

Вплив додаткових факторів ризику на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап, О. В. Візір-Тронова

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – дослідити вплив додаткових факторів ризику на показники артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі лікування епросартаном і телмісартаном.

Матеріали та методи. До дослідження залучили 100 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, 1 та 2 ступенів із низьким і помірним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Статус курця мали 30 %, гіперхолестеринемію понад 5 ммоль/л – 69 %, надмірну вагу тіла та ожиріння – 82 % хворих на ГХ. Методом випадкової рандомізації половині хворих призначений епросартан у добовій дозі 600 мг, решта отримувала телмісартан у добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців. До початку лікування та через півроку терапії всім хворим здійснили загально-клінічні обстеження, розрахунок індексу маси тіла, визначення ЗХ у сироватці крові, Холтеровське моніторування ЕКГ з аналізом варіабельності серцевого ритму, добове моніторування артеріального тиску, ехокардіографію та дуплексну імпульсно-хвильову доплерографію екстракраніальних судин. За два тижні до початку дослідження хворі не застосовували будь-які антигіпертензивні засоби.

Результати. У хворих на ГХ із додатковими факторами ризику застосування епросартану протягом 6 місяців супроводжується вірогідним зниженням «офісного» САТ на 30,0 %, ДАТ – на 21,6 %, ПАТ – на 41,4 % та АТ сер. – на 25,5 %, регресією гіпертрофії міокарда та поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка. Епросартан показав високу антигіпертензивну ефективність щодо впливу на САТ у хворих на ГХ із наявністю/відсутністю тютюнопаління. Однак вплив епросартану на ДАТ був кращим у хворих на ГХ, які не мають статусу курця. Всі хворі на ГХ незалежно від наявності або відсутності підвищеного рівня загального холестерину досягли цільового рівня САТ під впливом епросартану. Антигіпертензивний ефект епросартану щодо САТ не залежав від наявності/відсутності ожиріння у хворих на ГХ. Епросартан призводив до вірогідного збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій внутрішній сонній артерії на 2,8 % та у вертебробазиллярному басейні – на 24,3 %. Загальна потужність спектра під впливом лікування вірогідно збільшилась на 14,3 %.

Антигіпертензивна терапія телмісартаном упродовж півроку викликає вірогідне зниження «офісного» САТ на 24,8 %, ДАТ – на 20,0 %, ПАТ – на 31,8 %, АТ сер. – 22,2 %. У хворих на ГХ, які мають статус курця або ні та в усіх 100 % хворих на ГХ із нормальним і підвищеним загальним холестерином телмісартан був однаково ефективний у досягненні цільового рівня САТ. Ожиріння або його відсутність також вірогідно не вплинули на ефективність антигіпертензивної терапії телмісартаном у хворих на ГХ. Телмісартан (як і епросартан) викликає регресію гіпертрофії лівого шлуночка. Телмісартан чинить позитивний вплив на каротидний кровотік і не впливає на кровопостачання вертебробазиллярного басейну. Також не спостерігали змін показників вегетативного балансу під впливом телмісартану.

Висновки. У хворих на ГХ із додатковими факторами кардіоваскулярного ризику застосування як епросартану, так і телмісартану протягом півроку супроводжується вірогідним зниженням артеріального тиску, регресією гіпертрофії міокарда й поліпшеннями діастолічної функції лівого шлуночка, кровотоку в каротидному басейні. На відміну від телмісартану епросартан підвищує загальну потужність спектра варіабельності серцевого ритму та не впливає на рівень загального холестерину. Вплив телмісартану на кровотік у вертебробазиллярному басейні відсутній. Тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія не знижують антигіпертензивної ефективності телмісартану та епросартану щодо САТ і ДАТ. Проте епросартан менш ефективний щодо зниження ДАТ у хворих на ГХ, які палять.

Ключові слова:

гіпертензія, кардіоваскулярне ремоделювання, дисліпідемія, ожиріння, тютюнопаління, епросартан, телмісартан.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 263–270

DOI:
10.14739/2310-1237.
2017.3.118311

E-mail:
alenavizir1@gmail.com

Влияние дополнительных факторов риска на антигипертензивную эффективность эпросартана и телмисартана у больных гипертонической болезнью

В. В. Сиволап, Е. В. Визир-Тронова

Цель работы – исследовать влияние дополнительных факторов риска на показатели артериального давления, кардиоваскулярного ремоделирования и состояние вегетативного обеспечения сердечного ритма у больных гипертонической болезнью II стадии в процессе лечения эпросартаном и телмисартаном.

Материалы и методы. В исследование включено 100 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, 1 и 2 степени с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Статус курильщика имели 30 %, гиперхолестеринемия более 5 ммоль/л – 69 %, избыточную массу тела и ожирение – 82 % больных ГБ. Методом случайной рандомизации половине больных назначен эпросартан в суточной дозе 600 мг, остальные получали телмисартан в суточной дозе 80 мг в течение 6 месяцев. До начала лечения и через 6 месяцев терапии всем больным были проведены общеклинические обследования, расчет индекса массы тела, определение ОХ в сыворотке крови, Холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография и дуплексная импульсно-волновая доплерография экстракраниальных сосудов. За две недели до начала исследования больные не принимали какие-либо антигипертензивные препараты.

Ключевые слова:

гипертензия, кардиоваскулярное ремоделирование, дислипидемия, ожирение, курение, эпросартан, телмисартан.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 263–270

Результаты. У больных ГБ с дополнительными факторами риска применение эпросартана в течение 6 месяцев сопровождается достоверным снижением «офисного» САД на 30,0 %, ДАД – на 21,6 %, ПАД – на 41,4 % и АД ср. – на 25,5 %, регрессией гипертрофии миокарда и улучшением диастолической функции левого желудочка. Эпросартан продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность по влиянию на САД у больных ГБ с наличием/отсутствием табакокурения. Однако влияние эпросартана на ДАД было лучшим у больных ГБ, которые не имеют статуса курильщика. Все больные ГБ независимо от наличия или отсутствия повышенного уровня общего холестерина достигли целевого уровня САД под влиянием эпросартана. Антигипертензивный эффект эпросартана в отношении САД не зависел от наличия/отсутствия ожирения у больных ГБ. Эпросартан приводил к достоверному увеличению максимальной линейной скорости в левой внутренней сонной артерии на 2,8 % и в вертебробазиллярном бассейне – на 24,3 %. Общая мощность спектра под влиянием лечения достоверно увеличилась на 14,3 %.

Антигипертензивная терапия телмисартаном в течение полугодия вызывает достоверное снижение «офисного» САД – на 24,8 %, ДАД – на 20,0 %, ПАД – на 31,8 %, АД ср. – 22,2 %. У больных ГБ, которые имеют/не имеют статус курильщика и у всех 100 % больных ГБ с нормальным и повышенным общим холестерином телмисартан был одинаково эффективен в достижении целевого уровня САД. Ожирение или его отсутствие также достоверно не повлияли на эффективность антигипертензивной терапии телмисартаном у больных ГБ. Телмисартан, так же как и эпросартан, вызывает регрессию гипертрофии левого желудочка. Телмисартан оказывает положительное влияние на каротидный кровоток и не влияет на кровоснабжение вертебробазиллярного бассейна. Также не наблюдалось изменений показателей вегетативного баланса под влиянием телмисартана.

Выводы. У больных ГБ с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска применения как эпросартана, так и телмисартана в течение полугодия сопровождается достоверным снижением артериального давления, регрессией гипертрофии миокарда и улучшением диастолической функции левого желудочка, улучшением кровотока в каротидном бассейне. В отличие от телмисартана, эпросартан повышает общую мощность спектра вариабельности сердечного ритма и не влияет на уровень общего холестерина. Влияние телмисартана на кровоток в вертебробазиллярном бассейне отсутствует. Курение, ожирение, гиперхолестеринемия не снижают антигипертензивную эффективность телмисартана и эпросартана в отношении САД и ДАД. Однако эпросартан менее эффективен в отношении снижения ДАД у больных ГБ, которые курят.

Key words:

hypertension,
cardiac remodeling,
dyslipidemia,
obesity, smoking,
eprosartan,
telmisartan.

Pathologia

2017; 14 (3), 263–270

Influence of additional risk factors on the antihypertensive efficacy of eprosartan and telmisartan in patients with essential hypertension

V. V. Syvolap, O. V. Vizir-Tronova

Objective. The aim of this study is to determine the effect of additional risk factors on blood pressure parameters, cardiovascular remodeling and the state of vegetative balance of the heart rhythm in patients with stage II essential hypertension (EH) under treatment with eprosartan and telmisartan.

Materials and methods. The study included 100 patients with stage II essential hypertension (EH), 1–2 degrees with a low and moderate risk of developing cardiovascular complications. The smoker's status was 30.0 %, hypercholesterolemia more than 5 mmol/l – 69.0 %, overweight and obesity – 82.0 % of patients with EH. By randomisation, half of the patients received eprosartan in a daily dose of 600 mg, the rest received telmisartan at a daily dose of 80 mg for 6 months. Before the start of treatment and after 6 months of therapy, all the patients were subjected to the evaluation of general physical examinations, calculation of body mass index, determination of serum TC level, ECG Holter monitoring with analysis of heart rate variability, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography and duplex pulsed wave dopplerography of extracranial and intracranial vessels. Two weeks before the study, the patients did not take any antihypertensive drugs.

Results. In patients with EH with additional risk factors using of eprosartan for 6 months is accompanied by a significant decrease in “office” SBP by 30.0 %, DBP by 21.6 %, PBP by 41.4 % and avg. BP by 25.5 %, regression of myocardial hypertrophy and improvement of diastolic function of the left ventricle. Eprosartan demonstrated a high antihypertensive efficacy on the effect on SBP in patients with EH with the presence/absence of tobacco smoking. However, the effect of eprosartan on DBP was better in patients with EH who do not have the status of a smoker. All the patients with EH, regardless of the presence or absence of an elevated level of total cholesterol, reached the target level of SBP under the influence of eprosartan. The antihypertensive effect of eprosartan against SBP was independent of the presence/absence of obesity in patients with EH. Eprosartan resulted in a significant increase in the maximum linear velocity in the left internal carotid artery by 2.8 % and in the vertebrobasilar region by 24.3 %. The total power of the spectrum under the influence of treatment significantly increased by 14.3 %. Antihypertensive therapy with telmisartan within half a year causes a significant decrease in “office” SBP by 24.8 %, DBP by 20.0 %, PBP by 31.8 %, avg. BP by 22.2 % In patients with EH who have/do not have the status of smoker and in all 100 % of patients with normal and elevated total cholesterol telmisartan was equally effective in achieving the target level of SBP. Obesity or its absence also did not significantly affect the effectiveness of antihypertensive therapy with telmisartan in patients with EH. Telmisartan, like eprosartan, causes regression of left ventricular hypertrophy. Telmisartan has a positive effect on carotid blood flow and does not affect the blood flow of the vertebrobasilar region. There were no changes in the parameters of the vegetative balance under the influence of telmisartan.

Conclusion. In patients with EH with additional factors of cardiovascular risk using both eprosartan and telmisartan for half a year is accompanied by a significant decrease in blood pressure, regression of myocardial hypertrophy and improvement of diastolic function of the left ventricle, improvement of blood flow in the carotid region. In contrast to telmisartan, eprosartan increases the total power of the heart rate variability spectrum and does not affect the level of total cholesterol. The influence of telmisartan on the blood flow in the vertebrobasilar region is absent. Smoking, obesity, hypercholesterolemia do not reduce the antihypertensive efficacy of telmisartan and eprosartan against SBP and DBP. However, eprosartan is less effective in reducing DBP in patients with EH who smoke.

Захворюваність і смертність, що пов'язані з неконтрольованою артеріальною гіпертензією (АГ), є причиною істотного економічного тягаря у вигляді витрат на лікарські препарати, госпіталізації, хірургічні втручання та інші ресурси охорони здоров'я. Незважаючи на широку обізнаність щодо наслідків гіпертонічної хвороби (ГХ) і доступність ефективних методів лікування, до 32 % пацієнтів, які страждають на АГ, не отримують ефективних препаратів для корекції підвищеного артеріального тиску (АТ). На жаль, ця тенденція з часом посилюється. Так, за даними системного огляду В. І. Козловського та А. В. Симановича, у 2014 році прихильність пацієнтів з АГ до антигіпертензивної терапії становить 50–60 %. Частина пацієнтів (16–60 %), особливо з уперше виявленою АГ, протягом року припиняють приймання препаратів, а при збільшенні періоду спостереження до 5–10 років продовжують приймати антигіпертензивні засоби менше ніж 40 % хворих [2].

Сьогодні відомо понад 200 факторів, що підвищують кардіоваскулярний ризик, і їхня кількість щороку збільшується. Однак найбільший внесок у формування структури смертності від серцево-судинних захворювань роблять модифіковані фактори ризику (ФР), такі як АГ (35,5 %), гіперхолестеринемія (ГХЕ) (23 %), паління (17,1 %), недостатнє вживання овочів, фруктів (12,9 %), надлишкова вага тіла й ожиріння (НВТ) (12,5 %), надмірне вживання алкоголю (11,9 %) та гіподинамія (9 %) [15].

Основою будь-якої стратегії лікування хворих на АГ є модифікація способу життя, наполеглива та системна робота з елімінації ФР. На початкових стадіях хвороби корекція способу життя – основний спосіб досягнення необхідного рівня АТ, а у хворих, які вже отримують антигіпертензивні препарати, вона дає змогу зменшити їхнє число, дози та контролювати розвиток клінічно асоційованих станів [25].

Безперервний ланцюг взаємопов'язаних функціональних і структурних змін у різних органах і системах у рамках серцево-судинного континууму припускає наявність загальних патофізіологічних процесів, серед них найважливішою є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка, по суті, є провідною складовою серцево-судинного континууму. Активація цього нейрогуморального комплексу відіграє ключову роль у патогенезі АГ, її ускладнень і метаболічних порушень на всіх етапах формування та прогресування серцево-судинної патології [15,38].

Зосередження клінічних зусиль на модифікації ФР, що є ранніми компонентами серцево-судинного континууму, та максимально повна фармакологічна блокада патологічної активації РААС надають можливість загальмувати прогресуючий розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) на ранніх етапах, оскільки на пізніших стадіях, при появі ускладнень, досягнення зворотного розвитку патологічних процесів у органах-мішенях та уповільнення прогресування АГ є вельми проблематичним [11,32,33].

З метою зменшення патологічної дії компонентів РААС на рівень системного АТ патологічне ремоделювання серцево-судинної системи та прогресуюче ураження органів-мішеней у кардіологічній практиці застосовуються три групи лікарських препаратів, що

здатні повністю або частково нівелювати патогенетичні ефекти ангіотензину II (АТ II) – це інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та прямий інгібітор реніну (aliskiren) [18,27].

Перевага БРА перед ІАПФ полягає в тому, що вони забезпечують повнішу й селективну блокаду РААС. Крім того, БРА сприяють реалізації захисних ефектів АТ II шляхом посилення його дії на АТ2-рецептори і не мають безпосереднього впливу на калікреїн-кінінову систему, з активацією якої пов'язані основні побічні ефекти ІАПФ – сухий кашель (1–39 % переважно в жінок) та ангіоневротичний набряк. З іншого боку, запобігання розпаду брадікініну не тільки підвищує ризик розвитку побічних ефектів ІАПФ, але і є важливим компонентом їхньої органопротективної дії [12,35].

Для усіх БРА характерна висока афінність до АТ1-рецепторів, що перевищує таку в АТ II в тисячі разів. Незважаючи на це, продовжується дискусія щодо можливих ідентичних і клас-специфічних ефектів сартанів щодо системного АТ, показників кардіоваскулярного ремоделювання, здатності до органопротекції, коморбідності тощо. Зокрема, Н. М. Abraham et al. (2015) вважають, що особливості метаболізму та фармакології різних БРА зумовлюють відмінності в дії препаратів на організм, сприяючи реалізації плейотропних ефектів, у зв'язку з чим деякі властивості будь-якого окремого сартану не можна транслювати на групу загалом, тобто кожен БРА характеризується специфічними фармакологічними властивостями, котрі можуть впливати на його індивідуальну клінічну ефективність [6,19].

Отже, з'ясування особливостей впливу епросартану та телмісартану на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та варіабельності серцевого ритму у хворих на ГХ із додатковими ФР можна вважати актуальним завданням сучасної медицини.

Мета роботи

Дослідити вплив додаткових факторів ризику на показники артеріального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання та стан вегетативного забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у процесі лікування епросартаном і телмісартаном.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди до дослідження залучено 100 хворих (53 чоловіки та 47 жінок, середній вік – 52,69 ± 8,70 року) на ГХ II стадії, 1 та 2 ступенів із низьким і помірним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

До критеріїв виключення належали: наявність у хворого вторинної АГ, інфаркту міокарда, інсультів в анамнезі, гемодинамічно значущих порушень серцевого ритму, хронічної ниркової та печінкової недостатності, цукрового діабету, серцевої недостатності, вищої за II функціональний клас.

Статус курця мали (СК) 30 %, ГХЕ понад 5 ммоль/л – 69 %, НВТ – 82 % хворих на ГХ. Методом випадкової рандомізації половині хворих призначений епросартан

у добовій дозі 600 мг, решта отримувала телмісартан у добовій дозі 80 мг протягом 6 місяців.

Хворі на ГХ з одним будь-яким ФР (ГХЕ, палінням або НВТ) не розрізнялись між собою за зростом і були зіставні за площею поверхні тіла. Хворі на ГХ із ГХЕ або НВТ були зіставні за віком, тоді як курці виявились вірогідно молодшими. За показником індексу маси тіла (ІМТ) групи хворих на ГХ із НВТ і з будь-яким іншим ФР (ГХЕ або СК) не розрізнялись між собою.

До початку лікування та через 6 місяців терапії всім хворим виконали загально-клінічні та інструментальні обстеження з застосуванням відповідних методик, як-от: Холтеровське моніторування ЕКГ з аналізом варіабельності серцевого ритму (діагностична система CardioLab 2000) [31], добове моніторування артеріального тиску (апарат CardioTens 01, Meditech) [26], ехокардіографію та дуплексну імпульсно-хвильову доплерографію екстракраніальних судин (апарат Esaote My Lab 50) [5].

Наявність і ступінь ожиріння визначали на підставі розрахунку ІМТ. Надмірну масу тіла діагностували при індексі маси тіла від 25,0 до 29,9 кг/м², ожиріння – при ІМТ понад 30 кг/м² [34].

Концентрацію загального холестерину (ЗХ) у сироватці крові вимірювали колориметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Olympus AU 640 (Японія).

За два тижні до початку дослідження хворі не застосовували будь-яких антигіпертензивних засобів.

Статистичне опрацювання даних здійснили з застосуванням пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, USA, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Залежно від розподілу ознаки вірогідність відмінностей між двома незалежними групами визначали за критерієм Стьюдента або Манна–Уїтні. Вірогідність змін показників до лікування та після здійснили за критерієм Манна–Уїтні. З метою вивчення впливу додаткових факторів кардіоваскулярного ризику (ожиріння, гіперхолестеринемії, тютюнопаління) на антигіпертензивну ефективність епросартану та телмісартану проведений аналіз Каплана–Мейєра з використанням Gehan's Wilcoxon Test та Log-Rank Test. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Під впливом терапії епросартаном упродовж 6 місяців спостерігали зниження «офісного» систолічного АТ (САТ) на 30 % ($p = 0,001$), діастолічного АТ (ДАТ) – на 21,6 % ($p = 0,001$), пульсового АТ (ПАТ) – на 41,4 % ($p = 0,001$) та середнього АТ (АТ сер.) – на 25,5 % ($p = 0,001$). Вірогідних змін частоти серцевих скорочень не відбулось.

Згідно з результатами дослідження POWER, за період лікування епросартаном САТ знизився в середньому на $25,8 \pm 14,4$ мм рт. ст., ДАТ – на $12,6 \pm 9,5$ мм рт. ст. і ПАТ – на $13,2 \pm 13,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) порівняно з початковим рівнем. Унаслідок зниження АТ ризик розвитку ССЗ, що оцінюється за шкалою SCORE, зменшився фактично на 40 %. Побічні ефек-

ти відзначені тільки у 1,8 % пацієнтів за весь період спостереження [20].

A. Goudev et al. (2012) у своєму дослідженні підтвердили отримані нами результати, що стосуються високої ефективності епросартану стосовно здатності знижувати переважно САТ і ПАТ, часто зумовлені гіперактивацією симпатоадреналової системи [30].

Субаналіз антигіпертензивної ефективності епросартану залежно від ФР виявив наступне: епросартан продемонстрував високу антигіпертензивну ефективність щодо впливу на САТ у хворих на ГХ із наявністю/відсутністю тютюнопаління. Однак вплив епросартану на ДАТ був ліпшим у хворих на ГХ, які не мають СК (Gehan's Wilcoxon Test: $p = 0,04660$).

Усі хворі на ГХ незалежно від наявності або відсутності підвищеного рівня ЗХ досягли цільового рівня САТ під впливом епросартану. Спостерігалась тенденція до більшої антигіпертензивної дії препарату щодо ДАТ у хворих на ГХ і нормальним ЗХ (Log-Rank Test: $p = 0,28580$).

Антигіпертензивний ефект епросартану щодо САТ не залежав від наявності/відсутності ожиріння у хворих на ГХ – всі 100 % хворих досягли цільового рівня АТ. Аналіз Каплана–Мейєра дав змогу встановити, що наявність/відсутність ожиріння істотно не впливає на показники ДАТ у хворих на ГХ (Log-Rank Test: $p = 0,78504$).

Зміни структурно-геометричних показників серця під впливом терапії епросартаном характеризувались регресією гіпертофії лівого шлуночка (ГЛШ), як-от: зменшенням товщини його задньої стінки в діастолу на 15,8 % ($p = 0,01$) та в систолу на 14,3 % ($p < 0,005$), товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу на 16,7 % ($p < 0,05$) та в систолу на 14,7 % ($p < 0,025$), відносної товщини стінки на 19,6 % ($p < 0,01$), індексу маси міокарда (ІММ) на 17,9 % ($p < 0,005$). Систолічні та діастолічні розміри й об'єми порожнини лівого шлуночка (ЛШ) залишились незмінними, що за умов регресії гіпертрофії супроводжувалось вірогідним збільшенням індексу об'єм – маса на 26,6 % ($p < 0,01$). Регресія ГЛШ також супроводжувалась поліпшенням його діастолічного наповнення, про що свідчило вірогідне збільшення на 13,2 % ($p < 0,05$) фракції спорощення лівого передсердя та зменшення часу ізометричного розслаблення на 9,9 % ($p < 0,05$). Вірогідних змін показників систолічної функції ЛШ не відбулось. Внутрішньоміокардіальне напруження зменшилось на 32,9 % ($p < 0,001$).

Згідно з даними наукової літератури, при лікуванні епросартаном зменшення ІММ ЛШ здійснювалось шляхом товщини стінок ЛШ при незначній динаміці кінцево-діастолічного розміру. На тлі терапії також зменшився час ізвольомічного розслаблення, ступінь зміни якого залежав від зниження ІММ ЛШ. Епросартан вірогідно покращував показники раннього наповнення ЛШ і передсердної систоли. Тривале лікування препаратом призводило до вираженішої корекції діастолічної функції ЛШ, що характеризувалось сприятливим перерозподілом трансмітрального кровотоку в бік збільшення швидкості раннього наповнення ЛШ і зменшення періоду ізвольомічного розслаблення, до кінця 6 місяця терапії відзначалась тенденція до зміни типів геометрії ЛШ переважно внаслідок трансформації

концентричного варіанта в ексцентричний і меншою мірою – шляхом нормалізації геометрії. Препарат запобігає розвитку дисфункції ЛШ і послаблює прогресуюче ремоделювання ЛШ у пацієнтів з АГ і наявністю діастолічної дисфункції [1,9,36].

Водночас Л. Ш. Хафізова зі співавт. (2015) у своєму дослідженні показали, що терапія епросартаном у хворих з АГ характеризувалась вірогідним зниженням вираженості ГЛШ. Відзначимо, що регресія гіпертрофії зумовлена не тільки вірогідним зниженням товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка, але і в результаті зміни кінцевого діастолічного розміру ЛШ, при цьому комбінація з леркандипіном збільшувала вірогідність цих змін [4].

Епросартан спричиняв позитивний вплив на кровотік у каротидному басейні, про що свідчить збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій внутрішній сонній артерії на 2,8 % ($p < 0,05$). Під впливом епросартану поліпшився кровотік і в вертебробазиллярному басейні: на 24,3 % ($p < 0,05$) знизився індекс резистентності в основній артерії та збільшився на 8,3 % ($p < 0,05$) систоло-діастолічний індекс у правій хребтовій артерії.

За даним наукової літератури, після лікування епросартаном у хворих на ГХ відбувалось вірогідне збільшення лінійної швидкості кровотоку в середній мозковій і внутрішній сонній артеріях, препарат моделював цереброваскулярний резерв, підвищуючи стійкість ауторегуляторних здібностей головного мозку [3].

Вплив епросартану на показники екстракраніального кровотоку безпосередньо залежить від тривалості терапії. Так, через місяць лікування констатували тільки стійку тенденцію до поліпшення швидкісних показників мозкового кровотоку. При цьому спостерігалось зменшення судинного опору в усіх досліджуваних екстра- та інтракраніальних басейнах і збільшення індексу пульсації в вертебральних артеріях, що сприяло поліпшенню пружно-еластичних властивостей досліджуваних судин. При тривалому призначенні епросартану вірогідно знижувався церебральний опір в екстракраніальних судинах. При цьому такі інформативні відносно церебропротекції показники, як максимальна, систолічна та діастолічна швидкості кровотоку в екстракраніальних судинах досягали референтних значень [7,8,14].

Епросартан не чинив вірогідного впливу на переважну більшість показників вегетативного балансу за винятком загальної потужності спектра, що збільшилась на 14,3 % ($p < 0,05$).

За даними J. P. Fisher et al. (2012), препарат оптимізує вегетативний профіль у хворих з АГ завдяки зниженню добового коефіцієнта симпато-вагальної рівноваги на 18 % від початкового, при цьому абсолютна величина зниження ІММ ЛШ корелювала зі ступенем збільшення потужності височастотного компонента спектра [10,28].

Антигіпертензивна терапія телмісартаном протягом півроку викликає вірогідне зниження «офісного» САТ на 24,8 % ($p < 0,001$), ДАТ – на 20 % ($p < 0,001$), ПАТ – на 31,8 % ($p < 0,001$), АТ сер. – 22,2 % ($p < 0,001$). Вірогідних змін частоти серцевих скорочень не відбулось.

У дослідженні PROTECTION доведена здатність телмісартану забезпечувати вірогідне зниження АТ протягом 24 годин після одноразово прийнятої дози, запо-

бігати розвитку вранішньої АГ, котра є безпосередньою причиною розвитку серцево-судинних ускладнень [39].

Субаналіз антигіпертензивної ефективності телмісартану залежно від факторів ризику виявив: у хворих на ГХ, які мають СК або ні, телмісартан був однаково ефективний у досягненні цільового рівня САТ. Різниця в досягненні цільового ДАТ хоча й була, але не досягла статистично вірогідного рівня (Log-Rank Test: $p = 0,76169$).

Телмісартан був однаково ефективний у досягненні цільового САТ у всіх 100 % хворих на ГХ із нормальним і підвищеним ЗХ. Спостерігалась різниця, проте невірогідна (Log-Rank Test: $p = 0,80333$), антигіпертензивної дії телмісартану на ДАТ у хворих на ГХ без/із ГХЕ.

Ожиріння або його відсутність також вірогідно не вплинули на ефективність антигіпертензивної терапії телмісартаном. Усі хворі на ГХ незалежно від ваги тіла досягли цільового САТ за даними добового моніторингу АТ. У п'яти хворих на ГХ із НВТ не вдалося знизити ДАТ нижче за 85 мм рт. ст. Однак аналіз Каплана–Мейера не виявив вірогідної різниці ефективності дії телмісартану на ДАТ у хворих на ГХ з ожирінням та нормальною вагою (Log-Rank Test: $p = 0,26991$).

Телмісартан, як і епросартан, викликає регресію ГЛШ. Спостерігалось вірогідне зменшення товщини задньої стінки в діастолу на 13,9 % ($p < 0,001$) та на 8,4 % ($p < 0,01$) в систолу, товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу на 16,9 % ($p < 0,025$) та на 15,1 % ($p < 0,005$) у систолу, відносною товщини стінки на 20,4 % ($p < 0,001$). ІММ ЛШ зменшився на 16,5 %, а внутрішньоміокардіальне напруження на 29,7 % ($p < 0,001$). Порожнини серця залишились незмінними, а індекс об'єм – маса ЛШ збільшився на 18,0 % ($p < 0,005$). Впливу на систолічну функцію ЛШ не спостерігали. Поліпшилось діастолічне наповнення лівого шлуночка, про що свідчить вірогідне збільшення відношення інтегральних швидкостей раннього до передсердного наповнення лівого шлуночка на 12 % ($p < 0,05$).

У дослідженні TRANSCEND встановлено, що через 5 років спостереження телмісартан значно краще (на 37 %) знижував вірогідність розвитку ГЛШ, ніж плацебо [37].

Дослідження, котрі здійснювались пізніше і де вивчався вплив телмісартану на процеси кардіального ремоделювання, виявили, що препарат поліпшував функцію міокарда завдяки зменшенню ГЛШ і зниженню інтенсивності фіброзу, а також знижував частоту рецидивів фібриляції передсердь [16].

Телмісартан вірогідно знижував (на 8,5 %; $p = 0,03$) рівень ЗХ у хворих на ГХ. Результати, що одержали, підтверджуються експериментальними дослідженнями, зокрема E. J. Lezcano et al. (2014) на моделі щурів Zucker (ZDF: GmiTM) (цукровий діабет II типу, дисліпідемія, ожиріння), та показали: телмісартан шляхом стимуляції рецепторів PPAR γ здатний уповільнити маніфестацію гіперглікемії та зменшити вміст ліпопротеїдів низкої щільності [13].

Результати дослідження «STAR» свідчать, що телмісартан може здійснювати сприятливий вплив на метаболізм ліпідів і глюкози на додаток до зниження АТ, враховуючи вірогідне зменшення рівня ЗХ, препарат

має потенційне показання для лікування хворих на ГХ у поєднанні з дисліпідемією [22].

Телмісартан чинив позитивний вплив на каротидний кровотік шляхом збільшення максимальної лінійної швидкості в лівій загальній сонній артерії на 2,6 % ($p < 0,02$), середньої лінійної швидкості у правій внутрішній сонній артерії на 3,5 % ($p < 0,05$), систоло-діастолічного індексу у правій середній мозковій артерії на 8,9 % ($p < 0,05$) та зниження індексу резистентності на 1,3 % ($p < 0,01$) у правій загальній сонній артерії. Під впливом телмісартану вірогідних змін кровотоку в вертебробазиллярному басейні не відбулось.

G. M. Sare et al. (2013) у своєму дослідженні показали, що перша доза телмісартану не знижувала АТ і не впливала на показники церебральної гемодинаміки в пацієнтів із нещодавно перенесеним ішемічним інсультом. Але через 90 днів лікування спостерігалось значуще зниження системного АТ і тиску в мозкових судинах без істотного зменшення мозкової перфузії, що свідчить про необхідність тривалого приймання препарату [21].

Вивчаючи вплив телмісартану на показники мозкового кровотоку, встановили, що у хворих на ГХ із хронічною цереброваскулярною недостатністю препарат показав хорошу антигіпертензивну активність, відсутність негативного впливу на показники кровотоку в півкулях мозку, помірне збільшення регіонального мозкового кровотоку фактично в усіх мозкових басейнах [24].

В експерименті на щурах короточасне лікування телмісартаном призводило до зниження системного АТ і не впливало на структурне ремоделювання середніх мозкових артерій, але препарат позитивно впливав на артеріальний тонус, адаптуючи його до умов відносної гіпотензії [29].

У дослідженні N. N. Puramet et al. (2016) зроблено висновок про однакову ефективність телмісартану та лозартану в контролі АТ і поліпшенні когнітивних функцій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою, що зумовлене поліпшенням церебральної гемодинаміки [17].

При дослідженні впливу телмісартану на показники вегетативного балансу не встановили змін активності вегетативної нервової системи. У науковій літературі є нечисленні дані про позитивний вплив телмісартану на показники вегетативного забезпечення серцевого ритму, зокрема за даними M. Karas et al. (2005) терапія телмісартаном значно підвищує парасимпатичну активність як в денний, так і в нічний час, при цьому лікування раміприлом корегує тільки денні показники активації парасимпатичної нервової системи [23].

Висновки

1. Застосування епросартану протягом пірроку у хворих на ГХ із додатковими факторами кардіоваскулярного ризику ефективно знижує артеріальний тиск, викликає регресію гіпертрофії та поліпшує діастолічне наповнення лівого шлуночка, кровотік у каротидному та вертебробазиллярному басейнах, підвищує загальну потужність спектра варіабельності серцевого ритму, не впливає на рівень загального холестерину. Епросартан однаково ефективний у хворих на ГХ з ожирінням та

гіперхолестеринемією щодо зниження САТ і ДАТ. Тютюнопаління не знижує антигіпертензивної ефективності епросартану щодо систолічного тиску, проте він менш ефективний щодо зниження діастолічного артеріального тиску у хворих на ГХ, які палять.

2. У хворих на ГХ із додатковими факторами кардіоваскулярного ризику застосування телмісартану впродовж пірроку супроводжується вірогідним зниженням артеріального тиску, регресією гіпертрофії міокарда та поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка, зниженням рівня загального холестерину, покращенням кровотоку в каротидному басейні. Однак був відсутній вплив телмісартану на вегетативний баланс і кровотік у вертебробазиллярному басейні. Тютюнопаління, ожиріння, гіперхолестеринемія не знижують антигіпертензивної ефективності телмісартану щодо САТ і ДАТ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні електричної активності міокарда передсердь і шлуночків у хворих на ГХ із додатковими факторами ризику та її зміни під впливом телмісартану та епросартану.

Список літератури

- [1] Динамика обратного ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью в зависимости от выбора и тактики назначения антигипертензивной терапии со старта / Н.А. Ковалевская, Н.А. Козилова, А.В. Бушмакина, И.М. Шатунова // Системные гипертензии. – 2012. – Т. 9. – №2. – С. 5–10.
- [2] Козловский В.И. Приверженность к терапии у пациентов с артериальной гипертензией II степени: обзор литературы и собственные данные / В.И. Козловский, А.В. Симанович // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – №2. – С. 6–16.
- [3] Рипп Т.М. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16. – №5. – С. 504–510.
- [4] Эффективность двойной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском / Л.Ш. Хафизова, Г.А. Хамидуллаева, Д.Р. Курбанова, Б.Ш. Каримова // Артериальная гипертензия. – 2015. – №4. – С. 58–64.
- [5] Aaslid R. Cerebral hemodynamics / R. Aaslid // Transcranial Doppler / eds.: D.W. Newell, R. Aaslid. – N. Y.: Raven, 1992. – P. 500.
- [6] Abraham H.M.A. FASH, FACP, FAHA The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases / H.M.A. Abraham, C.M. White, W.B. White // Drug Saf. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 33–54.
- [7] Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension / C. Savoia, D. Burger, N. Nishigaki et al. // Expert Rev. Mol. Med. – 2011. – Vol. 13. – P. 11.
- [8] Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence / L.M. Willis, A.B. E-Remessy, P.R. Somanath et al. // Clin. Sci. – 2011. – Vol. 120(8). – P. 307–319.
- [9] Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury / S. Arumugam, R. Sreedhar, R.A. Thandavarayan et al. // Trends Cardiovasc. Med. – 2016. – Vol. 26(3). – P. 221–228.
- [10] AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain / K. Heusser, J. Vitkovsky, R.E. Schmieder, H.P. Schobel // Auton Neurosci. – 2003. – Vol. 107(1). – P. 45–51.
- [11] Borghi C. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine / C. Borghi, M. Morbini, A.F. Cicero // J. Ardiiovasc. Med. – 2015. – Vol. 16. – Issue 5. – P. 390–399.
- [12] Brown T. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature / T. Brown, J. Gonzalez, C. Monteleone // J. Clin. Hypertens. – 2017. – Vol. 19. – Issue 12. – P. 1377–1382.
- [13] Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zucker rats / E.J. Lezczano, P. Iñigo, A.M. Larraga et al. // Diabetol. Metab. Syndr. – 2014. – Vol. 6(1). – P. 6–10.
- [14] Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension / L. Akioyamen, M. Levine, D. Sherifali et al. // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10(1). – P. 55–69.e1.

- [15] Cardiovascular Continuum 25 years – The Evolution of an Etiopathophysiology / E.T. Mesquita, D. dos Santos Bitencourt, A.V. Demarchi et al. // *Model Int. J. Cardiovasc. Sci.* – 2016. – Vol. 29(1). – P. 56–64.
- [16] Cardiological Society of India: Cardiology Update 2014 / H.K. Chopra, S. Ramakrishnan, A. Panchoia, & M. Bansal. – New Delhi: JP Medical Ltd., 2015. – 1298 p.
- [17] Comparison of efficacy of telmisartan with losartan in patients of essential hypertension with cognitive impairment / N.N. Puram, V.B. Karande, J.B. Ramanand et al. // *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 5. – Issue 3. – P. 702–706.
- [18] Complete renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in high-risk patients: recent insights from renin blockade studies / S. Rajagopalan, G.L. Bakris, W.T. Abraham et al. // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 62. – P. 444.
- [19] Düsing R. Pharmacological interventions into the rennin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering / R. Düsing // *Theor. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 10(3). – P. 151–161.
- [20] Effect of Antihypertensive Therapy on SCORE-Estimated Total Cardiovascular Risk: Results from an Open-Label, Multinational Investigation-The POWER Survey / G. De Backer, R.J. Petrella, A.R. Goudev et al. // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 165789.
- [21] Effect of Telmisartan on Cerebral and Systemic Haemodynamics in Patients with Recent Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial / G.M. Sare, A. Ghadami, S. Ankoekar et al. // *Int. Scholar. Res. Notices.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 9 p.
- [22] Effect of telmisartan on cholesterol levels in patients with hypertension – Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR) / T. Inoue, T. Morooka, K. Moroe et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2007. – Vol. 39(5). – P. 372–376.
- [23] Effect of the rennin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients / M. Karas, Y. Lacourcière, A.R. LeBlanc et al. // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23(6). – P. 1251–1260.
- [24] Effects of telmisartan on the cerebral circulation of hypertensive patients with chronic-stage stroke / I. Deguchi, D. Furuya, T. Fukuoka, N. Tanahashi // *Hypertens. Res.* – 2012. – Vol. 35(12). – P. 1171–1175.
- [25] European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
- [26] European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring / E. O'Brien, G. Parati, G. Stergiou et al. // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31(9). – P. 1731–1768.
- [27] Feng Y.H. Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System in Type 2 Diabetic Kidney Disease / Y.H. Feng, P. Fu // *Chin. Med. J.* – 2016. – Vol. 129(1). – P. 81–87.
- [28] Fisher J.P. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension / J.P. Fisher, J.F.R. Paton // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26. – P. 463–475.
- [29] Foulquier S. Impact of short-term treatment with telmisartan on cerebral arterial remodeling in SHR / S. Foulquier, I. Lartaud, F. Dupuis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(10). – P. e110766.
- [30] Goudev A. Effect of eprosartan-based therapy on systolic blood pressure and total cardiovascular risk in a large international population: preliminary report of the observational POWER study / A. Goudev, J.P. Berrou, A. Pathak; POWER Investigators // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 563–568.
- [31] Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.
- [32] Kamo T. Pleiotropic Effects of Angiotensin II Receptor Signaling in Cardiovascular Homeostasis and Aging / T. Kamo, H. Akazawa, I. Komuro // *Int. Heart J.* – 2015. – Vol. 56(3). – P. 249–254.
- [33] Kim S.A. Vasculopathy of Aging and the Revised Cardiovascular Continuum / S.A. Kim, J.B. Park, M.F. O'Rourke // *Pulse.* – Basel. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 141–147.
- [34] Must A. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/h²) and triceps skinfold thickness / A. Must, G.E. Dallal, W.H. Dietz // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1991. – Vol. 53(4). – P. 839–846.
- [35] Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis / S.H. Mahmoodpour, M. Leusink, L. van der Putten et al. // *Pharmacogenomics.* – 2013. – Vol. 14(3). – P. 249–260.
- [36] Pokharel P. Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials / P. Pokharel, J.N. Bella // *OA Evidence-Based Med.* – 2013. – Vol. 1(2). – P. 13.
- [37] Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies / C. Anderson, K. Teo, P. Gao et al. // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10(1). – P. 43–53.
- [38] The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology / P. Kirchhof, M.R. Cowie, Th. Eschenhagen et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – Issue 46. – P. 3250–3257.
- [39] Weber M. The telmisartan programme of research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) programme / M. Weber // *J. Hypertens.* – 2003 (suppl.). – Vol. 21(6). – P. S37–46.

References

- [1] Kovalevskaya, N. A., Koziolova, N. A., Bushmakina, A. V., & Shatunova, I. M. (2012). Dinamika obratnogo remodelirovaniya serdca i sosudov u bol'nykh gipertonicheskoy bolezn'yu v zavisimosti ot vybora i taktiki naznacheniya antigipertenzivnoy terapii so starta [Dynamics of reverse remodeling of the heart and blood vessels in patients with hypertensive disease, depending on the choice and tactics of prescribing antihypertensive therapy from the start]. *Sistemnye gipertenzii*, 9(2), 5–10. [in Russian].
- [2] Kozlovskij, V. I., & Simanovich, A. V. (2014). Priverzhenost' k terapii u pacientov s arterial'noj gipertenziej II stepeni: obzor literatury i sobstvennye dannye [Adherence to therapy in patients with arterial hypertension II degree: a review of lit. and own data]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, 13(2), 6–16. [in Russian].
- [3] Ripp, T. M., Mordovin, V. F., & Karpov, R. S. (2010). Narushenie processov cerebrovaskulyarnoy regulyacii i kognitivnoj funkcii u pacientov s arterial'noj gipertoniej, vozmozhnosti korekcii antagonistom receptorov k angiotenzinu II [Impairment of cerebrovascular regulation and of cognitive function in hypertensive patients: A possibility for correction by angiotensin II receptor blocker]. *Arterial'naya gipertenziya*, 16(5), 504–510. [in Russian].
- [4] Khafizova, L. Sh., Khamidullaeva, H. A., Kurbanova, D. R., & Karimova, B. Sh. (2015). E'ffektivnost' dvojnogo kombinirovannoy terapii u bol'nykh arterial'noj gipertenziej s vysokim kardiovaskulyarnym riskom [Efficiency of Double Combined Therapy in Hypertensive Patients with High Cardiovascular Risk]. *Arterial'naya gipertenziya*, 4, 58–64. [in Russian].
- [5] Aaslid, R., & Newell, D. (Eds.) (1992). *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press.
- [6] Abraham, H. M., White, C. M., & White, W. B. (2014). The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Safety*, 38(1), 33–54. doi: 10.1007/s40264-014-0239-7.
- [7] Savoia, C., Burger, D., Nishigaki, N., Montezano, A., & Touyz, R. M. (2011). Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension. *Expert Rev. Mol. Med.*, 13, 11. doi: 10.1017/S1462399411001815.
- [8] Willis, L. M., El-Remessy, A. B., Somanath, P. R., Deremer, D. L., & Fagan, S. C. (2011). Angiotensin receptor blockers and angiogenesis: clinical and experimental evidence. *Clinical Science*, 120(6), 307–319. doi: 10.1042/CS20100389.
- [9] Arumugam, S., Sreedhar, R., Thandavarayan, R., Karuppagounder, V., Krishnamurthy, P., Suzuki, K., et al (2016). Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(3), 221–228. doi: 10.1016/j.tcm.2015.06.004.
- [10] Heusser, K., Vitkovsky, J., Schmieder, R., & Schobel, H. (2003). AT1 antagonism by eprosartan lowers heart rate variability and baroreflex gain. *Autonomic Neuroscience*, 107(1), 45–51. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1566-0702(03)00053-5.
- [11] Borghi, C., Morbini, M., & Cicero, A. (2015). Combination therapy in the extended cardiovascular continuum. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 16(5), 390–399. doi: 10.2459/JCM.0000000000000240.
- [12] Brown, T., Gonzalez, J., & Monteleone, C. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J. Clin. Hypertens*, 19(12), 1377–1382. doi: 10.1111/jch.13097.
- [13] Lezcano, E. J., Iñigo, P., Larraga, A. M., Barranquero, C., Gimenez, I., & Osada, J. (2014). Caloric restriction or telmisartan control dyslipidemia and nephropathy in obese diabetic Zucker rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6(1), 10. doi: 10.1186/1758-5996-6-10.
- [14] Akiyama, L., Levine, M., Sherifali, D., O'Reilly, D., Frankfurter, C., Pullenayegum, E., et al. (2016). Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(1), 55–69.e1. doi: 10.1016/j.jash.2015.11.005.
- [15] Mesquita, E., Demarchi, A., Bitencourt, D., Machado, P., Badran, P., Almeida, & R., Jorge, A. (2016). Cardiovascular Continuum 25 years – The Evolution of an Etiopathophysiology Model. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 29(1), 56–64. doi: 10.5935/2359-4802.20160002.

- [16] Chopra, H., Ramakrishnan, S., Pancholia, A., & Bansal, M. (2015). *Cardiological Society of India*. New Delhi: JP Medical Ltd.
- [17] Puram, N., Karande, V., Ramanand, J., Ramanand, S., Halasawadekar, N., & Bhosale, R. (2016). Comparison of efficacy of telmisartan with losartan in patients of essential hypertension with cognitive impairment. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 5(3), 702–706. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20161504.
- [18] Rajagopalan, S., Bakris, G., Abraham, W., Pitt, B., & Brook, R. (2013). Complete Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockade in High-Risk Patients: Recent Insights From Renin Blockade Studies. *Hypertension*, 62(3), 444–449. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01504.
- [19] Düsing, R. (2016). Pharmacological interventions into the renin-angiotensin system with ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: effects beyond blood pressure lowering. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 10(3), 151–161. doi: 10.1177/1753944716644130.
- [20] De Backer, G., Petrella, R., Goudev, A., Radaideh, G., Rynkiewicz, A., & Pathak, A. (2013). Effect of Antihypertensive Therapy on SCORE-Estimated Total Cardiovascular Risk: Results from an Open-Label, Multinational Investigation – The POWER Survey. *International Journal of Hypertension*, 2013, 165789. doi: 10.1155/2013/165789.
- [21] Sare, G., Ghadami, A., Ankolekar, S., England, T., Hammonds, F., Adrian, M., et al. (2013). Effect of Telmisartan on Cerebral and Systemic Haemodynamics in Patients with Recent Ischaemic Stroke: A Randomised Controlled Trial. *ISRN Stroke*, 2013, 9. doi: 10.1155/2013/587954.
- [22] Inoue, T., Morooka, T., Moroe, K., Ikeda, H., & Node, K. (2007). Effect of Telmisartan on Cholesterol Levels in Patients with Hypertension – Saga Telmisartan Aggressive Research (STAR). *Hormone and Metabolic Research*, 39(5), 372–376. doi: 10.1055/s-2007-976544.
- [23] Karas, M., Lacourcière, Y., LeBlanc, A., Nadeau, R., Dubé, B., Florescu, M., et al. (2005). Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 23(6), 1251–1260. doi: 10.1097/01.hjh.0000170389.69202.53.
- [24] Deguchi, I., Furuya, D., Fukuoka, T., & Tanahashi, N. (2012). Effects of telmisartan on the cerebral circulation of hypertensive patients with chronic-stage stroke. *Hypertension Research*, 35(12), 1171–1175. doi: 10.1038/hr.2012.105.
- [25] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., et al. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 33(13), 1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092.
- [26] O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., et al. (2013). European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*, 31(9), 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- [27] Fu, P., & Feng, Y. (2016). Dual Blockade of the Renin-angiotensin-aldosterone System in Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Chinese Medical Journal*, 129(1), 81–87. doi: 10.4103/0366-6999.172599.
- [28] Fisher, J. P., & Paton, J. F. (2012). The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 26(8), 463–475. doi: 10.1038/jhh.2011.66.
- [29] Foulquier, S., Lartaud, I., & Dupuis, F. (2014). Impact of Short-Term Treatment with Telmisartan on Cerebral Arterial Remodeling in SHR. *PLoS ONE*, 9(10), e110766. doi: 10.1371/journal.pone.0110766.
- [30] Goudev, A., Berrou, J., & Pathak, A. (2012). Effect of eprosartan-based therapy on systolic blood pressure and total cardiovascular risk in a large international population: preliminary report of the observational POWER study. *Vascular Health and Risk Management*, 8, 563–568. doi: 10.2147/VHRM.S34834.
- [31] (1996). Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. Task force of the European Society of cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93(5), 1043–1065. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- [32] Kamo, T., Akazawa, H., & Komuro, I. (2015). Pleiotropic Effects of Angiotensin II Receptor Signaling in Cardiovascular Homeostasis and Aging. *International Heart Journal*, 56(3), 249–254. doi: 10.1536/ihj.14-429.
- [33] Kim, S., Park, J., & O'Rourke, M. (2015). Vasculopathy of Aging and the Revised Cardiovascular Continuum. *Pulse*, 3(2), 141–147. doi: 10.1159/000435901.
- [34] Must, A., Dallal, G. E., & Dietz, W. H. (1991). Must A. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(4), 839–846.
- [35] Mahmoudpour, S., Leusink, M., Putten, L., Terreehorst, I., Asselbergs, F., de Boer, A., & Maitland-van der Zee, A. (2013). Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*, 14(3), 249–260. doi: 10.2217/pgs.12.206.
- [36] Pokharel, P., & Bella, J. (2013). Regression of left ventricular hypertrophy: Lessons from clinical trials. *OA Evidence-Based Medicine*, 1(2), 13.
- [37] Anderson, C., Teo, K., Gao, P., Arima, H., Dans, A., Unger, T., et al. (2011). Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *The Lancet Neurology*, 10(1), 43–53. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70250-7.
- [38] Kirchhof, P., Sipido, K., Cowie, M., Eschenhagen, T., Fox, K., Katus, H., et al. (2014). The continuum of personalized cardiovascular medicine: a position paper of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 35(46), 3250–3257. doi: 10.1093/eurheartj/ehu312.
- [39] Weber, M. (2003). The telmisartan Programme of Research to show Telmisartan End-organ protection (PROTECTION) Programme. *Journal of Hypertension*, 21(6), S37–S46. doi: 10.1097/00004872-200307006-00007.

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Візір-Тронова О. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб із доглядом за хворими, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Визир-Тронова Е. В., аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Course of Patients' care, Zaporizhzhia State Medical University Ukraine.
Vizir-Tronova O. V., MD, Postgraduate, Department of Propedeutics of Internal Medicine with the Course of Patients' Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 09.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2017