

## REFERENCES

1. Devdera O.I. Analytical review of factors and preventive measures for inflammatory and reactive changes of prosthetic area tissues using dental plate acrylic dentures. *Ukrainskiy stomatologichnyy almanakh* 2008; 5; 20-23.
2. Jorge J.Y., Giampaolo E.T., Machado A.L., Vergani C.E. Cytotoxicity of denture base acrylic resins: a literature review. *J. Prosthet Dent.* 2003; 90 (2): 190-193.
3. Chulak L.D., Bas A.A., Valda V.V. *Tekhnologia izgotovleniya bioinertnykh zubnykh protezov* [Technology of the

production of the bioinert dental prostheses] Odessa, OGMU, 2005, 206 p.

4. Zablotskiy Y.V. An increase in the biological indifference of removable dental prostheses made of the acrylic plastics: thesis for the competition of the Ph. D. degree speciality 14.01.21 "Dentistry"; Lviv, 1990. 354 p.
5. Grigorian A.S., Kaplan M.Z. Application of the base material at Vella-plast removable dentures alternatively applying polymethylmethacrylate. *Stomatolog* 2006; 11; 46-51.
6. Warner E. The hybrid prosthesis with an elliptical matrix. *Novoye v stomatologii* 2007; 6; 118-26.

7. Ruzhova I.P. Making of temporary prosthetic modern technology thermal compression. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya* 2006; 5; 96-97.

8. Kaplan P. Flexible removable partial dentures: design and clasp concepts. *Dent Today* 2008; Dec; 27 (12); 120-3.

9. Kedrovskiy G.I., Vares E.Ya. *Practicheskoe rukovodstvo po izgotovleniyu zubnykh protezov iz termoplastov* [A practical guide for the making of thermoplastic dentures] Zaporozhie, 2009. 90 p.

Поступила 12.01.2015

УДК 616.127:577.15:616.12-008.331.1:1-085-055.1

М. Ю. Колесник

# ДИНАМІКА ДЕФОРМАЦІЙНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МІОКАРДА ТА С-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛАГЕНУ 1 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ БЛОКАТОРІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 616.127:577.15:616.12-008.331.1]-085-055.1

М. Ю. Колесник

## ДИНАМИКА ДЕФОРМАЦИОННЫХ СВОЙСТВ МИОКАРДА И С-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ПРОКОЛЛАГЕНА 1 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина*

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является одним из ведущих механизмов гипертонического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Было изучено влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла с амлодипином и комбинации антагониста рецепторов ангиотензина-II лозартана с амлодипином на показатели деформации миокарда, а также метаболизма коллагена в миокарде. Всем пациентам была выполнена спекл-трекинг эхокардиография и определена плазменная концентрация С-терминального фрагмента проколлагена 1 типа в начале и через 6 мес. терапии. Установлено, что терапия периндоприлом и амлодипином приводила к увеличению циркулярного стрейна и стрейн рейта базальных сегментов ЛЖ, а также к снижению на 51,9 % концентрации маркера миокардиального фиброза. Терапия лозартаном и амлодипином не влияла на показатели деформации миокарда и уровень С-терминального фрагмента проколлагена 1 типа.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, деформация миокарда, С-терминальный фрагмент проколлагена 1 типа, периндоприл, лозартан.

UDC 616.127:577.15:616.12-008.331.1]-085-055.1

M. Yu. Kolesnyk

## THE DYNAMICS OF MYOCARDIAL DEFORMATION AND C-TERMINAL PROPEPTIDE OF PROCOLLAGEN TYPE I UNDER TREATMENT WITH RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM INHIBITORS IN HYPERTENSIVE MALES

*The Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

**Introduction.** Abnormal activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the cornerstone mechanisms of hypertensive left ventricular (LV) remodeling. The increased RAAS activity leads to cardiac hypertrophy, fibrosis, apoptosis and enhanced oxidative stress. There is insufficient clinical evidence whether RAAS inhibitors can induce regression of myocardial fibrosis. The dynamics of myocardial deformation under antihypertensive treatment is not well established.

**The aim** of the study — to compare the effects of two antihypertensive combinations (perindopril + amiodipine and losartan + amiodipine) on LV myocardial deformation parameters and level of carboxy-terminal propeptide of procollagen type I (PICP) in hypertensive males.



**Material and methods.** 138 patients were divided into 2 groups according to the antihypertensive treatment strategy. The first group included 108 hypertensives on the fixed combination of perindopril and amlodipine. The second group had 30 participants on combination of losartan and amlodipine. The LV myocardial deformation was assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. The plasma level of PICP was determined by ELISA. All measurements were performed at baseline and after 6 months of treatment.

**Results.** Perindopril/amlodipine therapy was associated with increases in basal circular strain (baseline:  $-18,6 \pm 3,98$  % versus 6-months:  $-19,7 \pm 4,65$  %;  $p=0,026$ ) and circular strain rate (baseline:  $1,26$  ( $1,13-1,47$ )  $s^{-1}$  versus 6-months:  $1,35$  ( $1,17-1,61$ )  $s^{-1}$ ;  $p=0,049$ ). The perindopril/amlodipine combination reduced significantly PICP (from 109 to 66 ng/ml;  $p=0,003$ ). The median of percentage change was  $-51,9$ %. These findings were associated with regression of LV hypertrophy and improvement of diastolic function.

The LV deformation and PICP level remained unchanged in losartan/amlodipine group after treatment.

**Conclusions.** The six-month treatment with fixed-dose combination of perindopril and amlodipine has a pronounced effect on improvement of LV myocardial deformation properties and prevention of excessive cardiac fibrosis compared with a combination of losartan and amlodipine.

**Key words:** arterial hypertension, myocardial deformation, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I, perindopril, losartan.

## Вступ

Гіпертензивне ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ) є багатокомпонентним процесом, що включає взаємодію генетичних, гемодинамічних, запальних, метаболічних, нейрогуморальних, імунних та інших чинників. Одним із центральних механізмів ураження міокарда при гіпертонічній хворобі (ГХ) є висока активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [10]. Центральним медіатором її вважають ангіотензин-II, який бере участь на багатьох етапах ремоделювання кардіоміоцитів і позаклітинного матриксу. Блокування РААС є одним з головних напрямів корекції підвищеного артеріального тиску (АТ) та профілактики ускладнень із боку органів-мішеней. У клінічній практиці використовують 4 класи препаратів для вирішення цього завдання [2; 12]. Найбільш уживаними є інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів до ангіотензину-II 1-го типу. Численні порівняльні дослідження не змогли надати беззаперечних результатів щодо переваги однієї групи над іншою [17]. Тим же часом, вважається недоцільним використання обох класів одночасно, бо це може погіршувати функцію нирок [2].

Ключовою вимогою до сучасних антигіпертензивних за-

собів є не тільки здатність нормалізувати підвищений АТ, але й позитивно впливати на органи-мішені. Регулярна оцінка їх стану у процесі лікування — один з аспектів ведення хворих на ГХ. Якщо контроль АТ є простою діагностичною процедурою, яку пацієнти здатні проводити самостійно, то динамічне спостереження за станом органів ураження досить складне завдання. Існуючі методи фокусуються переважно на гіпертрофії ЛШ, хоча вона є тільки однією зі складових процесу ремоделювання міокарда та виявляється у 36–41 % хворих [14]. Потенційні переваги над іншими методиками має спекл-трекінг ехокардіографія. Ця технологія ґрунтується на відстеженні руху маленьких фрагментів сірошкального ультразвукового зображення — спеклів. Перевагами її є незалежність від кута сканування, можливість дослідження руху серцевого м'яза у трьох вимірах, оцінки його деформаційних властивостей. У низці робіт було продемонстровано, що спекл-трекінг ехокардіографія дозволяє виявляти ранні субклінічні прояви ураження міокарда навіть у пацієнтів без гіпертрофії ЛШ [8].

Іншим аспектом гіпертензивного ураження міокарда є формування надлишкового фіброзу. Позаклітинний простір кардіоміоцитів — організо-

вана система зі складною архітектонікою, що забезпечує структурну та функціональну цілісність серцевого м'яза. При ГХ відбувається надмірний синтез колагену, переважно 1 типу з паралельним зниженням його біодеградації. Це призводить до розвитку фіброзу, збільшення жорсткості та маніфестації діастолічної дисфункції ЛШ. Важливий стимулювальний вплив на фібробласти, які є головним джерелом утворення колагену, здійснює ангіотензин-II. Оцінити баланс колагену в екстрацелюлярному просторі міокарда неінвазивним шляхом можна за допомогою дослідження концентрації його метаболітів у плазмі крові. Одним з таких маркерів є карбокситермінальний фрагмент проколагену 1 типу [6]. Установлено також наявність кореляції між маркерами ремоделювання міокарда та показниками спекл-трекінг ехокардіографії [11]. Порівняльні дослідження впливу блокаторів РААС різних класів на деформаційні властивості серця та динаміку неінвазивних маркерів кардіального фіброзу не проводилися.

**Метою** дослідження стало визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл + амлодипін і лозартан + амлодипін) на параметри деформації міокарда та вміст біохімічного маркера синтезу колагену (карбокситермі-



нального фрагмента проколагену 1 типу) у чоловіків із ГХ.

### Матеріали та методи дослідження

У відкрите проспективне контрольоване дослідження було залучено 138 чоловіків із неускладненою ГХ. До критеріїв включення належали синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були визначені вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 типу та 2 типу на інсулінотерапії, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45 %, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Обстеження учасників здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012 р.). Усім пацієнтам проводили добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditect, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ. Розрахунок маси міокарда ЛШ з індексцією до площі поверхні тіла індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) проводили за формулою Американського товариства ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [15].

Для аналізу деформаційних властивостей міокарда ЛШ проводили спекл-трекінг ехокардіографію. Здійснювали запис відеокліпів у парастер-

нальній позиції за короткою віссю на базальному й апікальному рівнях ЛШ, а також поздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом трьох серцевих циклів. Кількісну обробку отриманих зображень проводили у режимі on-line за допомогою програмного модуля X-Strain (Esaote, Італія). Вивчали глобальний поздовжній стрейн і стрейн рейт ЛШ у систолу та діастолу, а також систолічний циркулярний та радіальний стрейн і стрейн рейт на базальному й апікальному рівнях. Для дослідження спіралеподібного руху досліджували базальну, апікальну ротацію та твіст ЛШ.

Плазмову концентрацію С-термінального фрагмента проколагену 1 типу визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору (Usbn Life Science Inc., США). Зразки крові брали вранці натщесерце у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One International GmbH, Австрія) з EDTA й інгібітором протеолізу апротиніном та негайно центрифугували на швидкості 3000 об/хв протягом 10 хв. Отриману плазму зберігали за умов 70 °С. Визначення концентрації маркера здійснювали за допомогою мікропланшетного автоматичного фотометра ImmunoChem-2100 (High Technology, США).

Залежно від стратегії антигіпертензивної терапії, хворих було розподілено на дві групи. Так, 108 учасників дослідження (перша група) приймали фіксовану комбінацію периндоприлу дозою 5 мг і амлодипіну дозою 5 мг (бі-престаріум, Servier, Франція), а у 30 (друга група) застосовували комбіновану терапію з лозартану стартовою дозою 50 мг (лозап, Zentiva, Чехія) й амлодипіну дозою 5 мг (аген, Zentiva, Чехія). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 міс. і через 3 міс. шляхом аналізу щоденника само-

контролю АТ і офісного вимірювання. За необхідністю хворим першої групи змінювали дозу фіксованої комбінації на 10 мг периндоприлу і 10 мг амлодипіну. Пацієнтам із другої групи за потребою підвищували дозу лозартану до 100 мг і амлодипіну до 10 мг. При недостатній ефективності терапії додатково хворим обох груп призначали індапамід дозою 1,5 мг (аріфон ретард, Servier, Франція). Через 6 міс. пацієнтам амбулаторно проводили добовий моніторинг АТ, трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію. У зв'язку з високими вимогами до якості зображення аналіз деформації міокарда було виконано у 78 (72 %) пацієнтів першої групи та у 23 (76 %) хворих другої групи.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США, ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз розподілу показників виконували за критерієм Шапіро — Уїлка. Дані описової статистики подавали як середнє арифметичне та стандартне відхилення або медіана та міжквартильний розмах залежно від розподілу ознаки. Якісні показники подано в абсолютних значеннях і відсотках. Динаміку досліджуваних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для зв'язаних груп, а в разі ненормального розподілу ознаки — за критерієм Вілкоксона. Усі статистичні тести були двохвибірковими, значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти були порівнювані за віком, тривалістю хвороби, основними антропометричними характеристиками, рівнем АТ, стандартними біохімічними показниками та частотою призначення статинів (табл. 1). У першій групі питома вага активних курців була достовірно вищою.



Таблиця 1

## Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Перша група, n=108	Друга група, n=30	P
Вік, роки	52±8	52±8	0,73
Тривалість хвороби, роки	5 (2–10)	8 (4–12)	0,18
Активні курці, абс. (%)	49 (45)	4 (14)	0,002
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (25,7–31,2)	31 (26,9–32,3)	0,13
Обвід талії, см	102±11	102±9	0,88
Офісний АТ, мм рт. ст. систоличний діастолічний	155±20 98±13	151±24 100±14	0,41 0,64
Середньодобовий АТ, мм рт. ст. систоличний діастолічний	146±15 90±11	147±19 92±13	0,83 0,26
Креатинін плазми, мкмоль/л	80 (74–87)	73 (68–93)	0,3
Швидкість клубочкової фільтрації за МВКХ, мл/хв	95±17	99±20	0,28
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,4 (4,8–6,1)	5,5 (5,1–6,1)	0,22
Загальний холестерин, ммоль/л	5,80±1,28	6,2±1,5	0,1
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,10±1,16	4,2±1,2	0,67
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312–430)	358 (303–417)	0,6
Прийом статинів, абс. (%)	89 (85)	24 (80)	0,37

Усі хворі добре переносили призначену терапію. Потреби у відміні препаратів не виникало. Середньодобові показники систолічного та діастолічного АТ достовірно знизилися в обох клінічних групах (табл. 2). Цільовий рівень АТ, за даними

офісного вимірювання, був досягнутий у 71 % хворих першої групи й у 55 % — другої ( $\chi^2=1,87$ ;  $p=0,12$ ).

У пацієнтів, що вживали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну, спостерігали достовірно зниження

рівня карбокситермінального фрагмента проколагену 1 типу. Медіана проценту зниження становила -51,9 % ( $p=0,003$ ). У групі комбінованої терапії із застосуванням лозартану й амлодипіну статистично значущої динаміки пептиду зафіксовано не було.

Учасники на початку дослідження були зіставними за ехокардіографічними характеристиками (табл. 3). Через 6 міс. лікування у хворих першої групи зафіксовано зменшення кінцево-систоличного розміру ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки, а також ІММЛШ. Фракція викиду ЛШ достовірно збільшилася. Швидкість трансмітрального потоку та руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу збільшилася. У пацієнтів другої групи визначали статистично значуще зниження товщини задньої стінки ЛШ без достовірного зниження розрахункової ІММЛШ, а також збільшення фракції викиду ЛШ. Параметри діастолічної функції ЛШ залишилися без змін.

Деформаційні властивості міокарда достовірно не відрізнялися між хворими двох груп на початку дослідження (див. табл. 3). У результаті проведеного лікування у пацієнтів першої групи зафіксовано збільшення циркулярного стрейну та стрейн реїту базальних сег-

Таблиця 2

## Динаміка артеріального тиску та С-термінального фрагмента проколагену 1 типу

Показник	Перша група, n=108			Друга група, n=30			
	До лікування	Після лікування	p <sup>#</sup>	До лікування	Після лікування	p <sup>#</sup>	p <sup>*</sup>
Офісний АТ, мм рт. ст. систоличний діастолічний	154±20 98±13	134±16 86±10	<0,0001 <0,0001	151±24 100±14	138±21 93±14	<0,0001 <0,0001	0,23 0,004
Середньодобовий АТ, мм рт. ст. систоличний діастолічний	146±16 90±11	131±11 80±8	<0,0001 <0,0001	147±19 92±13	138±19 86±13	<0,0001 <0,0001	0,008 0,002
Карбокситермінальний фрагмент проколагену 1 типу, нг/мл	109 (61–170)	66 (33–151)	0,003	65 (60–155)	66 (63–71)	0,08	0,98

Примітка. У табл. 2, 3: p<sup>#</sup> — порівняно з параметрами на початку лікування; p<sup>\*</sup> — порівняно з параметрами 1-ї та 2-ї груп після лікування.





## Динаміка показників традиційної ехокардіографії та спекл-трекінг ехокардіографії

Показник	Перша група, n=108			Друга група, n=30			
	До лікування	Після лікування	p <sup>#</sup>	До лікування	Після лікування	p <sup>#</sup>	p <sup>*</sup>
КДР, см	5,2±0,54	5,20±0,58	0,77	5,10±0,45	5,2±0,47	0,21	0,9
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,21 (1,05–1,37)	1,17 (1,04–1,30)	0,004	1,2 (1,00–1,37)	1,15 (1,06–1,38)	0,25	0,72
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08 (0,90–1,23)	0,99 (0,90–1,15)	0,001	1,16 (0,97–1,24)	1,03 (0,93–1,17)	0,004	0,52
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	138 (105–164)	124 (104–147)	<0,0001	128 (106–155)	129 (113–152)	0,7	0,54
Фракція викиду ЛШ, %	68±7	70±7	0,01	68±9	71±5	0,01	0,41
E, м/с	0,59±0,14	0,64±0,13	0,002	0,63±0,16	0,62±0,12	0,72	0,45
E септ., см/с	7,60±2,18	8,3±2,2	0,00005	8,10±2,43	7,6±2	0,1	0,11
E/e' септ. спокою	7,8 (6,7–9,7)	7,7 (6,6–9,2)	0,14	8,1 (6,7–9,4)	8,3 (6,6–9,1)	0,86	0,59
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, абс. (%)	58 (55,8)	32 (31)	<0,0001	13 (43)	11 (37)	0,69	0,65
Глобальний поздовжній стрейн ЛШ, %	-16,1±2,48	-16,2±2,2	0,89	-15,30± ±2,78	-15,1±2,8	0,76	0,07
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ в систолу, с <sup>-1</sup>	0,95 (0,88–1,05)	0,95 (0,85–1,02)	0,96	0,94 (0,78–1,02)	0,9 (0,77–0,98)	0,61	0,14
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у ранню діастолу, с <sup>-1</sup>	0,92 (0,77–1,15)	0,95 (0,78–1,16)	0,23	0,82 (0,66–1,11)	0,88 (0,66–1,13)	0,43	0,29
Глобальний поздовжній стрейн рейт ЛШ у пізню діастолу, с <sup>-1</sup>	0,69±0,20	0,67±0,17	0,65	0,64±0,17	0,66±0,17	0,66	0,64
Базальний циркулярний стрейн ЛШ, %	-18,60± ±3,98	-19,70± ±4,65	0,026	-17,30± ±4,04	-18,4± ±4,67	0,22	0,27
Базальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	1,26 (1,13–1,47)	1,35 (1,17–1,61)	0,049	1,17 (1,03–1,48)	1,29 (1,11–1,42)	0,22	0,32
Базальний радіальний стрейн ЛШ, %	25,2 (18,2–32,1)	23,6 (17,7–34,7)	0,6	24,6 (15,1–31,6)	25,9 (23,9–32,8)	0,48	0,29
Базальний радіальний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	2,04 (1,65–2,28)	2,07 (1,79–2,39)	0,15	1,82 (1,69–2,07)	2,06 (1,8–2,4)	0,09	0,8
Базальна ротація, °	4,89 (3,79–6,24)	4,6 (3,58–5,84)	0,21	4,3 (3,17–5,60)	4,6 (3,7–5,9)	0,32	0,97
Апікальний циркулярний стрейн ЛШ, %	-28,3 (24,3–35,1)	-29,2 (24,6–33,7)	0,24	-30,3 (22,5–33,1)	-28,6 (24–33,1)	0,55	0,72
Апікальний циркулярний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	1,75 (1,43–2,13)	1,77 (1,49–2,10)	0,42	1,76 (1,36–2,30)	1,63 (1,43–1,98)	0,83	0,41
Апікальний радіальний стрейн ЛШ, %	24,8 (18,3–34,9)	25,8 (19,2–35,9)	0,68	21,4 (19,3–29,7)	21,5 (16,2–30)	0,53	0,11
Апікальний радіальний стрейн рейт ЛШ, с <sup>-1</sup>	1,53 (1,18–1,85)	1,61 (1,30–1,92)	0,23	1,43 (1,29–1,68)	1,44 (1,26–1,88)	0,86	0,34
Апікальна ротація, °	6,3 (4,35–8,58)	5,9 (4,29–7,72)	0,7	5,2 (3,80–8,33)	6,1 (3,59–8,12)	0,59	0,9
Твіст, °	11,4 (9,2–14,0)	11,5 (9,4–14,0)	0,58	10,8 (8,8–12,9)	11 (7,65–14,00)	0,43	0,44



ментів ЛШ. Достовірних змін систолічних та діастолічних параметрів поздовжнього стрейну ЛШ не визначено. Значущої динаміки радіальної деформації та параметрів ротації ЛШ також не виявлено. У пацієнтів, які отримували при терапії лозартан і амлодипін, динаміка деформаційних властивостей міокарда ЛШ була відсутня.

Причиною більш виражених позитивних змін структурно-функціонального стану міокарда ЛШ у хворих першої групи можна вважати унікальні властивості інгібітора АПФ периндоприлу. Зокрема, цей препарат здатний попереджати інактивацію брадикініну краще, ніж інші представники класу [3]. Периндоприл має найвищу афінність до тканинної РААС порівняно з іншими інгібіторами АПФ [16]. Позитивні ефекти периндоприлу щодо ремоделювання міокарда ЛШ також полягають у запобіганні активації апоптозу кардіоміоцитів. Ця властивість є унікальною для периндоприлу серед інших представників інгібіторів АПФ. Експериментально була доведена здатність препарату підвищувати активність антиапоптичного протеїну bcl-XL, а з іншого боку — блокувати елевацію проапоптичних факторів bax і bcl-XS [13]. Терапія периндоприлом продемонструвала наявність антиоксидантних ефектів [9]. Доведеним є також вплив препарату на ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, нормалізацію співвідношення між матриксною металопротеїназою-1, та її тканинним інгібітором [1].

У нашій роботі терапія периндоприлом і амлодипіном знижувала у плазмі крові концентрацію циркулюючого С-термінального фрагмента проколагену 1 типу. Динаміку цього маркера міокардіального фіброзу на фоні медикаментозного лікування аналізували у кількох попередніх дослідженнях. Так, 6-місячна терапія спі-

ронолактоном дозою 25 мг на добу у пацієнтів із гіпертензією та субклінічною діабетичною кардіоміопатією не приводила до достовірних змін маркера [5]. У невеликому порівняльному дослідженні в когорті хворих із неускладненою ГХ оцінювали динаміку міокардіального фіброзу за даними біопсії та циркулюючого С-термінального фрагмента проколагену 1 типу на фоні річної терапії лозартаном дозою 50 мг або амлодипіном дозою 10 мг [18]. Тривалість терапії становила 12 міс. У групі із застосуванням у хворих лозартану спостерігали статистичне значуще зниження маркера, а також об'єму фракції колагену у фрагментах міокарда. Тим же часом, терапія амлодипіном не впливала на вказані параметри. У нашому дослідженні, а також у роботі M. M. Ciulla et al. не було виявлено динаміки С-термінального фрагмента проколагену 1 типу та деформаційних властивостей міокарда на фоні лозартану [7].

Позитивні антифібротичні ефекти комбінації периндоприлу й амлодипіну можуть розглядатися як причина відновлення деформаційних властивостей міокарда ЛШ. У дослідженні S. J. Kang et al. [11] були встановлені кореляційні зв'язки між маркерами фіброзу (зокрема тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-1) із поздовжньою деформацією та скручуванням ЛШ [8]. Порушення параметрів деформації міокарда за відсутності гіпертрофії ЛШ може бути зумовлене надмірним фіброзом. Це дає також підстави розглядати спекл-трекінг ехокардіографію як перспективну методику неінвазивної оцінки стану позаклітинного матриксу.

Результати нашої роботи й інших досліджень дають підстави вважати, що динаміка показників деформації та колагенуутворення в міокарді можуть залежати від стратегії антигіпертензивної терапії. Так, у

трирічному проспективному дослідженні групи грецьких дослідників виявлено збільшення глобального поздовжнього стрейну у пацієнтів з гіпертензією, що приймали раміприл. Тим же часом, у хворих, які приймали ірбесарт, динаміка показників деформації міокарда була відсутня. Достовірних відмінностей між раміприлом та ірбесартаном щодо впливу на АТ, ІММЛШ і швидкість пульсової хвилі не виявлено [4].

## Висновки

Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну протягом 6 міс. має багатofакторний вплив на процес ремоделювання міокарда ЛШ у хворих на ГХ. Він полягає не тільки у регресі гіпертрофії ЛШ, але й покращанні параметрів діастолічної функції та деформаційних властивостей міокарда. Терапія периндоприлом й амлодипіном достовірно збільшувала циркулярний стрейн і стрейн рейт базальних сегментів ЛШ. Уперше визначено, що комбінація може позитивно впливати на стан екстрацелюлярного матриксу міокарда шляхом пригнічення процесу надмірного колагенуутворення. Використання комбінації лозартану й амлодипіну має менш виражений вплив на динаміку гіпертрофії ЛШ. Терапія лозартаном і амлодипіном не асоціювалася з покращанням параметрів діастолічної функції та деформації міокарда, а також не впливала на плазмову концентрацію маркера колагенуутворення карбокситермінального фрагмента проколагену 1 типу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Лискова Ю. В. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина / Ю. В. Лискова, С. П. Саликова, А. А. Стадников // Кардиология. – 2014. – № 54 (9). – С. 52–56.



2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281–1357.

3. *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE* / C. Ceconi, G. Francolini, A. Olivares [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 577. – P. 1–6.

4. *Angiotensin converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in hypertensives: a 3 year follow-up study* / I. Ikonomidis, P. Trivilou, H. Triantafyllidi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (1). – P. 378.

5. *Biomarker and imaging responses to spironolactone in subclinical diabetic cardiomyopathy* / C. L. Jellis, J. V. Sacre, J. Wright [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 693–702.

6. *Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure?* / P. Collier, C. J. Watson, V. Voon [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13 (10). – P. 1087–1095.

7. *Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial* / M. M. Ciulla, R. Paliotti, A. Esposito [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110 (5). – P. 552–557.

8. *Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study* / M. Galderisi, V. S. Lomoriello, A. Santoro [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23 (11). – P. 1190–1198.

9. *Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension* / K. Kedziora-Komatowska, J. Czuczejko, K. Szewczyk-Golec [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33 (8). – P. 751–756.

10. *An evolving story of angiotensin II forming pathways in rodents and humans* / C. M. Ferrario, S. Ahmad, S. Nagata [et al.] // *Clin. Sci (Lond).* – 2014. – Vol. 126 (7). – P. 461–469.

11. *Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibro-*

*sis, in patients with hypertension* / S. J. Kang, H. S. Lim, B. J. Choi [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 907–911.

12. *Nishiyama A. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system* / A. Nishiyama, S. Kim-Mitsuyama // *J. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 13(4). – P. 289–291.

13. *Perindopril regulates beta-agonist-induced cardiac apoptosis* / A. S. Galvez, J. L. Fiedler, M. P. Ocaranza [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 255–261.

14. *Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies* / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 26 (6). – P. 343–349.

15. *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography* / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

16. *Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system* / R. Ferrari, G. Pasanisi, P. Notarstefano [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 142–154.

17. *Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension* / D. B. Matchar, D. C. McCrory, L. A. Orlando [et al.] // *Ann Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148 (1). – P. 16–29.

18. *Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioprotective ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients* / B. Lopez, R. Querejeta, N. Varo [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (3). – P. 286–291.

## REFERENCES

1. Liskova Yu.V., Salikova S.P., Stadnikov A.A. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle in rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. *Kardiologiya* 2014; 54 (9): 52–56.

2. Mancia G., Fagerd R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.

3. Ceconi C., Francolini G., Olivares A., Comini L., Bachetti T., Ferrari R.

*Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE.* *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.

4. Ikonomidis I., Trivilou P., Triantafyllidi H., Tzortzis S., Papadopoulos C., Pavlidis G., Paraskevaidis I., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Angiotensin converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in hypertensives: a 3 year follow-up study. *Eur Heart J.* 2014; 35 (1): 378.

5. Jellis C.L., Sacre J.W., Wright J., Jenkins C., Haluska B., Jeffriess L., Martin J., Marwick T.H. Biomarker and imaging responses to spironolactone in subclinical diabetic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4 (6): 693–702.

6. Collier P., Watson C. J., Voon V., Phelan D., Jan A., Mak G., Martos R., Baugh J.A., Ledwidge M. T., McDonald K.M. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (10): 1087–1095.

7. Ciulla M.M., Paliotti R., Esposito A., Diez J., Lopez B., Dahlof B., Nicholls M. G., Smith R.D., Gilles L., Magrini F., Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110 (5): 552–557.

8. Galderisi M., Lomoriello V.S., Santoro A., Esposito R., Olibet M., Raia R., Di Minno M. N., Guerra G., Mele D., Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 (11): 1190–1198.

9. Kedziora-Komatowska K., Czuczejko J., Szewczyk-Golec K., Motyl J., Szadujkis-Szadurski L., Komatowski T., Pawluk H., Kedziora J. Effects of perindopril and hydrochlorothiazide on selected indices of oxidative stress in the blood of elderly patients with essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33 (8): 751–756.

10. Ferrario C.M., Ahmad S., Nagata S., Simington S. W., Varagic J., Kon N, Dell'italia L. J. An evolving story of angiotensin II forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126 (7): 461–469.

11. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., Choi S.Y., Hwang G. S., Yoon M. H., Tahk S. J., Shin J.H. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimen-





sional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 907-911.

12. Nishiyama A., Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J PharmacolSci* 2010; 113 (4): 289-291.

13. Galvez A.S., Fiedler J.L., Ocaranza M.P., Jalil J.E., Lavandero S., Diaz-Araya G. Perindopril regulates beta-agonist-induced cardiac apoptosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46 (3): 255-261.

14. Cuspidi C., Sala C., Negri F., Mancia G., Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (6): 343-349.

15. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J. K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165-193.

16. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P., Campo G., Gardini E., Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2005; 18: 142-154.

17. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A., Patel M.R., Patel U.D., Patwardhan M.B., Powers B., Sarns G.P., Gray R.N. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 148 (1): 16-29.

18. Lopez B., Querejeta R., Varo N., Gonzalez A., Larman M., Martinez Ubago J.L., Diez J. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104 (3): 286-291.

Надійшла 29.04.2015

УДК 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

О. І. Ісайкова, А. С. Сон

## ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

Е. І. Ісайкова, А. С. Сон

### ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Обследовано 27 мужчин и 35 женщин в возрасте 46–72 лет: 32 больным проведено 10 сеансов по 10 мин низкоинтенсивной высокочастотной (0,3 Тл, 20 Гц) стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры слева, 30 больных получили аналогичный курс высокоинтенсивной низкочастотной (1,6 Тл, 1 Гц) стимуляции. Состояние когнитивных функций определяли с помощью теста MMSE. В первой группе после курса стимуляции улучшение когнитивных функций наблюдали у 14 (43,75 %) больных. Во второй группе после курса стимуляции когнитивные функции улучшились у 8 (26,67 %) больных. В первой группе количество правильных ответов увеличилось на 8,9 %, а во второй — на 5,4 %. Таким образом, транскраниальная магнитная стимуляция положительно влияет на состояние когнитивных функций у больных хронической ишемией мозга, более выражено на когнитивные нарушения влияет низкоинтенсивная высокочастотная повторяющаяся стимуляция.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения, транскраниальная магнитная стимуляция

UDC 611.8:616-005.4+616.89-008.454:615.847.8-08

O. I. Isaikova, A. S. Son

### DYNAMICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA UNDER THE INFLUENCE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The number of chronic cerebral ischemia patients for the past 10 years were doubled in Ukraine. One of the main manifestations of chronic cerebral ischemia are cognitive impairment but we found only a few reports on the application of transcranial magnetic stimulation for cognitive disorders correction in chronic cerebral ischemia patients.

**Objective:** To study the dynamics of cognitive disorders under the influence of transcranial magnetic stimulation in patients with chronic cerebral ischemia.

**Materials and methods.** The study involved 62 patients aged 46–72 years, male — 27, female — 35: 32 patients underwent 10 sessions by 10 min of low-intensity high-frequency (0.3 T, 20 Hz) stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex left, 30 patients received a similar course of high-intensity low-frequency (1.6 T, 1 Hz) stimulation. Sessions of transcranial magnetic stimulation was performed on the machine Neuro-MS/D production of "Neurosoft". Cognitive functions studied using test MMSE.

