

17. Кравченко, А. М., Ковзолович, Т. В., Файнзільберг, Л. С. (2019). Можливості нових підходів до аналізу електрокардіографії для діагностики ішемії міокарда. Клінічна та профілактична медицина, 1 (7), 47–60. doi: [http://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(7\).2019.07](http://doi.org/10.31612/2616-4868.1(7).2019.07)
18. Жарінов, О. Й. та ін. (2018). Функціональна діагностика. Київ, 732.
19. Mitchell, C., Rahko, P. S., Blauwet, L. A., Canaday, B., Finstuen, J. A., Foster, M. C. et. al. (2019). Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography, 32 (1), 1–64. doi: <http://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>
20. Ozkececi, G., Ulasli, S. S., Akci, O., Avsar, A., Unlu, M., Onrat, E. (2016). The effect of sleep apnea severity on cardiac autonomic activity during night time in obstructive sleep apnea patients. Sao Paulo Medical Journal, 134 (5), 430–436. doi: <http://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.0189070116>
21. Byun, J.-I., Shin, Y. Y., Hwang, K. J., Jung, Y., Shin, W. C. (2019). Comparison of cardiac autonomic activity between positional and nonpositional obstructive sleep apnea using heart rate variability. Sleep Medicine, 64, 101–105. doi: <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.06.021>

Received date 19.12.2019

Accepted date 14.01.2020

Published date 31.01.2020

**Кривенко Віталій Іванович**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

**Світлицька Оксана Анатоліївна**, аспірант, кафедра сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології, Запорізький державний медичний університет, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035

УДК: 616.12-008.331.1-06:616.379-008.64]-07-085.22-053.87:546.172.6

DOI: 10.15587/2519-4798.2020.193270

## ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

**К. О. Волошинська, С. М. Ковальчук, М. В.Ковальчук, О. М. Пересунько**

*Метою дослідження* було порівняння впливу базисної терапії (лізиноприлу та амлодипіну) в якості монотерапії та їх поєднання з донатором оксиду азоту – L-аргініном на клінічні та гемодинамічні показники у жінок у перименопаузальному періоді, хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом та без нього.

*Матеріал та методи дослідження:* обстежено 104 пацієнтки із застосуванням імуноферментних (визначення рівня ендотеліну-1) та інструментальних (ехокардіографія з доплерометрією) методів дослідження.

*Результати.* Отримані результати свідчать про те, що на фоні призначеного лікування відбувається оптимізація скоротливості міокарда та регрес діастолічної дисфункції у всіх групах. Найбільше ці зміни виражені в підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які додатково до базисної терапії приймали L-аргінін. Щодо зміни рівня ендотеліну-1, як маркера порушення функції ендотелію, необхідно зазначити, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, бачили достовірне зниження його рівня. Обґрунтовано доцільність додавання до базисної терапії L-аргініну та його позитивний вплив на ендотеліальну дисфункцію, що проявлявся зниженням рівня ендотеліна-1.

*Висновки.* В ході проведення дослідження ми дійшли висновку щодо оптимізації скоротливості міокарда на фоні призначеного лікування у всіх групах. Найбільше ці зміни виражені в підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом, які додатково до схеми лікування отримували L-аргінін (регрес діастолічної дисфункції з 2-го до 1-го типу відбувся у 21 особи (47,7 %), що доводить його позитивний вплив на показники тиску наповнення лівого шлуночка та його розслаблення)

*Ключові слова:* артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ендотеліальна дисфункція, міокард, перименопауза, донатор оксиду азоту, L-аргінін

## 1. Вступ

В Україні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) налічується більше 12 мільйонів і ця цифра невинно зростає [1]. Серед хворих на АГ поширеність цукрового діабету (ЦД) у 2–2,5 рази вища, ніж у людей із нормальним тиском. Відомо, що органи-мішені при АГ у хворих з ЦД вражаються частіше і раніше, ніж у осіб з гіпертензією та без ЦД. Набагато раніше формується гіпертрофія міокарду лівого шлуночка та діастолічна дисфункція, що є основними проявами ураження серця при АГ та тісно корелюють зі ступенем підвищення АТ, давністю захворювання тощо [2, 3].

Дослідження ендотеліальної функції у хворих на АГ не виявило однозначного і конкретного механізму її порушення. Деякі дослідники вважають, що при АГ ендотеліальна дисфункція (ЕД) спровокована одночасним пошкодженням в системі L-аргінін – оксид азоту і продукцією вазоконстрикторних простагландинів, причому, порушення продукції NO – первинне, а збільшення рівня вазоконстрикторних агентів пов'язано з віком [4, 5]. Є роботи, де показано, що при АГ ЕД більшою мірою залежить не від зниження продукції NO, а від підвищеної його деградації внаслідок впливу продуктів вільнорадикального окислення [6]. Існуючі дані щодо стану ендотеліальної функції при АГ в багатьох аспектах суперечливі [7]. Можливо, такі протиріччя в отриманих результатах свідчать про неоднорідність досліджуваних груп, які відрізнялися за віком, тривалістю і тяжкістю гіпертензії, а також вираженістю ураження органів-мішеней.

Щодо фармакотерапії АГ у жінок в перименопаузі та з цукровим діабетом перевагу необхідно надати антигіпертензивним препаратам першої лінії, куди відносяться: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), антагоністи кальцію і високо селективні  $\beta$ -адреноблокатори [8, 9].

Цікавими є дані, отримані у дослідженні HOPE (2000), в якому брали участь хворі з вихідним АТ в середньому 139/79 мм рт.ст. Згідно отриманих результатів, у осіб з невисоким ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ефективно пролікованих, застосування іАПФ, дозволило ще більше покращити результати, зокрема, знизити на 17 % загальну летальність [9].

Дослідження PROGRESS довело можливість іАПФ знижувати ризик повторних інсультів на фоні або без супутньої АГ [10].

У дослідженні ALLHAT, включаючому 33350 осіб (середній АТ – 146/84 мм рт. ст.; кількість хворих з ІХС – 51 %, ЦД – 36 %), яке проводилось протягом 5 років, вдалося оцінити ефективність АГТ антагоністами кальцію (амлодипін в дозі 2,5–10 мг/добу), іАПФ (лізиноприл – 10-40 мг/добу),  $\alpha$ -адреноблокаторами (доксазозин – 12,5–25 мг/добу) і тiazидними діуретиками (хлорталідон).

Результати цього дослідження показали, що частота коронарної смертності, нефатального інфарк-

та міокарді і показник загальної летальності однакові у всіх групах. Стосовно профілактики інсульту, серцево-судинної недостатності і серцево-судинних катастроф в цілому, то хлорталідон ефективніший ніж лізиноприл та амлодипін. Ці переваги зберігалися і в групі хворих з цукровим діабетом. Даний препарат ефективності в якості зниження артеріального тиску, проте не впливає на метаболічні порушення. На четвертому році дослідження рівень холестерину в групі хлорталідона був достовірно вищим, порівняно з групою амлодипіна і лізиноприла, вищою була також концентрація глюкози, у т.ч. і у хворих з ЦД, тобто виникали метаболічні розлади [11].

Стосовно антагоністів кальцевих каналів, у трьох багатоцентрових проспективних плацебо-контрольованих дослідженнях із використанням ретардних форм АК дигідропіридинового ряду доведена їхня здатність значно знижувати ризик виникнення інсультів (на 42 %), коронарних катастроф (на 26 %), показник загальної смертності (на 39 %) [2, 5]. Дуже важливим у цьому відношенні є дослідження HOT (1998), в якому вивчався вплив цієї групи препаратів на ступінь зменшення сумарного ризику нефатального інфаркту міокарду, інсульту і смертності від серцево-судинної патології. В дослідженні вперше був встановлений цільовий рівень АТ і показано, що зниження АТ до 140/85 мм рт. ст. зменшує ризик важких серцево-судинних ускладнень, а для хворих з ЦД цільові рівні ще нижчі: зниження діастолічного артеріального тиску до 80 мм рт. ст. скорочує ризик серцево-судинних катастроф на 51 % [3].

У дослідженні PREVENT продемонстровано вплив амлодипіну на прогресування атеросклерозу сонних артерій за даними УЗД. Виявилось, що амлодипін достовірно знижує прогресування атеросклерозу ( $p < 0,001$ ) у хворих з вихідним атеросклеротичним ураженням сонних артерій більше 70 %. Можливо, антиатерогенна дія АКК пов'язана з їх антиоксидантними та антипроліферативними властивостями, зі зниженням депонування ефірів холестерину в судинній стінці. Результатом цього стало зниження серцево-судинних ускладнень на 31 % при застосуванні АКК [5].

Отже в сучасних терапевтичних стандартах АКК залишаються антигіпертензивними засобами першої лінії за здатністю знижувати рівень АТ, різноманітними «жорсткими» та «проміжними» критеріями ефективності лікування АГ. Застосування цих препаратів характеризується високою прихильністю пацієнтів до лікування та метаболічною безпекою, що дозволяє сприятливо вплинути на якість життя пацієнтів з АГ [1, 4, 8].

Доведено, що більшість факторів ризику артеріальної гіпертензії призводять до зниження синтезу і/або біодоступності оксиду азоту (NO) ендотелієм. У цьому аспекті один з найбільш перспективних напрямків – використання природного попередника NO – L-аргініну [6].

У дослідженнях минулого десятиріччя встановлено, що пероральна та інфузійна терапія L-аргі-

ніном покращує ендотеліязалежну вазодилатацію та помірно знижує артеріальний тиск та периферичний опір, збільшуючи серцевий викид [7, 8].

Мета дослідження. Порівняти вплив базисної терапії (лізіноприлу чи амлодипіну в якості монотерапії) та її поєднання з L-аргініном на клінічний перебіг, основні показники гемодинаміки у жінок в перименопаузальному періоді, хворих на АГ у поєднанні та без цукрового діабету упродовж лікування та через 6 місяців спостереження.

## 2. Матеріали і методи

Взяті в дослідження пацієнти лікувалися в кардіологічних стаціонарах на базах Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 3» та КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер», які є базами кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб та кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», відповідно, в період з 2013 до 2018 рр. Обстежено 104 пацієнтки, які були розподілені на дві групи: I групу склали 50 жінок з АГ та ЦД 2-го типу; II групу – 54 жінки з АГ без ЦД 2-го типу. Кожну групу за перебігом перименопаузи поділили на дві підгрупи: підгрупу А – з патологічним перебігом (26 осіб I групи та 25 осіб II групи) та підгрупу Б – з фізіологічним перебігом перименопаузи (24 особи з I та 29 осіб з II групи). Групу контролю норми склали 20 жінок з фізіологічною перименопаузою без ознак АГ та ЦД 2-го типу. Всі пацієнти були жіночої статі, віком від 45 до 55 років, у середньому (49,1±4,3) роки. Пацієнтки I групи – 48,6±3,3 роки, II групи – 50,1±2,9 років.

Усі включені в дослідження пацієнти дали особисту письмову згоду на участь у дослідженні. Протокол обстеження хворих був затверджений на засіданні комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету. Зазначений документ складений відповідно до вимог, регламентованих VI розділом керівництва СН ДСР (1996) та створеного на його основі вітчизняного керівництва «Наставни з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика», затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005р. При складанні протоколу та виконанні дисертаційного дослідження дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біометричних досліджень (1974), адаптованої на XXXXI Міжнародній Асамблеї в Гонконзі (1989), в яких людина виступає об'єктом, а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб'єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000). У протокол та виконанні дисертаційних досліджень дотримано базових принципів належної медичної практики, а саме: повага до особистості, інформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі.

Допплер-ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували (апарат «MedisonSA 8000», Корея, метрологічно повірений та сертифікований) за розширеним про-

токолом, відповідно рекомендацій EACV1, із визначенням основних лінійних розмірів (ліве передсердя (ЛП), кінцевий діастолічний озмір (КДР), кінцевий систолічний розмір (КСР), міжшлуночкова перетинка (МШП), задня стінка лівого шлуночка (ЗСЛШ)) та об'ємів (кінцевий систолічний та діастолічний об'єми (КСО/КДО)) камер серця і магістральних судин, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка, діастолічної функції лівого шлуночка (пік E, пік A, час ізвольюмічного розслаблення (IVRT), час децелерації (DT), співвідношення пікових швидкостей раннього трансмітрального кровотоку і раннього діастолічного руху мітрального кільця (E/E') та наявністю або відсутністю патологічних потоків в порожнинах серця.

Визначення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) проводили імуноферментним методом за допомогою двоетапного багатоступінчатого аналізу плазми крові з використанням наборів «BIOMEDICAMEDIZIN-PRODUKTE» (GmbH&Co, Австрія) згідно методики виробника на імуноферментному аналізаторі «StatFax 303/plus» фірми «AwarenessTechnologyInc»(США).

Всі включені в дослідження пацієнтки отримували базисну терапію, яка передбачала призначення гіпотензивних засобів: лізіноприл (5-20 мг на добу; середньодобова доза – (11,65±2,18) мг або амлодипін (5–10 мг на добу; середньодобова доза – (7,25±1,14) мг; статинів – розувастатин (10–20 мг на добу; середньодобова доза – (17,41±2,15) мг. Особи I групи з цукровим діабетом отримували метформін по 500 мг один раз на добу. Частина пацієнтів кожної групи (27 осіб I групи (14 жінок з патологічним перебігом перименопаузи та 13 – з фізіологічним перебігом) та 26 осіб II групи (11 жінок з патологічним перебігом перименопаузи та 15 – з фізіологічним перебігом)) приймала вищезазначені препарати у поєднанні з L-аргініном (препарат «Тівортін» доведено краплинно по 100 мл розчину протягом 14 днів з наступним переходом на пероральну форму по 1 мірній ложці (5 мл) 3 рази на добу протягом протягом 20 днів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21. Середню арифметичну величину M, середню помилку середньої величини m, число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «P» величини P<0,05 оцінено достовірними. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами користувалися t-критерієм Стьюдента і критерієм Манна-Уїтні. Достовірність змін показників в ході лікування встановлювали за допомогою парного критерію Стьюдента. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5 % (p<0,05).

## 3. Результати дослідження

Всім пацієнтам на початку лікування та через 6 місяців спостереження проведено ЕхоКГ-дослідження в M- і V-режимах та в режимах імпульсно-хвильового, тканинного та кольорового доплерів. Дослідження проводили з парастернального доступу по довгій і короткій осі серця, а також із апікальних позицій (табл. 1).

Показники морфо-функціонального стану міокарда в результаті 6-місячної терапії

Показник, одиниці виміру	I група, (n=50)		II група, (n=54)	
	БТ, (n=23)	БТ+L-аргінін, (n=27)	БТ, (n=25)	БТ+L-аргінін, (n=29)
ЛП, см	3,9±0,04	3,8±0,03***	3,8±0,03	3,7±0,02***
МШПд, см	1,2±0,008	1,1±0,009**	1,1±0,008	1,1±0,008**
ЗСЛШд, см	1,2±0,009	1,1±0,010*	1,1±0,008	1,1±0,011*
КДР, см	5,2±0,03	5,0±0,02**	5,1±0,02	5,0±0,01**
КСР, см	3,2±0,03	3,0±0,02*	3,2±0,04	3,1±0,03*
КДО, мл	129,3±3,15	123,2±2,98*	125,3±3,22	122,8±2,35*
КСО, мл	37,6±2,54	31,6±2,12*	36,6±2,41	31,6±2,21*
ФВ, %	59,9±1,35	61,6±1,22*	60,6±1,64	62,5±1,54
Е, см/с	63,2±4,02	66,2±3,88*	63,6±3,29	66,2±3,67*
А, см/с	70,2±3,06	68,3±2,94*	71,6±2,64	67,9±2,09***
Е/А	0,9±0,02	0,9±0,03*	0,9±0,02	0,9±0,02*
DT, мс	205,3±5,22	194,6±4,68*	198,3±6,19	192,6±4,81*
IVRT, мс	102,9±2,34	95,3±2,07*	100,1±2,79	94,6±2,28*
Е/Е'	8,2±0,62	7,4±0,34**	8,1±0,73	7,3±0,38**

Примітка: \* – достовірність різниці в одній і тій же групі  $p < 0,001$ ; \*\* – достовірність різниці в одній і тій же групі  $p < 0,01$ ; \*\*\* – достовірність різниці в одній і тій же групі  $p < 0,05$

Отже, на фоні призначеного лікування відбувається оптимізація скоротливості міокарда у всіх групах. Найбільше ці зміни виражені в підгрупі 2 пацієнтів з АГ, що пов'язано з уведенням до схеми лікування L-аргінину. У 19 (38 %) пацієнтів, які отримували БТ відбувся регрес діастолічної дисфункції з псевдонормалізації до порушення релаксації ЛШ. У пацієнтів, які додатково до БТ приймали L-аргінін

регрес діастолічної дисфункції з 2-го до 1-го типу відбувся у 25 осіб (46,29 %), що доводить його позитивний вплив на показники тиску наповнення ЛШ та його розслаблення.

При дослідженні лабораторних маркерів порушення функції ендотелію в результаті лікування бачимо достовірне зниження рівня ендотеліна-1 після лікування у всіх групах. У групі хворих на АГ без ЦД з фізіологічним перебігом перименопаузи вдалося отримати найкращий результат з вірогідною різницею порівнюючи групою хворих з АГ та ЦД з відповідним перебігом перименопаузи (табл. 2). Необхідно зазначити, досягнуто вірогідну різницю між показниками рівня ендотеліна-1 після проведеного лікування у підгрупі хворих з АГ без ЦД в залежності від отриманого лікування, при цьому включення до базисної терапії донатора оксиду азоту L-аргінину призводило до зниження рівня ендотеліна-1 як у пацієнок з фізіологічним перебігом перименопаузи, так і з патологічним. Така тенденція спостерігалась і у групі пацієнтів з АГ та ЦД, проте достовірної різниці в підгрупах з відмінним лікуванням досягнути не вдалося. При порівнянні отриманих показників після проведеного лікування достовірної різниці між результатами у підгрупах пацієнтів з фізіологічним та патологічним перебігом перименопаузи не було виявлено, хоча кращих результатів досягнуто все ж у підгрупах з фізіологічним перебігом. Слід також підкреслити, що, незважаючи на зниження рівня ендотеліна-1 у всіх підгрупах обстежених хворих, в жодному випадку він не досягнув нормативних показників.

Динаміка змін рівня ендотеліна-1 (фмоль/мл) до та після лікування

Таблиця 2

Групи пацієнтів		До лікування	Після лікування	
I група, (n=50)	Підгрупа А з патологічним перебігом перименопаузи, (n=26)	БТ, (n=12)	1,56±0,06	1,2±0,03*
		БТ+L-аргінін, (n=14)	1,6±0,02	1,1±0,07*
	Підгрупа Б з фізіологічним перебігом перименопаузи, (n=24)	БТ, (n=11)	1,5±0,04	1,1±0,08*
		БТ+L-аргінін, (n=13)*	1,6±0,04	1,0±0,04*
II група, (n=54)	Підгрупа А з патологічним перебігом перименопаузи, (n=25)	БТ, (n=14)	1,4±0,05	1,1±0,08*
		БТ+L-аргінін, (n=11)	1,5±0,05	0,9±0,06**
	Підгрупа Б з фізіологічним перебігом перименопаузи, (n=29)	БТ, (n=14)	1,5±0,05	1,1±0,03*
		БТ+L-аргінін, (n=15)*	1,5±0,08	0,9±0,04**
Контрольна група (n=20)		0,3±0,02		

Примітка: \* – достовірність різниці в до та після лікування в одній групі,  $p < 0,05$ ; \*\* – достовірність різниці після лікування в одній підгрупі, відмінній по лікуванню,  $p < 0,05$

Щодо зміни рівня ендотеліну-1, як маркера порушення функції ендотелію, необхідно зазначити, що у пацієнтів II групи, які отримували до БТ L-аргінін, отримали достовірне зниження його рівня як у пацієнтів з фізіологічним перебігом перименопаузи, так і з патологічним, у порівнянні з аналогічними підгрупами в I групі обстежених хворих.

Отримані дані можуть свідчити, з одного боку, про адекватність обраної терапії, а в іншому – про необхідність її продовження.

#### 4. Обговорення результатів дослідження

Нами проведено інструментальну оцінку функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом та без нього в перименопаузі із застосуванням ехокардіографії з доплерометрією. Із ЕхоКГ-критеріїв найбільшу увагу звертали на показники транмітрального потоку (E/A, DT, IVRT, E/E') та середній тиск на легеневій артерії, як критерій прогресування міокардіальної дисфункції.

Проведені дослідження E. Vettata показали, що у осіб з цукровим діабетом, порівняно з особами без цукрового діабету спостерігається як збільшення маси міокарда, так і відносної товщини стінки лівого шлуночка, тобто відбувається ремоделювання міокарда [4].

Виходячи з отриманих нами даних, поєднання АГ з ЦД 2 типу збільшувало частоту виникнення діастолічної дисфункції лівого шлуночка. У більшості пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу- 39 (78 %) ДДЛШ проявлялася у вигляді порушення релаксації ЛШ (1 тип) та у 11 (22 %) спостерігалась діастолічна дисфункція по типу псевдонормалізації (2 тип). У пацієнтів без діабету порушення релаксації спостерігалось у 25 (46,29 %) і у 21 (51,85 %) зустрічався псевдонормальний тип. Діастолічна дисфункція по рестриктивному типу виявлена не була.

Проаналізувавши функцію ендотелію, нами виявлено статистично значиме підвищення рівня ендотеліна-1 у жінок з АГ в перименопаузі, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,005$ ). Причому, чим вищим був ступінь АГ, тим вище зростав ендотелін.

За даними дослідження Л. А. Лапшиної і спів-авторів, рівень ET-1 в плазмі крові хворих при початкових стадіях гіпертензії достовірно перевищує такий у здорових осіб, а в цілому прогностична значимість ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ перевищує таку ж для загальноприйнятих факторів ризику – ступеня артеріальної гіпертонії та гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [5, 7].

Аналіз результатів оцінки функції ендотелію хворих з АГ дозволяє зробити висновок про те, що ендотеліальна дисфункція характерна для всіх груп обстежених хворих, незалежно від наявності коморбідного цукрового діабету та ступеню АГ.

В теперішній час багато дослідників розглядають ендотелій судин як орган-мішень терапевтичного впливу при АГ у зв'язку з доведеною негативною прогностичною дією ендотеліальної дисфункції у здорових людей і осіб з серцево-судинними захворюваннями. У дослідженні TREND (Trial on Reversing

Endothelial Dysfunction) встановлено, що іАПФ значно зменшують дисфункцію ендотелію коронарних судин, на 10–20 % збільшуючи його відповідь на введення ацетилхоліну в нормотензивних пацієнтів [2, 7].

Існуючі дані щодо стану ендотеліальної функції при АГ в багатьох аспектах суперечливі. В деяких роботах вказується на велику варіабельність показників ЕД у пацієнтів з АГ, що не дозволяє виявити суттєві відмінності цих величин від показників здорових осіб. З іншого боку, є велика кількість досліджень, які демонструють порушення судиннорухової функції ендотелію при АГ. Можливо, такі протиріччя в отриманих результатах свідчать про неоднорідність досліджуваних груп, які відрізнялися за віком, тривалістю і тяжкістю гіпертензії, а також вираженістю ураження органів-мішеней. Всі вищевказані відмінності могли б стати хорошою основою для подальших досліджень.

Обмеження дослідження. Наше дослідження було обмежено відбором пацієнтів лише жіночої статі в періоді перименопаузи. Напевно, окрім порівняння змін показників ендотеліальної дисфункції та морфо-функціонального стану міокарду між хворими цієї обмеженої категорії, було б цікавим і перспективним порівняти їх між жінками і чоловіками.

Перспективи подальших досліджень. Окрім цього вважаємо, що подальшою перспективою роботи міг стати більш тривалий період спостереження та оцінка результатів не лише через 6 місяців проведеного лікування, а й через 12. Це, на нашу думку, допомогло б отримати достовірні результати з більш вираженою позитивною динамікою процесу.

Виходячи з вищевказаного, жінкам з артеріальною гіпертензією в перименопаузі рекомендовано проведення комплексного лабораторного обстеження (включаючого визначення стану системи ендотелію – ендотелін-1) та інструментальної діагностики морфо-функціонального стану міокарду для прогнозування ризику розвитку кардіогемодинамічних порушень. Динамічне дослідження цих показників можна розглядати в якості об'єктивного критерія ефективності антигіпертензивної терапії.

#### 5. Висновки

Додавання до стандартних схем лікування у обраного контингенту L-аргініну, при дослідженні лабораторних маркерів порушення функції ендотелію в результаті лікування бачимо достовірне зниження рівня ендотеліна-1 після лікування у всіх групах. У групі хворих на АГ без ЦД з фізіологічним перебігом перименопаузи вдалося отримати найкращий результат з вірогідною різницею ( $p = 0,005$ ) порівнюючи групою хворих з АГ та ЦД.

На фоні призначеного лікування відбувається оптимізація скоротливості міокарда у всіх групах. Найбільше ці зміни виражені в підгрупі 2 пацієнтів з АГ, які до схеми лікування отримували L-аргінін (регрес діастолічної дисфункції з 2-го до 1-го типу відбувся у 21 особи (47,7 %), що доводить його позитивний вплив на показники тиску наповнення ЛШ та його розслаблення).

## Література

1. Сіренко, Ю. М. (2012). Цільовий рівень артеріального тиску у хворих на цукровий діабет 2-го типу: оцінка наукових доказів. Український кардіологічний журнал, 6, 27–32.
2. Wang, D., Wang, C., Wu, X., Zheng, W., Sandberg, K., Ji, H. et. al. (2014). Endothelial Dysfunction and Enhanced Contractility in Microvessels From Ovariectomized Rats: roles of oxidative stress and perivascular adipose. Hypertension, 63 (5), 1063–1069. doi: <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02284>
3. Avendaño, M. S., Lucas, E., Jurado-Pueyo, M., Martínez-Revelles, S., Vila-Bedmar, R., Mayor, F. et. al. (2014). Increased Nitric Oxide Bioavailability in Adult GRK2 Hemizygous Mice Protects Against Angiotensin II–Induced Hypertension. Hypertension, 63 (2), 369–375. doi: <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01991>
4. Carter, J. R., Fu, Q., Minson, C. T., Joyner, M. J. (2013). Ovarian Cycle and Sympathoexcitation in Premenopausal Women. Hypertension, 61 (2), 395–399. doi: <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.112.202598>
5. Voloshynska, K. O., Ilashchuk, T. O. (2017). Clinical and pathogenetic peculiarities of type 2 diabetes in menopausal female patients. БДМУ. Чернівці, 133.
6. Базилевич, А. Я. (2014). Огляд новин Конгресу Європейського товариства кардіологів. Ліки України, 7-8, 34–41.
7. Böhm, M., Reil, J.-C., Deedwania, P., Kim, J. B., Borer, J. S. (2015). Resting Heart Rate: Risk Indicator and Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine, 128 (3), 219–228. doi: <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.09.016>
8. Spescha, R. D., Glanzmann, M., Simic, B., Witassek, F., Keller, S., Akhmedov, A. et. al. (2014). Adaptor Protein p66Shc Mediates Hypertension-Associated, Cyclic Stretch-Dependent, Endothelial Damage. Hypertension, 64 (2), 347–353. doi: <http://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.02129>
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. (2013). European Heart Journal, 34 (28), 2159–2219. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
10. Caetano, J., Delgado Alves, J. (2015). Heart rate and cardiovascular protection. European Journal of Internal Medicine, 26 (4), 217–222. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.02.009>
11. Nascimento, M. A., Higa, E. M. S., de Mello, M. T., Tufik, S., Oyama, L. M., Santos, R. V. et. al. (2014). Effects of short-term l-arginine supplementation on lipid profile and inflammatory proteins after acute resistance exercise in overweight men. e-SPEN Journal, 9 (3), e141–e145. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clnme.2014.02.002>

*Received date 25.12.2019*

*Accepted date 16.01.2020*

*Published date 30.01.2020*

**Волошинська Катерина Олександрівна**, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

лікар-кардіолог, Державна установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», вул. Платона Майбороди, 19, м. Київ, Україна, 04050

E-mail: [kater@ukr.net](mailto:kater@ukr.net)

**Ковальчук Сергій Михайлович**, завідувач відділення, кардіологічне відділення, Державна установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», вул. Платона Майбороди, 19, м. Київ, Україна, 04050

E-mail: [koval4uk82@ukr.net](mailto:koval4uk82@ukr.net)

**Ковальчук Марія Вікторівна**, лікар з ультразвукової діагностики, Державна установа «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по м. Києву», вул. Платона Майбороди, 19, м. Київ, Україна, 04050

E-mail: [koval4uk82@ukr.net](mailto:koval4uk82@ukr.net)

**Пересулько Ольга Миколаївна**, лікар функціональної діагностики, Комунальна медична установа «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер», вул. Героїв Майдану, 230, м. Чернівці, Україна, 58013