

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**БОНДАРЧУК СЕРГІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ**

УДК: 616.12-008.331.1+616.12-005:612.13]-035.1.225.2

**Модифікуючий вплив фіксованої комбінованої антигіпертензивної терапії  
антагоністу кальція (амлодипін) з блокаторами ренін-ангіотензинової  
системи (лізиноприл, валсартан) на клініко-гемодинамічний стан хворих  
на артеріальну гіпертензію та ІХС, постінфарктний кардіосклероз**

22 Охорона здоров'я

14.01.11- Кардіологія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів та текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

**Бондарчук С.А.** \_\_\_\_\_

**Науковий керівник: Долженко Марина Миколаївна, доктор медичних  
наук, професор**

**Київ – 2023**

## АНОТАЦІЯ

*Бондарчук С.А.* Модифікуючий вплив фіксованої комбінованої антигіпертензивної терапії антагоністу кальція (амлодипін) з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (лізиноприл, валсартан) на клініко-гемодинамічний стан хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС, постінфарктний кардіосклероз. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.11 – «Кардіологія» (22 – Охорона здоров'я). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2023.

У структурі захворюваності, смертності та інвалідизації дорослого населення світу провідне місце продовжують займати серцево-судинні захворювання (ССЗ). Статистика свідчить про щорічну смертність у межах 17,8 млн осіб унаслідок кардіоваскулярної патології за даними Global Burden of disease study. В першу чергу це стосується ішемічної хвороби серця (ІХС) – 50% та інсульту – 35%.

Підвищений артеріальний тиск (АТ) – найважливіший модифікований фактор, що впливає на прогресування та розвиток ускладнень ІХС. Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та ІХС – найбільш поширене у населення старшого віку, що погіршує стан хворих. В Україні близько третини дорослого населення має артеріальну гіпертензію (АГ), а недостатня ефективність лікування цієї хвороби залишається актуальною національною проблемою. Оскільки розвиток АГ асоціюється з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокада цієї системи за допомогою антигіпертензивної терапії здатна привести до зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ).

У дисертаційній роботі викладено підхід до оптимізації методів фармакологічної корекції клініко-гемодинамічних ускладнень у хворих на АГ з ІХС, ПМК за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

Для досягнення мети, спостереження за пацієнтами проводилося протягом 12 місяців, що включало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ), еходоплерографічне дослідження, для оцінки впливу фіксованих комбінацій на внутрішньосерцеву гемодинаміку, моніторинг комбінованої кінцевої точки: кардіо-васкулярна смерть, повторний ІМ, перекутане коронарне втручання (ПКВ), АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН).

Робота виконувалась із урахуванням положень Гельсинської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей. Науково-дослідна робота проводилась як відкрите, контрольоване, порівняльне дослідження у паралельних групах. З усіма учасниками дослідження були підписані інформовані згоди. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Було проведено обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПМК, ГХ, діагноз яких встановлювався згідно з настановами Європейського Кардіологічного Товариства на підставі відповідних скарг, даних анамнезу, фізикального обстеження та результатів загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Обстежених пацієнтів поділили на дві групи: перша група - 50 хворих на ІХС, ПМК, ГХ, які на тлі базової терапії отримували фіксовану комбінацію

амлодипіну з лізиноприлом; друга група – 58 хворих на ІХС, ПМК, ГХ, котрі отримували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном. Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (АК + ІАПФ та АК + БРА 2) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лізиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу.

Аналізуючи показники офісного АТ і результати добового моніторингу АТ, не виявили статистично значущу різницю у групах пацієнтів, які отримували амлодипін із лізиноприлом та амлодипін із валсартаном. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПМК, ГХ.

Призначення фіксованої комбінації амлодипіну й інгібітора АПФ лізиноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і блокатор рецепторів ангіотензину 2 валсартан, щодо діастолічної функції ЛШ (зменшилися Е/А, Е/Е' та ІО ЛП,  $p < 0,05$ ). Під час аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

З метою оптимізації лікування для покращення якості життя та віддаленого прогнозу хворих на АГ з ІХС, ПМК рекомендовано до застосування фіксовану комбінацію АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) у дозі

10-20 мг/добу, для збільшення відсотка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ, ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій та зменшення подальших ризиків виникнення повторних коронарних подій.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, постінфарктний кардіосклероз, артеріальний тиск, лівий шлуночок, індекс об'єму лівого передсердя, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокатор рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, лікування.

## ANNOTATION

*Bondarchuk S.A.* Modifying influence antihypertensive therapy of fixed combination of calcium channel blockers (amlodipine) and inhibitors of renin-angiotensin system (lisinopril, valsartan) upon clinical implications and hemodynamics in patients with arterial hypertension and coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for obtaining of the Philosophy Doctor degree of in the field of knowledge 22 specialty - Health Care, in speciality 14.01.11 - Cardiology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2023.

Cardiovascular diseases (CVDs) continue to occupy a leading place in the structure of morbidity, mortality and disability of the world's adult population. Statistic shows an annual mortality rate of 17.8 million people as a result of cardiovascular pathology according to the Global Burden of Disease Study. This primarily concerns coronary heart disease (CHD) – 50% and stroke – 35%.

Elevated blood pressure (BP) is the most important modified factor that influences the progression and development of complications of coronary heart disease. Arterial hypertension (AH) and CHD combined are the most common in the older population, which worsens the condition of patients. AH affects about a third of the adult population in Ukraine, and the lack of effective treatment remains an urgent national problem it. Since hypertension development is associated with activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), BP-lowering treatment is used to blockade this system and can lead to a reduction in cardiovascular (CVA) complications developing risk.

The dissertation describes an approach to optimize methods of pharmacological correction of clinical and hemodynamic complications in patients with AH, CHD, post-infarction cardiosclerosis (PIC) using fixed combined therapy of CCB and RAS blockers.

Patients were follow-up for 12 months to achieve the goal, including general clinical examination, office BP measurements, 24-hour BP monitoring, echodopplerography, to evaluate the effect of fixed combinations on intracardiac hemodynamics, monitoring of the composite endpoint: cardiovascular death, repeated MI, percutaneous coronary intervention (PCI), CABG, TIA, stroke, hospitalization for heart failure (HF).

The research work was carried out taking into account of ethical principles for research with the participation of people (Helsinki Declaration) and was conducted as an open, controlled, comparative study in parallel groups. Informed consent was signed with all participants of the study. The design of the study was approved by the Shupyk National Healthcare University of Ukraine Ethics Commission.

The study examined 108 patients with CHD, PIC and AH whose diagnosis was established according to European Society of Cardiology guidelines on the basis of relevant complaints, anamnesis, physical examination data and results of general clinical, laboratory and instrumental methods of examination.

Patients were divided into two groups. The first group patients (n = 50) were assigned to receive a fixed combination of lisinopril and amlodipine (10 mg and 5 mg, respectively), and the second group patients (n = 58) were treated with a fixed combination of valsartan and amlodipine (160 mg and 5 mg, respectively).

No statistically significant differences were found in the analysis of office blood pressure and 24-hour blood pressure monitoring between amlodipine with lisinopril and amlodipine with valsartan groups. The detailed analysis revealed a greater percentage of patients with target blood pressure below 130/80 mm Hg among those under 65 years of age receiving amlodipine with lisinopril ( $\chi^2 = 3.52$ ;  $P = 0.046$ ). The better prognostic value of the fixed combination of amlodipine with lisinopril compared to the combination of amlodipine with valsartan ( $P = 0.007$ ) was demonstrated by the endpoint analysis.

Prescriptions of the fixed-dose combination of amlodipine with the ACE inhibitor lisinopril was more effective in terms of the LV measurements ( $p < 0.05$ ) and LV diastolic function as evidenced by decreased E/A, E/E' and IO of the LA ( $p < 0.05$ ) as compared to the data in the group of amlodipine with the angiotensin 2 receptor

blocker valsartan. Both fixed-dose combinations were effective reducing the CIM thickness, decreasing PSV and RI when analyzing the morphofunctional state findings of the extracranial arteries.

In order to optimize treatment to improve the quality of life and long-term prognosis of patients with AH and CHD, PIC is recommended for use of a fixed combination of CCB (amlodipine) and ACE-inhibitor (lisinopril) at a dose of 10-20 mg/day, to increase the percentage of patients who have reached the target BP level, effective restoration of myocardial function, influence on the structural and functional parameters of the heart and extracranial sections of the brachiocephalic arteries and reduction of further risks of recurrent coronary events.

**Key words:** coronary heart disease, arterial hypertension, post-infarction cardiosclerosis, blood pressure, left ventricle, left atrial volume index, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, calcium antagonists, treatment.

### **Список праць, у яких опубліковані основні матеріали дисертації:**

1. Долженко М.М., Нудченко А.А., Бондарчук С.А., Лимарь Ю.В. Дослідження АЛЪЯНС: оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування. Український Медичний Часопис. 2013. №3 (95). V/VI 2013. С. 95-99 <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-60999-doslidzhennya-alyans-ocinka-efektivnosti-fiksovanoi-kombinacii-lizinopril-amlodipin-u-xvorix-na-arterialnu-gipertenziyu-na-ambulatorno-poliklinichnomu-etapi-likuvannya>

**Ключові слова:** антигіпертензивна ефективність, фіксована комбінація, гіперхолестеринемія, протеїнурія/мікроальбумінурія, Екватор.

*(Здобувач проводив розробку концепції та дизайну дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретацію даних, здійснив написання статті та подальше*



*редагування статті. Співавтори проф.Долженко М.М., Нудченко А.А., Лимарь Ю.В. надавали консультативну допомогу)*

2. Бондарчук С.А. Вибір між фіксованими комбінаціями блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з антагоністом кальцію: що обрати? Ліки України плюс. 2018. №3 (36). С. 4-10 [https://www.health-medic.com/articles/liki\\_ukr\\_plus/2018-11-15/](https://www.health-medic.com/articles/liki_ukr_plus/2018-11-15/)

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації

3. Бондарчук С.А., Долженко М.М. Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.240999>

**Ключові слова:** фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, артеріальна гіпертензія, комбінована кінцева точка, артеріальний тиск  
*(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Долженко М.М надавала консультативну допомогу)*

4. Долженко М.М., Бондарчук С.А., Лобач Л.Є. Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у хворих з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.284248>

**Ключові слова:** фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор рецепторів ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз, артеріальний тиск, діастолічна функція лівого шлуночка  
*(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Долженко М.М надавала консультативну допомогу)*

**Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. ALLIANCE STUDY. EVALUATION OF THE EFFICIENCY FOR IMPLEMENTATION FIXED ANTIHYPERTENSIVE DRUG COMBINATION OF LISINOPRIL/AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (ESH 2017, Milan/Italy, June 16-19, 2017). *(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував тези до друку. Співавтор проф. Долженко М.М. надала консультативну допомогу)*

2. Dolzhenko MN, Diachenko YS, Bondarchuk SA. (2017) GENDER DIFFERENCES IN PREVALENCE OF DEPRESSION AND ANXIETY IN CORONARY PATIENTS FROM UKRAINE AND EUROPE BY EUROASPIRE IV RESULTS. EuroPrevent 2017, Malaga, Spaine, 06-08 April 2017 *(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував тези до друку. Співавтор проф. Долженко М.М. надала консультативну допомогу)*

3. Dolzhenko M., Faradj K., Bondarchuk S., Yakovenko L. (2019) INFLUENCE OF ANXIETY AND DEPRESSION ON BLOOD PRESSURE CONTROL AND COMPLIANCE BY EUROASPIRE V UKRAINIAN COGORT. EuroPrevent 2019, Lisbon, Portugal, 11-13 April 2019 *(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував тези до друку. Співавтор проф. Долженко М.М. надала консультативну допомогу)*

4. Dolzhenko M., Nudchenko O., Bondarchuk S., Yakovenko L. (2019) RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT IN CAD PATIENTS, LEFT VENTRICLE FILLING PRESSURE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION. EuroPrevent 2019, Lisbon, Portugal, 11-13 April 2019 *(Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував тези до друку. Співавтор проф. Долженко М.М. надала консультативну допомогу)*

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	13
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ( (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	25
1.1. Патофізіологічний зв'язок між розвитком ІХС та АГ.....	27
1.2. Поширеність та наслідки АГ у пацієнтів з ІХС.....	30
1.3. АГ та судинні захворювання (каротидний атеросклероз).....	33
1.4. Сучасні підходи до лікування АГ та ІХС, ПІК: оптимізація прогнозомодифікуючих стратегій .....	34
1.4.1. Інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту.....	38
1.4.2. Блокатори рецепторів ангіотензину 2 порядку.....	40
1.4.3. Антагоністи кальцію.....	44
1.4.4. Комбінації антагоніста кальцію та блокаторів РААС.....	48
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Об'єкт дослідження .....	52
2.2. Методи обстеження хворих .....	58
2.2.1. Тест 6 хвилинної ходьби.....	61
2.2.2. Добовий моніторинг АТ.....	63
2.2.3. Ехокардіографічне дослідження серця.....	66

2.3. Методи статистичної обробки одержаних результатів.....	70
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА ІІ ВАЛСАРТАНОМ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ, ІХС, ПІК.....	72
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА ІІ ВАЛСАРТАНОМ ЩОДО КОНТРОЛЮ АТ ТА ВПЛИВУ НА КОМБІНОВАНУ КІНЦЕВУ ТОЧКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ, ІХС, ПІК.....	82
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА ІІ ВАЛСАРТАНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ, ІХС, ПІК НА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВУ ГЕМОДИНАМІКУ ТА СУДИНИ.....	89
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	99
ВИСНОВКИ.....	102
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	105
ДОДАТКИ.....	124

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АК – антагоністи кальцію

АКШ – аорто-коронарне шунтування

АМР- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів

АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент

АТ – артеріальний тиск

АП – ангіотензин II

БАБ – бета-адреноблокатори

БКК – блокатор кальцієвих каналів (антагоніст кальцію)

БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II

БЦА – брахіоцефальна артерія

ВСА – внутрішня сонна артерія

ВТС ЛШ – відносна товщина стінок лівого шлуночка

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДГПБКК – дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів

ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску

ЕКА – екстракраніальні артерії

ЕхоКг – ехокардіографія

ЗСА – загальна сонна артерія

ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ІКДО – індекс кінцево-діастолічного об'єму

ІКДР – індекс кінцево-діастолічного розміру  
ІКСО – індекс кінцево-сistolічного об'єму  
ІМ – інфаркт міокарда  
ІМК – інтимо-медіальний комплекс  
ІММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІО ЛП – індекс об'єму ЛП  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
КА – коронарна артерія  
КДІ – кінцево-діастолічний індекс  
КДО – кінцево-діастолічний об'єм  
КІМ – комплекс інтима-медіа  
КСІ – кінцево-сistolічний індекс  
КСО – кінцево-сistolічний об'єм  
ЛП – ліве передсердя  
ЛШ – лівий шлуночок  
МІ – мозковий інсульт  
МШП – міжшлуночкова перегородка  
неДГП БКК – недигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів  
ПШК – постінфарктний кардіосклероз  
ПКВ – перкутанне коронарне втручання  
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система  
РКД – рандомізоване клінічне дослідження  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СК – система кровообігу  
СН – серцева недостатність

СНС – симпатична нервова система  
СРБ – С-реактивний білок  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ССП – серцево-судинні події  
ССР – серцево-судинний ризик  
ССС –серцево-судинна система  
ССУ – серцево-судинні ускладнення  
ПАТТ- подвійна антитромбоцитарна терапія  
ТІА – транзиторна ішемічна атака  
ТІМ – товщина комплексу інтіма-медіа артерій  
УО – ударний об’єм  
ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка  
ФК – функціональний клас  
ФП – фібриляція передсердь  
ФР – фактор ризику  
ХСК – хвороби системи кровообігу  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ЦД – цукровий діабет  
ЧСС – частота серцевих скорочень  
ЧШКВ – черезшкірне коронарне втручання

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** В Україні захворювання ССС продовжують займати провідне місце у структурі загальної захворюваності та залишаються однією з головних медико-біологічних та соціальних проблем, що в подальшому впливає на якість та тривалість життя населення. Смертність від ХСК складає в межах 400 тисяч українців щорічно (більш ніж 1 тисяча людей помирає в середньому щодня). Вони пов'язані зі збільшенням захворюваності на АГ, ІХС; із захворюваністю і поширеністю атеросклерозу; зі значною первинною інвалідизацією; з високою смертністю в працездатному віці; зі зменшенням тривалості життя населення. Проблема підвищеного артеріального тиску є надзвичайно гострою в Україні, де цей фактор ризику серцево-судинної патологій досягає значних показників, за даними національних вибірок. Так, підвищений АТ мають близько 34,9% чоловіків та 30,4% жінок у віці 18 років і старші, за даними Глобальної обсерваторії ОЗ. Стандартизовані показники за віком складають 32,3% чоловічого та 22,3% жіночого дорослого населення. В Україні щорічно реєструється понад 40 тисяч інфарктів та майже 100 тисяч інсультів, за даними МОЗ [1].

ІХС залишається головною причиною смерті та обумовлює майже третину всіх смертей у світі [2,3]. Поєднання ГХ та ІХС – найбільш поширене у населення старшого віку, що погіршує стан хворих [4]. Підвищений АТ – найважливіший модифікований фактор, що впливає на прогресування та розвиток ускладнень ІХС. Доведено підвищену частоту основних несприятливих ССП у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією та ІХС [5]. В Україні близько третини дорослого населення має АГ, а недостатня ефективність лікування цієї хвороби залишається актуальною національною проблемою [1]. Оскільки



розвиток АГ асоціюється з активацією РААС, блокада цієї системи за допомогою антигіпертензивної терапії здатна привести до зниження ризику розвитку ССУ [6].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів, головною метою лікування пацієнтів з підвищеним АТ ось уже впродовж 15 років є досягнення максимального зниження довгострокового ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Досягти її можна за умови дотримання одночасно декількох умов: зниження і збереження показників АТ в діапазоні «цільового рівня», реверсії змін з боку органів-мішеней, ефективного контролю асоційованих клінічних станів і всіх встановлених зворотних факторів ризику [7]. Кілька досліджень показали істотне зниження рівня ССС при покращенні контролю АТ [8,9]. Така залежність посилюється в пацієнтів з ІХС [10]. Є залежність у вигляді J-кривої щодо загострення проявів ІХС у пацієнтів при підвищених цифрах АТ [11,12].

Одним із важливих механізмів розвитку АГ, через який реалізуються пресорні реакції, є симпатoadреналова система. Підвищення симпатичного тону призводить до прискорення ритму серця, посилення скорочувальної функції міокарда, підвищення венозного тону та збільшення притоку до серця, звуження артеріол і підвищення споживання кардіоміоцитами кисню. Одним із ключових механізмів регуляції АТ є РААС, як циркулююча, так і тканинна. Обидві системи беруть участь у регуляції тону судин, тиску в клубочках нирок, реабсорбції натрію і скоротливої функції міокарда. Активація симпатoadреналової системи відіграє важливу роль у розвитку ССЗ. Негативні ефекти гіперкатехоламіемії зумовлені як прямою кардіотоксичною дією, так і порушенням чутливості рецепторного апарату серця до медіаторів симпатичної

нервової системи. Надлишкова концентрація норадреналіну сприяє виникненню гіпертрофії міокарда, збільшенню ЧСС, вазоконстрикції периферійних і коронарних судин, порушенню серцевого ритму.

Згідно з Європейськими рекомендаціями ESH/ESC 2018 року з ведення хворих на АГ (вік >18 років <65 років), цільовим рівнем АТ вважають рівень, менший за 130/80 мм рт. ст. [7]. Відповідно до нових рекомендацій, вимірювання артеріального тиску має бути рутинною практикою при огляді пацієнтів. У разі, якщо артеріальний тиск  $\geq 130/80$  мм рт. ст., необхідне підтвердження цих показників в інший день та в домашніх умовах для виключення гіпертензії «білого халата». Також слід пам'ятати про «масковану гіпертензію», коли на прийомі у лікаря тиск тримається в межах норми, але підвищується вдома. Для пацієнтів з ІХС цільові рівні офісного АТ: систолічний АТ – 120–130 мм рт. ст. для загальної популяції, 130–140 мм рт. ст. – для пацієнтів похилого віку (вік >65 років). У низці досліджень показано поліпшення серцево-судинних результатів під час лікування ГХ у пацієнтів з ІХС, що пояснюється зниженням систолічного АТ; це призводить до зниження після навантаження ЛШ і потреби міокарда ЛШ у кисні. Триває дискусія щодо цільового рівня діастолічного АТ у пацієнтів з ІХС, ПМК, ГХ, оскільки є певна межа, коли спостерігають зниження коронарної перфузії [13].

На сьогодні, згідно з сучасними рекомендаціями щодо лікування АГ, більшість пацієнтів потребує прийому двох або більше лікарських засобів для досягнення цільових рівнів АТ [7]. Недоліки ведення хворих з АГ зазвичай асоціюються з неправильним вибором препарату або його дози, відсутністю синергізму дії при використанні комбінації препаратів, а також прихильності пацієнтів до терапії. Комбінована антигіпертензивна терапія дозволяє не тільки

більш ефективно контролювати рівень АТ, але й має низку інших важливих переваг [7]. Зокрема, зменшуються небажані побічні ефекти, підвищується прихильність пацієнтів до лікування, що зрештою дозволяє ефективніше запобігати ССУ у хворих з підвищеним рівнем АТ.

Відповідно до європейських рекомендацій з лікування АГ до препаратів першого ряду відносяться тiazидні та тiazидоподібні діуретики, ІАПФ, БРА, АК, БАБ, ефективність і безпека яких оцінювалася в кількох дослідженнях [14–18]. Але більшість із них здійснені в популяціях із низькою поширеністю спільної ІХС і ГХ, що ускладнює підсумування даних і формування висновків.

Досить перспективним є використання комбінації двох препаратів, ефективність кожного з яких при окремому застосуванні була неодноразово підтверджена у великих клінічних дослідженнях. Використання комбінацій препаратів, що блокують РААС, таких як ІАПФ або БРА з АК, в тому числі фіксованих, сприяє оптимальній кардіоваскулопротекції і чинить антиангінальну (антиішемічну) дію [11]. Пацієнтам після ГІМ рекомендоване призначення БАБ при комбінованій терапії БКК і блокаторами РААС [19]. Але остаточно не з'ясовано питання щодо ефективності призначення фіксованої комбінованої терапії БКК з ІАПФ або БКК із БРА у хворих на ІХС, ПК, ГХ через невелику кількість досліджень.

Виявлення особливостей та переваг при застосуванні ІАПФ чи БРА має важливе наукове та практичне значення, що зумовлює проведення цього наукового дослідження та наголошує на актуальності даної проблеми.

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

Ця дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, «Запобігання надсмертності хворих високого кардіо-васкулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань», термін виконання - 2016-2024рр. ПТТ0116U007635.

**Мета і завдання дослідження:** Мета дослідження - оптимізувати методи фармакологічної корекції клініко-гемодинамічних ускладнень у хворих на АГ з ІХС, ПМК за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

Для досягнення мети поставлено та сформульовано такі завдання дослідження:

1. Оцінити вплив фіксованої комбінації блокаторів РААС з АК на клінічний перебіг АГ з ІХС, ПМК.
2. Вивчити вплив фіксованої комбінації блокаторів РААС з АК на динаміку та варіабельність АТ протягом періоду спостереження у хворих на АГ з ІХС, ПМК за даними ДМАТ.
3. Вивчити механізми відновлення міокардіальної функції у хворих на АГ з ІХС, ПМК на фоні лікування фіксованої комбінації блокаторів РААС з АК за допомогою ЕхоКГ із тканинною доплерографією.
4. Оцінити вплив фіксованої комбінації блокаторів РААС з АК на показники дуплексного сканування екстракраніальних судин у хворих на АГ з ІХС, ПМК за даними доплерографії судин ший.
5. Протягом 1 року оцінити вплив фіксованої комбінації блокаторів РААС з АК на розвиток летальних виходів, ГІМ та повторних ІМ, динамікою

процесів ремоделювання серця та периферичних артерій і станом центральної та периферичної гемодинаміки.

*Об'єкт дослідження:* клініко-гемодинамічний стан хворих на АГ з ІХС, ПШК.

*Предмет дослідження* - чинники розвитку, прогресування та регрес ремоделювання серця і судин, а також порушень центральної та периферичної гемодинаміки, їх взаємозв'язок та методи їх корекції

**Методи дослідження.** Клінічне спостереження за хворими на АГ з ІХС, ПШК протягом року за розвитком летальних виходів, ГІМ та повторних ІМ, динамікою процесів ремоделювання серця та периферичних артерій і станом центральної та периферичної гемодинаміки, проведене за допомогою: ДМАТ; двохвимірної ЕхоКГ з доплерівською оцінкою центральної гемодинаміки та стану міокардіальної функції; дуплексного сканування ЕКА з оцінкою ремоделювання та гемодинаміки ЗСА.

**Наукова новизна отриманих результатів.** З метою вирішення актуального питання з оптимізації лікування хворих на АГ з ІХС, ПШК проведено спостереження протягом 1 року на фоні лікування за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

Проведено аналіз показників офісного АТ і показників добового моніторування АТ пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст., внаслідок чого встановлено більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із ІАПФ лізиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ).

Також встановлено, що призначення фіксованої комбінації амлодипіну та лізиноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ( $p < 0,05$ ) та

діастолічної функції ЛШ (зменшилися E/A, E/E' та ІО ЛП,  $p < 0,05$ ) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і БРА валсартан.

Під час аналізу показників морфофункціонального стану ЕКА виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результатом проведеного дослідження, з метою оптимізації лікування для покращення якості життя та віддаленого прогнозу хворих на АГ з ІХС, ПІК запропоновано до застосування фіксована комбінація АК (амлодипін) та ІАПФ (лізіноприл) в дозі 10-20 мг/добу, для збільшення відсотка пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ, ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій та зменшення подальших ризиків виникнення повторних коронарних подій.

**Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику.**

Теоретичні положення і практичні результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах кардіології НУОЗУ імені П. Л. Шупика (затв. 04.09.2023), кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету (затв. 15.09.2023), кафедри фізичної та реабілітаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 28.09.2023).

Основні положення і висновки дослідження впроваджені в клінічну практику ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д.Стражеска НАМН України (затв. 11.09.2023), терапевтичне відділення Київської міської клінічної лікарні №4 (затв. 05.09.2023), що підтверджено актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант разом з науковим керівником визначив актуальність теми роботи, сформулював мету і завдання дослідження. Дисертантом самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, пошук і аналіз літературних джерел, проведено клінічне спостереження за хворими, що брали участь у дослідженні. Особисто виконано ДМАТ, створена база даних, проведена статистична обробка і аналіз отриманих результатів. Висновки сформульовані разом з науковим керівником. Матеріали роботи були оформлені автором у вигляді статей і наукових доповідей. Дисертантом самостійно написаний і оформлений текст дисертаційної роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації. За результатами дослідження підготовлені до публікації наукові статті й тези; отримані результати та рекомендації впроваджені в практику. Автором не використовувалися ідеї або розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи представлені у вигляді тез та доповіді на European Society of Hypertension ESH Congress (Milan, 2017), European Society of Cardiology EuroPrevent Congress (Malaga, 2017), EuroPrevent Congress (Lisbon, 2019), Всеукраїнської тренінг-програми для лікарів «Мистецтво лікування» післядипломний курс професійного вдосконалення (Львів, Дніпро, 2018 та Чернівці, 2019) та семінарі БПР «Сучасний менеджмент артеріальної гіпертензії за рекомендаціями ESH 2023р. (WebCardio, 2023.09.30).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 4 статті у фахових вітчизняних виданнях, із них 2 статті - у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 статті – в журналах, проіндексованих у базах

даних Web of Science та 6 тезисних доповідей (4 з них на міжнародній науково-практичній конференції).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 129 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображено матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Об'єм основного тексту складає 129 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 13 рисунками та 15 таблицями. Список використаних джерел містить 114 найменувань, з яких 2 кирилицею та 112 латиницею.



**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА**  
**МЕНЕДЖМЕНТУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ І**  
**ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ ХВОРИХ АРТЕРІАЛЬНОЇ**  
**ГІПЕРТЕНЗІЇ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2018 (2023 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension) розглядаються дві добре обгрунтовані стратегії щодо зниження АТ: це зміна способу життя та прийом лікарських засобів [7]. Зміни способу життя можуть вплинути на зниження АТ і в деяких випадках СС ризику, але більшість хворих на АГ все ж таки потребують лікування за допомогою медикаментозних засобів.

Було оновлено основні механізми, що беруть участь у регуляції АТ та супроводжують патофізіологічні зміни гіпертензії. Зміни ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, центральної та периферичної вегетативної серцево-судинної регуляції, ендотелінової системи та інших систем, що контролюють функцію судин, включаючи оксид азоту та натрійуретичні пептиди, та можуть супроводжуватись артеріальною гіпертензією (рис. 1) [7].

Також відомо, що незалежно від залучених механізмів, стійке підвищення АТ впливає та змінює структуру серця (а саме, ГЛШ), структуру великої артерії (збільшення колагену та підвищення жорсткості артеріальної стінки) та малої артерії (збільшення співвідношення стінки до просвіту), що у пізній фазі

гіпертензії сприяють підвищенню АТ [8].

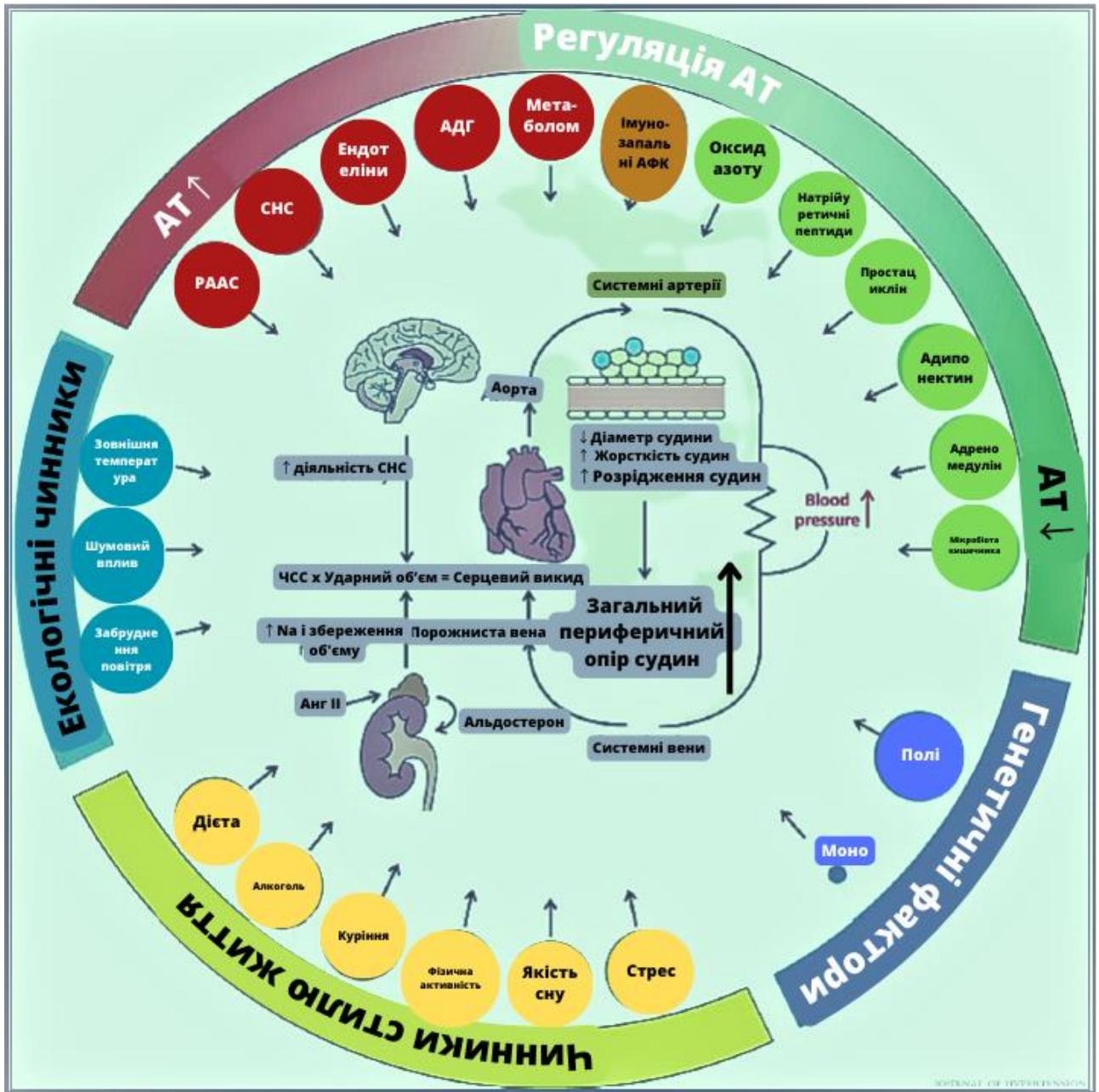


Рис. 1.1. Механізми, задіяні в регуляції АТ, і патофізіологія гіпертонії відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2018 (адаптовано за [7]).

До існуючої теорії розвитку АГ додали сучасні дослідження, які мають переконливі докази існування взаємних впливів між різними системами контролю серцево-судинної активності, внаслідок чого зміна однієї системи може сприяти чи посилювати зміни інших систем та навпаки (Рис. 1.1) [20].

Ця складна багатовекторна патофізіологія передбачає на практичному рівні те, що спроби діагностично виявити єдиний відповідальний механізм гіпертензії можуть бути не тільки методологічно складними, але й марними. Також це пояснює, чому препарати з різними механізмами дії можуть знизити підвищений АТ, а також важливість призначення комбінацій різних груп препаратів для ефективного зниження АТ.

Лікування АГ засновано на змістовних доказах, що спираються на найбільшу кількість результатів РКД в клінічній медицині. Мета-аналіз РКД, більше ніж кілька сотень тисяч хворих, показав, що зниження рівня САТ на 10 мм рт. ст. або зниження рівня ДАТ на 5 мм рт. ст. суттєво впливає на зменшення частоти виникнення усіх СС подій на 20%, загальної смертності - на 10 - 15%, інсульту - на 35%, коронарних подій - на 20%, серцевої недостатності - на 40% [21,22]. Це було послідовне відносне зниження ризику, незалежно від початкового рівня АТ в межах гіпертензивного діапазону, рівня СС ризику, наявності супутніх захворювань (таких, як діабет та ХХН), віку, статі або етнічної приналежності [23].

### **1.1. Патофізіологічний зв'язок між розвитком ІХС та АГ**

ІХС – це патологічний процес, що характеризується порушенням кровопостачання серцевого м'яза внаслідок ураження коронарних судин. Кардіологічна патологія може протікати циклічно, з тривалими стабільними

періодами, які в будь-який час можуть дестабілізуватися внаслідок гострої атеротромботичної події, яка виникла внаслідок ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки. Також відомо, що вплив на спосіб життя, стратегії медикаментозного та/чи інвазивного втручання можуть стабілізувати процес чи навіть регрес. Динаміка ІХС може бути з різними клінічними проявами, які можна розділити на гострий коронарний синдром (ГКС) та хронічний коронарний синдром (ХКС) [24].

Одним із основних факторів ризику ІХС у різних клінічних аспектах (ІМ, стенокардія, ГКС і ХКС) є АГ, що доводиться багатьма епідеміологічними дослідженнями [25,26]. Багато механізмів безпосередньо беруть участь у патогенезі АГ та відіграють ключову роль у розвитку атеросклерозу в епікардіальних коронарних судинах, а також дисфункції мікросудин. Центральна активація СНС відбувається шляхом активації РААС, оксидативного стресу та прозапальних цитокінів, розвитку ендотеліальної та мікросудинної дисфункції та дефіциту вазодилаторів, таких як оксид азоту та простагландину. Ендотеліальна дисфункція найбільш виражена у пацієнтів із ССЗ, такими як ІХС та ГХ. Це призводить до дисбалансу між вазодилаторами (оксид азоту та простагландин Е) та вазоконстрикторами (ендотеліном та ангіотензином II), а також протромботичними та антитромботичними медіаторами, що сприяє підвищенню артеріального тиску та атеро-тромботичному ризику. Активація СНС активізує РААС, збільшуючи вироблення ангіотензину II та альдостерону, які мають різні вазотоксичні ефекти [27]. Також пошкоджений ендотелій виділяє прозапальні цитокіни, які, посилюючи оксидативний стрес, продовжують запалення судин, тим самим спричиняючи початок та прогресування ІХС, а також захворювання мікросудин [28].

Тривале підвищення АТ призводить до реконструкції коронарних артерій, а також внутрішньоміокардіальної структури. Гіпертонія, зокрема підвищення систолічного АТ, призводить до навантаження лівого шлуночка тиском, збільшує напругу стінок ЛШ. Обидва ці фактори врешті-решт збільшують товщину стінок міокарда ЛШ та призводять до збільшення маси міокарда ЛШ, призводячи до збільшення потреб у метаболізмі та кисню в серці. Гіпертрофія ЛШ також сприяє розвитку діастолічної дисфункції ЛШ та на час діастолічного наповнення серцевих артерій.

Разом зі старінням АГ також призводить до витончення судинного еластину та відкладення колагену в судинах. Це призводить до жорсткості артерій та втрати її вродженої еластичності. Втрата еластичності коронарних артерій заважає процесу авторегуляції серцевого кровообігу, який слугує важливим механізмом збереження коронарної перфузії у хворих на ІХС [29]. Дослідження на тваринах показали, що гіпертрофія лівого шлуночка, а також оклюзивна ІХС обмежують механізми саморегуляції коронарної судинної системи [30].

Через цю неможливість автоматичної регуляції коронарна судинна система не в змозі розширитися за межі певного порогу для підтримки адекватної коронарної перфузії. Така ж втрата еластичності артерії, яка існує в серці, має місце і в артеріальному дереві аорти. Це призводить до збільшення швидкості пульсової хвилі, завдяки чому відбита пульсова хвиля артеріального тиску досягає аортального клапана до його закриття. Це призводить до збільшення систолічної напруги стінки ЛШ та потреби міокарда ЛШ у кисні [31].

## 1.2. Поширеність та наслідки АГ у пацієнтів з ІХС

У великому аналізі висвітлювалась поширеність різних факторів ризику, у тому числі АГ, у пацієнтів з ІХС [32]. Було проаналізовано дані понад 122 000 пацієнтів, які перенесли ІМ з підйомом сегмента ST (STEMI), ІМ без підйому сегмента ST (NSTEMI), нестабільну стенокардію або була проведена процедура ЧТКВ, проаналізовані у 14 міжнародних рандомізованих дослідженнях. Автори встановили, що у пацієнтів з доведеною ІХС, поширеність АГ становила від 30% до 70%. Як і очікувалося, АГ була більш поширеною серед жінок з ІХС, а також літніх пацієнтів з ІХС. Справжня поширеність АГ у пацієнтів з ІХС може бути вищою, оскільки, з одного боку, майже третина пацієнтів не знають, що вони мають підвищення АТ [33], з іншого боку – пацієнти зі стабільною ІХС не були включені в це дослідження.

Неконтрольована АГ у пацієнтів із доведеною ІХС була предметом багаторазових досліджень. Ретроспективний аналіз the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) оцінював результати серцево-судинної системи у пацієнтів з ІХС та АГ [34]. Пацієнтів розділили на три підгрупи: пацієнтів з контрольованою гіпертензією (визначеної як АТ <140/90) з одним препаратом, пацієнтів з контрольованою гіпертензією з двома препаратами та тих, хто залишився неконтрольованим на тлі призначення двох препаратів. Кінцевими точками були виникнення серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або інсульту. Автори продемонстрували, що у пацієнтів групи, в якій АГ контролювали двома препаратами, була значно вища частота первинних кінцевих точок, у порівнянні з тими, АТ яких контролювалася лише одним агентом (11,1% проти 8,5%,  $p < 0,05$ ). У пацієнтів з неконтрольованою АГ спостерігалось незначне збільшення несприятливих серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами, в яких АТ контролювався двома препаратами. Однак

важливо зауважити, що в цьому дослідженні не оцінювалася ефективність лікування залежно від вибору медикаментів, що застосовуються для зниження АТ.

Результати цього дослідження були підтверджені ще одним дослідженням на пацієнтах з ІХС, яке показало, що при аналізі даних пацієнтів з ІХС та контрольованою гіпертензією, у пацієнтів із резистентною або неконтрольованою гіпертензією спостерігаються більш високі показники несприятливих результатів, у тому числі смерть з усіх причин та нефатальний ІМ (відношення ризиків [ВР] 1.27, 95% довірчий інтервал [ДІ] 1.13-1.43) [35].

У дослідженні INTERHEART було показано, що 50% ризику розвитку ІМ у популяції може бути віднесено на рахунок ліпідів, а на рахунок гіпертензії склало 25% [25]. Ще одне дослідження, яке включало дані більш ніж 1 мільйона пацієнтів, показало, що починаючи з віку 30 років, унаслідок виникнення ІХС (стенокардія та інфаркт міокарда) було втрачено більшу частку (43%) здорових років життя без ССЗ, і сталося це через наявність АГ [36].

Наявність ІХС класифікує пацієнта як дуже високий серцево-судинний ризик, навіть якщо САТ нижче 140 мм рт. ст. або ДАТ нижче 90 мм рт. ст. Велика кількість РКД, заснованих на результатах та їх метааналізах показали не тільки те, що лікування, що знижує АТ, значно знижує ризик ІХС (хоча відносний розмір зниження менший, ніж при інсульті та СН [37]), але й що користь поширюється на загальні серцево-судинні результати [38]. Вплив лікування підвищеного АТ на зниження ризику інфаркту міокарда є найбільш переконливим. Мета-аналіз РКД із застосуванням антигіпертензивної терапії показав, що при зниженні САД на кожні 10 мм рт. ст. ризик ІХС знижується на 17% [21]. Аналогічне зменшення ризику було доведено іншими дослідниками, за умови більш інтенсивного контролю АТ [39].

Є певна невизначеність щодо оптимального цільового рівня АТ у пацієнтів з АГ та ІХС, і особливо відносно того, чи існує при ІХС J-подібна крива для зв'язку між досягнутим рівнем АТ і частотою серцево-судинних подій [11,12]. Аналіз даних 22 672 пацієнтів зі стабільною ІХС [38,40], які лікувалися від АГ, із середнім строком спостереження протягом 5 років довів, що рівні САТ  $\geq 140$  мм рт. ст. і ДАТ  $\geq 80$  мм рт. ст. були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку СС подій. Рівень САТ  $< 120$  мм рт. ст. також асоціювався з підвищенням ризику, так само, як і рівень з ДАТ  $< 70$  мм рт. ст. Подібні висновки були також зроблені після іншого аналізу даних РКД, що оцінював зв'язок між досягнутими рівнем АТ та ризиком СС ускладнень [41].

Інші аналізи не підтверджують існування J-подібної кривої, навіть у хворих на АГ з підвищеним СС ризиком. Наприклад, у пацієнтів з ІХС без застійної серцевої недостатності, включених у дослідження ONTARGET, більший ступінь зниження АТ від початкового рівня мало впливав на ризик розвитку інфаркту міокарда і забезпечував менший ризик інсульту [42]. Проте приділення уваги симптомам і ознакам можливої недостатньої коронарної перфузії може бути доцільним, оскільки при нижчих цільових показниках АТ може бути невеликий запас безпеки для адекватної коронарної перфузії, особливо якщо, як при ІХС, коронарні судини є анатомічно аномальними. Крім того, ГЛШ часто зустрічається у пацієнтів з ІХС, і підвищена потреба серця в кисні та порушення мікроциркуляції, пов'язані з цим станом, можуть сприяти ішемії при надто низькому перфузійному тиску [43,44].

Таким чином, у хворих на ІХС цільовий АТ на рівні приблизно  $< 130/80$  мм рт. ст. представляється безпечним і може бути рекомендований, але не рекомендується досягнення АТ  $< 120/80$  мм рт. ст. (Рис.1.2). У хворих на АГ



і ІХС застосування бета-блокаторів та блокаторів РАС може покращувати клінічні результати після інфаркту міокарда [45].

Рекомендації	Клас <sup>а</sup>	Рівень доказів <sup>б</sup>
У хворих на ІХС, які отримують антигіпертензивні засоби, рекомендується:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Досягнення цільового значення САТ до &lt;130 мм рт. ст., якщо переноситься, але не &lt;120 мм рт. ст. [46-48].</li> <li>• У пацієнтів похилого віку (&gt; 65 років) досягнення цільового значення САТ у діапазоні 130-140 мм рт. ст. [46-48].</li> <li>• Досягнення цільового значення ДАТ до &lt;80 мм рт. ст., але не &lt; 70 мм рт. ст.</li> </ul>	I	A
	I	A
	I	C
У хворих на АГ з інфарктом міокарда в анамнезі рекомендуються бета-блокатори та блокатори РАС як частина терапії [49]	I	A
У хворих з симптомною стенокардією рекомендовано бета-блокатори і / або БКК [49].	I	A

а - клас рекомендації. б - рівень доказів.

Рис. 1.2. Терапевтичні стратегії у хворих на АГ з ІХС відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2018 (адаптовано за [7]).

### 1.3. АГ та судинні захворювання (каротидний атеросклероз)

Атеросклероз сонних артерій - це хронічне системне захворювання, для якого характерне відкладення ліпідних бляшок у каротидних судинах.

Патологія виникає при поєднанні порушень обміну ліпідів із запальними змінами в інтимі артерій та підвищеною схильністю до тромбоутворення.

Існує невелика кількість досліджень, де показано вплив різних фармакологічних класів антигіпертензивних препаратів на каротидну ІМК, і ще менш на бляшки сонних артерій. Зменшення АТ приводить до регресу каротидної ТІМ і може затримати атеросклеротичний процес в інтимі. В дослідженнях було доведено, що спостерігається різний вплив лікарських засобів на регрес ТІМ, при цьому АК мають більшу ефективність, ніж діуретики та БАБ [50], а ІАПФ більше, ніж діуретики [51]. Однак значимість цих знахідок поки незрозуміла, оскільки більшість пацієнтів отримують для лікування комбінації препаратів та прогресування або викликані під впливом лікування зміни каротидної ТІМ, погано передбачають майбутні СС події [52,53]. Пацієнти із каротидними бляшками мають високий ризик розвитку атеросклеротичного інсульту та СС подій, і зниження АТ у них необхідно доповнити порадами щодо зміни способу життя та лікуванням статинами та антитромбоцитарною терапією. Викликом для клініцистів залишається гіпертензивний пацієнт із значним каротидним стенозом, особливо при двосторонньому ураженні. Жодне із досліджень не розглядало такого сценарію, тому підходи (до лікування) є конче прагматичними, і рекомендується більш обережний підхід до зниження АТ, починаючи з монотерапії та ретельного контролю за несприятливими ефектами.

#### **1.4. Сучасні підходи до лікування АГ та ІХС, ПІК: оптимізація прогнозомодифікуючих стратегій**

Сучасна практика передбачає призначення багатокомпонентного режиму в менших дозах, а не призначення одного препарату в максимально переносимій дозі для лікування АГ. Частково це пояснюється ефектом, який взаємодоповнюється прийомом декількох препаратів, що діють на різні

патогенетичні механізми, а також завдяки уникненню побічних ефектів певного препарату при титруванні його максимально переносимої дози та зменшенні дози для виникнення побічного ефекту.

Переважаючою групою препаратів для лікування АГ у пацієнтів з ІХС зі стенокардією є ББ, ДГП-БКК та не-ДГП-БКК або комбінації ДГП-БКК та ББ, якщо необхідно. ББ також покращують прогноз у пацієнтів із нещодавно перенесеним ІМ [54,55], і їх слід призначати, якщо немає протипоказань. Однак за відсутності специфічних незручностей немає причин для припинення терапії ББ [56]. Також слід зазначити, що підвищення ЧСС лінійно корелює з появою серцево-судинних подій, а користь від зниження ЧСС у пацієнтів з ІХС була продемонстрована кількома препаратами, включаючи ББ [57,58]. Таким чином, розумною додатковою метою лікування у пацієнтів з АГ та ІХС є націлювання на більш низьку ЧСС до значення нижче 80 уд./хв і близько до 70 уд./хв. Для досягнення цієї мети можна використовувати ББ або не-ДГП-БКК. Попри те, що ББ залишалися еталоном для лікування ГХ у 20 столітті, нижчі показники антигіпертензивного ефекту у пацієнтів літнього віку були добре зафіксовані в кількох дослідженнях [59].

Однак, оскільки у пацієнтів з АГ із наявною ІХС часто виникає значне ураження судинного дерева, ефект уповільнення частоти серцевих скорочень ББ посилює функціональні ефекти жорсткості судин [60]. Це потенційно може призводити до підвищення САТ та обмеження користі ББ. Отже, в сучасній практиці використання ББ обмежується контролем АТ серед молодших пацієнтів та для літніх пацієнтів лише у випадку ГІМ, систолічної СН або стенокардії.

Безпека та ефективність тiazидних та тiazидоподібних діуретиків, ІАПФ, БРА та БКК оцінювалися за допомогою декількох випробувань [14,61-68].

Однак більшість цих випробувань проводилися в популяціях із низькою поширеністю спільної ІХС та АГ, що ускладнює підсумування даних та формування висновків.

Показано, що ІАПФ знижують серцево-судинні наслідки у пацієнтів із високим ССР, включаючи пацієнтів із ІХС у РКД [69,70], що підтверджує їх використання при ІХС як частини антигіпертензивної комбінованої терапії, тоді як БРА можуть замінити ІАПФ у пацієнтів з гіпертензією та ІХС, які мають непереносимість ІАПФ (Рис. 1.3., Рис. 1.4).



Рис. 1.3. Терапія для зниження АТ у пацієнтів з АГ та ІХС. Цільова частота серцевих скорочень нижче 80 ударів на хвилину, якщо ББ протипоказані або не переносяться, розгляньте можливість використання не-ДГП-БКК на будь-якому етапі замість ДГП-БКК. відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2018 (адаптовано за [7]).

Терапія для зниження АТ у пацієнтів з АГ та ІХС.

Рекомендації та твердження	Клас	Рівень
У дорослих пацієнтів із ІХС медикаментозне лікування слід розпочинати при високонормальному діапазоні АТ (САТ $\geq$ 130 або ДАТ $\geq$ 80 мм рт. ст.).	I	A
Ті самі цілі лікування, що й у загальній популяції хворих на гіпертонічну хворобу, також стосуються пацієнтів із ІХС.	I	A
Пацієнтам з артеріальною гіпертензією та ІХС рекомендується використовувати препарати із задокументованою сприятливою дією на ІХС, такі як ІАПФ (БРА, якщо вони не переносяться) або ББ.	I	A
Пацієнтам із артеріальною гіпертензією та ІХС зі стенокардією особливо корисні ББ, а також ДГП-БКК і недГП-БКК.	I	A
Зниження частоти серцевих скорочень до діапазону від 60 до 80 ударів на хвилину є додатковою метою лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ІХС, для яких можна використовувати ББ або недГП-БКК.	I	B
Зазвичай ББ не слід поєднувати з недГП-БКК (наприклад, дилтіаземом або верапамілом).	III	C
Пацієнтам із дуже низькою частотою серцевих скорочень (< 50 ударів на хвилину) не слід розпочинати застосування ББ або не-ДГП-БКК	III	C
Артеріальна гіпертензія та ГЛШ часто асоціюються з ішемією міокарда та відсутністю обструктивної коронарної хвороби (INOCA), включаючи пацієнтів з інфарктом міокарда без обструктивної коронарної хвороби (MINOCA). Лікування інгібіторами РАС, ББ та БКК можна застосовувати при цьому стані.	II	B

Рис. 1.4. Терапія для зниження АТ у пацієнтів з АГ та ІХС. Цільова частота серцевих скорочень нижче 80 ударів на хвилину, якщо ББ протипоказані або не переносяться, розгляньте можливість використання не-ДГП-БКК на будь-якому етапі замість ДГП-БКК. відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2018 (адаптовано за [7]).

### 1.4.1. Інгібітори АПФ

Інгібітори АПФ – численна група препаратів, які відрізняються за потужністю, фармакокінетикою, вибірковістю зв'язування з активними центрами молекули АПФ, розподілом і тканинною вибірковістю, шляхами елімінації, ліпофільністю, тривалістю дії, необхідністю перетворення в активні метаболіти (ліки або проліки). Унікальні властивості серед усіх іАПФ має лізиноприл. Особливістю лізиноприлу є гідрофільність, яка забезпечує йому ряд переваг перед іншими іАПФ тривалої дії: вона запобігає «виходу» препарату в жирову тканину, що дозволяє ефективно використовувати його у пацієнтів з ожирінням. Відсутність печінкового метаболізму робить лізиноприл препаратом вибору у хворих із жировим гепатозом, цирозом печінки та іншою патологією гепатобіліарної системи без корекції доз. Після прийому лізиноприлу максимальна концентрація в плазмі і максимальний антигіпертензивний ефект досягаються через 6–8 годин після прийому препарату. Антигіпертензивний ефект лізиноприлу триває близько 24 годин (28–36 годин). Їжа не впливає на біодоступність препарату. Він не піддається пресистемному метаболізму. Пік плазмової концентрації ( $C_{max}$ ) настає за 6 годин. Біодоступність варіює від 25 до 50 %. Екскретується нирками в незміненому вигляді за рахунок тубулярної секреції з наступною частковою реабсорбцією.

У найбільшому дослідженні ALLHAT (більше 42 тис пацієнтів з АГ високого ризику) лізиноприл знижував не тільки рівень АТ, а й ризик розвитку тяжких ускладнень (смерть, мозковий інсульт, інфаркт міокарда), нових випадків цукрового діабету, і навіть виявився ефективнішим, ніж амлодипін, щодо профілактики розвитку хронічної серцевої недостатності [71].

У дослідженні HYVET-PILOT (пацієнти з АГ віком понад 80 років) також було доведено позитивний вплив лізиноприлу на зниження ризику смертельного і несмертельного інсульту, в якому його ефект склав 39 % [72].

Позитивний вплив лізиноприлу на деякі патофізіологічні механізми, що лежать в основі негативних наслідків гіпертрофії лівого шлуночка (нормалізація функції ендотелію та посилення ендотелійзалежної вазодилатації; стимуляція вивільнення оксиду азоту та простагліцину; цитопротективний ефект; новоутворення капілярів у міокарді; гальмування агрегації тромбоцитів та посилення фібринолітичної активності крові) обумовлюють його ефективність при лікуванні хронічної серцевої недостатності. Результати клінічного дослідження ATLAS дозволили зробити висновок, що тривала терапія лізиноприлом позитивно впливає на виживання на всіх етапах розвитку СН [73].

Сприятливий вплив лізиноприлу на зменшення смертності було показано і в дослідженні GISSI-3, в якому лізиноприл призначали в першу добу розвитку гострого ІМ. Загальна кількість залучених пацієнтів - 19 394, час спостереження – 5 років. Вірогідне зниження ризику смерті пацієнтів у перші 6 тижнів від початку захворювання становило 12 % [74].

Кардіопротективні властивості лізиноприлу були продемонстровані й у дослідженнях ELVERA і SAMPLE [75, 76].

Доведений нефропротективний ефект лізиноприлу у пацієнтів з цукровим діабетом як 1, так і 2 типу. Як свідчать результати дослідження EUCLID, лізиноприл має самостійний нефропротективний ефект, не пов'язаний зі зниженням рівня АТ [77]. У дослідженні BRILLIANT лізиноприл достовірно зменшував екскрецію альбуміну з сечею на 40 % у хворих на ЦД 2 типу проти 8 % при прийомі ніфедипіну ретард [78].

У дослідженні EUCLID також була продемонстрована здатність лізиноприлу знижувати ризик прогресування діабетичної ретинопатії на 50 % [77].

Ефективність лізиноприлу у пацієнтів з АГ і ожирінням була вивчена в багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні TROPHY [79].

Підсумовуючи вищеперераховане, можна стверджувати, що унікальні властивості лізиноприлу дозволяють з успіхом застосовувати його для лікування хворих на АГ з урахуванням наявних факторів ССР і асоційованих клінічних станів: порушення вуглеводного обміну, підвищений індекс маси тіла, ураження нирок, судин очного дна і хронічної серцевої недостатності.

#### **1.4.2. Блокатори рецепторів ангіотензину 2 порядку**

Валсартан – добре вивчений БРА, який широко використовується в клінічній практиці. Біодоступність препарату становить у середньому близько 23% (від 9 до 31%). Максимальна концентрація в крові досягається протягом 2—4 годин та добре зв'язується з білками плазми крові. Валсартан частково метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Виводиться препарат із організму переважно з калом у незміненому вигляді, частково у вигляді метаболітів, частково - з сечею. Виведення препарату з організму двофазне, у першій фазі період напіввиведення становить 1 годину, у другій фазі — 9 годин. Валсартан показав ефективність і безпеку під час лікування пацієнтів високого ризику у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях.

У дослідженні JIKEI HEART, проведеному японськими вченими, вивчали ефекти валсартану у пацієнтів з АГ, ІХС та/або ХСН при додаванні зазначеного



препарату до терапії іншими антигіпертензивними препаратами, які забезпечують значне зниження артеріального тиску. В якості первинної кінцевої точки дослідження оцінювали сумарну величину захворюваності та смертності внаслідок серцево-судинних захворювань. Ступінь зниження артеріального тиску в обох групах достовірно не відрізнявся. Проте приєднання валсартану до стандартних схем антигіпертензивної терапії дозволило домогтися додаткового зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки на 39 % ( $p=0,0002$ ), порівняно з групою хворих, які не приймали валсартан. Крім того, застосування цього препарату супроводжувалося зменшенням ризику розвитку мозкового інсульту та транзиторної ішемічної атаки на 40 % ( $p=0,028$ ), порівняно з групою, що не одержувала валсартан, госпіталізації з приводу стенокардії на 65 % ( $p=0,0001$ ) і госпіталізації, обумовленої ХСН, на 47 % ( $p=0,0293$ ). Приєднання валсартану до стандартної антигіпертензивної терапії дозволило також знизити ймовірність розшарування аневризми аорти на 81 % ( $p=0,0340$ ). Це дослідження було достроково припинено в зв'язку з наявністю достовірних доказів переваг терапії з використанням валсартану в порівнянні зі схемою, яка застосовувалася в контрольній групі [80].

У японському дослідженні KYOTO HEART за участю пацієнтів з АГ високого ризику оцінювали додатковий вплив валсартану на захворюваність і смертність у групі хворих, які отримували цей препарат на тлі стандартної терапії. В цьому дослідженні застосування валсартану забезпечило вірогідне зниження частоти первинної точки (серцево-судинні або цереброваскулярні події, що виникли вперше, або погіршення перебігу наявних захворювань) на 45%, зниження ризику виникнення інсульту – на 45%, стенокардії – на 49%, порівняно з показниками для стандартної терапії, незважаючи на зіставне зниження АТ в обох групах [81].

В обох дослідженнях – JIKEI HEART і KYOTO HEART – включення валсартану до терапевтичного режиму (більш ніж у 50 % випадків на додаток до антагоністів кальцію) приводило до значного зменшення частоти стенокардії напруги.

Велику ефективність має валсартан у впливі на ГЛШ, порівняно з атенололом (P. A. Thurmman et al., 1998). У дослідженні VALUE, в якому брали участь 13 760 пацієнтів з АГ, була показана вища результативність цього препарату щодо первинної профілактики ФП, ніж антагоніста кальцію амлодипіну, особливо у пацієнтів з вираженою ГЛШ або СН. Субаналіз результатів цього дослідження продемонстрував зменшення частоти госпіталізацій з приводу хронічної СН у групі валсартану на 19 %, порівняно з відповідним показником у групі амлодипіну, а аналіз ефективності терапії у 5006 пар пацієнтів з однаковим падінням артеріального тиску дозволив також виявити переваги валсартану щодо зменшення частоти деяких серцево-судинних подій [18, 82].

У дослідженні VALIDD [83], що включало майже 350 пацієнтів, вивчали, чи покращить антигіпертензивна терапія валсартаном на додаток до стандартної терапії діастолічну функцію ЛШ в осіб із гіпертонією та ознаками діастолічної дисфункції. Оцінювали зміни швидкості ранньої релаксації, що виміряна за допомогою тканинної доплерографії, через 38 тижнів спостереження. Валсартан не тільки ефективно знижував АТ, але й показав кардіопротекторний вплив у пацієнтів із ГХ, оскільки посилював регресію гіпертрофії ЛШ, покращував скорочуваність і розслаблення міокарда ЛШ.

У міжнародному дослідженні Val-HeFT додавання валсартану до стандартної терапії у пацієнтів з ХСН сприяло достовірному зниженню ризику

розвитку комбінованої кінцевої точки (на 13,2 %), що включала загальну смертність і серцево-судинні події, порівняно з плацебо. Крім того, використання валсартану в даному дослідженні дозволило знизити ризик розвитку ФП у пацієнтів з ХСН на 37 %. У ході вивчення даних дослідження Val-HeFT були проаналізовані результати застосування валсартану в підгрупі пацієнтів, які не отримували ІАПФ. У цих хворих лікування валсартаном сприяло зниженню ризику смерті від усіх причин на 33,1 % і ризику розвитку комбінованої точки (смерть від усіх причин і серцево-судинної події) на 44 %, порівняно з плацебо [84].

На фоні численних позитивних результатів застосування БРА несподіваною виявилася зроблена в 2006 р. заява вчених із Великобританії М. Н. Strauss та А. S. Hall про те, що БРА здатні збільшувати ризик розвитку ІМ (так званий парадокс БРА) [85]. На сьогодні дискусія з даного питання завершена, оскільки доведено, що БРА не підвищують ризик розвитку ІМ. Більше того, в дослідженні VALIANT, в якому порівнювали ефективність валсартану та ІАПФ каптоприлу щодо впливу на виживання пацієнтів, які перенесли гострий ІМ і мали симптоми СН і / або ознаки систолічної дисфункції ЛШ, були отримані докази того, що терапія валсартаном запобігає розвитку несприятливих результатів (смерті від усіх причин, повторного ІМ, погіршення перебігу СН, госпіталізації тощо) не менш ефективно, ніж лікування ІАПФ. Таким чином, валсартан можна з успіхом застосовувати при гострому ІМ у пацієнтів з високим ризиком ССУ з метою поліпшення прогнозу. Сьогодні БРА, поряд з ІАПФ, включені до рекомендацій з ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом і використовуються в схемах терапії таких хворих, що включають антитромбоцитарні препарати, БАБ і статини, для поліпшення найближчих і віддалених результатів [86,87].

У 14 міжнародних рандомізованих дослідженнях [88] проаналізовано дані понад 122 000 пацієнтів, які перенесли ІМ з підйомом сегмента ST (STEMI), ІМ без підйому сегмента ST (NSTEMI), нестабільну стенокардію або яким здійснено перкутанне коронарне втручання. Виявили, що у пацієнтів із доведеною ІХС поширеність ГХ становила від 30% до 70%. У результаті базового багатоцентрового дослідження VALVACE [89] підтверджено високу ефективність призначення валсартану порівняно з ІАПФ, але в цих дослідженнях не використовували фіксовані комбінації препаратів.

Дискусія про переваги чи недоліки препаратів, що впливають на РААС, триває від часу появи обох класів ІАПФ і БРА в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, у яких обидва класи антигіпертензивних препаратів виявилися ефективними для запобігання кардіоваскулярним подіям без вірогідної різниці між ними [15,19].

### **1.4.3. Антагоністи кальцію**

Вибір на користь амлодипіну в складі антигіпертензивних комбінацій не випадковий. Амлодипін – один з найефективніших і добре вивчених з погляду доказової медицини дигідропіридинових АК.

Амлодипін – представник III покоління дигідропіридинів, який має широку доказову базу клінічної ефективності та безпечності. Поступовість початку дії, її тривалість (максимальна серед інших АК, період напіввиведення 35–52 год), з незначними коливаннями концентрації у плазмі протягом доби вигідно вирізняють амлодипін серед інших дигідропіридинів. Установлено, що

він, як іонізована сполука, повільно проходить крізь гідрофобні ділянки ліпідних шарів мембрани, отже, поступове надходження до клітини дозволяє запобігти внутрішньоклітинному накопиченню препарату та функціональному пошкодженню органел, характерному для препаратів цього класу I та II генерацій. Окрім того, з'ясовано, що, на відміну від інших антагоністів кальцію, амлодипін має здатність взаємодіяти з недигідропіридиновими рецепторами кальцієвих каналів L-типу, забезпечуючи додаткову унікальність дії. Уповільнений зв'язок амлодипіну з рецепторами обумовлює відсутність або значне зменшення рефлекторної активації симпатичної нервової системи та пов'язаних із цим побічних ефектів, притаманних дигідропіридинам. Ренопротективні властивості амлодипіну реалізуються завдяки усуненню вазоконстрикції ниркових судин (в тому числі аферентних судин клубочка) та покращенню ниркового кровотоку, в результаті чого покращується швидкість клубочкової фільтрації, посилюється натрійурез, що доповнює антигіпертензивний вплив препарату [90]. Амлодипін має антиатерогенну дію, а також доведений антиангінальний ефект, підтверджений результатами дослідження CAPЕ у хворих зі стабільною стенокардією напруги [91]. Не випадково показанням для застосування амлодипіну є не тільки АГ, а й ІХС. Крім того, амлодипін є одним із небагатьох антагоністів кальцію, застосування яких з метою отримання антигіпертензивного або антиангінального ефекту дозволене при хронічній серцевій недостатності, завдяки відсутності у нього негативного інотропного ефекту [92].

У дослідженні TOMHS проводилося порівняння ефективності різних класів гіпотензивних препаратів у хворих із м'якою АГ. При однаковій ефективності з БАБ, діуретиками, ІАПФ і  $\alpha$ -адреноблокаторами амлодипін забезпечував найкращу прихильність пацієнтів до лікування [93].

Висока ефективність і безпека амлодипіну доведена в пацієнтів з АГ і високим ризиком серцево-судинних ускладнень порівняно з іншими класами антигіпертензивних препаратів (діуретики, ІАПФ, БРА) в дослідженнях ALLHAT і VALUE [14,18].

Порівняння впливу застосування двох терапевтичних тактик на частоту розвитку ССУ у 19 257 пацієнтів з АГ і трьома та більше факторами ризику ССЗ було проведено в дослідженні ASCOT-BPLA [94]. Пацієнти однієї групи отримували амлодипін у дозі 5–10 мг/добу, до якого за необхідності додавали периндоприл у дозі 4–8 мг/добу (терапія, заснована на амлодипіні, n=9639), іншої – атенолол у дозі 50–100 мг/добу, до якого за необхідності додавали тіазидний діуретик бендрофлуметіазид у дозі 1,25–2,5 мг/добу (терапія, заснована на атенололі, n=9618). При порівнянні двох тактик лікування було доведено, що при однаковій кількості первинних кінцевих точок терапія, заснована на амлодипіні, привела до істотного зниження частоти фатальних і нефатальних інсультів, загальних серцево-судинних результатів або процедур реваскуляризації, загальної смертності та частоти розвитку нових випадків ЦД та ниркової недостатності [94].

У дослідженні ASCOT через 16 років після закінчення оцінили виживаність пацієнтів, які отримували амлодипін та ІАПФ [95]. Рівень смертності від усіх причин становив 2,95 на 100 людино-років у групі амлодипіну й ІАПФ.

До беззаперечних переваг амлодипіну належить переконливий доказ наявності у нього антиатеросклеротичного ефекту. У дослідженні PREVENT було показано, що у хворих на ішемічну хворобу серця протягом 3 років амлодипін достовірно зменшував товщину ІМК сонних артерій, знижував

частоту госпіталізацій з приводу нестабільної стенокардії і необхідність оперативних втручань на коронарних артеріях, порівняно з плацебо [96].

Результати дослідження CAPARES, у якому оцінювався вплив амлодипіну на частоту рестенозу після коронарної ангіопластики, в порівнянні з плацебо, однозначно свідчать про високу ефективність амлодипіну в профілактиці рестенозів [97].

Підтвердження високої ефективності використання амлодипіну в складі комбінованої терапії АГ були також отримані у дослідженні ACCOMPLISH, в якому майже 12 тис. пацієнтів з АГ високого ризику отримували лікування комбінаціями: беназеприл + амлодипін (40/10 мг) або беназеприл + гідрохлоротіазид (ГХТ) (40/25 мг) упродовж майже 5 років. Результати дослідження показали, що комбінація ІАПФ з амлодипіном достовірно краще впливає на більшість кінцевих точок, ніж комбінація з ГХТЗ [98].

Отже, комбінація амлодипіну з лізіноприлом або валсартаном є однією з найоптимальніших при лікуванні різних категорій хворих на АГ завдяки ряду потенційно позитивних властивостей. Як відомо, препарати мають потужну вазодилатаційну дію, проте механізми, завдяки яким вона реалізується, різні. Цим обумовлюються потенціювання гіпотензивного впливу та висока ефективність у широкого кола пацієнтів з АГ. Слід зазначити, що ІАПФ, БРА та антагоністи кальцію належать до метаболічно-нейтральних антигіпертензивних засобів, що робить їх комбінацію цінною для хворих з порушенням ліпідного, вуглеводного та пуринового обміну. Амлодипін, як метаболічно-нейтральний антигіпертензивний засіб, можна обґрунтовано використовувати при подагрі, цукровому діабеті, ознаках метаболічного синдрому, посилюючи антигіпертензивні та органопротективні ефекти блокаторів РААС. Більше того,

у хворих з АГ та цукровим діабетом прийом блокаторів РААС продемонстрував додатковий позитивний вплив на обмін вуглеводів – зниження рівня глікозильованого гемоглобіну та підвищення чутливості тканин до інсуліну. Цікаво, що амлодипін, не впливаючи на чутливість до інсуліну в осіб з надмірною масою тіла без АГ, покращував толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну за наявності АГ [90,96].

#### **1.4.4. Комбінації антагоністу кальцію та блокаторів РААС**

Комбінації амлодипіну з лізіноприлом або валсартаном мають чимало переваг, характеризуються посиленими органопротекторними властивостями внаслідок адитивності клініко-фармакологічних ефектів.

В оглядовому дослідженні Khan et al. цільового рівня АТ досягли 57 % пацієнтів групи фіксованої комбінації амлодипіну з валсартаном. Більшість пацієнтів оцінили ефективність, переносність терапії як хорошу або дуже хорошу [99].

У дослідженні Allemann et al. повідомляють, що до 16 тижня досягли бажаних рівнів АТ 72,7 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан 5/160 мг, а з-поміж хворих, які одержували амлодипін/валсартан 10/160 мг, бажаних рівнів АТ до 16 тижня досягли 74,8% осіб. Ці результати показали переваги додаткової антигіпертензивної терапії щодо зниження АТ препаратом амлодипін/валсартан у пацієнтів з АГ, неконтрольованою попередньою монотерапією [100].

У клінічному дослідженні Assaad-Khalil et al. встановили, що досягнення цільових рівнів, зниження систолічного та діастолічного АТ становило 49,3 %,



91,1 % і 91,4 % відповідно. Фіксована комбінація амлодипін/валсартан забезпечувала клінічно значуще зниження АТ і, як правило, пацієнти з АГ її добре переносили [101].

Хворі на неконтрольовану гіпертензію зазвичай потребують два або більше засобів для досягнення бажаного рівня АТ. Фіксована комбінована терапія, як правило, потребує менших доз препаратів для досягнення цільових рівнів АТ, добре переноситься та є ефективнішою, ніж монотерапія високими дозами.

У дослідженні Smith et al. пацієнтів рандомізували в групи амлодипіну, валсартану, комбіновану терапію в тих самих діапазонах доз або плацебо. Комбінована терапія амлодипін/валсартан асоціювалася з більшими ефектами зниження АТ порівняно з кожною групою монотерапії та плацебо. Ці висновки збігаються з результатами первинного аналізу ефективності, одержані в популяційних дослідженнях, і свідчать: усі пацієнти зазвичай добре переносять фіксовані комбінації препаратів [102].

У дослідженні Tung et al. порівнювали дві стратегії лікування гіпертонії в амбулаторних, невідкладних і стаціонарних відділеннях: комбіновану дозовану комбінацію амлодипін/валсартан проти вільних комбінацій БРА та БКК. Після спостереження, що тривало в середньому 15,2 місяця, у групі фіксованої комбінації – вірогідно більша частка днів із досягненням цільових значень АТ (80,35 % проти 72,57 %) порівняно з групою вільної комбінації. Група фіксованої комбінації також мала кращу прогностичну значущість щодо зниження частоти розвитку СН, злоякісних аритмій і черезшкірного коронарного втручання [103].

В Угорщині здійснили багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване випробування HAMLET (Hungarian multicenter study).

Порівнювали ефективність і стерпність монотерапії лізиноприлом (10 мг/добу) або амлодипіном (5 мг/добу) з комбінованим застосуванням препаратів у тих самих дозах. У дослідженні брали участь чоловіки і жінки віком 18–65 років із нелікованою чи погано контрольованою есенціальною АГ (АТ 140–179/90–99 мм рт. ст.). Результати показали: фіксована комбінація лізиноприлу й амлодипіну не тільки ефективно знижує АТ, але й сприяє зниженню ризику кардіоваскулярних подій, пацієнти добре її переносять, мають хороший комплаєнс [104].

Таким чином, проблема лікування АГ на сьогодні залишається актуальною, тривають пошуки оптимальних комбінацій для досягнення цільових значень АТ та профілактики ускладнень. Вищезазначені літературні дані часом суперечливі, результати деяких досліджень не дають відповіді на питання: що обрати? Не здійснювали дослідження з прямого порівняння фіксованих комбінацій препаратів валсартан/амлодипін проти лізиноприл/амлодипін. Такі пошуки спонукали нас до проведення дослідження з порівняння ефективності використання фіксованої комбінації блокатора РАС з АК як представників антигіпертензивних препаратів першої ланки в лікуванні АГ (амлодипіну з лізиноприлом та амлодипіну з валсартаном), результати якого будуть представлені в наступних главах.

#### **Матеріали даного розділу висвітлені в таких публікаціях:**

1. Долженко М.М., Нудченко А.А., Бондарчук С.А., Лимарь Ю.В. Дослідження АЛЪЯНС: оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування. Український Медичний Часопис. 2013. №3 (95). V/VI 2013. С. 95-99 <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-60999-doslidzhennya-alyans-ocinka-efektivnosti-fiksovanoi-kombinacii-lizinopril-amlodipin-u-xvorix-na-arterialnu-gipertenziyu-na-ambulatorno-poliklinichnomu-etapi-likuvannya>

2. Бондарчук С.А. Вибір між фіксованими комбінаціями блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з антагоністом кальцію: що обрати? Ліки України плюс. 2018. №3 (36). С. 4-10

[https://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr\\_plus/2018-11-15/](https://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2018-11-15/)

3. Бондарчук С.А., Долженко М.М. Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.240999> (Пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд, аналіз сучасних поглядів і сучасного стану проблеми, оформлення).

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Науково-дослідницька робота виконувалася на базі кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика у ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д.Стражеска НАМН України» (м. Київ).

#### 2.1. Об'єкт дослідження

На кафедрі кардіології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика протягом 12 місяців було проведено комплексне обстеження та динамічне спостереження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК та ГХ в період з 2017 по 2023 рр.

Критеріями включення в дослідження були:

Група пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом, у яких інфаркт міокарда був діагностований понад 6 місяців і до 3 років з моменту події, віком  $\geq 18$  лет и  $< 80$ , як жіночої, так і чоловічої статі, яким було призначено лікуючим лікарем на момент відбору один або більше антигіпертензивних препаратів та був встановлений діагноз ІХС на підставі:

- Планової операції аортокоронарного шунтування
- Планового черезшкіряного втручання (включаючи балонну ангіопластику та стентування)
- Результатів планової коронаро-вентрикулографії (встановлення діагностично значимого стенозу однієї або декількох коронарних судин)
- Позитивного результату навантажувального тесту

- Госпіталізації в анамнезі з приводу гострої ішемії міокарду але без діагностичних критеріїв інфаркту міокарда (негативний аналіз на тропонін)

Наявність хвороб у пацієнтів підтверджувалася медичною документацією (амбулаторна картка пацієнта, довідка пацієнта, який перебував на стаціонарному лікуванні).

Критеріями не включення були особи  $\leq 18$  лет та  $> 80$  років, пацієнти з ідіопатичними кардіоміопатіями, вродженими вадами серця, хворі з ревматичними вадами серця, пацієнти з повною блокадою ЛНПГ, пацієнти з фібриляцією передсердь, з перенесеним порушенням мозкового кровообігу протягом останніх 6 міс, наявністю ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв), підвищенням активності трансаміназ у плазмі крові  $> 3$  рази, наявністю психічних, онкологічних захворювань, туберкульозу, захворювань щитоподібної залози, вторинної АГ та інших захворювань у стадії декомпенсації, а також період вагітності або жінки, які планують вагітність, годування груддю. Крім того, до дослідження не залучаються особи з наявністю в анамнезі побічних реакцій на амлодипін, лізиноприл, валсартан, а також з рівнем АТ  $> 200/120$  мм рт. ст. та при відмові підписання форми інформованої згоди.

Дизайн дослідження відповідав принципам біоетики та був затверджений комісією з питань етики НУОЗ України імені П.Л.Шупика (Протокол засідання комісії з питань етики №1 від 03.01.2017р.). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

До включення в дослідження всі пацієнти отримували двокомпонентну нефіксовану комбінацію блокаторів РААС (ІАПФ або БРА) у поєднанні з дигідропіридиновим АК амлодипіном. Однак у вказаних хворих не було

досягнуто цільових рівнів АТ. Прийом БРА зумовлювався наявністю скарг на виникнення кашлю на фоні прийому ІАПФ.

Було сформовано дві групи пацієнтів (Рис.2.1). Перша група – 50 хворих на ІХС, ПМК, ГХ, які на тлі базової терапії отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з лізиноприлом (Екватор, виробник Gedeon Richter, Hungary; реєстраційні посвідчення: UA/3211/01/01, затверджене наказ МОЗ України №382 від 25.06.2015, UA/3211/01/02, наказ МОЗ України №6 від 11.01.2016; UA/3211/01/03, наказ МОЗ України №907 від 11.05.2018). Друга група – 58 хворих на ІХС, ПМК, ГХ, котрі отримували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном (Валемб'юк, виробник Алемб'юк Фармас'ютікелс Лімітед, Індія; реєстраційне посвідчення: UA/14334/01/01, UA/14332/01/01 затверджене наказ МОЗ України №1896 від 17.08.2020).

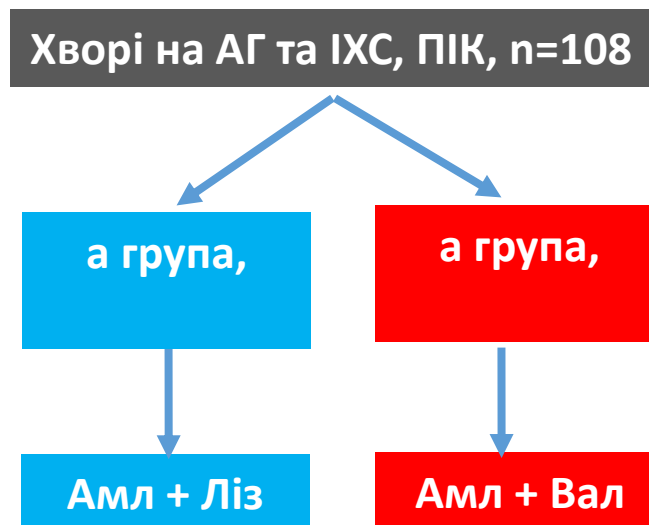


Рис. 2.1. Розподіл обстежених пацієнтів за групами (примітка: Амл – амлодипін; Ліз – лізиноприл; Вал – валсартан)

Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (АК + ІАПФ та АК + БРА) визначали індивідуально, залежно від попередньо прийнятих доз монопрепаратів, добового профілю АТ з наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 5-10 мг із лізиноприлом 10-20 мг/добу або амлодипіну

5-10 мг із валсартаном 160 мг/добу при добрій переносимості дозування та досягнення цільових цифр АТ.

До складу базової терапії відповідно до настанов, у разі ІХС, ПШК включені: немедикаментозне (модифікація факторів ризику та способу життя (раціональне харчування, дозована фізична активність залежно від стану пацієнта, відмова від куріння, зменшення зайвої ваги)) та медикаментозне лікування. Хворі приймали (згідно з чинними рекомендаціями лікування стабільної ІХС) [27]:

- подвійну антитромбоцитарну терапію в складі: ацетилсаліцилової кислоти в дозі – по 75-100 мг/добу, а також препарат із групи антагоністів рецепторів P2Y<sub>12</sub> (клопідогрель у дозі 75 мг 1 раз на добу або тикагрелор у дозі 180 мг 1 раз на добу);
- один із ухвалених β-адреноблокаторів (бісопролол, небівалол, атенолол, карведілол, метопролол, пропранолол чи соталол, доза яких залежила від ЧСС та АТ);
- статин у дозах, визначених для середньоінтенсивної терапії (розувастатин – 10-20 мг/добу або аторвастатин – 20-40 мг/добу);
- блокатор мінералкортикоїдних рецепторів (спіронолактон чи еплеренон у діапазоні доз 25-50 мг/добу);
- діуретики (гідрохлоротіазид у дозі 12,5 мг/добу, індапамід у дозі 1,5 мг/добу, торасемід у дозі 5 мг/добу);
- нітрати: ізосорбиду моонітрат, ізосорбиду динітрат, нітрогліцерин - пластир, нітрогліцерин - спрей, нітрогліцерин – таблетки як засоби антиангінальної терапії (за потреби);
- інгібітор протонної помпи з метою гастропротекції (пантопразол у дозі 40 мг/добу).

Лікування ЦД 2-го типу було надано згідно «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2-го типу» (Наказ №1118 від 21.12.2012р.). Було використано монотерапію бігуанідами (метформін 1000 мг двічі/добу).

За клінічними характеристиками розподіл пацієнтів обох груп був споріднений по всіх параметрах (табл. 2.1). Антиаритмічні препарати пацієнти не приймали в обох групах.

Середній вік всіх пацієнтів склав  $60,1 \pm 9,03$  років ( $M \pm SD$ ), чоловіків - 85 (79%) та жінок – 23 (21%) від загальної кількості хворих. Середній вік пацієнтів першої та другої груп склав відповідно  $61,04 \pm 1,10$  та  $59,60 \pm 1,31$  року відповідно, що не мало статистичної різниці. Також пацієнти в групах не відрізнялися за статтю: у першій групі чоловіки склали 74%, жінки – 26%, у другій – 82,80% та 17,20% відповідно ( $\chi^2=2,46$ ;  $P=0,12$ ). Серед всіх хворих мали в анамнезі: 67 пацієнтів (62%) - ГБ II ст., 30 пацієнтів (28%) – стенокардію II ф.кл., 26 пацієнтів (24%) – СН 3 ФК за NYHA, 26 пацієнтів (24%) – ЦД 2-го типу, середня ФВ склала  $42,1 \pm 11,5\%$ .

У всіх пацієнтів в анамнезі перенесений інфаркт міокарда (ІМ). За локалізацією: ІМ передньої стінки, перегородки та верхівки – 84 хворих (78%), задньої стінки ЛШ – 24 (22%). Операція АКШ була проведена 5 пацієнтам (4,6%), черезшкірне транслюмінальне коронарне втручання (ЧТКВ) - 48 пацієнтам (44,4%).

Таблиця 2.1. Клінічна характеристика груп пацієнтів

	1-а група	2-а група	p
Кількість хворих	50	58	
Вік, роки	$61,04 \pm 1,10$	$59,60 \pm 1,31$	0,08
Чоловіки	37 (74%)	48 (83%)	0,6
Жінки	13 (26%)	10 (17%)	0,6



Зріст (см)	171,04 ± 7,7	172,62 ± 8,21	0,07
Вага (кг)	84,1 ± 16,19	84,52 ± 14,39	0,06
ІМТ	28,67 ± 4,82	28,35 ± 4,26	0,3
S тіла см/м <sup>2</sup>	1,97 ± 0,2	1,97 ± 0,18	0,3
Стенокардія 1 ст.	14 (28%)	15 (25%)	0,09
Стенокардія 2 ст.	15 (30%)	15 (26%)	0,3
Стенокардія 3 ст.	4 (8%)	7 (12%)	0,6
Середня кількість нападів стенокардії на добу	1,7±0,6	1,8±0,8	0,8
СН 2 ФК NYHA	7 (14%)	10 (17%)	0,5
СН 3 ФК NYHA	13 (26%)	13 (23%)	0,6
ГХ 1 ступеня	8 (16%)	11 (19%)	0,7
ГХ 2 ступеня	32 (64%)	35 (60%)	0,4
ГХ 3 ступеня	10 (20%)	12 (21%)	0,6
ЦД 1 тип	2 (4%)	3 (5%)	0,2
ЦД 2 тип	13 (26%)	13 (22%)	1,0
Операція АКШ проведена через 6 місяців після ГІМ	2 (4%)	3 (5%)	0,5
ЧТКВ	23 (46%)	25 (43%)	
В анамнезі 1 ІМ	39 (78%)	41 (70%)	0,1
В анамнезі 2 та більше ІМ	11 (22%)	17 (30%)	0,1
ІМ передньої стінки, перегородки та верхівки ЛШ	39 (78%)	45 (78%)	0,3
ІМ задньої стінки ЛШ	11 (19%)	13 (22%)	0,3

Спостереження за пацієнтами проводилося протягом 12 місяців, що включало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) — за допомогою апарата «АВРМ-04 Meditech» (Угорщина) з автоматичним розрахунком стандартних показників, еходоплерографічне дослідження з використанням ехокардіографічного апарата

Kontron Medical Imagic Agile на момент включення в дослідження (візит M0) та через 12 місяців (візит M12), для оцінки впливу фіксованих комбінацій на внутрішньосерцеву гемодинаміку, моніторинг комбінованої кінцевої точки: кардіо-васкулярна смерть, повторний ІМ, перкутанне коронарне втручання (ПКВ), АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Описані дані представлені як середнє арифметичне±стандартне відхилення ( $M\pm SD$ ) у випадку нормального розподілу змінних, дані з розподілом відмінним від нормального представлені в форматі Me (Q25; Q75), де Me - медіана, Q25, Q75 - нижній і верхній квартили як медіана (Me (Q25; Q75), або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням Хі-квадрату ( $\chi^2$ ) Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при  $p<0,05$ . Характер розподілу даних визначався розрахунковими методами: враховувався характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка (гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при значеннях  $P<0,2$  та  $P<0,05$  відповідно). Оскільки характер розподілу всіх ознак не відповідав нормальному, використовувалась непараметрична статистика для незалежних вибірок. Аналіз кінцевих точок проводився за допомогою кривої Каплана-Мейєра. Оцінку статистично значущих відмінностей кривих виживаності проводили за допомогою log-rank-тесту ( $p<0,05$ ).

## **2.2. Методи обстежених хворих**

Хворі були первинно обстежені, а також через 7–10 днів, 6 та 12 місяців після первинного звернення. Групи пацієнтів не відрізнялися за показниками АТ, коли обстежували хворих на візиті M0.

Крім загально клінічного обстеження, всім хворим проведено вимірювання офісного АТ, тест з 6 хвилинної ходьби, ехокардіографічне дослідження серця з доплерівським дослідженням внутрішньосерцевої гемодинаміки (ЕхоКГ), визначення товщини інтими/медіа сонних артерій. Також хворим проводилось добове моніторування артеріального тиску. Протокол дослідження поданий у табл. 2.2.

Таблиця 2.2. Протокол дослідження

Метод дослідження	Первинне обстеження Візит №1	Термін обстеження хворих через		
		7-10 діб Візит №2	6 місяців Візит №3	12 місяців Візит №4
Клінічне спостереження	X	X	X	X
Тест 6-хвилинної ходьби	-	X	X	X
Добовий моніторинг АТ	X	X	X	X
Доплерехокардіографія серця	X	-	-	X
Дуплексне сканування екстракраніальних судин	X	-	-	X

Примітка: x - проведення дослідження

Вимірювання АТ проводилося аускультативно за методом Короткова М.С. На початку пацієнту було пояснено мету та хід процедури (Рис.2.2).

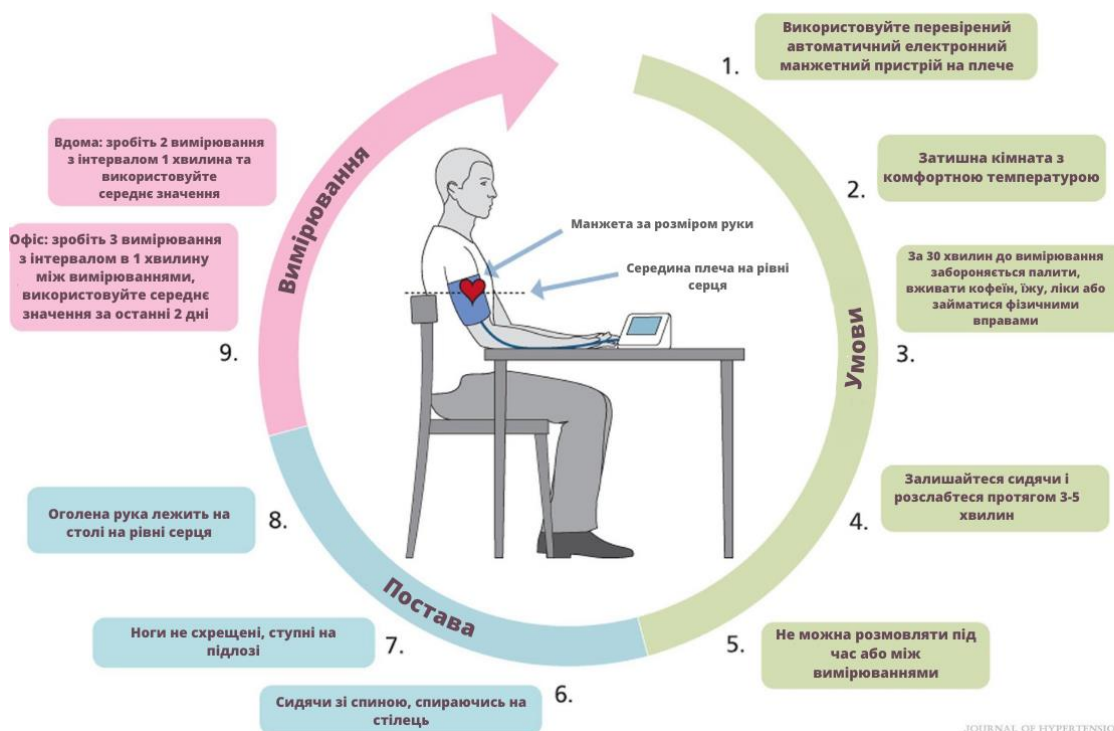


Рис. 2.2. Рекомендації щодо вимірювання АТ в офісі та вдома відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування артеріальної гіпертензії 2023 (адаптовано за [7]).

Після адаптації пацієнта до умов кабінету, в комфортних умовах при кімнатній температурі, протягом не менше 3-5 хв. отримано згоду на проведення процедури. Всі пацієнти були натщесерце, також виключалося – куріння, приймання напоїв, що тонізують, алкоголю, застосування симпатоміметиків, виконання фізичних вправ та відчуття нервового збудження до обстеження за 1,5-2 години. АТ визначалося в положенні «сидячи» на стільці, з опорою на спинку, з виключенням схрещування ніг. Рука пацієнта була розташована на столі поруч, нерухомо, з упором в області ліктя до кінця вимірювання в розігнотому стані долонею догори. Манжета для вимірювання підбиралася відповідного розміру з довжиною охоплення плеча не менше 80 %, а ширина близько 40 %. Манжета накладалася на плече таким чином, щоб середня частина

пневматичної камери перебувала над проекцією артерії. Між манжетою і поверхнею плеча мало міститися два пальці, а її нижній край розташовувався на 2,5 см вище ліктьової ямки. Манжета не накладалася на одяг або тканину. Головка стетофонендоскопа фіксувалася біля нижнього краю манжети над проекцією плечової артерії в ділянці ліктьової ямки. Нагнітання тиску в манжету проводилося повільно. Швидкість зниження тиску повітря в манжеті становила 2-3 мм рт. ст. за секунду. Поява першого тону відповідала САТ. ДАТ визначали за моментом зникнення тонів Короткова. Повторні вимірювання проводилися з інтервалом не менше 2 хвилин. Тиск вимірювався на обох руках. При виявленні стійкої значної асиметрії (більш як 10 мм рт. ст. для САТ та 5 мм рт. ст. – для ДАТ) усі наступні вимірювання проводилися на руці з вищими цифрами. Вимірювання тиску проводилося тричі з обрахуванням середнього АТ.

### **2.2.1. Тест 6 хвилинної ходьби**

У рутинній практиці та за відсутності спеціального обладнання можна використовувати тест для оцінки толерантності до фізичного навантаження та об'єктивізації функціонального статусу хворих з помірно вираженими і важкими захворюваннями серця та легенів. Дослідження полягає на вимірюванні пройденної відстані протягом 6-хвилинної ходьби (6-minutes walking distance — 6MWD) з поворотами по довгому рівному коридору ( $\geq 30$  м), у власному темпі пацієнта [114].

Необхідне обладнання: годинник з секундною стрілкою, сантиметр / рулетка, сфігмоманометр, пульсоксиметр (при можливості).

Протипоказання для проведення тесту є:

Абсолютні: інфаркт міокарда (<3–5 днів від виникнення), нестабільна стенокардія, маніфестна аритмія, ендокардит, міокардит або перикардит,

маніфестний тяжкий аортальний стеноз, декомпенсована серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз судин нижніх кінцівок, підозра на розширюючу аневризму аорти, неконтрольована бронхіальна астма, набряк легень, SpO<sub>2</sub> у спокої <85 %, гостра дихальна недостатність, гострі розлади поза межами кровоносної та дихальної систем, які впливають на переносимість фізичного навантаження або можуть загострюватися під впливом фізичного навантаження, розумова відсталість, яка унеможлиблює співпрацю.

Відносні: звуження стовбура лівої коронарної артерії або його еквівалент, помірна клапанна вада серця, тяжка нелікована артеріальна гіпертензія у спокої (систоличний тиск  $\geq 200$  мм рт. ст., діастолічний  $\geq 120$  мм рт. ст.), тахіаритмія чи брадіаритмія, атріо-вентрикулярна блокада високого ступеня, гіпертрофічна кардіоміопатія, виражена легенева гіпертензія, вагітність на пізньому триместрі та/або ускладнена вагітність, електролітні порушення, захворювання опорно-рухової системи, що унеможлиблюють ходьбу.

Перервати дослідження слід негайно, якщо у пацієнта виникне: біль у грудній клітці, нестерпна задишка, судоми у м'язах нижніх кінцівок, втрата рівноваги, рясне потовиділення, раптова блідість шкіри чи зниження насичення гемоглобіну киснем (якщо використовується пульсоксиметром).

Як відомо метод полягає в тому, що потрібно виміряти дистанцію, яку хворий взмозі пройти протягом 6 хв:

- 1 ФК ХСН подолання відстані від 426 - 550 метрів
- 2 ФК ХСН - від 301 - 425 м.
- 3 ФК ХСН - від 150 - 300 м.
- 4 ФК ХСН - менше 150 м.

При проведенні 6-хвилинної проби, хворому ставлять завдання пройти якомога більшу дистанцію за 6 хв ( за вимірюваним 30 м і розміченому через 1 м

коридору у власному темпі), після чого реєструють пройдену відстань. Пацієнтам дозволено зупинятися і відпочивати під час тесту; вони повинні відновлювати ходу, коли вважатимуть це за можливе. Якщо пацієнт користується ходунками чи паличкою, він має використовувати їх також і при виконанні тесту. Балон з киснем він може нести у рюкзаку (якщо пацієнт потребує безперервної оксигенотерапії). Протягом 2 год перед тестом пацієнт не повинен виконувати інтенсивних фізичних навантажень. Перед початком і в кінці тесту оцінюють задишку за шкалою Борга [114].

Дистанцію, пройдену протягом 6 хв (6MWD), вимірюють в метрах і порівнюють з належним показником 6MWD (i). 6MWD (i) обчислюють за нижче наведеною формулою, які враховують вік в роках, масу тіла в кілограмах, зростання в сантиметрах, індекс маси тіла (ІМТ).

Значення 6MWD (i) для чоловіків:

$$6MWD (i) = 7,57 \times \text{зростання} - 5,02 \times \text{вік} - 1,76 \times \text{маса} - 309;$$

або

$$6MWD (i) = 1140 - 5,61 \times \text{ІМТ} - 6,94 \times \text{вік}.$$

Значення 6MWD для жінок:

$$6MWD (i) = 2,11 \times \text{зростання} - 2,29 \times \text{маса} - 5,78 \times \text{вік} + 667$$

або

$$6MWD (i) = 1017 - 6,24 \times \text{ІМТ} - 5,83 \times \text{вік}.$$

### **2.2.2. Добовий моніторинг АТ**

Коливання добових значень АТ використовуються для діагностики як наявних, так і прихованих патологічних станів. На сьогодні об'єктивним

неінвазивним методом визначення рівня та динаміки АТ вважається добовий моніторинг артеріального тиску [105]. Добовий моніторинг АТ проводили за допомогою апарата "АВРМ-04", "Meditech" ( Угорщина ). Всі показники визначали в денний (6-23 год) та нічний (23-6 ч) періоди та за цілу добу.

Показаннями до проведення добового моніторування АТ є: [105,106]

1. Підозра на наявність синдрому «білого халата» (підвищення артеріального тиску виключно в присутності медперсоналу, при вимірюванні АТ в медичній установі).
2. Діагностика нічної гіпертензії.
3. Обстеження пацієнтів з підозрою на симптоматичну гіпертензію.
4. Верифікація артеріальної гіпертензії у вагітних.
5. Обстеження пацієнтів з конституціональною, ортостатичною гіпотензією, синкопе.
6. Діагностика резистентної АГ.
7. Оцінка індивідуального циркадного (добового) ритму регуляції АТ при хронотерапевтичному призначенні препаратів.
8. Оцінка ефективності та безпечності гіпотензивної фармакотерапії, виявлення епізодичної гіпо/гіпертензії.
9. Обстеження пацієнтів з пограничною (м'якою) артеріальною гіпертензією з метою визначення необхідності гіпотензивної терапії.
10. Обстеження пацієнтів з синдромом обструктивного нічного апное.

Протипоказаннями до проведення ДМАТ є: енцефалопатія будь-якої етіології, що робить неможливим продуктивний контакт пацієнта з медперсоналом (високий ризик пошкодження приладу, одержання некоректних даних), постійна форма фібриляції передсердь або часта (понад 10% скорочень) екстрасистолія (одержання некоректних даних моніторингу), різко виражена



брадикардія (ЧСС менше, ніж 30 за хвилину) (одержання некоректних даних моніторингу), інфекційно-запальні захворювання плеча у ділянці накладення манжети, травми плеча, вимушене порушення нормального циркадного ритму сну та активності (неспанья), тромбоцитопенія, тромбоцитопатія у фазі загострення з підвищеним ризиком кровотеч, погана переносимість процедури ДМАТ раніше, відмова пацієнта. [105,106].

Основні показники добового моніторування: [105,107]

1. Середнє значення АТ — включає в себе середнє значення систолічного, діастолічного, середнього гемодинамічного пульсового тисків. Дані показники розраховуються за окремі відрізки часу, добу. Значення середнього АТ (СрАТ) обчислюється за формулою:  $\text{СрАТ-ДАТ} + 1/3 \times (\text{САТ-ДАТ})$ .
2. Індекс часу гіпертензії (навантаження тиском) — це відсоток вимірювань, які перевищують нормальні показники АТ за 24 години або за окремі відрізки часу. Показник дозволяє оцінити час підвищення АТ. У нормі індекс коливається в межах 12-25%. Індекс часу гіпертензії >25% розцінюється як патологічний. У хворих зі стабільною АГ індекс може досягати 100%. Даний показник обов'язково повинен оцінюватись у випадках високої варіабельності АТ.
3. Індекс гіпотензії — час, протягом якого АТ реєструвався нижче 5 центиля.
4. Індекс площі під кривою АГ виражається у (мм рт. ст. X год)/добу. Відображає гіпертонічне навантаження.
5. Показники варіабельності АТ. Вираховують добовий індекс і стандартне відхилення (коефіцієнт варіації). ДІ показує різницю між середнім денним та нічним тиском у відсотках від середнього денного АТ і обчислюється за формулою:  $\text{ДІ} = (\text{СрАТдень} - \text{СрАТніч}) \times 100\% / \text{СрАТдень}$

ДІ розраховується для систолічного і діастолічного тиску. За величиною нічного зниження АТ, яке в нормі стаовить 10-20%, усіх хворих поділяють на: [68,70]

- *dippers* — ДІ становить 10-20%;
- *non-dippers* - ДІ менше 10%. Нічне зниження АТ мало виражене.

Спостерігається у пацієнтів із симптоматичними артеріальними гіпертензіями, зокрема гіпертензії ниркового походження, синдромі Кона, Кушинга, феохромоцитомі;

- *extrem-dippers (over-dippers)* — ДІ>20% — виражене зниження АТ вночі, відбувається гіпоперфузія органів;
- *night-peakers* — ДІ<0. Вночі відбувається підвищення АТ, а ДІ набуває негативного значення.

### 2.2.3. Ехокардіографічне дослідження серця

Усім пацієнтам було проведене еходоплерографічне дослідження на кафедрі кардіології з використанням ехокардіографічного апарату "KONTRON MEDICAL" IMAGIC Agile. Використана загальноприйнята методика згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [108, 109].

Ехокардіографія є унікальним методом дослідження структури і функції серця, основаним на реєстрації відбитих сигналів ультразвуку, які генеруються ЕхоКГ датчиком [110,111]. Відображення ультразвукової хвилі відбувається на межі поділу двох середовищ з різною акустичною щільністю. Якщо відбувається відбиття від рухомих структур – ультразвук змінює свою частоту (ефект Доплера): при видаленні датчика частота коливань зменшується, при наближенні – збільшується. Відображений ехо-сигнал ультразвуку вловлюється

датчиком ЕхоКГ і передається в комп'ютерну систему обробки інформації. Залежно від інтенсивності сигналу, на екрані дисплея з'являється малюнок у вигляді яскравих точок, які зливаються у зображення досліджуваного органу [111,112]. При дослідженні серця і судин використовуються такі режими роботи прибору: [112,113]

1. М-режим (одномірна ехокардіографія). На екрані дисплея зображується положення стосовно ЕхоКГ датчика всіх рухомих структур серця та судин, що перетинають ультразвуковий промінь. У цьому режимі вертикальної осі відкладається відстань від тієї чи іншої структури серця до ЕхоКГ датчика, а по горизонтальній осі - час.
2. В-режим (двомірна ехокардіографія). Використовують для отримання двомірного зображення серця та судин, що частіше досягається шляхом швидкої зміни напрямку ультразвукового променя в межах певного сектора (від 60° до 90°).
3. Доплерівський режим (доплер-ехокардіографія) дозволяє за величиною так званого доплерівського зміщення частот зареєструвати зміни в часі швидкості руху об'єкта, що досліджується. [113]

ЕхоКГ дослідження може проводитися в будь-якому положенні пацієнта, при якому забезпечується найбільш чітке зображення досліджуваних структур та не потребує спеціальної підготовки. Найчастіше досліджуваний перебуває в горизонтальному положенні на спині з піднятою головою або на лівому боці.

Ехокардіографічний метод дозволяє оцінити: [110,111,113]

1. Функціональний стан лівого та правого шлуночка (кількісно та якісно).
2. Регіональну скоротливість лівого шлуночка (наприклад, у хворих на ІХС).

3. Маса міокарда лівого шлуночка та виявити ультразвукові ознаки симетричної та асиметричної гіпертрофії та дилатації шлуночків і передсердь.
4. Стан клапанного апарату (стеноз, недостатність, пролапс клапана, наявність вегетацій на стулках клапана тощо).
5. Рівень тиску в легеневій артерії (ЛА) та виявити ознаки легеневої гіпертензії.
6. Виявити морфологічні зміни перикарда та наявність рідини в порожнині перикарда.
7. Виявити внутрішньосерцеві утворення (тромби, пухлини, додаткові хорди тощо).

Доплерівська ехокардіографія є надійним методом оцінки діастолічної функції ЛШ [112,113].

### **Оцінка структурних показників ЛШ**

Лінійні вимірювання товщини МШП, товщини ЗСЛШ та внутрішніх розмірів ЛШ проводилися з парастернальної позиції по довгій осі ЛШ. Внутрішні розміри ЛШ ( КДР і КСР, відповідно) та товщина стінок вимірювалися у поперечній осі ЛШ на рівні кінців стулок мітрального клапана у В-режимі. Для отримання волюмометричних вимірів використовувалися парастернальний підхід по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів та апікальні 4- та 2- камерні площини у В-режимі з використанням ручного обведення ендокардіальних кордонів. Розрахунок маси ЛШ проводився із застосуванням лінійних вимірювань у В-режимі. Для розрахунку маси ЛШ використовувалась формула, виходячи з лінійних розмірів, що рекомендована ASE, заснована на моделі ЛШ як витягнутого еліпса:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times \{1,04[(\text{КДР} + 3\text{ЗД} + \text{МШПд})^3 - \text{КДР}^3]\} + 0,6 \text{ г}, \quad (1.1)$$

де ЗСд та МШПд – кінцево-систолична товщина задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки, відповідно, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ.

Підрахунок відносної товщини стінок (ВТС) ЛШ проводився за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = 2 \times \text{ТЗС ЛШ} / \text{КДР ЛШ}. \quad (1.2)$$

ФВ ЛШ оцінювалася біплановим методом дисків (модифікована формула

Сімпсона).

Лінійний розмір ЛП вимірювався в кінці систоли шлуночків перпендикулярно до поздовжньої осі кореня аорти лише на рівні синусів кореня аорти. Обсяг ЛП було оцінено з використанням біпланової формули «площа-довжина» з використанням максимальної площі ЛП, отриманої методом планіметрії з апікальних 4- та 2-камерної позицій.

Індексація всіх показників проводилася відносно площини поверхні тіла пацієнта.

### **Оцінка діастолічної функції ЛШ**

Для отримання трансмітрального діастолічного потоку та його швидкостей для оцінки наповнення ЛШ використовувалася імпульсно-хвильова доплерографія (ІХД) в апікальній 4-камерній (А4С) позиції. Визначалися швидкості піків раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), співвідношення швидкостей Е/А, час уповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та IVRT.

Оцінка кровотоку в легневих венах виконувалася в А4С позиції з використанням ІХД. Вимірювання хвиль кровотоку в легневих венах включали швидкість систолічного потоку (S), пікову швидкість антероградного діастолічного потоку (D), співвідношення S/D, пікову швидкість зворотного кровотоку в систолу передсердь AR та тривалість хвилі ARdur.

Визначали швидкість поширення діастолічного кровотоку ( $V_p$ ) у ЛШ за даними кольорового М-режиму. Дані отримували в А4С позиції з використанням кольорового доплерівського картування. Для визначення тиску наповнення ЛШ визначали показник  $E/V_p$ .

Для визначення переднавантаження ЛШ визначали співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення E за даними ІХД до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця E' за даними тканинної доплерографії (ТД) ( $E/E'$ ).

### **2.3. Методи статистичної обробки одержаних результатів**

Для перевірки рівноваги Харді-Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб програмне забезпечення). Статистичний аналіз результатів проводився з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Описові дані представлені як середнє арифметичне стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) або у відсотках для категоріальних значень. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Характер розподілу даних визначався графічними методами: відповідність розподілу ознак кривої Гаусса при побудові гістограм, при аналізі скринькових діаграм, нормально імовірнісних графіків та розрахунковими методами: враховувався характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова-Смирнова та Шапіро-

Вілка (гіпотеза про норми  $p < 0,2$  і  $p < 0,05$  відповідно). Якщо розподіл ознак не був нормальним, використовували

непараметричний аналіз даних з розрахунком критерію Манна-Уїтні та критерію екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок з побудовою інтервалу Мозеса, визначенням різниці медіан (РМ) з довірчим інтервалом (ДІ) 95 %, при цьому ЕхоКГ показники пацієнтів – залежними змінними з довірою. Категоріальні змінні оцінювалися методом Хі-квадрат. Для аналізу розвитку діастолічної дисфункції ЛШ використовували поліноміальну логістичну регресію з визначенням відношення шансів (ВШ) із ДІ 95%. Для аналізу ЕхоКГ даних у трьох групах пацієнтів було проведено дисперсійний аналіз із використанням багатовимірної загальної лінійної моделі з довірчим інтервалом 95%. Рівність дисперсій між групами визначалася за критерієм Лівіня. Для спостереження за середніми показниками використовувалась поправка Бонферроні.

**РОЗДІЛ 3**  
**ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ**  
**ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА II ВАЛСАРТАНОМ НА КЛІНІЧНИЙ**  
**ПЕРЕБІГ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ, ІХС, ПІК**

При проведенні оцінки клінічного перебігу ГХ, ІХС, ПІК протягом 12 місяців після першого візиту виявлено покращення суб'єктивного стану хворих в обох групах: достовірно зменшилась кількість хворих зі скаргами на біль за грудиною, задишку та набряки гомілок через 6 та 12 місяців спостереження (порівняно з даними на початок дослідження), але були не достовірними при порівнянні % хворих через 6 та 12 місяців спостереження (Табл. 3.1; Рис.3.1; 3.2; 3.3).

Таблиця 3.1. Динаміка суб'єктивного стану хворих протягом 12 місяців після первинного візиту

	Візит №1 Первинне обстеження	Візит №3 Через 6 місяців	Візит №4 Через 12 місяців
	1	2	3
Загальна к-ть хворих (n)	108	107	106
Кількість хворих 1-ої групи (n)	50	50	50
Кількість хворих 2-ої групи (n)	58	57	56
Біль за грудиною			
Серед усіх хворих	23 (21,3%)	16 (15,0%) p1-2=0,001	16 (15,1%) p2-3=0,8 p1-3=0,001
1-а група	11 (22,0%)	7 (14,0%) p1-2=0,001	7 (14,0%) p2-3=1,0 p1-3=0,001
2-а група	12 (20,7%)	9 (15,8%)	9 (16,1%)



		$p_{1-2}=0,001$	$p_{2-3}=0,8$ $p_{1-3}=0,001$
<b>Задишка</b>			
Серед усіх хворих	21 (19,4%)	17 (15,9%) $p_{1-2}=0,001$	17 (16,0%) $p_{2-3}=0,6$ $p_{1-3}=0,001$
1-а група	9 (18,0%)	7 (14,0%) $p_{1-2}=0,001$	7 (14,0%) $p_{2-3}=0,8$ $p_{1-3}=0,001$
2-а група	12 (20,7%)	10 (17,5%) $p_{1-2}=0,001$	10 (17,9%) $p_{2-3}=0,7$ $p_{1-3}=0,001$
<b>Набряки гомілок</b>			
Серед усіх хворих	19 (17,6%)	10 (9,4%) $p_{1-2}=0,001$	9 (8,5%) $p_{2-3}=0,6$ $p_{1-3}=0,001$
1-а група	8 (16,0%)	4 (8,0%) $p_{1-2}=0,001$	4 (8,0%) $p_{2-3}=1,0$ $p_{1-3}=0,001$
2-а група	11 (19,0%)	6 (10,5%) $p_{1-2}=0,001$	5 (8,9%) $p_{2-3}=0,5$ $p_{1-3}=0,001$

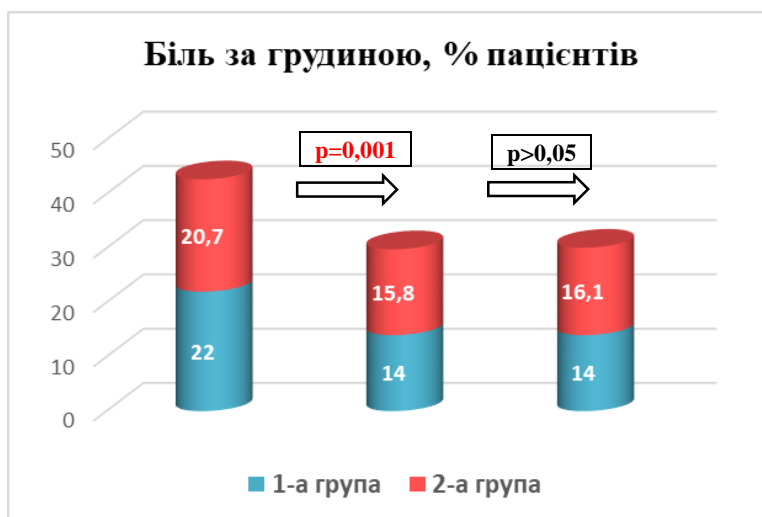


Рис.3.1. Відсоток хворих у 1-й та 2-й групах, які скаржилися на біль за грудиною впродовж 12 місяців спостереження

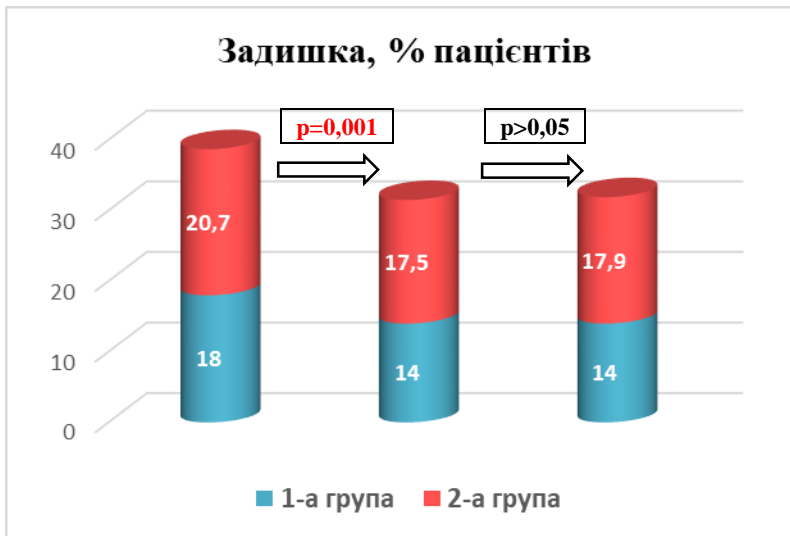


Рис.3.2. Відсоток хворих у 1-й та 2-й групах, які скаржилися на задишку впродовж 12 місяців спостереження

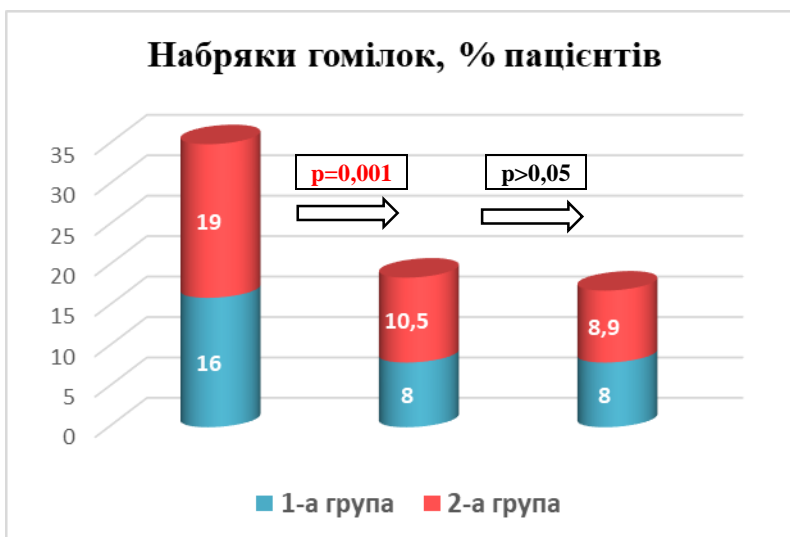


Рис.3.3. Відсоток хворих у 1-й та 2-й групах, які скаржилися на набряки гомілок впродовж 12 місяців спостереження

При проведенні тесту із 6-ти хвилинною ходьбою через 6 місяців від первинного візиту у порівнянні з тестом, зробленим через 7-10 днів від первинного візиту, виявлено збільшення толерантності до фізичного навантаження в обох групах: в 1-й групі відбулось збільшення дистанції до  $407 \pm 23,6$  порівняно із  $329 \pm 35,2$  ( $p=0,01$ ), та в 2-й групі – до  $418 \pm 25,2$  порівняно

із  $332 \pm 41,1$  ( $p=0,01$ ). Тобто відбулось покращення ФК СН по NYHA (відбувся перехід від 3 ФК до 2 ФК).

По даним тесту через 12 місяців спостереження, в обох групах зберіглась динаміка збільшення пройденої дистанції у порівнянні із тестом, зробленим через 7-10 днів від первинного візиту (в 1-й групі до  $451 \pm 21,7$  у порівнянні із  $329 \pm 35,2$ ,  $p=0,01$ ; в 2-й групі до  $448 \pm 28,1$  у порівнянні із  $332 \pm 41,1$ ;  $p=0,01$ ). Відбулось достовірне зменшення кількості хворих 3 ФК СН по NYHA та збільшення кількості хворих 2 ФК СН по NYHA в обох групах спостереження (Табл. 3.2; 3.3).

Табл.3.2. Параметри фізичної активності у 1-й групі протягом 12 місяців спостереження

Показники	Візит №2 через 7-10 діб n=50	Візит №3 через 6 місяців n=50	Візит №4 через 12 місяців n=50
	1	2	3
Дистанція пройдена за 6 хв, м (усі хворі)	$329 \pm 35,2$	$407 \pm 23,6$ $P1-2=0,01$	$451 \pm 21,7$ $P1-3=0,01$
I ФК СН за NYHA	0	0	0
II ФК СН за NYHA	7 (14%) $p=0,5$	11 (22%) $p1-2=0,01$	12 (24%) $p1-3=0,01$
III ФК СН за NYHA	13 (26%) $p=0,6$	9 (18%) $p1-2=0,01$	8 (16%) $p1-3=0,01$

Табл.3.3. Параметри фізичної активності у 2-й групі протягом 12 місяців спостереження

Показники	Візит №2 через 7-10 діб n=58	Візит №3 через 6 місяців n=57	Візит №4 через 12 місяців n=56
	1	2	3
Дистанція пройдена за 6 хв, м (усі хворі)	332±41,1	418±25,2 p1-2=0,01	448±28,1 p 1-3=0,01
I ФК СН за НУНА	0	0	0
II ФК СН за НУНА	10 (17%) p=0,5	13 (22,8%) p1-2=0,01	14 (25%) p1-3=0,01
III ФК СН за НУНА	13 (23%) p=0,6	10 (17,5%) p1-2=0,01	9 (16,1%) p1-3=0,01

Аналізуючи данні виникнення побічних реакцій (Табл. 3.4, 3.5), серед побічних ефектів у 1-й групі протягом 12 місяців спостереження найчастіше відзначали пастозність гомілок (8,0%), тахікардію (8,0%) та головний біль (6,0%). Зменшилася частка хворих, які скаржилися на набряки/пастозність гомілок, тахікардію та головний біль у процесі дослідження. Частка хворих у 1-й групі, які мали набряки/пастозність на момент 2-го візиту, становила 6,0%, на момент 3-го візиту – 4,0%. Частка хворих, що відзначали тахікардію, становила 6,0 та 2,0% відповідно; частка хворих з головним болем на момент 2-го візиту становила 4,0%, на момент 3-го візиту – 2,0%.

Серед побічних ефектів у 2-й групі протягом 12 місяців спостереження найчастіше відзначали пастозність гомілок (8,6%), тахікардію (8,6%) та головний біль (6,9%). Зменшилася частка хворих, які скаржилися на набряки/пастозність

гомілок, тахікардію та головний біль у процесі дослідження. Частка хворих у 2-й групі, які мали набряки/пастозність на момент 2-го візиту, становила 5,3%, на момент 3-го візиту – 3,6%. Частка хворих, що відзначали тахікардію, становила 5,3 та 1,8% відповідно; частка хворих з головним болем на момент 2-го візиту становила 3,5%, на момент 3-го візиту – 1,8%.

Табл.3.4. Частота виникнення побічних ефектів у 1-й групі протягом 12 місяців спостереження

Побічні ефекти	Частота побічних ефектів, усього						Усього нових випадків	
	Візит №2 через 7-10 діб n=50		Візит №3 через 6 місяців n=50		Візит №4 через 12 місяців n=50			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пастозність гомілок	4	8,0	3	6,0	2	4,0	9	18,0
Головний біль	3	6,0	2	4,0	1	2,0	6	12,0
Сухий кашель	2	4,0	1	2,0	1	2,0	4	8,0
Тахікардія	4	8,0	3	6,0	1	2,0	8	16,0
Нудота	2	4,0	1	2,0	–	–	3	6,0
Шум у вухах	2	4,0	–	–	1	2,0	3	6,0
Екстрасистолія	1	2,0	–	–	–	–	1	2,0

Табл.3.5. Частота виникнення побічних ефектів у 2-й групі протягом 12 місяців спостереження

Побічні ефекти	Частота побічних ефектів, усього			Усього нових випадків
	Візит №2 через 7-10 діб n=58	Візит №3 через 6 місяців n=57	Візит №4 через 12 місяців	

					n=56			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пастозність гомілок	5	8,6	3	5,3	2	3,6	10	17,9
Головний біль	4	6,9	2	3,5	1	1,8	7	12,5
Сухий кашель	1	1,7	–	–	–	–	1	1,8
Тахікардія	5	8,6	3	5,3	1	1,8	9	16,1
Нудота	3	5,2	1	1,8	–	–	4	7,1
Шум у вухах	2	3,4	–	–	1	1,8	3	5,4
Екстрасистолія	1	1,7	–	–	–	–	1	1,8

Проведено аналіз прихильності до лікування в обох групах через 6 та 12 місяців спостереження шляхом анкетування. Було зареєстровано зниження прихильності хворих до лікування в обох групах спостереження як через 6, так і через 12 місяців спостереження з дещо кращим (але не достовірним) результатом через 12 місяців після первинного візиту (Табл. 3.6).

Табл.3.6. Аналіз прихильності до лікування в 1-й та 2-й групах через 6 та 12 місяців спостереження

Групи препаратів	1-а група ч е	1-а група через 12 міс. (n=50)	2-а група через 6 міс. n	2-а група через 12 міс. (n=56)
Бета-блокатори				5
АК+ІАПФ				
АК+БРА				
ПАТТ				5
АМР				5
Діуретики				
Статини		4		
Метаболічна терапія				

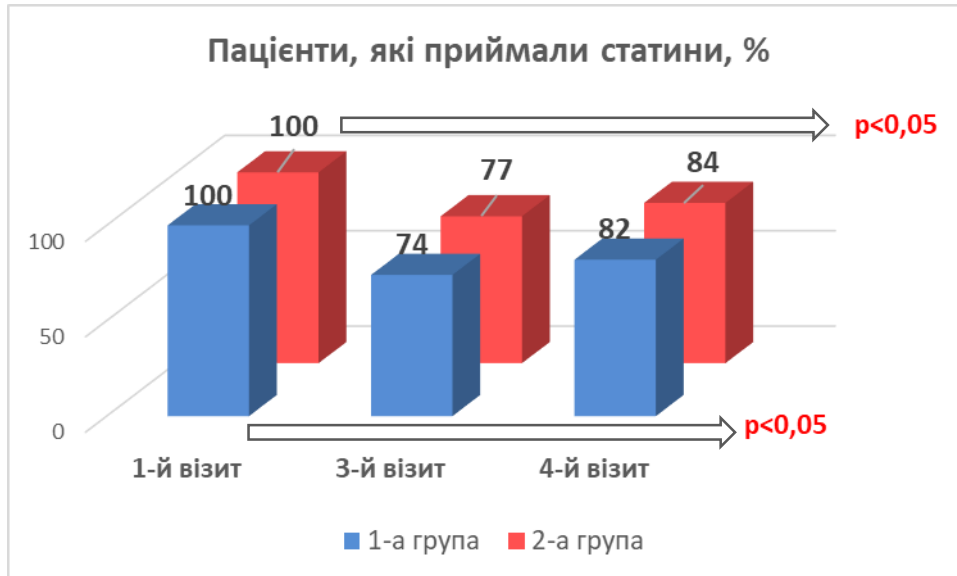
Також за допомогою анкетування проведено аналіз прийому статинів в обох групах через 6 та 12 місяців спостереження. Встановлено, що всі хворі у досліджуваних групах на первинному візиті отримували статинотерапію (100%), але через 6 місяців у 1-й групі статини приймали лише 74% пацієнтів, у 2-й групі – 77% ( $p=0,7$ ). Всім хворим проведено роз'яснення та важливість лікування. Через 12 місяців спостереження у 1-й групі статини приймали 82% хворих та 84% у 2-й групі ( $p=0,5$ ). (Табл. 3.7).

Табл.3.7. Аналіз прийому хворими статинів в 1-й та 2-й групах через 6 та 12 місяців спостереження

Терапія статинами	1-а група, n	2-а група, n	p
Візит №1, первинне обстеження:			1,0
Візит №3, через 6 місяців:	37 (74%) із 50 хворих (-26%)	7%) із 57 хворих 3	
Візит №4, через 12 місяців:	4 1	4 7	

Також слід зазначити, що відсоток хворих, які приймали статини протягом 12 місяців спостереження у порівнянні результатів у кожній групі, достовірно знизився порівняно з первинним візитом. (Рис. 3.4).

Рис. 3.4 Відсоток хворих в 1-й та 2-й групах, які приймали статини протягом 12 місяців спостереження



### Висновки до розділу:

1. Оцінка клінічного перебігу ГХ, ІХС, ПІК на тлі прийому фіксованої комбінації амлодипіну з ІАПФ лізіноприлом або з БРА валсартаном демонструє схожу ефективність у зменшенні відсотка хворих із скаргами на біль за грудиною та ознаками СН, що покращує якість життя хворих.

2. За результатами теста із 6-хвилинною ходьбою протягом 12 місяців зареєстровано достовірне збільшення толерантності до фізичного навантаження в обох групах, а також покращення ФК СН по NYHA (перехід хворих із групи 3 ФК СН по NYHA у групу 2 ФК СН по NYHA).

3. Терапія в обох групах добре переносилась хворими. Не відмічені серйозні побічні явища, які змушували припинити лікування хворих. У процесі дослідження зменшилася частка хворих, які скаржилися на найчастіші явища: набряки/пастозність гомілок, тахікардію та головний біль.



4. Проведена оцінка в обох групах прихильності до лікування через 6 та 12 місяців спостереження після первинного візиту встановлює зниження прихильності хворих до лікування в обох групах спостереження, з дещо кращім (але не достовірним) результатом через 12 місяців після первинного візиту.

**Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:**

1. Долженко М.М., Нудченко А.А., Бондарчук С.А., Лимарь Ю.В. Дослідження АЛЪЯНС: оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприл/амлодипін у хворих на артеріальну гіпертензію на амбулаторно-поліклінічному етапі лікування. Український Медичний Часопис. 2013. №3 (95). V/VI 2013. С. 95-99 <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-60999-doslidzhennya-alyans-ocinka-efektivnosti-fiksovanoj-kombinacii-lizinopril-amlodipin-u-xvorix-na-arterialnu-gipertenziyu-na-ambulatorno-poliklinichnomu-etapi-likuvannya>

*(Пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд, аналіз сучасних поглядів і сучасного стану проблеми, оформлення).*

2. Бондарчук С.А., Долженко М.М. Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.240999>

*(Пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд, аналіз сучасних поглядів і сучасного стану проблеми, оформлення).*

**РОЗДІЛ 4**  
**ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ**  
**ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА ІІ ВАЛСАРТАНОМ ЩОДО КОНТРОЛЮ**  
**АТ ТА ВПЛИВУ НА КОМБІНОВАНУ КІНЦЕВУ ТОЧКУ У ПАЦІЄНТІВ З**  
**ГХ, ІХС, ПІК**

Ефективність призначення фіксованих комбінацій препаратів щодо контролю АТ в пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ проводилася через 12 місяців після первинного візиту в центр шляхом вимірювання офісного АТ, аналізу даних добового моніторування АТ та відстежуванням кінцевих точок протягом цього періоду.

Перша група – 50 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, які на тлі базової терапії отримували фіксовану комбінацію амлодипіну з лізиноприлом. Друга група – 58 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, котрі отримували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну з валсартаном. Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (АК + ІАПФ та АК + БРА) визначали індивідуально, залежно від добового профілю АТ з наступним титруванням і досягненням добової дози амлодипіну 10 мг із лізиноприлом 20 мг на добу або амлодипіну 10 мг із валсартаном 160 мг на добу.

Критерії виключення – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань.

Статистичний аналіз даних виконали, використавши програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v. 23. Результати наведені як середнє арифметичне  $\pm$

стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) у разі нормального розподілу змінних; дані з розподілом, що відрізняється від нормального, наведені в форматі Me (Q25; Q75), де Me – медіана, Q25, Q75 – нижній і верхній квантилі, або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням хі-квадрата ( $\chi^2$ ) Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Середні рівні офісного АТ і показників АТ, що одержані під час добового моніторування, наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1. Показники офісного АТ та АТ під час добового моніторування у групах пацієнтів через 12 місяців спостереження

Показники, одиниці вимірювання		Перша група (n=50)	Друга група (n=58)	*	**
АТ офісний систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	133,00 (123,00; 140,25)	130,00 (122,00; 140,00)	0,82	0,33
	Min-max	100,00–175,00	110,0–171,00		
АТ офісний діастолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	81,00 (79,50; 81,00)	80,00 (75,00; 86,00)	0,07	0,46
	Min-max	60,00–113,00	60,00–109,00		
Середньодобовий АТ систолічний, мм рт. ст.	Me (Q25; Q75)	129,00 (119,00; 136,50)	126,00 (120,00; 136,00)	0,82	0,69
	Min-max	100,00–156,00	108,00–162,00		

Середній систолічний удень, мм рт. ст.	АТ	Me	137,50	132,00	0,96	0,27
		(Q25; Q75)	(123,75; 143,25)	(125,75; 140,00)		
		Min-max	102,00–164,00	112,00–169,00		
Середній систолічний уночі, мм рт. ст.	АТ	Me	120,50	118,50	0,72	0,30
		(Q25; Q75)	(112,00; 128,25)	(110,00–124,25)		
		Min-max	94,00–140,00	100,00–146,00		
Середньодобовий АТ діастолічний, мм рт. ст.		Me	77,00	78,00	0,72	0,99
		(Q25; Q75)	(75,00; 83,00)	(74,00; 82,00)		
		Min-max	65,00–99,00	63,00–99,00		
Середній діастолічний вдень, мм рт. ст.	АТ	Me	84,00	82,00	0,60	0,05
		(Q25; Q75)	(82,75; 89,50)	(78,00; 86,00)		
		Min-max	68,00–114,00	69,00–111,00		
Середній діастолічний уночі, мм рт. ст.	АТ	Me	73,00	74,00	0,38	0,96
		(Q25; Q75)	(70,50; 77,25)	(71,00; 78,00)		
		Min-max	62,00–91,00	61,00–91,00		

Оскільки під час перевірки розподілу показників АТ графічно та розрахунковими методами виявили невідповідність закону нормальному розподілу, використовували непараметричні методи аналізу показників: критерій екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок (\*), критерій

Колмогорова-Смирнова (\*\*) для незалежних вибірок. За всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст, діастолічний офісний АТ у першій групі - 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст.

Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторування, також не виявили статистично значущих відмінностей груп дослідження. Середньодобовий САТ становив 129,00 (119,00; 136,50) мм рт. ст. у першій групі, 126,00 (120,00; 136,00) мм рт. ст. - у другій; середній САТ удень - 137,50 (123,75; 143,25) мм рт. ст. та 132,00 (125,75; 140,00) мм рт. ст. відповідно; середній САТ уночі – 120,50 (112,00; 128,25) мм рт. ст. та 118,50 (110,00; 124,25) мм рт. ст. у групах відповідно. Середньодобовий ДАТ становив 77,00 (75,00; 83,00) мм рт. ст. у першій групі та 78,00 (74,00; 82,00) мм рт. ст. – у другій, середній ДАТ удень - 84,00 (82,75; 89,50) мм рт. ст. та 82,00 (78,00; 86,00) мм рт. ст. відповідно; середній ДАТ уночі - 73,00 (70,50; 77,25) мм рт. ст. і 74,00 (71,00; 78,00) мм рт. ст. у групах відповідно. Під час оцінювання індексованих показників встановили: індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0% пацієнтів першої групи та 56,9% - другої ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,53$ ). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, визначили: у першій групі мали підвищений індекс ДАТ 72,00% пацієнтів, у другій - 75,9% ( $\chi^2=0,20$ ;  $P=0,40$ ).

Виконали детальніший аналіз показників АТ – порівняли кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі 56% пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9% та 62,1 % відповідно. Отже, хоча середні показники тиску не

відрізнялися у групах дослідження, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ вищий у другій групі ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ).

Залежно від характеру змін АТ уночі проаналізували розподіл пацієнтів на dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker у групах дослідження. Встановили: 42% пацієнтів першої групи та 53,4% другої групи – dipper; 56% та 25% відповідно – non-dipper, 2% та 52% хворих – over-dipper; різниця не набула статистичної значущості ( $\chi^2 = 2,65$ ,  $p = 0,27$ ) (табл. 4.2.).

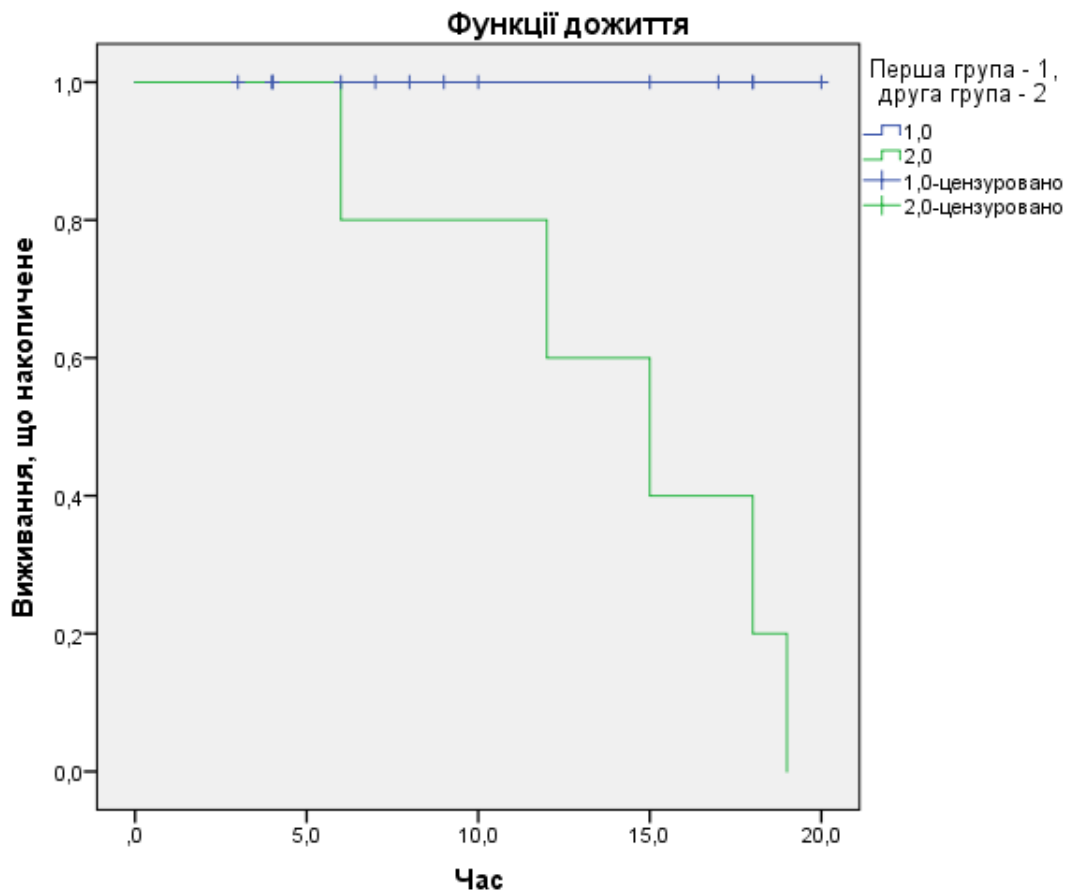
Таблиця 4.2. Аналіз даних АТ залежно від характеру змін уночі через 12 місяців спостереження

Групи пацієнтів	Перша група (n=50)	Друга група (n=58)	$\chi^2$	P
Dipper, n (%)	21 (42,00%)	31 (53,40%)	2,65	0,27
Non-dipper, n (%)	28 (56,00%)	24 (41,40%)		
Over-dipper, n (%)	1 (2,00%)	3 (5,20%)		
Night-peaker, n (%)	0	0		

Через малу кількість летальних випадків під час аналізу кінцевих точок використовували комбіновану кінцеву точку, що включала кардіоваскулярну смерть, повторний ІМ, ПКВ, АКШ, ТІА, інсульт, госпіталізацію з приводу СН. У результаті виявили статистично вірогідне розходження кривих Каплана–Меєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ( $p = 0,007$ ) (рис. 4.1.). Отже, доведено позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації

амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПШК, ГХ.

Рис. 4.1. Крива Каплана-Мейера при аналізі кінцевих точок у групах дослідження.



### Висновки до розділу:

1. При аналізі показників офісного АТ та показників добового моніторування АТ груп амлодипіну з лізиноприлом та амлодипіну з вальсартаном не було виявлено статистично значущих розбіжностей у дослідних групах через 12 місяців спостереження.

2. При детальному аналізі даних пацієнтів  $\leq 65$  років з цільовим рівнем АТ нижче 130/80 мм рт. ст. був виявлений більший відсоток пацієнтів з цільовим АТ у пацієнтів, які приймали амлодипін з лізіноприлом ( $\chi^2=3,52$ ;  $P=0,046$ ) через 12 місяців спостереження.

3. При аналізі кінцевих точок був доведений позитивний вплив на прогноз фіксованої комбінації амлодипін з лізіноприлом у порівнянні з комбінацією амлодипін з вальсартаном ( $\chi^2=7,23$ ,  $P=0,007$ ) для хворих з ІХС, ПШ, ГХ за 12 місяців спостереження.

#### **Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:**

1. Бондарчук С.А., Долженко М.М. Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою. Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.240999>

*(Пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд, аналіз сучасних поглядів і сучасного стану проблеми, оформлення).*



**РОЗДІЛ 5**

**ВПЛИВ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ АМЛОДИПІНУ З ІАПФ  
ЛІЗИНОПРИЛОМ АБО З БРА ІІ ВАЛСАРТАНОМ У ПАЦІЄНТІВ З ГХ,  
ІХС, ПІК НА ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВУ ГЕМОДИНАМІКУ ТА СУДИНИ**

Оцінювання ефективності призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС і ПІК, впливу на структурні, функціональні показники серця й екстракраніальні відділи БЦА здійснювали через 12 місяців після первинного візиту.

Під час аналізу даних встановили, що лінійні й волюмометричні параметри ЛШ, ІММ ЛШ, ІО ЛП зменшилися на фоні призначення фіксованої комбінації препаратів в обох групах через 12 місяців (візит М12). Дані наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1. Лінійні та волюмометричні ЕхоКГ розміри ЛШ під час первинного візиту в центр (М0) та через 12 місяців (М12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=50)					Друга група (n=58)				
	М0		М12		p	М0		М12		p
	Me	IQR	Me	IQR		Me	IQR	Me	IQR	
МШП ЛШ, см	1,2	0,21	1,1	0,2	<0,05	1,1	0,26	1,0	0,2	<0,05

ЗС ЛШ, см	0,97	0,21	0,96	0,2	<0,05	1,1	0,2	1,0	0,16	<0,05
ІКДР ЛШ см/ м <sup>2</sup>	2,6	0,44	2,5	0,38	<0,05	2,5	0,34	2,4	0,32	<0,05
ВТС ЛШ	0,41	0,07	0,42	0,12	>0,05	0,41	0,04	0,39	0,08	<0,05
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	108,0	23,0	90,0	25,0	<0,05	97,0	38,0	95,0	34,0	<0,05
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	62,5	11,6	56,8	12,4	<0,05	56,8	19,1	52,6	18,7	<0,05
ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,0	13,0	31,0	12,0	>0,05	31,0	13,5	31,0	11,0	>0,05
ФВ ЛШ, %	57,0	15,0	57,0	15,0	>0,05	55,0	17,0	55,0	17,0	>0,05

Під час перевірки розподілу ЕхоКГ змін параметрів серця протягом періоду спостереження графічно та з використанням розрахункових методів виявили невідповідність закону нормального розподілу; застосували непараметричні методи аналізу показників з обрахунком медіани різниці показників і визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Доведено вірогідну різницю ЕхоКГ даних в обох групах дослідження за розмірами МШП ЛШ, ІКДР ЛШ, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. Різниця цих показників

дещо більша в другій групі, хоча під час аналізу цих параметрів встановили високу значущість в обох групах ( $p < 0,0001$ ). Аналіз параметрів другої групи показав вірогідну різницю за ВТС ЛШ ( $p < 0,05$ ) та більшу статистичну значущість при аналізі розміру ЗС ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками першої групи ( $p < 0,05$ ).

Здійснили аналіз показників діастолічної функції ЛШ у пацієнтів під час першого візиту в центр та через 12 місяців. Групи порівняли за показниками діастолічної функції під час залучення в дослідження. За рекомендаціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2016 року [74], визначили тиск наповнення ЛШ, ознаки збільшення перенавантаження ЛШ виявили у 3 пацієнтів першої та 5 хворих другої групи. Розподіл ознак не відповідав нормальному закону, тому статистичний аналіз здійснили непараметрично з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення E/A, невірогідне ( $p > 0,05$ ) – E/E'. Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі встановили високо вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження E/A, E/E', IO ЛП при призначенні фіксованої комбінації лізиноприлу з амлодипіном (табл. 5.2.). Під час аналізу даних на візиті M12 не виявили значущої різниці за розподілом типів діастолічної функції між групами дослідження.

Таблиця 5.2. Оцінка ЕхоКГ показників діастолічної функції ЛШ під час первинного візиту в центр (M0) та через 12 місяців (M12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=50)					Друга група (n=58)				
	M0		M12		p	M0		M12		p
	Me	IQ R	Me	IQ R		Me	IQ R	Me	IQ R	
E, см/с	48,0	17, 0	48,0	14, 5	>0,0 5	54,0	22, 5	45,0	15, 0	<0,0 5
A, см/с	54,0	21, 0	56,0	16, 0	>0,0 5	53,0	20, 5	54,0	21, 0	>0,0 5
E/A	0,9	0,6 1	0,8	0,5 3	<0,0 5	1,07	0,6	0,8	0,3 8	<0,0 5
DT, мс	210, 0	86, 5	220, 0	74, 0	<0,0 5	190, 0	74, 0	205, 0	71, 3	>0,0 5
IVRT, мс	124, 0	30, 0	120, 0	23, 5	>0,0 5	117, 0	45, 0	120, 0	38, 5	>0,0 5
E/E'	7,5	3,0 3	7,1	2,0	>0,0 5	9,95	4,1	7,48	3,0	<0,0 5
ЮЛП мл\м2										
Vmax ТК, м/с	1,7	0,8	1,6	0,7 6	>0,0 5	1,8	0,9	1,75	0,8 5	>0,0 5

Здійснили аналіз різниці частот розподілу діастолічної функції в межах груп, коли порівнювали ЕхоКГ показники на візиті М0 і М12. Не зафіксували статистично значущих змін за розподілом типів діастолічної функції за період спостереження (рис. 5.1., 5.2.).

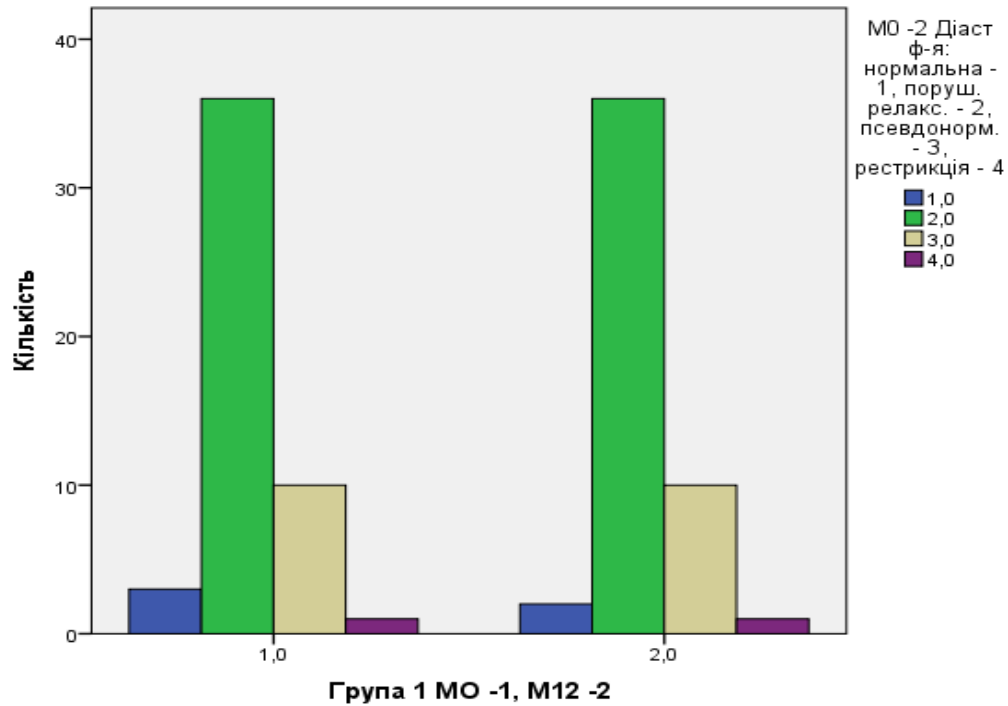


Рис. 5.1. Розподіл типів діастолічної функції на візиті М0 та М12 у першій групі.

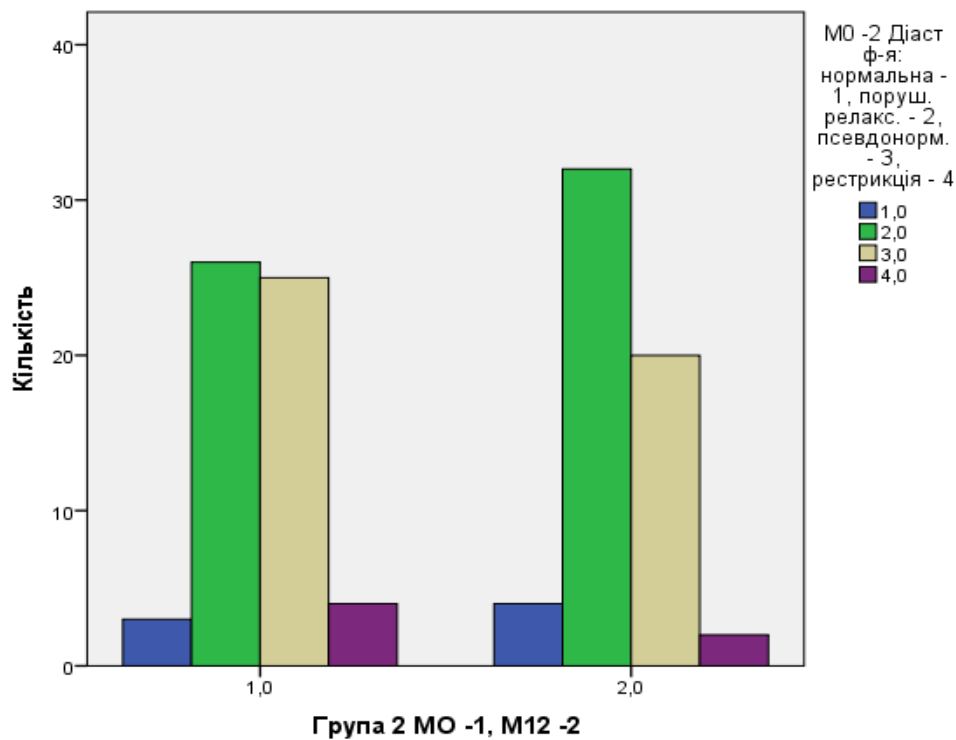


Рис. 5.2. Розподіл типів діастолічної функції ЛШ на візиті M0 та M12 у другій групі.

Під час аналізу параметрів морфофункціонального стану екстракраніальних артерій у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ виявили, що обидві комбінації препаратів вискоєфективні протягом періоду спостереження щодо зменшення товщини КІМ, PSV, RI (табл.5.3.).

Таблиця 5.3. Аналіз показників морфофункціонального стану БЦА у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=50)					Друга група (n=58)				
	M0		M12		p	M0		M12		p
	Me	IQ R	Me	IQR		Me	IQ R	Me	IQR	
КІМ справа, мм	0,96	0,3	0,9	0,23	<0,05	0,95	0,2 1	0,9	0,17	<0,05
КІМ зліва, мм	1,0	0,2 7	0,93	0,24	<0,05	1,1	0,2	1,0	0,21	<0,05
PSV ЗСА справа, см/с	71,1	22, 3	67,0	16,2	<0,05	67,0	14, 5	61,0	17,0	<0,05
PSV ЗСА зліва, см/с	70,8	22, 0	68,0	18,8	<0,05	68,3	17, 2	65,0	16,6	<0,05
RI ЗСА справа	0,75	0,0 6	0,72	0,08	<0,05	0,73	0,0 7	0,7	0,07	<0,05
RI ЗСА зліва	0,77	0,0 9	0,72	0,08	<0,05	0,73	0,0 7	0,7	0,07	<0,05
PSV ВСА справа, см/с	62,0	20, 6	60,0	21,3	<0,05	63,9	17, 1	61,0	17,0	<0,05

PSV ВСА зліва, см/с	63,6	10, 6	60,0	10,0	<0,05	60,1	15, 8	58,0	16,0	<0,05
RI ВСА справа	0,68	0,0 9	0,63	0,09	<0,05	0,65	0,0 7	0,64	0,08	<0,05
RI ВСА зліва	0,66	0,0 8	0,61	0,08	<0,05	0,65	0,0 9	0,61	0,07	<0,05
PSV ХА справа, см/с	40,5	9,5	38,5	9,5	<0,05	39,8	15, 7	40,2	17,5	<0,05
PSV ХА зліва, см/с	41,7	9,7	41,7	8,8	>0,05	38,9	12, 0	39,0	14,0	<0,05
RI ХА справа	0,66	0,0 5	0,62	0,04	<0,05	0,66	0,0 5	0,64	0,08	<0,05
RI ХА зліва	0,66	0,0 5	0,61	0,06	<0,05	0,65	0,0 7	0,63	0,06	<0,05

У першій групі під час УЗД екстракраніальних відділів БЦА виявили атеросклеротичне ураження правої ЗСА у 36 % пацієнтів, лівої ЗСА – у 26 %; у другій групі – у 29,3 % і 43,1 % відповідно. Атеросклеротичне ураження в першій групі зафіксували у 20,0 % правої ВСА, лівої ВСА – 28,0 %, у другій групі – 56,9 % і 51,7 % відповідно. Загалом стенозування ЗСА, ВСА >50 % за діаметром виявили в 14 % осіб першої групи, у 20 % – другої. Решта пацієнтів мала стенози артерій до 50 %. Проаналізували зміни атеросклеротичного ураження екстракраніальних відділів БЦА за період спостереження. Оскільки розподіл даних не відповідав критеріям нормальності, достовірність результатів



оцінювали за допомогою двофакторного рангового дисперсійного аналізу Фрідмана для пов'язаних вибірок. В обох групах виявили регрес стенозування ЗСА, ВСА з більшою статистичною значущістю для другої групи (табл. 5.4.).

Таблиця 5.4. Динаміка відсотка стенозування екстракардіальних відділів БЦА у пацієнтів з ІХС, ПМК і ГХ за період спостереження

Зміна % стенозу за 12 місяців	Перша група (n=50)			Друга група (n=58)		
	М0	М12	p	М0	М12	p
ЗСА справа	30,6	28	<0,05	33,3	32,3	<0,05
ЗСА зліва	35,3	33,2	<0,05	35,9	34,9	<0,05
ВСА справа	31,5	30	<0,05	40,9	39,2	<0,05
ВСА зліва	45,3	43,5	<0,05	38,0	36,0	<0,05

### Висновки до розділу:

1. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПМК, ГХ ефективно щодо зворотного розвитку гіпертрофії ЛШ, із високою значущістю – щодо зменшення МШП ЛШ, ІКДР, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. У пацієнтів першої групи виявили вірогідний регрес ВТС ЛШ ( $p < 0,05$ ), розміру ЗС ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

2. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом було ефективнішим щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ: статистично вірогідно зменшилися Е/А, Е/Е' та ІО ЛП ( $p < 0,05$ ).

3. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ ефективно щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI, що встановили під час аналізу цих показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

4. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом ефективніше щодо регресу атеросклеротичного ураження ЗСА, ВСА ( $p < 0,05$ ).

**Матеріали даного розділу висвітлені у таких публікаціях:**

1. Долженко М.М., Бондарчук С.А., Лобач Л.Є. Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у хворих з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією. Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291 <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.284248>

*(Пошук літературних джерел, зроблено літературний огляд, аналіз сучасних поглядів і сучасного стану проблеми, оформлення).*

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При проведенні оцінки клінічного перебігу ГХ, ІХС, ПШК протягом 12 місяців після першого візиту, на тлі прийому фіксованої комбінації амлодипіну з ІАПФ лізіноприлом або з БРА валсартаном, виявлено покращення суб'єктивного стану хворих в обох групах: достовірно зменшилась кількість хворих зі скаргами на біль за грудиною та ознаками СН через 6 та 12 місяців спостереження (порівняно з даними на початок дослідження), але були не достовірними при порівнянні % хворих через 6 та 12 місяців спостереження.

За результатами теста із 6-хвилинною ходьбою протягом 12 місяців зареєстровано достовірне збільшення толерантності до фізичного навантаження в обох групах: в 1-й групі до  $451 \pm 21,7$  у порівнянні із  $329 \pm 35,2$ ,  $p=0,01$ ; в 2-й групі до  $448 \pm 28,1$  у порівнянні із  $332 \pm 41,1$ ;  $p=0,01$ ). Відбулось достовірне зменшення кількості хворих 3 ФК СН по NYHA та збільшення кількості хворих 2 ФК СН по NYHA в обох групах спостереження.

Терапія в обох групах добре переносилась хворими. Не відмічені серйозні побічні явища, які змушували припинити лікування хворих. У процесі дослідження зменшилася частка хворих, які скаржилися на набряки/пастозність гомілок, тахікардію та головний біль. Частка хворих у 1-й групі, які мали набряки/пастозність на момент 2-го візиту, становила 6,0%, на момент 3-го візиту – 4,0%. Частка хворих, що відзначали тахікардію, становила 6,0 та 2,0% відповідно; частка хворих з головним болем на момент 2-го візиту становила 4,0%, на момент 3-го візиту – 2,0%.

Серед побічних ефектів у 2-й групі протягом 12 місяців спостереження найчастіше відзначали пастозність гомілок (8,6%), тахікардію (8,6%) та головний біль (6,9%). Зменшилася частка хворих, які скаржилися на набряки/пастозність гомілок, тахікардію та головний біль у процесі дослідження. Частка хворих у 2-

й групі, які мали набряки/пастозність на момент 2-го візиту, становила 5,3%, на момент 3-го візиту – 3,6%. Частка хворих, що відзначали тахікардію, становила 5,3 та 1,8% відповідно; частка хворих з головним болем на момент 2-го візиту становила 3,5%, на момент 3-го візиту – 1,8%.

Проведена оцінка в обох групах прихильності до лікування через 6 та 12 місяців спостереження після первинного візиту встановлює зниження прихильності хворих до лікування в обох групах спостереження, з дещо кращім (але не достовірним) результатом через 12 місяців після первинного візиту.

При дослідженні клініко-гемодинамічних особливостей перебігу артеріальної гіпертензії з ішемічною хворобою серця та постінфарктним кардіосклерозом за всіма статистичними критеріями показники АТ не відрізнялися у групах пацієнтів. Систолічний офісний АТ у першій групі становив 133,00 (123,00; 140,25) мм рт. ст., у другій – 130,00 (122,00; 140,00) мм рт. ст.; діастолічний офісний АТ у першій групі – 81,00 (79,50; 81,00) мм рт. ст., у другій – 80,00 (75,00; 86,00) мм рт. ст.

Оцінюючи середні рівні АТ під час добового моніторування, також не виявили статистично значущих відмінностей груп дослідження. Індекс часу підвищення САТ перевищував норму в 58,0 % обстежених першої групи та 56,9 % пацієнтів другої групи ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,53$ ). Оцінюючи індексовані показники часу підвищення ДАТ, виявили: 72,0 % осіб мали підвищення цього показника в першій групі, 75,9 % – у другій ( $\chi^2 = 0,2$ ,  $p = 0,4$ ). Порівнювали кількість пацієнтів з АТ понад 130/80 мм рт. ст. або нижче. Так, у першій групі було 56 % пацієнтів із систолічним АТ понад 130 мм рт. ст. та 44 % – нижче; у другій групі – 37,9 % та 62,1 % відповідно. Отже, відсоток пацієнтів із цільовими значеннями систолічного АТ більший у другій групі ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). Під час аналізу комбінованої кінцевої точки виявили статистично вірогідне

розходження кривих Каплана–Меєра з використанням статистичного критерію за допомогою log-rank-тесту ( $p = 0,007$ ).

Аналізуючи показники офісного АТ і результати добового моніторингу АТ, не виявили статистично значущої різниці в групах пацієнтів, які отримували амлодипін із лізиноприлом та амлодипін із валсартаном. Під час детального аналізу показників пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановили більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із лізиноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ). У результаті аналізу кінцевих точок показано позитивний вплив на прогноз комбінації амлодипіну з лізиноприлом порівняно з комбінацією амлодипіну з валсартаном ( $p = 0,007$ ) для хворих на ІХС, ПМК, ГХ.

Виявили вірогідну різницю за даними ЕхоКГ в обох групах дослідження щодо розмірів лівого шлуночка (ЛШ) ( $p < 0,05$ ). У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення  $E/A$ , невірогідне ( $p > 0,05$ ) –  $E/E'$ . Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі виявили високо вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження  $E/A$ ,  $E/E'$ , ІО ЛП, зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI протягом аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

Призначення фіксованої комбінації амлодипіну й інгібітора АПФ лізиноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і блокатор рецепторів ангіотензину 2 валсартан, щодо діастолічної функції ЛШ (зменшилися  $E/A$ ,  $E/E'$  та ІО ЛП,  $p < 0,05$ ). Під час аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена задача оптимізації методів фармакологічної корекції клініко-гемодинамічних ускладнень у хворих на АГ з ІХС, ПК за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС.

1. Оцінка клінічного перебігу демонструє схожу ефективність в обох групах у зменшенні відсотка хворих на скарги, що покращує якість життя; збільшення толерантності до фізичного навантаження, а також покращення ФК СН за NYHA; терапія добре переносилася хворими і з дещо кращим (але не достовірним) результатом прихильності до лікування через 12 місяців після початку спостереження.

2. Аналіз показників офісного АТ і показники добового моніторингу АТ пацієнтів віком  $\leq 65$  років із цільовим рівнем АТ менше ніж 130/80 мм рт. ст. встановлено більший відсоток хворих із цільовим АТ у групі, що отримувала амлодипін із ІАПФ лізіноприлом ( $\chi^2 = 3,52$ ,  $p = 0,046$ ).

3. Також встановлено, що призначення фіксованої комбінації амлодипіну та лізіноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ( $p < 0,05$ ) та діастолічної функції ЛШ (зменшилися Е/А, Е/Е' та ІО ЛП,  $p < 0,05$ ) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і БРА валсартан.

4. Під час аналізу показників морфофункціонального стану ЕКА виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

5. При проведенні спостереження за хворими ІХС, ПК, ГХ протягом 1 року на фоні лікування за допомогою фіксованої комбінованої терапії АК з блокаторами РААС виявлено позитивний вплив на прогноз при застосуванні

фіксованої комбінації амлодипину з лизіноприлом у порівнянні з комбінацією амлодипину з вальсартаном ( $\chi^2=7,23$ ,  $P=0,007$ )

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З метою оптимізації лікування для покращення якості життя та віддаленого прогнозу хворих на АГ з ІХС, ПМК рекомендовано до застосування фіксована комбінація АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/добу,

Для збільшення відсотка пацієнтів, які досягають цільового рівня АТ рекомендовано до застосування фіксована комбінація амлодипіну з ІАПФ в дозі 10-20 мг\добу.

Для ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця рекомендовано до застосування фіксована комбінація АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/добу

Для покращення стану екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій та зменшення подальших ризиків виникнення повторних коронарних подій рекомендовано до застосування фіксована комбінація АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/добу



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України. Нові загрози та виклики: посібник. К. 2020. – С. 55–77.  
[https://cardiocongress.org.ua/pdf/Dovid\\_statis\\_2020\\_final.pdf](https://cardiocongress.org.ua/pdf/Dovid_statis_2020_final.pdf)
2. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2019. Hyattsville, MD. 2021. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:100685>.
3. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh et al. European Heart Journal. 2019. Vol. 40. Issue 18. P. 1426-1435. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
4. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin et al. Circulation. 2017. Vol. 135. Issue 10. P. e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
5. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions / K. Kotseva et al. European Journal of Preventive Cardiology. 2016. Vol. 23. Issue 18. P. 2007-2018. <https://doi.org/10.1177/2047487316667784>
6. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cifkova R, Dominiczak A. Hypertension. Nat Rev Dis Primers 2018; 4:18014. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
7. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. European Heart Journal. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

8. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Brunström et al. *JAMA Internal Medicine*. 2018. Vol. 178. Issue 1. P. 28-36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
9. Canoy D., Rahimi K. Blood pressure-lowering treatment lowers mortality and cardiovascular disease risk, but whether effects differ at an arbitrary threshold of 140 mm Hg systolic blood pressure requires further research. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018. Vol. 23. Issue 5. P. 189-190. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110934>
10. Mortality implications of lower DBP with lower achieved systolic pressures in coronary artery disease: long-term mortality results from the International Verapamil-trandolapril Study US cohort / A. Wokhlu et al. *Journal of Hypertension*. 2018. Vol. 36. Issue 2. P. 419-427. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001559>
11. The impact of systolic and diastolic blood pressure variability on mortality is age dependent: Data from the Dublin Outcome Study / G.Bilo et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019. Vol. 27. Issue 4. P. 355-364. <https://doi.org/10.1177/2047487319872572>
12. Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease / G. Kranenburg et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 244. P. 271-276. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.044>
13. Associations between coronary and carotid artery atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases / M. Svanteson et al. *RMD Open*. 2017. Vol. 3. Issue 2. P. e000544. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000544>
14. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk

- hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
15. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in high vascular risk / L. Potier et al. *Heart*. 2017. Vol. 103. Issue 17. P. 1339-1346. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310705>
  16. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J. F. Mann et al. *The Lancet*. 2008. Vol. 372. Issue 9638. P. 547-553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
  17. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease / E. Braunwald et al. *The New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. Issue 20. P. 2058-2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>
  18. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius et al. *The Lancet*. 2004. Vol. 363. Issue 9426. P. 2022-2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
  19. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation results of the VALVACE trial / S. Peters et al. *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 98. Issue 2. P. 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
  20. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond. *Circ Res* 2021; 128:847–863. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318082>
  21. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular

- disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
22. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
  23. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178:28–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.6015>
  24. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
  25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
  26. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, Ezzati M. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6:e1000058. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000058>
  27. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients

- with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1372–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2015.03.002>
28. Wallace SM, McEniery CM, Mäki-Petäjä KM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2007;50(1):228–233. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089391>
  29. Casadonte L, Verhoeff BJ, Piek JJ, et al. Influence of increased heart rate and aortic pressure on resting indices of functional coronary stenosis severity. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(6):61. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0651-0>
  30. Rouleau JR, Simard D, Blouin A, et al. Angiotensin inhibition and coronary autoregulation in a canine model of LV hypertrophy. *Basic Res Cardiol*. 2002;97(5):384–391. <https://doi.org/10.1007/s003950200047>
  31. Hoffman JI. Heterogeneity of myocardial blood flow. *Basic Res Cardiol*. 1995;90(2):103–111. [PubMed: 7646414]. <https://doi.org/10.1007/BF00789440>
  32. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290(7):898–904. <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.898>
  33. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med*. 2001;345:479–486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010273>
  34. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular outcomes in hypertensive patients: comparing single-agent therapy with combination therapy. *J Hypertens*. 2012;30(11):2213–2222. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283582ed6>
  35. Smith SM, Gong Y, Handberg E, et al. Predictors and outcomes of resistant

- hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635 <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000051>
36. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899–1911. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
37. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827–838. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90944-z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90944-z)
38. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al., CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388:2142–2152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5)
39. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, Woodward M, MacMahon S, Turnbull F, Hillis GS, Chalmers J, Mant J, Salam A, Rahimi K, Perkovic V, Rodgers A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
40. Evaluation of Optimal Diastolic Blood Pressure Range Among Adults With Treated Systolic Blood Pressure Less Than 130 mm Hg./ Li J, Somers VK, Gao X, Chen Z et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021 – Feb. - 1;4(2):e2037554. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37554>

41. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389:2226–2237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30754-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30754-7)
42. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusoff K, Teo K, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
43. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens* 2012; 30:802–810. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283516499>
44. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, Fabbicchi F, Guazzi M, Loaldi A, Guazzi MD. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845–853. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.3.845>
45. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
46. Kjeldsen SE, Julius S, Dahlof B, Weber MA. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension - insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. *Blood Press* 2015; 24:1–6. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.946787>

47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al., VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
48. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn E, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved diastolic blood pressure and pulse pressure at target systolic blood pressure (120–140mmHg) and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Eur Heart J* 2018; 39:3105–3114. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy287>
49. van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, Kromhout D, Boshuizen H, Grobbee DE, van der Schouw YT, Verschuren WM. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:377–383. <https://doi.org/10.1177/2047487312443485>
50. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009;120:1084–1090. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773119>
51. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS—a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004;35:2807–2812. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000147041.00840.59>



52. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006;37:1933–1940. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000227223.90239.13>
53. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Chen TJ, Lip GY, Chen SA. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol* 2015;65:635–642. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.046>
54. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, et al. Prognostic impact of b-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J* 2019; 83:410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0662>
55. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021; 92:40–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
56. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2018; 38:546–554. <https://doi.org/10.1002/phar.2110>
57. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VERapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29:1327–1334. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn123>
58. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease

- (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010; 105:905–911. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.11.035>
59. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;14(3):241–247. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(00\)01266-8](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(00)01266-8)
60. Casey DP, Curry TB, Joyner MJ, et al. Acute  $\beta$ -adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension*. 2012;59(1):145–150. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182337>
61. Peart S, Greenberg G. MRC trial of treatment of mild hypertension. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1985;291(6491):347. <https://doi.org/10.1136/bmj.291.6488.97>
62. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *New Engl J Med*. 1992;327(10):669–677. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
63. European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–788. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9)
64. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;2000(342):154–160. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420302>
65. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting–enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl j Med*. 2004;2004(351):2058–2068. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>

66. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med.* 2003;349(20):1893–1906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
67. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):547–553. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61236-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61236-2)
68. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
69. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145–153. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>
70. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782–788. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9)
71. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA.* 2002. Vol. 288. Issue 23. P. 2981-2997.

<https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>

72. Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial / C. J. Bulpitt, N. S. Beckett, J. Cooke [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – No. 21 (12). –P. 2409–2417. <https://doi.org/10.1097/00004872-200312000-00030>
73. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure / L. Pilote et al. CMAJ. 2008. Vol. 178. Issue 10. P. 1303-1311. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068>
74. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial /G. Pedrazzini et al. American Heart Journal. 2008. Vol. 155. Issue 2. P. 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.015>
75. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W. F. Terpstra, J. F. May, A. J. Smit [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – No. 19(2). – P. 303–309. <https://doi.org/10.1097/00004872-200102000-00018>
76. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation / G. Mancia, A. Zanchetti, E Agabiti-Rosei [et al.] // Circulation. – 1997. – No. 95 (6). –P. 1464–1470. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.6.1464>
77. EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes // Lancet. – 1998. – No. 351. –P. 28–31. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)06209-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)06209-0)
78. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic

- patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine / C. D. Agardh, J. Garcia-Puig, B. Charbonnel [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1996. – No. 10 (3). – P. 185–192.
79. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) / Reisin E [et al.] // Study Group. *Hypert.* – 1997. – No. 30. – P. 140–145. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.1.140>
80. For the JIKEI HEART Study Group. JIKEI HEART Study – A morbid-mortality and remodeling study with valsartan in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease / S. Mochizuki, M. Shimuzu, I. Taniguchi [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2004. – No. 18. – P. 305–309. <https://doi.org/10.1023/B:CARD.0000041250.00079.84>
81. Retraction of: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study [*Eur Heart J* (2009) 30:2461-2469, doi: 10.1093/eurheartj/ehp363] / T. Sawada, H. Yamada, B. Dahlöf, H. Matsubara. *European Heart Journal*. 2009. Vol. 34. Issue 14. P. 1023. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp363>
82. Wolf G. The road not taken: role of angiotensin II type 2 receptor in pathophysiology / G. Wolf // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 195–198. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.2.195>
83. Malnick, S. D., & Somin, M. (2007). The VALIDD study. *Lancet*, 370(9591), 931-932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61434-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61434-2)
84. Cohn J. N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J. N. Cohn, G. Tognoni // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (23). – P. 1667–1675. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>

85. Verma S. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction / S. Verma, M. Strauss // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 1248–1249. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1248>
86. Strauss M. Is the jury out? Class specific differences on coronary outcomes with ACE-inhibitors and ARBs: insight from meta-analysis and The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration / M. Strauss, E. Lonn, S. Verma // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 2351–2353. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi574>
87. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? / P. Verdecchia, F. Angeli, R. Gattobigio, G. P. Reboldi // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2381–2386. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi445>
88. Takamura, K., Fujimoto, S., Mita, T., Kawaguchi, Y. O., Kurita, M., Kadowaki, S., Kamo, Y., Aoshima, C., Nozaki, Y. O., Takahashi, D., Kudo, A., Hiki, M., Tomizawa, N., Ikeda, F., Satoh, H., Watada, H., & Minamino, T. (2022). Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1226. <https://doi.org/10.3390/jcm11051226>
89. Peters, S., Trümmel, M., Meyners, W., Koehler, B., & Westermann, K. (2005). Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation--results of the VALVACE trial. *International journal of cardiology*, 98(2), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
90. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. [et al.] // Circulation. – No. 102 (13). – P. 1503–1510. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.13.1503>

91. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) / J. E. Deanfield, J. M. Detry, P. R. Lichtlen [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – No. 24 (6). – P. 1460–1467. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90140-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90140-6)
92. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37, Issue 27. –P. 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
93. Flack J. M. Benefits of adherence to anti-hypertensive drug therapy / J. M. Flack, S. V. Novikov, C. M. Ferrario // *Eur. Heart J.* – 1996. – No. 17, Suppl A. – P. 16–20. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/17.suppl\\_a.16](https://doi.org/10.1093/eurheartj/17.suppl_a.16)
94. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005 – No. 366 (9489). – P. 895–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
95. Gupta, A., Mackay, J., Whitehouse, A., Godec, T., Collier, T., Pocock, S., Poulter, N., & Sever, P. (2018). Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*, 392(10153), 1127-1137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8)
96. Effect of inter-individual blood pressure variability on the progression of

- atherosclerosis in carotid and coronary arteries: a post hoc analysis of the NORMALISE and PREVENT studies/ Jung-Sun Kim, Sungha Park et al.] // European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2017. - No. 3 (2). – P. 82–89. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw019>
97. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES) / B. Jørgensen, S. Simonsen, K. Endresen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – No. 35 (3). – P. 592–599. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00599-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00599-9)
98. ACCOMPLISH Trial Investigators Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M. A. Weber, G. L. Bakris [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – No. 359 (23). – P. 2417–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806182>
99. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan / W. Khan et al. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. 2014. Vol. 8. Issue 2. P. 45-55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>
100. Efficacy of the Combination of Amlodipine and Valsartan in Patients With Hypertension Uncontrolled With Previous Monotherapy: The Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) Study / Y. Allemann et al. The Journal of Clinical Hypertension. 2008. Vol. 10. Issue 3. P. 185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
101. Assaad-Khalil S. H., Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in



- Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – Real World Outcomes*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 307-315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>
102. Amlodipine and Valsartan Combined and as Monotherapy in Stage 2, Elderly, and Black Hypertensive Patients: Subgroup Analyses of 2 Randomized, Placebo-Controlled Studies / T. R. Smith et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2007. Vol. 9. Issue 5. P. 355-364. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x>
103. Clinical Outcomes and Healthcare Costs in Hypertensive Patients Treated With a Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Valsartan / Y. C. Tung et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015. Vol. 17. Issue 1. P. 51-58. <https://doi.org/10.1111/jch.12449>
104. Komplex célszerv-védelem korszeru vérnyomáscsökkentőkkel [Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents] / D. Páll, E. Katona, M. Juhász, G. Paragh. *Orvosi hetilap*. 2006. Vol. 147. Issue 32. P. 1505-1511.
105. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery / J. Am. Coll. Cardiol // *Circulation*.-2011.-124.-P. 652-735.
106. Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research/ Pickering I G., Hall J. E., Appel L. J. [et al.] // *Hypertension*. - 2005. - Vol. 45(1). - P. 142-161. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154900.76284.F6>
107. Ridker P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. // *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders Elsevier.- 2007.- P.

- 39.
108. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging /R. Lang et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. № 16(3) P. 233–271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
109. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D.(2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
110. Cerisano G. Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction during acute myocardial infarction: methodological, clinical and prognostic implications / Cerisano G., Bolognese L. // *Ital. Heart J.* - 2001. - Vol. 2(1). - P. 13-20.
111. Dolzhenko M. N. Left ventricle diastolic function in the patients after coronary arteries bypass graft combined with left ventricle aneurismectomy according to tissue Doppler imaging: one year follow-up / Dolzhenko M. N., Rudenko S. A., Potashev S. A., Nosenko N. N., Simagina T. V., Kravchenko T. G. // *Postgraduate Medical Journal*. – 2007. – Vol. 83. – P. 320–324. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.053553>
112. Kane L.S. Doppler echocardiographic changes found in diastolic dysfunction / Kane L.S. // *J. Insur. Med.* - 2001. - Vol. 33(4). - P. 355-357.
113. Agatston et.al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast

computed tomography./ J. Ammer. Coll. Cardiol.-1990.-V15.-P.827-832.

114. Настанова з кардіології / За ред. В.М. Коваленка.— К.- Моріон.- 2009.-С.12-

27

## **ДОДАТОК А1**

### **Відомості про апробацію результатів дисертації**

1. European Society of Hypertension ESH Congress, Milan, Italy, 06-08 April 2017 (публікація тез)
2. European Society of Cardiology EuroPrevent Congress, Malaga, Spaine, 06-08 April 2017 (публікація тез)
3. European Society of Cardiology EuroPrevent Congress, Lisbon, Portugal, 11-13 April 2017 (публікація тез)
4. Всеукраїнської тренінг-програмі для лікарів «Мистецтво лікування» післядипломний курс професійного вдосконалення (Львів, 15 травня 2018; Дніпро, 04 жовтня 2018 та Чернівці, 07 лютого 2019 (виступ на конференціях)
5. Семінарі БПР «Сучасний менеджмент артеріальної гіпертензії за рекомендаціями ESH 2023р. (WebCardio, 2023.09.30) (публікація тез)

## ДОДАТОК Б1

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
 Проректор із науково-педагогічної та  
 лікувальної роботи  
 Івано-Франківського національного  
 медичного університету  
 доц. Тарас КОБРИН  
 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Оптимізація лікування для ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця у хворих на АГ з ІХС, ПІК із включенням фіксованої комбінації АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/доб.».

**Установа-розробник:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112

Автор: Бондарчук Сергій Анатолійович

**Джерело інформації:** Стаття: «Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у хворих з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією.» / Долженко М.М., Бондарчук С.А., Лобач Л.Є. // Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізичної та реабілітаційної медицини, Івано-Франківський національний медичний університет

**Термін впровадження:** січень – вересень 2023 року

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 2 від 28.09. 2023р.).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фізичної та реабілітаційної медицини

Івано-Франківського національного  
 медичного університету

Д. мед.н., професор

  
 \_\_\_\_\_ Роксолана НЕСТЕРАК

## ДОДАТОК Б2



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор – науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного медичного  
 університету

к.мед.н., доцент

Ходоровський В.М.

2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Оптимізація лікування для ефективного відновлення міокардіальної функції, впливу на структурні та функціональні показники серця у хворих на АГ з ІХС, ПІК із включенням фіксованої комбінації АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/добу»

**Установа-розробник:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112

Автор: Бондарчук Сергій Анатолійович

**Джерело інформації** Стаття: «Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у хворих з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією.» / Долженко М.М., Бондарчук С.А., Лобач Л.Є. // Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет

**Термін впровадження:** січень – вересень 2023 року

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з внутрішньої медицини.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 2 від 15 вересня 2023р.).

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри пропедевтики  
 внутрішніх хвороб

Буковинського державного медичного  
 університету,

Доктор медичних наук, професор

  
 Ілацук Т.О.

## ДОДАТОК БЗ



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П.Л. Шупика  
 Д.мед.н., професор  
 Савічук І.О.  
 «14» 09 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Індивідуалізація перебігу ІХС, ПІК та АГ у хворих шляхом вивчення впливу на прогноз фіксованої комбінації амлодипіну з лізиноприлом».

**Установа-розробник:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112

**Автор:** Бондарчук Сергій Анатолійович

**Джерело інформації:** Стаття: «Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою» / Бондарчук С.А., Долженко М.М. // Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799.

**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика

**Термін впровадження:** січень – вересень 2023 року

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з кардіології.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 28 від 04.09 2023р.).

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри кардіології  
 Національний університет охорони  
 здоров'я України імені П.Л. Шупика,  
 Доктор медичних наук, професор

  
 М. М. Долженко

## ДОДАТОК В1

### ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник генерального директора з науково-клінічної роботи  
ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини  
імені акад. М. Д. Стражеска» НАМН України

професор  Корнацький В.М.  
«14» 03 2023 р.

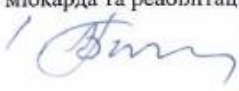


### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**  
Оптимізація лікування для покращення якості життя та віддаленого прогнозу хворих на АГ з ІХС, ПК із включенням фіксованої комбінації АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/доб.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112  
Автор: Бондарчук Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:** Стаття: «Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою» / Бондарчук С.А., Долженко М.М. // Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799.  
Впроваджено за 2023 р. в: діагностичний процес виявлення пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику в роботі відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д.Стражеска НАМН України»
4. Строки впровадження: травень – вересень 2023 року
5. Загальна кількість спостережень: 25 пацієнта
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): збільшення толерантності до фізичного навантаження у хворих на 20%
7. Зауваження, додатки: немає.
8. Заключення: пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

«14» 03 2023р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням інфаркту міокарда та реабілітації кардіологічних хворих  
к.мед.н.  Наталія ТЕРЕЩЕНКО



## ДОДАТОК В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор КМКЛ №4  
Мостепан Т.В.  
\_\_\_\_\_ 2023р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**  
Оптимізація лікування для покращення якості життя та віддаленого прогнозу хворих на АГ з ІХС, ПІК із включенням фіксованої комбінації АК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл) в дозі 10-20 мг/доб.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**  
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, Київ, Україна 04112  
Автор: Бондарчук Сергій Анатолійович
3. **Джерело інформації:** Стаття: «Порівняльна ефективність і прогностичне значення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину 2 в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктним кардіосклерозом і гіпертонічною хворобою» / Бондарчук С.А., Долженко М.М. // Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, №26. С. 791-799.
4. Впроваджено за 2023 р. в: лікувальний процес пацієнтів з ІХС, ПІК другого терапевтичного відділення КМКЛ №4.
5. Строки впровадження: травень – вересень 2023 року
6. Загальна кількість спостережень: 24 пацієнта
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3): на 82% підвищилася ефективність лікування
8. Зауваження, додатки: немає.
9. **Заключення:** пропозиція рекомендована для впровадження в клінічну практику.

«04» 09 2023р.

Відповідальний за впровадження,  
завідуюча другим терапевтичним відділенням \_\_\_\_\_ Людмила РОДІОНОВА