТ > 64 мм рт.ст.
2. Найбільш значними незалежними факторами ризику виникнення коронарних подій виявилися діагностована ІХС та ГЛШ. На частоту виникнення інсульту/ТІА у обстежених хворих незалежно від інших факторів впливали наявність перенесених порушень мозкового кровообігу, рівень САТ та ПАТ при виписці із стаціонару, вік хворих, порушення функції нирок. Частота смерті від усіх причин була більшою при надмірному вживанні алкоголю, наявності ІХС та інсульту в анамнезі, більшому рівні САТ та ПАТ при виписці із стаціонару.
3. Для прогнозу обстежених хворих більше значення мало зниження на фоні терапії АТ як такого, і в першу чергу САТ (< 130 мм рт.ст.) та ПАТ
(< 45 мм рт.ст.), та корекція факторів ризику серцево-судинних захворювань, а не те, за допомогою якого антигіпертензивного препарату це було досягнуто. Прийом ацетилсаліцилової кислоти на 44*%* зменшував частоту виникнення комбінованої КТ в першу чергу за рахунок зменшення кількості ІМ та смерті, а також зменшував частоту нових випадків ЦД.
4. Критична величина ІММЛШ, при якій достовірно зростав ризик виникнення подій, була різною для різних ускладнень: для комбінованої КТ та інсульту/ТІА –
137 г/м2, для загальної смерті – 155 г/м2, для ІМ – 168 г/м2. Регрес ГЛШ асоціювався із збільшенням виживання без кінцевих точок на 67,9*%*. Спостерігалася тенденція до меншого виживання без КТ пацієнтів з концентричною ГЛШ (72,3*%*) у порівнянні з концентричним ремоделюванням ЛШ (82,9*%*, Р=0,056) та ексцентричною ГЛШ (76,9*%*, Р=0,078).
5. Ренопаренхимна АГ, на відміну від есенціальної, характеризувалася у
17 разів частішим виникненням термінальної ХНН, більш високим рівнем АТ при добовому моніторуванні, достовірно вищими денною та нічною варіабельністю САТ, більшою частотою виявлення феномену «non-dipper», значно більшим ступенем ураження нирок, частішим виявленням концентричної ГЛШ та частішим виявленням ураження мозку при спіральній комп’ютерній томографії.
6. Частота виникнення інсульту/ТІА зростала як у пацієнтів із зниженою величиною ШКФ (<90 мл/хв) – у 6,3 разів, так і у хворих із збільшеною величиною ШКФ (>125 мл/хв) – у 4,7 разів, у порівнянні з пацієнтами з нормальною величиною ШКФ (90-125 мл/хв).
7. Безсимптомне ураження мозку (інфаркт мозку або множинне ураження білої речовини) за даними спіральної комп’ютерної томографії у пацієнтів з важкою АГ зустрічалося у 43,9*%* випадків. Наявність ознак «німого» інсульту частіше діагностувалася у пацієнтів із величиною ТІМ > 0,9 см або при наявності атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях, з Час.Ін. тСАТ > 70*%*, із Е/А > 1,3, із тривалістю IVRT < 90 мс, із ШКФ > 130 мл/хв, із ренопаренхимною АГ,
віком > 55 років, із збільшеним індексом тривалості Корнела, чоловічої статі, із
IMT > 35 кг/м2. Серед пацієнтів з ураженням мозку частіше зустрічалися хворі із порушенням діастолічної функції ЛШ по типу рестриктивному або псевдонормалізацією.
8. У 41,3*%* пацієнтів з важкою АГ, навіть на фоні АГТ протягом року, спостерігалося прогресування ураження мозку (поява нових або збільшення вже виявлених раніше уражень), яке не залежало від ступеню зниження АТ та супроводжувалося поглибленням порушення добового профілю АТ, збільшенням частки пацієнтів з наявністю атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях. Основними факторами ризику прогресування ураження мозку були вік > 59 років, наявність раніше діагностованого ураження мозку, ФВ ЛШ < 56*%*, Вар. нСАТ < 11,5 мм рт.ст., при яких ризик прогресування збільшувався відповідно у 3,7, 9,6, 6,9 та 4,9 разів. Призначення статинів сприяло на 70*%* зниженню прогресування ураження мозку та супроводжувалося покращенням пружно-еластичних властивостей артерій великого калібру та кращим контролем АТ.
9. Збільшена жорсткість артерій еластичного типу асоціювалася із ознаками більш тяжкого ураження інших органів-мішеней – перенесений інсульт або ІМ, більший рівень мікроальбумінурії, знижений рівень ШКФ, погіршення діастолічної функції ЛШ (але не ступенем ГЛШ), – та наявністю загальних факторів ризику серцево-судинних ускладнень – старший вік, підвищений рівень глюкози сироватки крові підвищений рівень тПАТ та офісного САТ, більша тривалість АГ. Швидкість розповсюдження пульсової хвилі по артеріям м’язевого типу не корелювала із ураженням органів мішеней та лабораторними показниками і в значній мірі визначалася рівнем АТ.
10. Тяжкість порушень вуглеводного обміну асоціювалася з тривалим прогнозом у пацієнтів з 2-ю та 3-ю стадією АГ: рівень глюкози сироватки крові натще у межах 100-119 мг/дл асоціювався з у 1,9 разів, а рівень > 120 мг/дл з у 3,53 разів збільшенням ризику смерті, ніж рівень глюкози < 100 мг/дл. У пацієнтів з АГ без ЦД та з рівнем глюкози сироватки крові < 100 мг/дл частота виникнення нових випадків ЦД була у 2,53 рази меншою – 2,5*%*, ніж у пацієнтів з рівнем глюкози 100-119 мг/дл – 5,5*%*. Серед пацієнтів з клінічними ознаками МС (АТР ІІІ), але нормальним рівнем глюкози (< 100 мг/дл) не спостерігалося збільшення частоти виникнення несприятливих подій, на відміну від пацієнтів з клінічними ознаками МС та рівнем глюкози > 100 мг/дл.
11. У пацієнтів, які не досягли цільового рівня середньодобового АТ значення індексу НОМА як до лікування, так і на його фоні було достовірно вищим, ніж у пацієнтів, які досягли цільового АТ. У пацієнтів з початковою ІР досягнення цільового рівню АТ супроводжувалося зменшенням індексу НОМА як при призначенні блокаторів РАС (телмізартану, фозиноприлу), так і БАБ (бісопрололу, карведилолу, небівалолу), окрім атенололу. У пацієнтів без ознак ІР – індекс НОМА достовірно зменшувався лише в групі прийому телмісартану, інші препарати або достовірно не впливали (фозиноприл, небіволол, карведилол), або його збільшували (атенолол, бісо­про­лол). Зменшення індексу НОМА достовірно та прямо корелювало із зменшенням вмісту тригліцеридів (r=0,21, P=0,004) та збільшенням рівню холестерину ліпо­протеїдів високої щільності (r=-0,20, P=0,004). Призначена АГТ, в тому числі і БАБ, не погіршувала (а іноді покращувала) показники ліпідного спектру сироватки крові.
12. Дані аналізу результатів диспансеризації пацієнтів з АГ демонструють, що так зване «активне» ведення хворих протягом року (4 візити пацієнта до лікаря) та надання пацієнтам рекомендацій щодо корекції способу життя не призвели до значного покращення контролю АТ – загалом через рік тільки 17,9*%* пацієнтів мали САТ < 140 мм рт.ст. та 36,6*%* мали ДАТ < 90 мм рт.ст. Основними причинами не ефективного лікування були недостатньо агресивні призначення лікарів (низькі дози препаратів), не завжди правильний вибір антигіпертензивного препарату (призначення препаратів короткої дії), недостатнє застосування ефективних комбінацій, дуже низька початкова прихильність пацієнтів, яка зовсім не враховувалася при виборі терапії.
13. Контроль за зниженням АТ, що проводиться рутинним офісним вимірюванням є недостатнім – у 45,7 та 49,6*%* пацієнтів із рівнем офісного
АТ < 140/90 мм рт.ст. відмічався підвищений рівень середньодобового та денного АТ відповідно, тоді, як тільки у 7 та 5,9*%* хворих із нормалізацією середньодобового та денного АТ офісний АТ був вище цільового. Однією з причин різниці між даними добового моніторування та офісного вимірювання АТ була методологічна помилка, якої припускалися лікарі при офісному вимірюванні.
14. У обстежених пацієнтів з м’якою та помірною АГ показники якості життя, окрім ролевого функціонування, суттєво не відрізнялися від показників у здорових осіб. Тоді як, при важкій АГ спостерігалося достовірне значне зниження оцінки якості життя за всіма шкалами, як у порівнянні із здоровими особами, так і в порівнянні із пацієнтами з м’якою та помірною АГ. Погіршення якості життя корелювало із ступенем ураження органів-мішеней та наявністю супутньої патології. Для покращення якості життя мали значення ступінь зниження АТ та вибір АГТ.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для зворотного розвитку ураження серця (ГЛШ, порушення діастолічної функції ЛШ) та судин необхідним є забезпечення контролю АТ, а вже потім вибір антигіпертензивного препарату – блокатори РАС на відміну від інших антигіпертензивних препаратів, сприяють більшому регресу гіпертрофії, покращенню діастолічної функції ЛШ та в більшій мірі зменшують жорсткість артерій. При будь-якому порушенні функції нирок (гіпо- або гіперфільтрації) необхідним є призначення інгібіторів АПФ, а вже потім забезпечення контролю АТ. Пацієнтам із зниженою функцією нирок для кращого антигіпертензивного ефекту додатково доцільно призначати антагоністи кальцію. Хворим із збереженою функцією нирок можна призначати будь-які ефективні антигіпертензивні препарати.
2. Для скринінгової оцінки ступеню ураження артерій доцільно обчислювати індекс жорсткості артерій, який є простим за визначенням та інформативним у плані прогнозу. Для індивідуалізації лікування пацієнтів з АГ рекомендовано визначати ШРПХе – при збільшеній її величині > 12 м/с препаратами вибору є блокатори РАС при умові забезпечення ефективного зниження АТ. Статини (особливо у пацієнтів з ЦД) покращують пружно-еластичні властивості артерій, незалежно від зниження АТ та початкового рівню холестерину.
3. При призначенні АГТ пацієнтам з МС рекомендовано проводити визначення стану чутливості тканин до інсуліну. У пацієнтів з клінічними ознаками МС при індексі маси тіла > 30 кг/м2, рівні офісного САТ > 170 мм рт.ст., рівні глюкози натще > 6,1 ммоль/л ризик виявлення ІР зростає відповідно у 2,7, 2,3 та 6,3 разів. При наявності двох або трьох з вказаних факторів вірогідність наявності ІР була у 5,3 рази вище, ніж при наявності одного або жодного з них.
4. В зв’язку із високою частотою діагностування безсимптомного інфаркту мозку пацієнтам з важкою АГ доцільно проводити комп’ютерну томографію голови. Показами до проведення спіральної комп’ютерної томографії голови є наявність 5 із вказаних нижче факторів – вік > 55 років, Час.Ін. тСАТ > 70*%*, величина ТІМ > 0,9 мм/наявність атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях, ренопаренхимна АГ, ШКФ > 130 мл/хв, співвідношення Е/А > 1,3, IVRT < 90 мс, – або наявність таких 3-х факторів як вік > 55 років, Час.Ін.тСАТ > 70*%*,

ТІМ > 0,9 мм/наявність атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях.

1. Для упередження прогресування та виникнення ураження мозку пацієнтів з важкою АГ > 59 років, з ФВ < 56*%*, з наявністю вже діагностованого раніше ураження мозку, з порушеним добовим профілем АТ по типу «non-dipper» та низькою Вар. нСАТ (< 11,5 мм рт.ст.) необхідно виділяти у групу критичного ризику. У цій групі пацієнтів для упередження прогресування ураження мозку доцільно призначати статини, незалежно від рівню холестерину сироватки крові.
2. Після виписки із спеціалізованого стаціонару 55,9*%* пацієнтів з АГ припиняли регулярно приймати ліки або замінювали їх на інші. Основними причинами цього були: у 33,3*%* – порада іншого лікаря, у 26,8*%* – висока ціна ліків. 26,1*%* не змогли пояснити причину. У таких випадках, контроль АТ був незадовільним, а частота виникнення загальної смерті на 35*%* більшою. Тому, для більш ефективного контролю АТ у широкої популяції хворих на АГ необхідним є забезпечення лікування за принципом наслідування – від спеціаліста в галузі лікування АГ до дільничного терапевта та сімейного лікаря і навпаки.
3. Анкетне визначення прихильності хворого до лікування доцільно проводити всім пацієнтам з АГ, що може допомогти лікарю відібрати пацієнтів з низькою прихильністю, яким потрібно проводити додаткові заходи щодо підвищення ефективності терапії. Одним із таких заходів може бути надання письмових рекомендацій у вигляді «Пам'ятки хворого з артеріальною гіпертензією».
4. Для більш ефективного контролю АТ, особливо у пацієнтів з ураженням органів-мішеней та супутньою серцево-судинною патологією, при підборі АГТ необхідно спиратися на дані ДМАТ, а не лише офісного вимірювання АТ.
5. Для оцінки ефективності АГТ не має потреби проводити проби з навантаженням, але інформативним є визначення величини та швидкості ранкового підйому АТ. Проба з навантаженням може проводитися для оцінки стану пацієнта до лікування – ЧСС на етапі 50 Вт < 90 уд. за хв. асоціювалася з у 4,8 разів більшим ризиком виникнення несприятливих подій.
6. Оцінку якості життя за допомогою анкети SF-36 у пацієнтів з високим ризиком виявлення «німих» уражень мозку доцільно рекомендувати як інформативний метод, що дозволяє відібрати групу пацієнтів для проведення подальшого додаткового обстеження та більш активного лікування.

**СПИСОК ОСНОВНИХ ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Радченко А.Д. Антигипертензивная эффективность эналаприла малеата у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в зависимости от наличия электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка (результаты открытого многоцентрового исследования) /А.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 4. – С. 69-75.

1. Радченко Г.Д. Оцінка ефективності терапії за даними добового

моніторування та офісного вимірювання артеріального тиску / Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2003. – № 1. – С. 71-74.

3. Радченко Г.Д. Показники амбулаторного моніторування артеріального тиску та антигіпертензивна терапія: формування тa регрес гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2003. – № 3. – С. 80-84.

1. Радченко Г.Д. Добовий профіль артеріального тиску та варіабельність серцевого ритму у хворих із м’якою та помірною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко // Лікарська справа. – 2003. – № 8. – С. 12-15.

5. Радченко Г.Д. Вуглеводний обмін та 5-річний прогноз у пацієнтів, що пройшли лікування у спеціалізованому відділенні / Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2008. – № 2. – С. 44-50.

6. Сіренко Ю.М. Оцінка ефективності антигіпертензивної терапії: чи існує кореляція між показниками офісного та добового моніторування артеріального тиску / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Рековець // Ліки України. – 2002. – № 9. – С. 4-8. (Автор приймала участь в обстеженні та лікуванні хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

 7. Рековець В.М. Особливості реакції артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію на різні види навантаження / В.М. Рековець, Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 121-123. (Дисертант приймала участь в обстеженні та лікуванні хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

8. Сіренко Ю.М. Рівень артеріального тиску і методи його контролю при призначені антигіпертензивної терапії / Ю.М. Сіренко, В.М. Рековец, Г.Д. Радченко, О.С. Гур’єва // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – № 2. – С. 9-13. (Приймала участь в обстеженні та лікуванні хворих, провела аналіз протоколів обстеження, створила базу, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

9. Сіренко Ю.М. Антигіпертензивний, рено- та кардіопротекторний ефекти довготривалої терапії хворих з важкою артеріальною гіпертензією, ускладненою нирковою недостатністю / Ю.М. Сіренко, В.М.Граніч, Г.Д. Радченко, П.І. Сідоренко, Т.В.Бойчук // Укр. кардіол. журнал. – 2000. – № 4. – С. 27-29. (Дисертант приймала участь в обстеженні та лікуванні хворих, створила базу даних по результатам дослідження та провела подальшу статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

10. Сіренко Ю.М. Результати тривалого застосування ніфедипіну-ретард при ренопаренхіматозній артеріальній гіпертензії / Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, С.А.Поліщук, Г.Д. Радченко, А.Г. Лобко // Укр. кардіол. журнал. – 2000. – № 1-2. –
С. 44-48. (Приймала участь в обстежені хворих, створила базу даних та провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).

11. Сіренко Ю.М. Вплив антигіпертензивної терапії різними дигідро­пірі­діновими антагоністами кальцію тривалої дії на показники добового моніторування артеріального тиску та варіабельність серцевого ритму / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч, С.А. Поліщук // Укр. кардіол. журнал. – 2001. – № 3. – С. 21-23. (Проводила самостійно біфункціональне добове моніторування артеріального тиску, створила базу даних, провела статистичну обробку результатів та оформила статтю до друку).

1. Сиренко Ю.Н. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желу­дочка при его гипертрофии различного генеза / Ю.Н. Сиренко, Л.В. Сыса, А.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2001. – № 6. – С. 39-42. (Приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, статистичній обробці отриманих результатів, підготовці статті до друку).
2. Бойчук Т.В. Структурно-функціональні зміни лівого шлуночку у хворих з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією та їх регрес при тривалому застосуванні еналаприлу / Т.В. Бойчук, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2002. – № 3. – С. 20-24. (Приймала участь в обстеженні та лікуванні хворих, створила бази даних по результатам дослідження і провела подальшу статистичну обробку та підготовку статті до друку).
3. Сиренко Ю.Н. Антигипертензивная эффективность эднита у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: результаты открытого многоцентрового исследования / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 4/24. – С. 115-121. (Приймала безпосередню участь в обстеженні та лікуванні хворих, особисто був проведений аналіз протоколів обстеження, створила бази даних по результатам багатоцентрового дослідження і провела подальшу статистичну обробку, підготовку статті до друку).
4. Сиренко Ю.Н. Антигипертензивная эффективность эгилока (метопролола) у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 4/27. – С. 33-36. (Обстежила 20 пацієнтів, провела добове моніторування артеріального тиску, створила базу даних, провела статистичну обробку та підготовку статті до друку).
5. Сиренко Ю.Н. Суточный профиль артериального давления и вариабельность сердечного ритма у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / Ю.Н. Сиренко, А.Д. Радченко, О.Л. Рековец // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 33-39. (Приймала участь в обстеженні хворих, провела біфункціональне моніторування артеріального тиску, приймала участь у створенні бази даних та статистичній обробці отриманих даних, підготувала статтю до друку).
6. Сіренко Ю.М. Ефективність лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією у спеціалізованому відділенні: результати контролю артеріального тиску та анкетування хворих через 5 років / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журнал. – 2003. – № 4. – С. 35-40. (Провела аналіз історій хвороб, обстеження пацієнтів через 5 років після виписки із стаціонару, створила базу даних, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).
7. Сіренко Ю.М. Стан мозкової гемодинаміки у хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, О.Л. Рековець, В.М.Граніч, С.М.Кушнір // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – № .3. – С. 38-41. (Приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку отриманих даних та підготувала статтю до друку).
8. Радченко Г.Д. Особливості ураження нирок та серця у хворих з есенціальною та ренопаренхимною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, В.М.Граніч, Г.В.Пономарьова // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 1. – С. 49-53. (Приймала участь в обстеженні більшості хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).
9. Сіренко Ю. М. Вплив антигіпертензивної терапії на прогресування дисфункції нирок та регрес гіпертрофії лівого шлуночку у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч, С.Ю. Савицький // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 74-82. (Приймала участь в обстеженні хворих, проводила добове моніторування артеріального тиску, приймала участь в створенні бази даних, провела статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).
10. Сіренко Ю.М. Вплив антигіпертензивних препаратів різних груп на функцію нирок у пацієнтів із м’якою та помірною артеріальною гіпертензією / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко //Ліки України. – 2005. – № 7-8. – С. 118-122. (Приймала участь в обстеженні пацієнтів, проводила добове моніторування артеріального тиску, приймала участь у створенні бази даних пацієнтів, провела статистичну обробку, провела аналіз отриманих даних та підготувала статтю до друку).
11. Сіренко Ю.М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією методи дослідження та стратегічні підходи до лікування. Частина 1 / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М. Граніч // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 9-19. (Провела огляд літератури, на прикладі власних досліджень довела значимість визначення клубочкової фільтрації розрахунковим методом, підготовила статтю до друку).
12. Сіренко Ю. М. Функція нирок у хворих з артеріальною гіпертензією методи дослідження та стратегічні підходи до лікування. Частина 2/ Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.М.Граніч // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 5. – С. 9-17. (Провела огляд літератури, на прикладі власних досліджень показано вплив різних препаратів на функцію нирок, підготовила статтю до друку).
13. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій еластичного та м'язевого типу у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією і вплив на них терапії лозартаном порівнянно з амлодипіном / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.М.Кушнір // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 63-69. (Провела обстеження хворих, приймала участь у створенні бази даних, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).
14. Радченко Г.Д. Фактори ризику виникнення несприятливих подій у хворих з артеріальною гіпертензією, що проходили стаціонарне лікування у спеціалізованому відділі (5-річне ретроспективне спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 6. – С. 39-47. (Самостійно провела аналіз історій хвороб, анкетування хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз, підготувала статтю до друку).
15. Радченко Г.Д. Оцінка ехокардіографічних та електрокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією до та після лікування у спеціалізованому відділенні / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2006. – № 5. – С. 39-43. (Самостійно провела аналіз історій хвороб, анкетування хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз, підготувала статтю до друку).
16. Сіренко Ю.М. Оцінка ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію: результати однорічної диспансеризації у Черкаській області / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.І.Казмирук // Серце і судини. – 2007. – № 2. – С. 47-54. (Приймала участь у створенні бази даних, провела статистичну обробку отриманих результатів, аналіз, підготувала статтю до друку).
17. Сіренко Ю.М. Ефективність лікування артеріальної гіпертензії: результати однорічної диспансеризації у Черкаській області/ Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.І.Казмирук // Ліки. – 2007. – № серпень. – С. 10-16. (Приймала участь у створенні бази даних, провела статистичну обробку, підготувала статтю до друку).
18. Сіренко Ю.М. Прогресування ураження мозку в пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією на фоні антигіпертензивної терапії / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, О.А. Шараєвський, С.М. Кушнір, Ю.В. Кудіна, С.В. Поташов, Г.В. Понамарьова // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 5. – С. 81-90. (Провела обстеження хворих, аналіз історій хвороб пацієнтів, провела обстеження пацієнтів через рік спостереження, створила базу даних, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).
19. Сіренко Ю. М. Результати однорічної диспансеризації пацієнтів з артеріальною гіпертензією у Черкаській області / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, В.І. Казмирук // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 26-31. (Приймала участь в організації дослідження, у створенні бази даних, провела статистичну обробку отриманих результатів, аналіз, підготувала статтю до друку).
20. Сіренко Ю.М. Еналаприл плюс індапамід при лікуванні артеріальної гіпертензії: оцінка ефективності та безпеки раціональної фармакотерапії застосувавння нефіксованої комбінації еналаприлу і індапаміду (ЕНЗИКС) (результати багатоцентрового дослідження ЕПІГРАФ-2 в Україні) / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, К.М. Амосова, Г.В. Дзяк, О.І. Дядик, С.О. Андрієвська, В.Й. Целуйко, Ю.А. Іванів, А.Е. Багрій, С.А. Поліщук, Є.В. Андрєєв, О.О. Ханюков, Г.О. Бессмертна, О.Л. Слободян, О.С. Кузів, О.В. Радченко, А.В. Жадан // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 3. – С. 61-70. (Приймала участь в організації дослідження, провела обстеження 30 пацієнтів, приймала участь у створенні бази даних, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).
21. Радченко Г.Д. Гіпертрофія лівого шлуночка, її регрес та прогноз у пацієнтів, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати ретроспективного 5-річного дослідження)/ Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 1. – С. 54-63. (Самостійно провела аналіз історій хвороб пацієнтів, анкетування хворих, повторне обстеження, створила базу даних, провела статистичну обробку, їх аналіз, підготувала статтю до друку).
22. Радченко Г.Д. Діастолічна функція та гіпертрофія лівого шлуночку у пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, С.В. Поташов, С.М. Кушнір, Ю.В. Кудіна, Г.В. Пономарьова, Ю.М. Сіренко, А.С. Ващилко // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 3. – С. 51-58. (Провела обстеження хворих, аналіз історій хвороб пацієнтів, провела обстеження пацієнтів через рік спостереження, створила базу даних, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).
23. Радченко Г.Д. Прогностичне значення розрахункового кліренсу креатиніну та вплив терапії на функцію нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 4. – С. 39-45. (Провела аналіз історій хвороб пацієнтів, анкетування хворих, обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз, підготувала статтю до друку).
24. Радченко Г. Ураження мозку в пацієнтів з неускладненою тяжкою артеріальною гіпертензією/ Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, О.А. Шараєвський, С.В.Поташов, С.М.Кушнір, Ю.В.Кудіна, В.М.Граніч, М.М.Рейко // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 6. – С. 40-47. (Провела обстеження хворих, аналіз історій хвороб пацієнтів, провела обстеження пацієнтів, створила базу даних, провела статистичну обробку результатів, підготувала статтю до друку).
25. Радченко Г.Д. Якість життя в пацієнтів з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією. Зміни під впливом антигіпертензивного лікування / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Укр. кардіол. журнал. – 2008. – № 1. – С. 42-50. (Приймала участь в організації дослідження, провела обстеження 76 пацієнтів, приймала участь у створенні бази даних, провела статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

37. Сіренко Ю.М. Вплив бета-адреноблокаторів (атенололу та небівалолу) на інсулінрезистентність у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом / Ю.М. Сіренко, Є.А.Павлюк, С.В.Савицький, О.Л. Рековець, Г.Д. Радченко // Сімейна медицина. – 2007. – № 4. – С. 68-73. (Автор приймала участь в створенні бази даних, провела статистичну обробку та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку).

1. Деклараційний патент на корисну модель 10408 Україна, А 61К31/00. Спосіб корекції порушень пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу у хворих на гіпертонічну хворобу/ Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.М. Кушнір.; заявник та володар патенту Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України. – № . u 2005 03853, 2005; заявл.22.04.2005; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11. (Дисертанту належить ідея проведення дослідження, приймала участь в обстеженні хворих, виконала статистичну обробку та оформлення заявки).
2. Деклараційний патент на корисну модель 10454 Україна, А 61К31/00. Спосіб диференційованої діагностики гіпертонічної хвороби та нейроциркуляторної дистонії гіпертензивного типу у хворих віком 18-30 років/ Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.М.Кушнір.; заявник та володар патенту Інститут кардіології ім. акад.М.Д.Стражеска АМН України. – № . u 2005 04 134, 2005; заявл.29.04.2005; опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11. (Дисертанту належить ідея проведення дослідження, приймала участь в обстеженні хворих, виконала статистичну обробку та оформлення заявки).
3. Радченко Г.Д. Оцінка ефективності лацидипіну при артеріальній гіпертензії/ Г.Д. Радченко, С.А.Поліщук, В.В.Поліщук// Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: українська науково-практична конференція, 12-14 травня 2004 р.: матеріали конференції. – К., 2004. – С. 122. (Дисертантом проведено клініко-інструментальне обстеження хворих, створена база даних, проведено статистичну обробку, підготовку тез до друку).
4. Радченко Г.Д. Стан мозкової гемодинаміки у хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією/ Г.Д. Радченко, О.Л. Рековець, В.М. Граніч, В.Я. Перекрестов // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: українська науково-практична конференція, 12-14 травня 2004 р.: матеріали конференції. – К., 2004. – С. 123. (Дисертантом проведено відбір хворих, добове моніторування хворим, створена база даних, проведено статистичну обробку, підготовку тез до друку).
5. Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій еластичного та м’язевого типів та вплив на них терапії лосартаном порівнянно з амлодипіном у хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією / Г.Д. Радченко, С.М.Кушнір, Ю.В.Кудіна, М.М.Рейко // Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань: об’єднаний Пленум правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України, 19-20 вересня 2006 р.: матеріали Пленуму. – К., 2006. – С. 177-178. (Приймала участь в обстеженні хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку даних, підготувала тези до друку).
6. Радченко Г.Д. Контроль артеріального тиску та прогноз у пацієнтів, що пройшли лікування у спеціалізованому гіпертензивному відділенні (результати
5-річного ретроспективного спостереження) / Г.Д. Радченко, М.М. Рейко, С.А.Поліщук // Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань: об’єднаний Пленум правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України,
19-20 вересня 2006 р.: матеріали Пленуму. – К., 2006. – С. 178-179. (Провела аналіз історій хвороб, обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку даних, підготувала тези до друку).
7. Радченко Г.Д.Оцінка факторів, що впливають на прогноз у хворих з артеріальною гіпертензією (первинні результати 5-річного ретроспективного спостереження)/ Г.Д. Радченко, М.М.Рейко, В.М.Граніч // Первинна та вторинна профілактика серцево-судинних та мозкових порушень. Можливості інтервенційних втручань: об’єднаний Пленум правлінь асоціацій кардіологів, серцево-судинних хірургів, нейрохірургів та невропатологів України, 19-20 вересня 2006 р.: матеріали Пленуму. – К., 2006. – С. 179-180. (Провела аналіз історій хвороб, обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку даних, підготувала тези до друку).
8. Радченко А.Д. Контроль артериального давления по данням офисного измерения и амбулаторного мониторирования / Г.Д. Радченко // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: українська науково-практична конференція, 15-17 квітня 2002 р.: матеріали конференції. – К., 2002. – С. 88-89.
9. Радченко А.Д. Антигипертензивная эффективность спираприла у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией/ А.Д. Радченко, Ю.Н.Сиренко, М.Н. Рейко, В.Н. Гранич // Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: українська науково-практична конференція, 15-17 квітня 2002 р.: матеріали конференції. – К., 2002. – С. 89. (Дисертант провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку даних, підготувала тези до друку).
10. Сіренко Ю.М. Характер ремоделювання міокарда лівого шлуночка серця залежно від добового профілю артеріального тиску/ Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, Г.Д. Радченко, М.М. Рейко// Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: українська науково-практична конференція, 15-17 квітня 2002 р.: матеріали конференції. – К., 2002. – С. 97. (Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала тези до друку).
11. Sirenko Yu. Antihypertensive effects of spirapril in patients with mild to moderate arterial hypertension/ Yu.Sirenko, G. Radchenko, M. Reyko, V.Granich//Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol.15. – P.40A. (Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала тези до друку).
12. Radchenko G. Systemic arterial compliance in patients with high and low renin essential hypertension/ G.Radchenko, Yu.Sirenko // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol.15. – P.64A. (Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку).
13. Radchenko G. Office vs ambulatory blood pressure control in mild to moderate hypertensive patients (results of open multicenter study / G.Radchenko, Yu.Sirenko // Am. J. Hypertens. – 2002.- Vol.15. – P.80A. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку).
14. Radchenko G. Silent cerebral damage in patients with severe uncomplicated arterial hypertension/ G.Radchenko, Yu.Sirenko, O.Sharaevsky, S.Potashov, S.Kushnir, J.Kudina, V.Granich, A.Vaschilka, M.Reyko // J. Hypertens. – 2006. – Vol.25, Suppl.2. – P.13. (Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку, зробила усну доповідь).
15. Radchenko G. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with severe arterial hypertension/ G.Radchenko, S.Potashov, Yu. Sirenko, S. Kushnir, J. Kudina, G. Ponamoreva // J. Hypertens. – 2006. – Vol.25, Suppl.2. – P.41. (Автор провела обстеження хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку, зробила стендову доповідь).
16. Radchenko G. Prognostic evaluation of Cockroft-Gault clearance creatinine and influence of antihypertensive therapy on renal function in patints who were treated in specialized hypertensive unit (5-year retrospective study) / G.Radchenko, Yu.Sirenko // J.Hypertens. – 2006. – Vol.25, Suppl.2. – P.62. (Провела обстеження хворих, аналіз історій хвороб, створила базу даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку, зробила стендову доповідь).
17. Radchenko G. Pulse blood pressure and aorta stiffness index: influence on prognosis in patients with arterial hypertension who were treated in specialized hypertensive unit/ G.Radchenko, Yu.Sirenko // J. Hypertens. – 2006. – Vol.25, Suppl.2. – P.49. (Провела аналіз історій хвороб, створила базу даних, провела статистичну обробку та аналіз даних, підготувала тези до друку, зробила стендову доповідь).
18. Radchenko G. Regression of left ventricular hypertrophy in patients who agreed to have repeat examination at 5 years after treatment in specilised hypertensive unit/ G.Radchenko, Yu.Sirenko //J. Hypertens. – 2005. – Vol.23, Suppl. 2. – P.165. (Провела обстеження хворих, аналіз історій хвороб, створила базу даних, провела статистичну обробку, підготувала тези до друку).
19. Radchenko G. Influence of losartan vs amlodipine on pulse wave velocity in patients with mild to moderate hypertension/ G.Radchenko, Yu.Sirenko, S.Kushnir, J. Kudina // J. Hypertens. – 2005. – Vol.23, Suppl. 2. – P.319. (Дисертант приймала участь в обсте­женні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
20. Sirenko Yu. Antihypertensive treatment and renal function in patients with renoperenchymal arterial hypertension (3 year follow-up) / Yu.Sirenko, G.radchenko, V. Garnich// J. Hypertens. – 2005. – Vol.23, Suppl. 2. – P.410. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
21. Radchenko G. Dynamic of statistical and epidemiological data of the program for arterial hypertension prevention and treatment in Ukraine realization / G. Radchenko, I. Smyrnova // J. Hypertens. – 2004. – Vol.22, Suppl. 1. – P.35. (Приймала участь у підготовці тез).
22. Radchenko G. Office vs ambulatory blood pressure control in mild to moderate hypertensive patients: results of open multicentral study/ G.Radchenko, Yu.Sirenko оn behalf of the Study Group // J. Hypertens. – 2002. – Vol.20, Suppl. 4. – P.388. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
23. Radchenko G. Nebivolol vs atenolol: results of 24-hour blood pressure monitoring in patients with mild to moderate hypertension/ G.Radchenko, Yu.Sirenko, V.Granich // J. Hypertens. – 2002. – Vol.20, Suppl. 4. – P.389. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
24. Sirenko Yu. Systemic arterial compliance in patients with high and low renin essential hypertension/ Yu.Sirenko, G.Radchenko // J. Hypertens.–2002.-Vol. 20, Suppl. 4.–P.396. (Приймала участь в обстеженні хворих та підготовці тез).
25. Sirenko Yu. Effectiveness of generical enalapril in patients with mild to moderate arterial hypertension (results of open multicenter study)/ Yu.Sirenko, G. Radchenko // J. Hypertens.– 2002. -Vol.20, Suppl. 4. – P.396. (Обстежила 30 хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
26. Sirenko Yu. Antihypertensive effects of spirapril in patients with mild to moderate arterial hypertension/ Yu.Sirenko, G.Radchenko, M.Reyko // J. Hypertens.–2002.-Vol.20, Suppl. 4. – P.396. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
27. Radchenko G. Five year results of treatment hypertensive patients in specialized hypertension unit/ G.Radchenko, Yu.Sirenko //J. Hypertens.–2003.–Vol.21, Suppl.4. – P.193. (Проаналізувала історії хвороб та обстежила хворих, створила базу даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
28. Sirenko Yu. Autonomic regulation of the heart rate in «dipper» and «non-dipper» patients with mild to moderate arterial hypertension/ Yu.Sirenko, G.Radchenko, O. Reykovetz// J. Hypertens. – 2003. – Vol.21, Suppl.4. – P.226. (Дисертант приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез)
29. Reykovetz V. M. Mild to moderate essential and renoparenchymal arterial hypertension: differences in heart and reanl damage/ V., Reykovetz, G. Radchenko // J. Hypertens.– 2003. – Vol.21, Suppl.4. – P.335. (Автор приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку та підготовку тез).
30. Sirenko Yu. Nimodipin treatment and changing of cerebral artery blood flow in hypertensive patients after stroke/ Yu.Sirenko, G.Radchenko, V. Granich, S. Polischuk, E. Kostenko, O. Gulkevich// J. Hypertens.– 2003. – Vol.21, Suppl.4. – P.339. (Приймала участь в плануванні дослідження, обстеженні хворих, створила базу даних та підготувала тези до друку).
31. Sharaevsky O. Silent cerebral damage in patients with hard uncomplicated arterial hypertension/ O. Sharaevsky, G. Radchenko, Yu.Sirenko, S. Potashev, S. Kushnir, J. Kudina, V. Granich, M. Reyko //J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol. 9, Suppl.5. – P.30A. (Приймала участь в обстеженні хворих, створила базу даних та підготувала тези до друку).
32. Radchenko G. Left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with severe arterial hypertension/ G. Radchenko, Yu.Sirenko, S. Potashev, S. Kushnir, J. Kudina, G.Ponomareva // J. Clin.Hypertens. – 2007. – Vol.9, Suppl 5. – P.112A. (Приймала участь в обстеженні хворих, створила базу даних та підготувала тези до друку).
33. Radchenko G. Pulse blood pressure and aorta stiffness index: influence on prognosis in patients with arterial hypertension who were treated in specialized hypertensive unit/ G. Radchenko, Yu.Sirenko // J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol.9, Suppl. 5. – P.223 A. (Автор проаналізувала історії хвороб, створила базу даних та підготувала тези до друку).
34. Radchenko G. Results of one year primary care physicians work in treatment of patients with arterial hypertension/ G. Radchenko, Yu.Sirenko, V. Kazmyruk // J. Clin. Hypertens. – 2007. – Vol. 9, Suppl. 5. – P.213A. (Автор проаналізувала історії хвороб, створила базу даних та підготувала тези до друку).
35. Sirenko Yu. Risk factors of cerebrovascular events in mild to moderate hypertensive patients with drug controlled blood pressure/Yu.Sirenko, G.Radchenko // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19, Supp. 2 – P.73. (Провела аналіз хвороб, створила базу даних провела статистичну обробку та підготувала тези).
36. Sirenko Yu. Assessment of long-acting calcium antagonists (nitrendipine, lacidipine, nifedipine) in treatment of arterial hypertension/ Yu. Sirenko, G.Radchenko, V. Granich, A.Savelov // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19, Supp. 2 – P.158. (Приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку, підготувала тези, зробила стендову доповідь).
37. Radchenko G. Ambulatory pulse pressure level and long-term prognosis in treated mild or moderate hypertensive patients/ G. Radchenko, Yu.Sirenko // J. Hypertens. – 2001. – Vol.19, Supp. 2 – P.188. (Провела аналіз хвороб, створила базу даних провела статистичну обробку та підготувала тези).
38. Sirenko Yu. Ambulatory mean, pulse blood pressure and left ventricular hypertrophy/Yu. Sirenko, G. Radchenko// J. Hypertens. – 2001. – Vol.19, Supp. 2 – P. 294. (Приймала участь в обстеженні хворих, створенні бази даних, провела статистичну обробку, підготувала тези, зробила стендову доповідь).
39. Sirenko Yu. Losartan vs valsartan in moderate arterial hypertension: influence on blood pressure and heart rate variability/ Yu.Sirenko, G.Radchenko, V. Granich, A. Savelov //J. Hypertens. – 2000. – Vol.18, Suppl. 4. – P.236. (Приймала участь в обстеженні хворих, провела статистичну обробку, підготувала тези).

**АНОТАЦІЯ**

**Радченко Г.Д. Критерії, детермінуючі фактори та резерви ефективного лікування хворих з артеріальною гіпертензією за даними проспективного та ретроспективного спостереження.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» АМН України, Київ, 2008.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми – підвищення ефективності лікування хворих з різним ступенем есенціальної та ренопаренхимної артеріальної гіпертензії. Робота базується на даних обстеження 3287 пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

На основі ретроспективного та проспективного спостереження виділено основні клініко-інструментальні, пацієнт- та лікарзалежні фактори, що пов’язані із перебігом захворювання, виникненням та прогресуванням ураження органів-мішеней (серця, нирок, мозку, судин), порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів, якістю життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та контролем артеріального тиску. Обґрунтовано індивідуальні підходи до лікування пацієнтів з урахуванням початкового стану ураження органів-мішеней та чутливості тканин до інсуліну. Розроблено критерії оцінки ефективності антигіпертензивної терапії на основі методу добового моніторування артеріального тиску та велоергометрії.

*Ключові слова: артеріальна гіпертензія, перебіг, ураження органів-мішеней, контроль артеріального тиску, антигіпертензивна терапія*

**SUMMARY**

**Radchenko G.D. Criteria, determinate factors and reserves of effective treatment of patients with arterial hypertension according to data of prospective and retrospective observation.** – Manuscript.

Thesis on competition of doctor of medical scientific degree in specialty 14.01.11 – Cardiology. – National scientific center «The M.D.Strazhesko Institute of Сardiology» Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2008.

In the work there were proposed the theoretical generalization and new solution of the scientific and practical problem – increasing of effectiveness of treatment of the essential and renoparenchymal arterial hypertensive patients. Thesis is based on examination of 3287 hypertensive patients.

 Based on results of the retrospective and prospective observations it was found the

 main clinical, instrumental, patient’s and physician’s depending factors, that were connected with development of cardiovascular events, with onset or progression of target organ damage (heart, kidney, brain, vessels), with glucose and lipid metabolism disturbances, with poor blood pressure control and quality of life. There were substantiated the individual schemes of hypertension treatment depending on target organ damage evaluation and tissue insulin sensitivity. There were proposed the criteria of antihypertensive efficacy of treatment based on data of ambulatory blood pressure monitoring and bicycle exercise test.

 *Key words: arterial hypertension, cardiovascular events, target organ damage, blood pressure control, antihypertensive treatment*

**АННОТАЦИЯ**

**Радченко А.Д. Критерии, детерминирующие факторы и резервы эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией по данным проспективного и ретроспективного наблюдения.** – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д.Стражеска» АМН Украины, Киев, 2008.

В диссертации приведено теоретическое обобщение и новое решение научно-практической проблемы – повышение эффективности лечения пациентов с различной степенью артериальной гипертензии. Работа основана на анализе данных обследования 3287 пациентов с эссенциальной и ренопаренхимной (на фоне хронического пиелонефрита) артериальной гипертензией.

Определена частота развития неблагоприятных событий (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта/ТИА, сердечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности, новых случаев сахарного диабета, общей смерти) у пациентов со 2-й и 3-й стадией (ВОЗ 1993) эссенциальной и ренопаренхимной артериальной гипертензией и основные факторы, с которыми был связано худшее течение заболевания: старший возраст, наличие осложнений в анамнезе, повышенный уровень систолического и пульсового артериального давления при выписке из стационара, фракция выброса левого желудочка < 40*%*, наличие признаков гипертрофии левого желудочка, расчётный индекс жёсткости аорты > 1,5 мм рт.ст./мл, нарушение суточного профиля артериального давления по типу «non-dipper», повышенный уровень дневного пульсового артериального давления. Определено, что частота возникновения инфаркта миокарда, инсульта/ТИА, общей смерти достоверно увеличивается при разной величине индекса массы миокарда – соответственно при
> 168, 137, 155 г/м2.

Выявлено, что пациенты с ренопаренхимной артериальной гипертензией имеют более выраженное поражение органов-мишеней (сердца, почек, мозга) и характеризуются в 17 раз более частым возникновением терминальной стадии хронической почечной недостаточности, чем пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией.

Выявлено, что степень диастолической дисфункции левого желудочка, в отличии от гипертрофии левого желудочка, связана с жёсткостью аорты, независимо от степени артериальной гипертензии. Определены факторы, связанные с возникновением и прогрессированием поражения мозга на фоне терапии и разработаны рекомендации по предупреждению прогрессирования поражения. На основании применения методов оценки состояния сосудов доказана необходимость определения упруго-эластических свойств артерий как для оценки прогноза, так и для индивидуализации антигипертензивной терапии. Разработаны схемы назначения антигипертензивной терапии в зависимости от наличия и степени поражения органов мишеней (сердца, почек, мозга, сосудов). Показано, что у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией для обратного развития гипертрофии левого желудочка и улучшения упруго-эластических свойств артерий целесообразно назначать блокаторы ренин-ангиотензиновой системы при условии обеспечения эффективного контроля артериального давления. При нарушении функции почек (как сниженной, так и гиперфильтраци) целесообразно назначать ингибиторы АПФ, не зависимо от их влияния на уровень артериального давления.

Проведено оценку эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от исходной чувствительности тканей к инсулину у пациентов с клиническими признаками метаболического синдрома. Установлено, что у пациентов с инсулинрезистентностью (НОМА индекс > 3) не имело значения каким препаратом достигалось снижение артериального давления, за исключением атенолола, который ухудшал чувствительность тканей к инсулину. Определено прогностическое значение клинических критериев метаболического синдрома. Определены величины наиболее значимых критериев метаболического синдрома, при которых (при проведении перорального глюкозо-толерантного теста) с вероятностью 70*%* выявляется резистентность тканей к инсулину (индекс НОМА > 3).

На основании комплексной оценки эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией на амбулаторно-поликлиническом этапе и в специализированном стационаре, а также данных анкетирования врачей, определены основные пациент- и врач-зависимые причины плохого контроля артериального давления и предложены пути оптимизации ситуации.

Проведено сопоставление различных методов контроля эффективности антигипертензивной терапии – офисного измерения, суточного мониторирования, измерение давление при дозированной физической нагрузке. В работе доказана необходимость более широкого применения метода суточного мониторирования артериального давления как метода более объёмного (дающего дополнительные показатели) и качественного контроля эффективности антигипертензивной терапии. Обосновано применение пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза, но не для оценки степени снижения артериального давления.

 На основании применения специальной шкалы SF-36 проведено оценку качества жизни пациентов с различной степенью артериальной гипертензии, выявлена связь между качеством жизни и поражением органов-мишеней, показано, что антигипертегзивная терапия по-разному влияет на показатели

качества жизни.

 *Ключевые слова: артериальная гипертензия, течение, поражение органов-*

*мишеней, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия*

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АГТ – антигіпертензивна терапія

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

БАБ –бета-адреноблокатори

Вар. – варіабельність

ВЕМ – велоергометрія

ВРП – величина ранкового підйому

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночку

ГХТ – гідрохлортіазид

д – денний

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДІ – добовий індекс

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕКГ – електрокардіографія

Е – еналаприл малеат

ЕхоКГ – ехокардіографія

ІМ – інфаркт міокарду

ІММЛШ – індекс маси міокарду лівого шлуночку

ІМТ – індекс маси тіла

Ін.Пл. – індекс навантаження площею

ІР – інсулінрезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об’єм

КСО- кінцево-систолічний об’єм

КТ – кінцева точка

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночку

МС – метаболічний синдром

н – нічний

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

ПГТТ – пероральний глюкозо-толерантний тест

РАС – ренін-ангіотензинова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

т – середньодобовий

ТГ – тригліцериди

ТІМ – товщина комплексу інтима-медіа

ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ХС – холестерин

ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

Час.Ін. – індекс навантаження часом

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШРП – швидкість ранкового підйому

Non-dipper – зниження АТ в нічний час < 10*%*, у порівнянні із денним

Dipper – зниження АТ в нічний час > 10*%*, у порівнянні із денним

СІ – конфіденційний інтервал

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>