

Вплив статинотерапії на показники добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом

В. В. Сиволап^{*A,C,F}, Є. В. Новіков^{B,D,E}, М. С. Потапенко^{A,C}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) і велика питома вага прошарку хворих із неадекватним контролем артеріального тиску (АТ) зумовлюють необхідність вивчення причин недостатньої ефективності антигіпертензивної терапії. Є дані щодо впливу субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку, зокрема на артеріальний тиск. Але бракує відомостей щодо впливу супутнього субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку та ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ. Також залишається нез'ясованим питання впливу статинів на параметри добового моніторування артеріального тиску при лікуванні антигіпертензивними препаратами першої лінії хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з субклінічним гіпотиреозом.

Мета роботи – вивчити вплив статинів на параметри добового моніторування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом.

Матеріали та методи. Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 74 особи, які хворі на ГХ 1–3 ступенів, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, із них – 43 пацієнти без і 31 особа із супутнім субклінічним гіпотиреозом. Залежно від застосованої терапії хворих поділили на 3 групи. У першу включили 22 особи, які хворі на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, їм призначили тільки антигіпертензивні препарати без додавання статинів. У другу групу ввійшов 21 хворий на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів, до третьої – 31 пацієнт із ГХ і супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати зі статинами.

Групи зіставні за віком, статтю, основними антропометричними показниками хворих. До початку лікування та через рік спостереження всім пацієнтам виконали ДМАТ на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Инкарт», СПб., РФ) з одночасною реєстрацією АТ та ЕКГ.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квартилі – Me (Q_{25} ; Q_{75}). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента та Манна-Уїтні залежно від характеру розподілу. Якісні показники порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати. У 82 % (18/22) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановлено досягнення цільового рівня артеріального тиску, вірогідне зниження на 5,3 % ($p = 0,013$) середнього САТ у денні години спостереження та на 7 % ($p = 0,009$) середнього САТ у нічні години. Не відбулися вірогідні зміни добових профілів САТ і ДАТ, індексів гіпертензії та гіпотензії, варіабельності САТ і ДАТ удень і вночі.

У хворих на ГХ без супутнього СГ на тлі тривалої (впродовж року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$), показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САТ за день на 21 % ($p = 0,035$) за відсутності змін показників ПАТ, варіабельності САТ і ДАТ у денні години та нічний період спостереження, а також добових профілів САТ і ДАТ. Під впливом антигіпертензивної терапії із включенням статинів цільового рівня артеріального тиску становили 86 % (18/21) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

У хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 4,4 % ($p = 0,044$), середнього ДАТ за день на 9,8 % ($p = 0,034$), «% перевищення САТ за день» на 31 % ($p = 0,029$), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % ($p = 0,031$), індексу часу САТ за день на 33 % ($p = 0,031$) за відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ і ДАТ як у денні години, так і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Висновки. Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, що знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів до схем антигіпертензивного лікування сприяє покращенню його результатів.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, субклінічний гіпотиреоз, добуве моніторування артеріального тиску, статинотерапія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 1(118). С. 11–18

DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194470

*E-mail: s1966vv@gmail.com

Key words:

hypertension,
subclinical
hypothyroidism,
24-hour
blood pressure
monitoring,
statin therapy.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (1), 11–18

Influence of statin therapy on 24-hour blood pressure monitoring indices in patients with arterial hypertension combined with subclinical hypothyroidism

V. V. Syvolap, Ye. V. Novikov, M. S. Potapenko

The high prevalence of arterial hypertension (AH) and the proportion of patient category with inadequate blood pressure control, mainly leading to cardiovascular complications of hypertension, necessitate a further study of reasons for antihypertensive therapy ineffectiveness. There are data on subclinical hypothyroidism (SH) influence on systemic hemodynamics, in particular, on arterial blood pressure. However, there is a lack of information regarding the effect of concomitant SH on systemic hemodynamics and antihypertensive therapy effectiveness in AH patients. There is also an outstanding issue related to the influence of statins on 24-hour blood pressure monitoring parameters in the first-line antihypertensive drugs treatment for patients with AH and concomitant SH.

The aim of this work: to study the effect of statins on the parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with AH combined with SH.

Materials and methods. After an informed consent was signed, 74 patients with stage II AH, grade 1–3, high and very high additional cardio-vascular risk were included in the study, of whom 43 were patients without and 31 patients with concomitant SH. Depending on the therapy assigned, the patients were divided into three groups. The first group included 22 patients with AH without concomitant SH who were prescribed only antihypertensive drugs without statin add-on therapy. The second group consisted of 21 patients with AH and without concomitant SH who were prescribed antihypertensive drugs with statin add-on therapy. The third group was composed of 31 patients with AH and concomitant SH who were prescribed antihypertensive drugs with statin add-on therapy. The groups were matched for age, gender and main anthropometric indices. Prior to treatment and after an one-year follow-up, all patients underwent 24-h blood pressure monitoring on a bifunctional device “Kardiotechnica-04” (“INCART”, St. P., the RF) with simultaneous registration of blood pressure and ECG. Statistical processing of the material was performed using the software package Statistica 13.0 (Statsoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J). The normality of quantitative signs distribution was analyzed by the Shapiro–Wilk test. Parameters with a normal distribution were presented as an arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$). For indices that had a different from normal distribution, descriptive statistics data were provided as medians and lower and upper quartiles, Me (Q25; Q75). Comparison of quantitative indices in groups was performed using Student’s and Mann–Whitney criteria, depending on the distribution character. Qualitative indices were compared using Pearson’s χ^2 . A difference of $P < 0.05$ was considered statistically significant. All tests were two-sided.

Results. In 82 % (18/22) patients with AH without concomitant SH on long-term antihypertensive treatment without statin add-on therapy, the target blood pressure level as well as a significant 5.3 % ($P = 0.013$) decrease in the mean daytime SBP and a 7 % ($P = 0.009$) decrease in the mean nighttime SBP was achieved. There were no significant changes in the daily profiles of SBP and DBP, indices of hypertension and hypotension, SBP and DBP variability during the day and night.

In patients with AH without concomitant SH on the long-term antihypertensive treatment with statin add-on therapy over a period of one-year, there was a significant 6.6 % ($P = 0.025$) decrease in the mean daytime SBP, 11.8 % ($P = 0.002$) in the mean nighttime SBP, 7.7 % ($P = 0.037$) in the mean nighttime DBP, 23 % ($P = 0.010$) in the daytime SBP hypertension index, 34 % ($P = 0.035$) in the index of daytime percentage DBP increase, 21 % ($P = 0.035$) in the index of daytime SBP load in the absence of changes in pulse pressure indices, SBP and DBP variability during the day and night as well as daily profiles of SBP and DBP.

The target level of arterial blood pressure was achieved in 86 % (18/21) of patients with AH without concomitant SH on antihypertensive treatment with statin add-on therapy.

The patients with AH and concomitant SH on the long-term antihypertensive treatment with statin add-on therapy over a period of one-year demonstrated a significant decrease in the mean daytime SBP by 4.4 % ($P = 0.044$), mean daytime DBP by 9.8 % ($P = 0.034$), index of daytime percentage SBP increase by 31 % ($P = 0.029$), index of daytime percentage DBP increase by 27 % ($P = 0.031$), index of daytime SBP load by 33 % ($P = 0.031$) in the absence of changes in circadian rhythms of pressure, SBP and DPB variability during the day and night. As a result of the treatment, the target daytime and nighttime SBP levels were achieved in 74 % (23/31) and 65 % (20/31) of patients, respectively; the target daytime and nighttime DBP levels were achieved in 87 % (27/31) and 71 % (22/31) of patients, respectively.

Conclusions. Subclinical hypothyroidism is an additional cardio-vascular risk factor that reduces the effectiveness of antihypertensive therapy, while the addition of statins to antihypertensive treatment regimens contributes to an improvement in results.

Ключевые слова:

гипертоническая
болезнь,
субклинический
гипотиреоз,
суточное
мониторирование
артериального
давления,
статиноterapia.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 1(118).
С. 11–18

Влияние статинотерапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом

В. В. Сыволап, Е. В. Новиков, М. С. Потапенко

Значительная распространенность гипертонической болезни (ГБ) и высокий удельный вес части больных с неадекватным контролем артериального давления (АД) обуславливает необходимость изучения причин недостаточной эффективности гипотензивной терапии. Существуют данные о влиянии субклинического гипотиреоза (СГ) на системную гемодинамику, в частности на артериальное давление. Однако не хватает сведений о влиянии сопутствующего СГ на системную гемодинамику и эффективность антигипертензивной терапии у больных ГБ. Также остается невыясненным вопрос влияния статинов на параметры суточного мониторирования артериального давления при лечении антигипертензивными препаратами первой линии больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

Цель работы – изучить влияние статинов на параметры суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической болезнью, сочетанной с субклиническим гипотиреозом.

Матеріали і методи. Після підписання інформованого згоди в дослідження включені 74 хворих ГБ 1–3 ступеня, II стадії, високого і дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, з яких 43 пацієнти без і 31 людина з супутнім субклінічним гіпотиреозом. В залежності від призначеної терапії хворих розділили на 3 групи. В першу групу включили 22 хворих ГБ без супутнього СГ, яким призначені тільки антигіпертензивні препарати без додавання статинів. Во другу групу включили 21 пацієнта з ГБ і супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначені антигіпертензивні препарати з додаванням статинів. Третю групу склали 31 хворий ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначені антигіпертензивні препарати, які приймають антигіпертензивні препарати со статинами. Групи сопоставимі по віку, статі, основним антропометричним показателям. До початку лікування і через рік спостереження всім хворим виконано СМАД на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Інкарт», СГБ, РФ) з одночасною реєстрацією АД і ЕКГ. Статистична обробка матеріалу виконана з допомогою пакету програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували з допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Параметри, які мали нормальне розподілення, представлені в формі середнього арифметичного і стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для показувачів, які мали розподілення, відмінне від нормального, дані описальної статистики представлені в формі медіани і нижнього і верхнього квартилей – Me (Q25; Q75). Порівняння кількісних показувачів в групах проводили з використанням критеріїв Стюдента і Манна–Уїтні в залежності від характеру розподілення. Якісні показувачі порівнювали з допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$. Всі тести були двосторонніми.

Результати. У 82 % (18/22) хворих ГБ без супутнього СГ під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановлено досягнення цільового рівня артеріального тиску, достовірне зниження на 5,3 % ($p = 0,013$) середнього САД в денні години спостереження і на 7 % ($p = 0,009$) середнього САД в нічні години. Не відбулося достовірних змін суточних профілів САД і ДАД, індексів гіпертензії і гіпотензії, варіабельності САД і ДАД як днем, так і вночі.

У хворих ГБ без супутнього СГ на фоні тривалої (в період більше року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостережали достовірне зниження середнього САД за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САД за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАД за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САД за день на 23 % ($p = 0,010$), показувача «% перевищення ДАД за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САД за день на 21 % ($p = 0,035$) при відсутності змін показувачів ПАД, варіабельності САД і ДАД в денні години і нічний період спостереження, а також суточних профілів САД і ДАД. Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням статинів цільового рівня артеріального тиску досягли 86 % (18/21) хворих ГБ без супутнього СГ.

У хворих ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом на фоні тривалої (в період більше року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостережали достовірне зниження середнього САД за день на 4,4 % ($p = 0,044$), середнього ДАД за день на 9,8 % ($p = 0,034$), «% перевищення САД за день» на 31 % ($p = 0,029$), «% перевищення ДАД за день» на 27 % ($p = 0,031$), індексу часу САД за день на 33 % ($p = 0,031$) при відсутності змін циркадних ритмів тиску, показувачів варіабельності САД і ДАД як в денні години, так і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску в денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих ГБ з супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску в денний період спостереження досягли 7 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Висновки. Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, який знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів в схему антигіпертензивного лікування сприяє покращенню її результатів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) та основні її прояви та діагностичні критерії: підвищений систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск (АТ), а також високий пульсовий (ПАТ) тиск – один з основних чинників, що призводять до прогресування хвороб серця та судин і збільшують смертність від них [1–3]. Досягнення цільових показувачів АТ значуще знижує ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцевої недостатності [4–6]. Метод добового моніторингу АТ (ДМАТ) – основний у діагностиці АГ, допомагає виявити АГ «білого халата» та «приховану» АГ [2,3,7]. Чимала поширеність (майже 40 % дорослого населення) та недостатньо ефективний контроль АТ зумовлюють необхідність вивчення його причин [8].

Навряд чи дані щодо впливу змін вмісту тиреоїдних гормонів у хворих на субклінічний гіпотиреоз на системну гемодинаміку, зокрема на артеріальний тиск [9–15]. Але бракує відомостей щодо впливу супутнього субклінічного гіпотиреозу на системну гемодинаміку та ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на ГХ. Також залишається нез'ясованим питання впливу статинів на параметри добового моніторингу артеріального тиску

під час лікування антигіпертензивними препаратами першої лінії хворих на гіпертонічну хворобу, що поєднана з субклінічним гіпотиреозом [16–21].

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики ЗДМУ в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР м. Запоріжжя.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 74 особи, які хворі на ГХ 1–3 ступенів, II стадії, високого та дуже високого додаткового кардіоваскулярного ризику, з них – 43 пацієнти без і 31 хворий із супутнім субклінічним гіпотиреозом. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [1], діагноз субклінічного гіпотиреозу – відповідно до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації [22].

Залежно від застосованої терапії хворих поділили на 3 групи. У першу групу включили 22 особи, які хворі (54 \pm 9 років, 91 % жінок) на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу та яким призначили тільки

антигіпертензивні препарати без додавання статинів. У другу групу – 21 хворого (56 ± 6 років, 86 % жінок) на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, яким призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів. До третьої групи включили 31 хворого (середній вік – 58 ± 10 років, 90 % жінок) на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, їм призначили антигіпертензивні препарати із додаванням статинів. Групи були зрівняні за віком, статтю, основними антропометричними показниками хворих.

Усі пацієнти отримували комбінацію 2–3 антигіпертензивних препаратів першої лінії в середніх терапевтичних добових дозах. Із групи статинів використовували тільки аторвастатин у дозі 20–30 мг на добу.

До початку лікування та через більш ніж рік спостереження всім хворим виконали ДМАТ на біфункціональному пристрої «Кардіотехніка-04» («Инкарт», СПб., РФ) з одночасною реєстрацією АТ та ЕКГ. Дослідили середні значення за денний і нічний періоди аналізу показників САТ і ДАТ, індекси навантаження гіпертензією (% перевищення тиску, індекс часу за добу, за день, ніч) САТ і ДАТ, варіабельність САТ і ДАТ удень та вночі, циркадні ритми САТ і ДАТ.

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, котрі мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведені як медіана та нижній і верхній квартилі $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерії Стьюдента та Манна–Уїтні залежно від характеру розподілу. Якісні показники порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значущою вважали різницю за $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати

Вплив антигіпертензивної терапії без додавання статинів на показники ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу. Під впливом терапії в першій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 82 % (18/22) хворих, за нічний період спостереження – 82 % (18/22); цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 82 % (18/22) пацієнтів, за нічний період спостереження – 82 % (18/22).

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії без додавання статинів відбулося вірогідне зниження середнього САТ у денні години спостереження на 5,3 % ($p = 0,013$) з $135,10 \pm 10,28$ мм рт. ст. до $128,00 \pm 10,28$ мм рт. ст., середнього САТ у нічні години на 7 % ($p = 0,009$) із $122,00 \pm 9,80$ мм рт. ст. до $113,45 \pm 11,72$ мм рт. ст.

Вірогідні зміни середнього ДАТ у денні та нічні години спостереження не виявили. Показники нічного підйому як САТ, так і ДАТ вірогідно знизилися у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу на 25 % ($p = 0,00002$). Не відбувалося вірогідного підвищення значень індексів гіпотензії САТ і ДАТ удень і вночі.

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії без додавання статинів не відбулося вірогідне зниження індексів навантаження гіпертензією (% перевищення тиску, індексу часу за добу, за день, ніч). Також не спостерігали вірогідні зміни показників варіабельності САТ і ДАТ за день і ніч.

Аналіз профілів циркадних змін САТ і ДАТ не виявив суттєвих змін через рік лікування хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Розподіл змін циркадних профілів САТ: кількість хворих з ознаками dipper невірогідно ($p = 0,552$) збільшилась із 50 % ($n = 11$) до 59 % ($n = 13$), over dipper залишилася ($p = 1,0$) на попередньому рівні (до лікування 9 % ($n = 2$), після – 9 % ($n = 2$)), non dipper невірогідно ($p = 0,524$) зменшилась з 36 % ($n = 8$) до 27 % ($n = 6$), а night peaker також залишилася ($p = 1,0$) на попередньому рівні (до – 5 % ($n = 2$), після – 5 % ($n = 2$)).

Розподіл змін циркадних профілів ДАТ: кількість хворих з ознаками dipper невірогідно ($p = 0,213$) збільшилась з 36 % ($n = 8$) до 55 % ($n = 12$), як і кількість хворих з ознаками night peaker з 5 % ($n = 1$) до 9 % ($n = 2$), але невірогідно ($p = 0,505$). Також невірогідно ($p = 0,479$) зменшилась кількість хворих з ознаками over dipper (з 27 % ($n = 6$) до 18 % ($n = 4$)) та non dipper ($p = 0,322$) з 32 % ($n = 7$) до 18 % ($n = 4$).

Отже, у 82 % хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом тривалої антигіпертензивної терапії без додавання статинів встановили досягнення цільового рівня артеріального тиску, вірогідне зниження на 5,3 % ($p = 0,013$) середнього САТ у денні години спостереження та на 7 % ($p = 0,009$) середнього САТ у нічні години, а також на 25 % ($p = 0,00002$) показників нічного підйому САТ і ДАТ. Не відбулися вірогідні зміни добових профілів САТ і ДАТ; індексів гіпертензії та гіпотензії, варіабельності САТ і ДАТ удень і вночі.

Зміни показників ДМАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної терапії з додаванням статинів. Під впливом терапії у другій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 86 % (18/21) хворих, за нічний період спостереження – 86 % (18/21); цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 86 % (18/21) пацієнтів, за нічний період спостереження – 86 % (18/21).

Антигіпертензивна терапія з додаванням статинів протягом року спостереження у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу супроводжувалася вірогідним зниженням середнього САТ за день на 6,6 % ($p = 0,025$) з $135,62 \pm 12,89$ мм рт. ст. до $126,62 \pm 12,29$ мм рт. ст., середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$) з $126,71 \pm 12,26$ мм рт. ст. до $111,70 \pm 17,56$ мм рт. ст., середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$) з $66,33 \pm 7,39$ мм рт. ст. до $61,20 \pm 8,73$ мм рт. ст. У хворих на ГХ без субклінічного гіпотиреозу під впливом антигіпертензивної та статинотерапії за даними ДМАТ у нічні години спостерігали вірогідне зниження відсоткового показника підйому САТ із $0,11 \pm 0,45$ % до $0,00 \pm 0,00$ % та ДАТ із $0,16 \pm 0,68$ % до $0,00 \pm 0,00$ %. Встановлена тенденція до зниження абсолютних значень середнього САТ удень.

Спостерігали вірогідне зниження індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$). Інші індекси гіпертензії мали тільки тенденцію до зниження: індекс гіпертензії САТ за день ($p = 0,435$), індекс гіпертензії ДАТ за день ($p = 0,154$), індекс гіпертензії ДАТ за ніч ($p = 0,524$).

Під впливом лікування суттєво знизився показник «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$) з $13,05 \pm 17,44$ до $8,59 \pm 15,23$. У нічні години спостереження показник «% перевищення ДАТ» знизився невірогідно.

У цих хворих також вірогідно знизився часовий показник навантаження систолічним тиском, але тільки в денний період спостереження. Так, індекс часу САТ за день знизився на 21 % ($p = 0,035$) з $27,26 \pm 24,80$ % до $21,49 \pm 21,80$ %. Індекси часу ДАТ за добу та ніч знизилися невірогідно – $p = 0,885$ та $p = 0,997$ відповідно.

Аналіз змін добового профілю САТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу не виявив вірогідні зміни до та після лікування. Відбулося невірогідне ($p = 0,211$) збільшення кількості хворих із *dipper* профілем тиску з 45 % ($n = 9$) до 65 % ($n = 13$), зменшення кількості хворих із *non-dipper* профілем тиску з 45 % ($n = 9$) до 30 % ($n = 6$) ($p = 0,333$) та з *over-dipper* профілем із 5 % ($n = 1$) до 0 % ($n = 0$) ($p = 0,318$), кількість хворих із *night-riscker* профілем залишилась незмінною – 5 % ($n = 1$) до та після лікування.

Вивчення змін добових профілів ДАТ у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу на тлі терапії антигіпертензивними препаратами та статинами також не показало наявності вірогідної різниці до та після року лікування. Спостерігали невірогідне ($p = 0,211$) збільшення кількості хворих із *dipper* профілем з 35 % ($n = 7$) до 55 % ($n = 11$), кількості *night-peaker* з 5 % ($n = 1$) до 15 % ($n = 3$), зменшення кількості *non-dipper* ($p = 0,111$) з 50 % ($n = 10$) до 25 % ($n = 5$) та *over-dipper* ($p = 0,552$) з 10 % ($n = 2$) до 5 % ($n = 1$).

У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу антигіпертензивна терапія в комбінації зі статинотерапією не викликала надмірного зниження систолічного артеріального тиску, про що свідчить зниження індексу гіпотензії САТ у денні години на 16 % ($p = 0,029$) із $4,38 \pm 10,36$ до $3,62 \pm 6,34$. Вірогідні зміни індексів гіпотензії САТ у нічний період, ДАТ у денний і нічний періоди не спостерігали.

Варіабельність САТ і ДАТ у денні години та нічний період у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу під впливом лікування суттєво не змінилась.

Отже, у хворих на ГХ без супутнього СГ на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 6,6 % ($p = 0,025$), середнього САТ за ніч на 11,8 % ($p = 0,002$), середнього ДАТ за ніч на 7,7 % ($p = 0,037$), індексу гіпертензії САТ за день на 23 % ($p = 0,010$), показника «% перевищення ДАТ за день» на 34 % ($p = 0,035$), індексу часу САТ за день на 21 % ($p = 0,035$) за відсутності змін показників ПАТ, варіабельності САТ і ДАТ у денні години та нічний період спостереження, а також добових профілів САТ і ДАТ. Під впливом антигіпертензивної терапії з включенням статинів цільового рівня артеріального тиску становили 86 % (18/21) хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Зміни показників ДМАТ у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом лікування протягом року антигіпертензивними препаратами із додаванням статинів. Під впливом терапії у третій групі цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) пацієнтів, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) хворих; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Тривала антигіпертензивна терапія з додаванням статинів у хворих на ГХ із супутнім СГ супроводжувалася вірогідним зниженням середнього САТ за день на 4,4 % ($p = 0,044$) з $135,62 \pm 12,89$ мм рт. ст. до $129,35 \pm 15,15$ мм рт. ст., середнього ДАТ за день на 9,8 % ($p = 0,034$) із $82,50 \pm 21,39$ мм рт. ст. до $74,36 \pm 9,92$ мм рт. ст. У цих хворих за даними ДМАТ у нічні години спостерігали вірогідне відносно зниження відсоткового показника підйому тільки ДАТ на 86,7 % ($p = 0,00014$) з $1,45 \pm 5,38$ % до $0,19 \pm 0,79$ %, а показник нічного підйому САТ знизився з $1,45 \pm 5,98$ % до $0,65 \pm 1,52$ % – невірогідно ($p = 0,803$). Виявили тенденцію до зниження абсолютних значень середнього САТ і ДАТ у нічні години.

Визначили також тенденцію до зниження індексів навантаження тиском. Так, індекс гіпертензії САТ за день знизився на 28 % ($p = 0,090$), індекс гіпертензії ДАТ за день на 24 % ($p = 0,154$), індекс гіпертензії САТ за ніч на 25 % ($p = 0,245$), індекс гіпертензії ДАТ за ніч на 27 % ($p = 0,951$).

Під впливом лікування суттєво знизилися денні показники «% перевищення САТ» на 31 % ($p = 0,029$) з $36,54 \pm 31,9$ до $25,06 \pm 31,33$, «% перевищення ДАТ» на 27 % ($p = 0,031$) з $20,03 \pm 26,05$ до $14,48 \pm 23,32$. У нічні години спостереження показники «% перевищення САТ і ДАТ» знизилися невірогідно.

У цих хворих також вірогідно знизився часовий показник навантаження систолічним тиском, але тільки в денний період спостереження. Так, індекс часу САТ за день знизився на 33 % ($p = 0,031$) з $37,13 \pm 33,05$ до $24,83 \pm 31,13$. Індекс часу ДАТ за день також знизився на 21 %, але невірогідно ($p = 0,09$).

Хворі на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі статинотерапії виявилися чутливішими до антигіпертензивних препаратів, про що свідчить вірогідне підвищення індексу гіпотензії САТ у нічні години майже вдвічі ($p = 0,002$) з $1,00 \pm 3,49$ до $2,03 \pm 8,28$, індексу гіпотензії ДАТ за день в 1,31 раза ($p = 0,005$) з $6,87 \pm 10,07$ до $15,87 \pm 15,43$, індексу гіпотензії ДАТ за ніч в 1,74 раза ($p = 0,023$) із $4,14 \pm 9,6$ до $11,35 \pm 20,15$.

Варіабельність САТ і ДАТ у денні години та нічний період у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом під впливом лікування суттєво не змінилась.

У хворих на ГХ із супутнім СГ не відбулися вірогідні зміни циркадних профілів артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії із додаванням статинів. Спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із *dipper* профілем САТ із 41 % ($n = 12$) до 55 % ($n = 17$) ($p = 0,2826$) унаслідок зменшення кількості хворих з *over-dipper* профілем САТ з 7 % ($n = 2$) до 0 % ($n = 0$) ($p = 0,1394$), зменшення кількості хворих із *non-dipper* профілем САТ з 38 % ($n = 11$)

до 29 % (n = 9) (p = 0,4629), незначного збільшення хворих з night-peaker профілем САТ з 14 % (n = 4) до 16 % (n = 5) (p = 0,8293). Спостерігали тенденцію до збільшення кількості хворих із dipper профілем ДАТ із 41 % (n = 12) до 52 % (n = 16) (p = 0,3969); не змінилася кількість хворих із non-dipper профілем ДАТ 28 % (n = 8) до лікування та 26 % (n = 8) через рік лікування (p = 0,8621); несуттєве зменшення кількості хворих з over-dipper профілем ДАТ із 21 % (n = 6) до 16 % (n = 5) (p = 0,5689) і з night-peaker профілем ДАТ із 10 % (n = 3) до 6 % (n = 2) (p = 0,5689).

Отже, у хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом на тлі тривалої (протягом року) антигіпертензивної терапії з включенням статинів спостерігали вірогідне зниження середнього САТ за день на 4,4 % (p = 0,044), середнього ДАТ за день на 9,8 % (p = 0,034), відсоткового показника підйому ДАТ у нічні години на 86,7 % (p = 0,00001), «% перевищення САТ за день» на 31 % (p = 0,029), «% перевищення ДАТ за день» на 27 % (p = 0,031), індексу часу САТ за день на 33 % (p = 0,031) за відсутності змін циркадних ритмів тиску, показників варіабельності САТ і ДАТ і в денні години, і в нічний період спостереження. Під впливом терапії цільового рівня систолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 74 % (23/31) хворих на ГХ із супутнім субклінічним гіпотиреозом, за нічний період спостереження – 65 % (20/31) пацієнтів; цільового рівня діастолічного артеріального тиску за денний період спостереження досягли 87 % (27/31) хворих, за нічний період спостереження – 71 % (22/31).

Обговорення

Аналіз даних наукової літератури та результати власних досліджень щодо впливу СГ на показники ДМАТ наведені в попередній публікації [23].

Слід зауважити, що є нечисленні дані, які вказують на вплив статинотерапії на зміни АТ [24–26]. Так, проаналізували 20 рандомізованих, контрольованих випробувань (828 пацієнтів), протягом яких не змінювали схему антигіпертензивної терапії або антигіпертензивну терапію взагалі не використовували. У паралельних групових випробуваннях 291 пацієнт отримували статини, а 272 пацієнти – плацебо. У перехресних випробуваннях 265 пацієнтів отримували статини або плацебо (в одному дослідженні – пробукол). Систолічний артеріальний тиск був значущо нижчим у пацієнтів, які отримували статини (в середньому – на 1,9 мм рт. ст., 95 % довірчий інтервал -3,8 до -0,1). Ефект був сильніший, якщо спочатку АТ становив >130 мм рт. ст. (у середньому – 4,0; 95 % довірчий інтервал від -5,8 до -2,2). Також була тенденція до зниження ДАТ порівняно з контрольною групою: -0,9 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал: -2,0 до 0,2) загалом, -1,2 мм рт. ст. (95 % довірчий інтервал: -2,6 до 0,1) у дослідженнях із початковим ДАТ >80 мм рт. ст. Вираженіший ефект від терапії зі статинами визначили при вищому вихідному АТ, але ефект не залежав від віку, змін рівня холестерину сироватки, тривалості дослідження. Отже, статини мають відносно невеликий, проте статистично значущий і клінічно виражений ефект на рівень артеріального тиску [24].

Цікавими виявилися також результати субаналізів досліджень статинотерапії, котрі не мали на меті вивчення змін АТ як первинної кінцевої точки [27,28]. У цих дослідженнях спостерігали тенденцію до суттєвішого зниження артеріального тиску у хворих, які вживали статини. На жаль, зміни АТ при додаванні статинів у хворих на АГ, що поєднана з СГ, раніше не вивчали.

У групі хворих на ГХ із супутнім СГ отримали найнижчі показники досягнення цільового рівня САТ у нічний період спостереження – 65 %, найвищі – у групі хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, яким додавали статини, – 86 %. У хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які не вживали статини, цей показник становив 82 %. Попри відсутність статистично вірогідної різниці (ймовірно, пов'язано з малою статистичною потужністю дослідження) цих показників у групах дослідження, виявлена тенденція переконливо свідчить про негативний вплив навіть субклінічної гіпофункції щитоподібної залози на досягнення цільового рівня тиску у хворих на ГХ, особливо в нічний період спостереження. Додавання статинів до схем терапії сприяє підвищенню ефективності антигіпертензивного лікування у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Групи хворих виявилися зіставними за показниками зниження середніх САТ за денний і нічний періоди спостереження з тенденцією до суттєвішого зниження у хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які вживали статини. Плейотропні ефекти статинів, як-от гальмування ендотеліальної дисфункції, можна розглядати як імовірний механізм підсилення дії антигіпертензивних препаратів у цих хворих на ГХ.

Не виявили вірогідні зміни циркадних профілів САТ і ДАТ у жодній із груп дослідження, хоча в кожній із них простежується чітка тенденція до збільшення через рік лікування питомої ваги хворих на ГХ, які мають dipper ознаки добового профілю САТ і ДАТ. У групі хворих на ГХ без супутнього субклінічного гіпотиреозу, які не застосовували статини, до лікування dipper ознаки добового профілю САТ мали 50 % пацієнтів, після лікування – 59 %; у другій групі (зі статинами) до лікування – 45 %, через рік лікування – 65 %; у третій групі до лікування – 41 %, після – 55 %. Збільшення відсотка хворих на ГХ із dipper ознаками добового профілю САТ відбулося переважно внаслідок зменшення питомої ваги хворих із non-dipper профілем циркадного ритму тиску в кожній групі.

Висновки

Субклінічний гіпотиреоз – фактор додаткового кардіоваскулярного ризику, що знижує ефективність антигіпертензивної терапії, а включення статинів у схеми антигіпертензивного лікування сприяє покращенню його результатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.08.2019

Прийнято до друку / Accepted: 10.09.2019

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Новіков Є. В., аспірант каф. мультимодальної діагностики та пропедевтики, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Novikov Ye. V., MD, Postgraduate student of the Department of Multimodal Diagnostics and Propedeutics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Новиков Е. В., аспирант каф. мультимодальной диагностики и пропедевтики, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік) / Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008 р.). *Артеріальна гіпертензія*. 2012. № 1. С. 96-152.
- [2] Conen D., Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 26. Issue 7. P. 1290–1299. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f97854>
- [3] Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease / A. M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens, C. Heneghan. *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30. Issue 3. P. 449–456. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834e4aed>
- [4] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report / A. V. Chobanian et al. *JAMA*. 2003. Vol. 289. Issue 19. P. 2560–2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>
- [5] Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *The Lancet*. 2000. Vol. 356. Issue 9246. P. 1955–1964. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03307-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03307-9)
- [6] Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis / B. M. Psaty et al. *JAMA*. 1997. Vol. 277. Issue 9. P. 739-745.
- [7] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia et al. *Journal Of Hypertension*. 2013. Vol. 31. Iss. 7. P. 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- [8] Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема : аналіт.-стат. посіб. / за ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. Київ : ДУ «ННЦ «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска», 2014. 279 с.
- [9] Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. К вопросу лечения субклинического гипотиреоза у больных ожирением. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008. Т. 4. № 1. С. 48-52.
- [10] Особенности суточного профиля артериального давления у больных с аутоиммунным тиреоидитом в фазе субклинического гипотиреоза / Е. Б. Кравец и др. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2008. Т. 4. № 3. С. 50-54.
- [11] Iqbal A., Figschay Y., Jorde R. Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. *Journal of Human Hypertension*. 2006. Vol. 20. Issue 12. P. 932–936. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002091>
- [12] Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents / T. Ittermann et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 3. P. 828–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>

- [13] The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study / H. Völzke et al. *Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 24. Issue 10. P. 1947–1953. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244942.57417.8e>
- [14] Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study / J. P. Walsh et al. *Clinical Endocrinology*. 2006. Vol. 65. Issue 4. P. 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02619.x>
- [15] Модифицирующее влияние субклинического гипотиреоза на течение артериальной гипертензии: взаимосвязи со скрытой неэффективностью лечения, суточным профилем артериального давления и состоянием органов-мишеней / Т. А. Некрасова и др. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2015. Т. 11. № 2. С. 55-62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62>
- [16] Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases / T. Walley et al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2004. Vol. 328. Issue 7436. P. 385–386. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7436.385>
- [17] Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S. M. Grundy et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 44. Issue 3. P. 720–732. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>
- [18] Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality / M. Studer et al. *Archives of Internal Medicine*. 2005. Vol. 165. Issue 7. P. 725-730. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.725>
- [19] Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*. 2004. Vol. 109. Issue 23. Suppl. 1. P. III-39-III-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131517.20177.5a>
- [20] Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study / H. D. Aronow et al. *The Lancet*. 2001. Vol. 357. Issue 9262. P. 1063–1068. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04257-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04257-4)
- [21] Tsiara S., Elisaf M., Mikhailidis D. P. Early vascular benefits of statin therapy. *Current Medical Research and Opinion*. 2003. Vol. 19. Issue 6. P. 540–556. <https://doi.org/10.1185/030079903125002225>
- [22] 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / S. H. S. Pearce et al. *European Thyroid Journal*. 2013. Vol. 2. Issue 4. P. 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [23] Сиволап В. В., Новіков Є. В., Потапенко М. С. Вплив субклінічного гіпотиреозу на показники добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу високого додаткового ризику. *Запорожський медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 2. С. 170–176. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329>
- [24] Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / P. Strazzullo et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49. Issue 4. P. 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>
- [25] Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study / C. Borghi et al. *American Heart Journal*. 2004. Vol. 148. Issue 2. P. 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003>
- [26] Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs / T. Ikeda et al. *American Journal of Hypertension*. 2004. Vol. 17. Issue 6. P. 502–506. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.002>
- [27] Statins Lower Blood Pressure: Results from the UCSD Statin Study / B. A. Golomb, J. B. Ritchie, M. H. Criqui, J. E. Dimsdale. *Circulation*. 2004. Vol. 110. Issue 17. Suppl. 3. P. 402.
- [28] Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials / P. Strazzullo et al. *Hypertension*. 2007. Vol. 49. Issue 4. P. 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>

References

- [1] Working Group on Hypertension of the Ukrainian Association of Cardiologists. (2012). *Arterialna hipertenzija. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2012 rik)* [Hypertension. Updated and adapted evidence-based clinical setting (2012)]. *Arterialna hipertenzija*, (1), 96-152. [in Ukrainian].
- [2] Conen, D., & Bamberg, F. (2008). Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 26(7), 1290–1299. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282f97854>
- [3] Ward, A. M., Takahashi, O., Stevens, R., & Heneghan, C. (2012). Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease. *Journal of Hypertension*, 30(3), 449–456. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834e4aed>
- [4] Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T., Roccella, E. J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*, 289(19), 2560–2572. <https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560>

- [5] Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. (2000). *The Lancet*, 356(9246), 1955–1964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03307-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03307-9)
- [6] Psaty, B. M., Smith, N. L., Siscovick, D. S., Koepsell, T. D., Weiss, N. S., Heckbert, S. R., Lemaire, R. N., Wagner, E. H., & Furberg, C. D. (1997). Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 277(9), 739-745.
- [7] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., ... Zannad, F. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal Of Hypertension*, 31(7), 1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
- [8] Kovalenko, V. M., & Komatskiy, V. M. (Eds.). (2014). *Khvoroby systemy krovoobihnu yak medyko-sotsialna i suspilno-politychna problema [Circulatory system diseases as a medico-social and socio-political problem]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [9] Demidova, T., & Galieva, O. (2008). K voprosu lecheniya subklinicheskogo gipotireoza u bol'nykh ozhireniem [Treatment of Subclinical Hypothyroidism in Obese Patients]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 4(1), 48-52. [in Russian].
- [10] Kravez, E. V., Idrisova, E. M., Damdindorsh, D., Latypova, V. N., & Stolarova, V. A. (2008). Osobennosti sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya u bol'nykh s autoimmunnym tireoiditom v faze subklinicheskogo gipotireoza [Daily Rhythm of Arterial Pressure in Patients with Autoimmune Thyroiditis in a Phase Subclinical Hypothyroidism]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 4(3), 50-54. [in Russian].
- [11] Iqbal, A., Figenschau, Y., & Jorde, R. (2006). Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromsø study. *Journal of Human Hypertension*, 20(12), 932–936. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002091>
- [12] Ittermann, T., Thamm, M., Wallaschofski, H., Rettig, R., & Völzke, H. (2012). Serum Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Associated with Blood Pressure in Children and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(3), 828–834. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>
- [13] Völzke, H., Alte, D., Dörr, M., Wallaschofski, H., John, U., Felix, S. B., & Rettig, R. (2006). The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *Journal of Hypertension*, 24(10), 1947–1953. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244942.57417.8e>
- [14] Walsh, J. P., Bremner, A. P., Bulsara, M. K., O'Leary, P., Leedman, P. J., Feddema, P., & Michelangeli, V. (2006). Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clinical Endocrinology*, 65(4), 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02619.x>
- [15] Nekrasova, T. A., Strongin, L. G., Morozova, E. P., Durigina, E. M., & Kasakova, L. V. (2015). Modifikatsionnoye vliyaniye subklinicheskogo gipotireoza na techeniye arterial'noi gipertenzii: vzaimosvyazi so skrytoi neeffektivnost'yu lecheniya, sutochnym profil'em arterial'nogo davleniya i sostoyaniem organov-mishenei [Modifying influence of subclinical hypothyroidism on arterial hypertension: relationship to masked treatment failure, circadian blood pressure profile and target organs status]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*, 11(2), 55-62. <https://doi.org/10.14341/ket2015255-62> [in Russian].
- [16] Walley, T., Folino-Gallo, P., Schwabe, U., van Ganse, E., & EuroMed-Stat group (2004). Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7436), 385–386. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7436.385>
- [17] Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Baird Merz, C. N., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunninghake, D. B., Pasternak, R. C., Smith, S. C., & Stone, N. J. (2004). Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(3), 720–732. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.001>
- [18] Studer, M., Briel, M., Leimenstoll, B., Glass, T. R., & Bucher, H. C. (2005). Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. *Archives of Internal Medicine*, 165(7), 725-730. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.725>
- [19] Davignon, J. (2004). Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*, 109(23 suppl. 1), III-39-III-43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000131517.20177.5a>
- [20] Aronow, H. D., Topol, E. J., Roe, M. T., Houghtaling, P. L., Wolski, K. E., Lincoff, A. M., Harrington, R. A., Califf, R. M., Ohman, E. M., Kleiman, N. S., Keltai, M., Wilcox, R. G., Vahanian, A., Armstrong, P. W., & Lauer, M. S. (2001). Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *The Lancet*, 357(9262), 1063–1068. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04257-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04257-4)
- [21] Tsiara, S., Elisaf, M., & Mikhailidis, D. P. (2003). Early vascular benefits of statin therapy. *Current Medical Research and Opinion*, 19(6), 540–556. <https://doi.org/10.1185/030079903125002225>
- [22] Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J. -L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 2(4), 215–228. <https://doi.org/10.1159/000356507>
- [23] Syvolap, V. V., Novikov, Ye. V., & Potapenko M. S. (2019). Vplyv subklinicheskogo hipotireoza na pokaznyky dobovoho monitoruvannya arterial'nogo tysku u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu vysokoho dodatkovoho ryzkyu [Influence of subclinical hypothyroidism on indicators of 24-hour arterial blood pressure monitoring in hypertensive patients with high additional risk]. *Zaporozhye medical journal*, 21(2), 170–176. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161329> [in Ukrainian].
- [24] Strazzullo, P., Kerry, S. M., Barbatto, A., Versiero, M., D'Elia, L., & Cappuccio, F. P. (2007). Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, 49(4), 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>
- [25] Borghi, C., Dormi, A., Veronesi, M., Sangiorgi, Z., Gaddi, A., & Brisighella Heart Study Working Party (2004). Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *American Heart Journal*, 148(2), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.02.003>
- [26] Ikeda, T., Sakurai, J., Nakayama, D., Takahashi, Y., Matsuo, K., Shibuya, Y., Gomi, T., Moriya, H., & Kobayashi, S. (2004). Pravastatin has an additional depressor effect in patients undergoing long-term treatment with antihypertensive drugs. *American Journal of Hypertension*, 17(6), 502–506. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.02.002>
- [27] Golomb, B. A., Ritchie, J. B., Criqui, M. H., Dimsdale, J. E. (2004). Statins Lower Blood Pressure: Results from the UCSD Statin Study. *Circulation*, 110(17 suppl. 3), 402.
- [28] Strazzullo, P., Kerry, S. M., Barbatto, A., Versiero, M., D'Elia, L., & Cappuccio, F. P. (2007). Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, 49(4), 792–798. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000259737.43916.42>