

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Гарькавий Павло Олександрович

УДК: 616.12-008.331.1-085.225.2-06:616.12-008.331.4

**Ефективність лікування есенціальної артеріальної
гіпертензії амлодипіном, метопролола тартратом
або еналаприла малеатом у пацієнтів із
нормотензивними та гіпотензивними
ортостатичними реакціями артеріального тиску**

14. 01. 11 – кардіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2009

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна МОН України.

Науковий керівний: доктор медичних наук, професор
ЯБЛУЧАНСЬКИЙ Микола Іванович,
Харківський національний університет ім.
В.Н. Каразіна МОН України, кафедра
внутрішніх хвороб медичного факультету,
завідувач.

Офіційні опоненти: - доктор медичних наук, професор
КРАВЧУН Павло Григорович,
Харківський національний медичний
університет МОЗ України, кафедра
внутрішньої медицини №2 і клінічної
імунології та алергології, завідувач;

- доктор медичних наук, професор
СІРЕНКО Юрій Миколайович,
Національний науковий центр “Інститут
кардіології імені М.Д. Стражеска” АМН
України, відділ симптоматичних гіпертензій,
завідувач.

Захист відбудеться «18» вересня 2009 р. о 12:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (м. Харків, проспект Леніна, 4).

Автореферат розіслано « _____ » _____ 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,
доктор медичних наук, професор

Т.В. Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної (СС) системи, яке і по нині залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в індустріально розвинених країнах (Сіренко Ю.М., 2007; European Society of Hypertension., 2007).

АГ є одним із головних факторів ранньої інвалідності та смертності через високий ризик розвитку таких ускладнень, як інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева та ниркова недостатність, та інше. АГ є фактором, що не тільки скорочує тривалість життя, але і погіршує її якість (European Society of Hypertension., 2003, 2007).

Епідеміологічні дослідження показують, що підвищений артеріальний тиск (АТ) визначається майже у 40% дорослого населення, а серед людей похилого віку майже у 50% (Chobanian A.V., 2003; Жарінов О.Й., 2007). За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України тільки в 2006 році було зареєстровано майже 10 млн. хворих на АГ, що складало 22,6 % дорослого населення країни (Сіренко Ю.М., 2007).

Серед важливих факторів, що погіршують плин та прогноз АГ, є ортостатична гіпотензія (ОГ). За різними даними вона визначається у 15-35% пацієнтів (Lipsitz L.A., 1989; Hollister A.S., 1998; Alli C., 2002) та з віком її частота збільшується (Beckett N.S., 1999; Varón-Esquivias G., 2006; Weiss A., 2003). Майже у 15% пацієнтів з АГ визначається кваліфікована ортостатична гіпотензія (КОГ) (Vara-Gonzalez L., 2004; Biaggioni I., 2002; Goldstein D.S., 2003; Lee T., 2005). Існує пряма залежність між ступенем тяжкості АГ, частотою КОГ та показниками СС смертності (Masaki K. H., 2002; Rose K.M., 2006). Однією з причин КОГ є лікування антигіпертензивними препаратами (Boysen A., 2006; Task Force on Syncope, European Society of Cardiology, 2004). За даними багатоцентрових клінічних досліджень, КОГ є незалежним предиктором СС смертності (Masaki K. H., 2002; Linzer M., 2003), фактором ризику розвитку інсульту (Dobkin B., 1999; Eigenbrodt M.L., 2000), коронарного синдрому (Rose K.M., 2000; Rutan G.H., 2002), та інших ускладнень із вираженим негативним прогностичним значенням (Denniss A.R., 2002; Strickberger S. A., 2006). Таким чином, утворюється замкнуте коло – АГ загрожує СС ускладненнями та потребує антигіпертензивної терапії яка може збільшувати частоту КОГ, якій притаманні ті самі ускладнення.

Незважаючи на актуальність проблеми ортостатичних реакцій (ОР) АГ при АГ, у світовій літературі основна увага сконцентрована на КОГ. Данні щодо клінічного значення нормотензивних ортостатичних реакцій (НОР) та некваліфікованих гіпотензивних ортостатичних реакцій (НГОР) АГ у пацієнтів з АГ практично відсутні. У зв'язку з тим, що ОР АГ напряму пов'язані з симпатовагальною регуляцією, природнім у її оцінці є дослідження показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), яка при АГ, однак, обмежується виключно випадками КОГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна «Дослідження нелінійних динамічних ефектів в автономній регуляції серцевої

біомеханіки» Міністерство освіти і науки України (№ держреєстрації 0103U004222), та «Дослідження факторів ефективного впливу на стан автономної нервової системи кровообігу людини за допомогою засобу зворотного зв'язку» (№ держреєстрації 0106V001555). Автором проаналізовано вітчизняну та закордонну літературу за обраною темою та вивчено стан проблеми на сучасному етапі; проведено відбір та обстеження пацієнтів із АГ та ОГ з використанням загальноклінічних, електрокардіографічних, популяційних та статистичних методів досліджень.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією з нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом.

Для досягнення поставленої мети вирішувались такі завдання:

1. Вивчення типів та частотного розподілу ортостатичних реакцій артеріального тиску у здорових добровольців різних вікових груп та у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, та зв'язку показників варіабельності серцевого ритму з типами цих реакцій.
2. Вивчення динаміки змін артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями в групах терапії амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом.
3. Порівняльна оцінка ефективності антигіпертензивної терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом у підгрупах з нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями.
4. Аналіз кінцевих точок та показників якості життя у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, в тому числі в підгрупах з нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями на етапах терапії амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом.

Об'єкт дослідження: артеріальна гіпертензія I-III ступенів з нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску.

Предмет дослідження: показники систолічного та діастолічного артеріального тиску, частота серцевих скорочень, варіабельності серцевого ритму, кінцеві точки та якість життя в ортостатичних пробах.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, популяційні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше визначені частоти, співвідношення, діагностичне та прогностичне значення нормотензивних і гіпотензивних ортостатичних реакцій артеріального тиску у здорових осіб молодого і похилого віку, а також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Встановлено особливості реакцій систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів похилого віку з нормотензивними та некваліфікованими гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску та кваліфікованою ортостатичною гіпотензією при лікуванні амлодипіном, метопролола тартратом, еналаприла малеатом.

Виявлено закономірності змін індексу якості життя, специфіку розподілу кінцевих точок та прогноз перебігу артеріальної гіпертензії в залежності від ортостатичних реакцій артеріального тиску та обраної антигіпертензивної терапії.

Розроблено та запропоновано алгоритм визначення найбільш ефективного та безпечного антигіпертензивного препарату для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, підтримання контролю артеріального тиску і водночас профілактики, прогностично несприятливої кваліфікованої ортостатичної гіпотензії.

Практичне значення одержаних результатів. Урахування встановлених особливостей типів ортостатичних реакцій артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, дозволяє визначити прогноз та оцінити ризик розвитку кінцевих точок.

Розроблені рекомендації щодо визначення типів реакції артеріального тиску за допомогою стандартного активного ортостатичного тесту дозволяє підвищити якість та своєчасність діагностики ортостатичної гіпотензії.

Запропоновано оцінювати ефективність терапії артеріальної гіпертензії не тільки за контролем систолічного та діастолічного артеріального тиску, але й за їх утриманням в діапазоні некваліфікованих гіпотензивних ортостатичних реакцій, що дозволяє підвищити якість лікування артеріальної гіпертензії.

Розроблені рекомендації щодо лікування амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом у пацієнтів з нормотензивними, некваліфікованими та кваліфікованими гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску дозволяють підвищити ефективність лікування та визначити прогноз перебігу артеріальної гіпертензії.

Результати роботи впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень №1 та №2 центральної клінічної лікарні Укрзалізниці м. Харкова, районній поліклініці №6 Московського району м. Харкова, Львівському обласному державному клінічному лікувально-профілактичному кардіологічному центрі, використовуються в процесі навчання на кафедрі внутрішніх хвороб медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.

Особистий внесок здобувача. Автором обрано напрямок дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувачем особисто розроблено дизайн наукової праці, проведено клінічні та інструментальні дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією та осіб групи контролю, а також курація на етапах терапії та наступного спостереження. Самостійно сформульована, статистично оброблена та проаналізована база даних. Формулювання висновків та практичних рекомендацій роботи виконано автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на X конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 26–28 серпня 2004), всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і спеціалістів «Від фундаментальних досліджень до медичної практики» (Харків, 16 листопада 2005); всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики» (Харків, 12 квітня 2006) та «Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині»

(Харків, 20 жовтня 2006); науково-практичній конференції молодих вчених «Медицина наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 20 листопада 2008).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 14 робіт, з яких 8 статей у виданнях, рекомендованих ВАК України (3 одноосібно), 5 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 156 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, аналізу результатів власних спостережень у 3 главах, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що складається з 191 джерела, з яких 27 кирилицею та 164 латиницею, що складає 17 сторінок. Дисертацію ілюстровано 23 таблицями, 18 графіками та 1 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне клінічне обстеження 265 пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією (106 чоловіків та 159 жінок), які звернулись до поліклініки № 6 Московського району м. Харкова за період з 2004 по 2008 р. У 86 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 98 – помірну, та у 81 – важку. Середня тривалість захворювання склала $9,9 \pm 6,8$ років. Середній вік обстежених становив $62,7 \pm 6,9$ років.

У дослідження не включали осіб, що мають або перенесли: стенокардію, інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, СН IV ф.к., важкі порушення ритму та провідності серця, хронічні захворювання органів дихання, ожиріння III-IV ступенів, цукровий діабет, виразкову хворобу шлунка та 12 – палोї кишки. Виключали пацієнтів із симптоматичною АГ. Середній показник АТ в анамнезі складав для САТ - $168,7 \pm 17,4$ мм.рт.ст., для ДАТ - $103,8 \pm 9,2$ мм.рт.ст.

Контрольна група сформована у вигляді двох підгруп: підгрупа 1 - 38 практично здорових осіб (17 чоловіків та 21 жінка, середній вік $60,8 \pm 4,4$ років); підгрупа 2 - 218 практично здорових осіб (93 чоловіка та 125 жінок середній вік $20,8 \pm 2,1$ років). Формування підгрупи 2 дозволило вивчити вікові зміни реактивності показників АТ, ЧСС та ВСР в ортостатичних пробах.

Терапію пацієнтів з АГ проводили одним з трьох антигіпертензивних препаратів: антагоніст кальцію (АК) - амлодипін, (емлодін, «EGIS», Угорщина) у початковій добовій дозі 5 мг із поступовим збільшенням до 10 мг. при недостатньому гіпотензивному ефекті, або кардіоселективний бета-блокатор (ББ) 2-го покоління – метопролола тартрат (егілок, «EGIS», Угорщина) у початковій добовій дозі 20 мг із поступовим збільшенням до 150 мг при недостатньому гіпотензивному ефекті, або інгібітор ангіотензин перетворюючого ферменту (іАПФ) – еналаприла малеат (енап, «KRKA», Словенія) у початковій добовій дозі 2,5 мг із поступовим збільшенням до 20 мг при недостатньому гіпотензивному ефекті. При недостатньому контролі АТ за допомогою АК, ББ або іАПФ додавали гідрохлортіазид (гідрохлортіазид, «Борщаговський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) в добовій дозі 25-50 мг. Групи пацієнтів було виділено в залежності від проведеної терапії, підгрупи - в залежності від ортостатичної реакції АТ.

АТ вимірювали за методом Короткова згідно до вимог ВОЗ (European Society of Hypertension., 2007) тонометром Microlife BP AG1-20 у клиностазі після 5 хвилин відпочинку та через 3 хвилини після переходу в ортостаз. Показники АТ та ЧСС у клиностазі, під час переходу із клиностазу в ортостаз та в ортостазі, визначали на початковому етапі, потім призначали терапію одним із препаратів, та визначали через 1 та 2 тижні, 1,3 та 6 місяців від початку лікування. За змінами АТ в ортостатичній пробі виділяли три типи реакції: тип 1 – гіпертензивний (підвищення АТ > 5 мм.рт.ст.); тип 2 – нормотензивний (зміни АТ в межах 5 мм.рт.ст.); тип 3 – гіпотензивний (зниження АТ > 5 мм.рт.ст.). Наявність КОГ визначали за змінами АТ в стандартній активній ортостатичній пробі – зниження САТ на 20 мм.рт.ст. та більше та/або зниження ДАТ на 10 мм.рт.ст. та більше, через 3 хвилини після переходу в ортостаз у порівнянні з САТ та ДАТ визначеними у клиностазі безпосередньо перед переходом в ортостаз. До проведення ортостатичної проби пацієнт має відпочити мінімум 5 хвилин лежачи (Consensus Committee of American Autonomic Society and American Academy of Neurology, 1996).

Комп'ютерну ЕКГ з оцінкою спектральних показників ВСР проводили за допомогою сертифікованої діагностичної системи «CardioLab 2000». Показники ВСР безперервно реєстрували на протязі 5 хвилин у клиностазі та 5 хвилин в ортостазі. Аналізували 5 хвилинні відрізки моніторингового запису ЕКГ у II стандартному відведенні, як в клиностазі так і в ортостазі. Аналіз ВСР проводили за допомогою швидкого перетворення Фур'є. Вивчали наступні показники ВСР: загальна потужність спектру (Total power – TP); потужність спектру дуже низьких частот (Very Low Frequency – VLF); потужність спектру низьких частот (Low Frequency – LF); потужність спектру високих частот (High Frequency – HF); співвідношення LF [мс²]/HF[мс²] (безрозм.) у відповідності з рекомендаціями (Task Force of the European Society of Cardiology. Heart rate variability, 1996) в стандартному активному ортостатичному тесті (Consensus Committee of American Autonomic Society and American Academy of Neurology, 1996).

Аналіз показників якості життя (ЯЖ) проводили за допомогою шкали Ferrans&Powers – загальна версія III. Визначали загальний індекс ЯЖ, індекс здоров'я, індекс соціального и психологічного статусу і рівень задоволеності родиною та близькими.

В даному дослідженні кінцеві точки (КТ) були заздалегідь відібрані за протоколом дослідження варіанти випадків, такі як: інсульт, інфаркт, смерть. КТ оцінювали за період спостереження від 2 до 4 років від початку лікування амлодипіном, метопролола тартратом та еналаприла малеатом у підгрупах з нормотензивними (НОР) та гіпотензивними ортостатичними реакціями (ГОР) АТ.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (середнє значення – M, стандартне відхилення - sd). Достовірність відмінностей визначали за допомогою критерію Ст'юдента та Пірсона. Для аналізу факторів, що визначають зміни ВСР в усіх групах обстежуваних використовували одномірний дисперсійний аналіз за методом Фішера. Розрахунок статистичних показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

Основні результати дослідження та їх обговорення. Основними даними у нашому дослідженні, що вплинули на формулювання висновків та визначення практичних рекомендацій стали наступні результати.

З віком частота гіпертензивного типу ОР САТ у здорових знижується з 54,0% до 45,0%; ДАТ з 82,0% до 77,0%; частота НОР САТ збільшується з 3,0% до 18,0%; ДАТ з 4,0% до 7,0%; частота ГОР САТ знижується з 43,0% до 37,0%; а ДАТ збільшується з 14,0% до 16,0%. У пацієнтів з АГ відзначається підвищення частоти гіпертензивного типу ОР САТ з 45,0% до 67,0%, та зниження ДАТ з 77,0% до 57,0%; частота НОР САТ знижується з 18,0% до 12,0%, а ДАТ підвищується з 7,0% до 19,0%; зниження ГОР САТ з 37,0% до 21,0% та підвищення частоти реакцій ГОР ДАТ з 16,0% до 24,0%.

У клиностазі в усіх трьох групах: АК, ББ та іАПФ початковий рівень САТ був вищим у пацієнтів з ГОР та нижчим з НОР. Через 6 місяців лікування, в клиностазі: в групі АК САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 30,0% (до 130 мм.рт.ст.), з НОР - на 20,0% (до 128 мм.рт.ст.); в групі ББ САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 24,0% (до 139 мм.рт.ст.), з НОР - на 17,0% (до 131 мм.рт.ст.); в групі іАПФ САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 25,0% (до 131 мм.рт.ст.), з НОР - на 22,0% (до 126 мм.рт.ст.). Через 6 місяців лікування в клиностазі, у пацієнтів як з ГОР так і з НОР - іАПФ та АК в більшій мірі, ніж ББ, знижували САТ.

У ортостазі в усіх трьох групах: АК, ББ та іАПФ початковий рівень САТ був приблизно однаковим у пацієнтів з ГОР та з НОР (158-163 мм.рт.ст.). Через 6 місяців лікування, в ортостазі: в групі АК САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 21,0% (до 127 мм.рт.ст.), з НОР - на 20,0% (до 129 мм.рт.ст.); в групі ББ САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 24,0% (до 122 мм.рт.ст.), з НОР - на 21,0% (до 128 мм.рт.ст.); в групі іАПФ САТ у пацієнтів з ГОР знизився на 21,0% (до 126 мм.рт.ст.), з НОР - на 19,0% (до 128 мм.рт.ст.). У пацієнтів з НОР – ББ та іАПФ не мали швидкого гіпотензивного ефекту та знижували САТ поступово. Через 6 місяців лікування в ортостазі, у пацієнтів з ГОР – ББ мали більш виражений гіпотензивний ефект, ніж АК та іАПФ. У пацієнтів з НОР гіпотензивний ефект був порівнянним незалежно від препарату.

У клиностазі в усіх трьох групах: АК, ББ та іАПФ початковий рівень ДАТ був вищим у пацієнтів з ГОР і нижчим з НОР. Через 6 місяців лікування в клиностазі: в групі АК ДАТ у пацієнтів з ГОР знизився на 21,0% (до 81 мм.рт.ст.), а у пацієнтів з НОР на 14,0% (до 79 мм.рт.ст.); в групі ББ ДАТ у пацієнтів з ГОР знизився на 14,0% (до 89 мм.рт.ст.), а у пацієнтів з НОР на 14,0% (82 мм.рт.ст.); в групі іАПФ ДАТ у пацієнтів з ГОР знизився на 20,0% (82 мм.рт.ст.), а у пацієнтів з НОР на 18,0% (до 80 мм.рт.ст.). В цілому динаміка зниження ДАТ була схожою на динаміку САТ. Через 6 місяців лікування, в клиностазі, як у пацієнтів з ГОР так і з НОР, іАПФ (до 82 мм.рт.ст.) та АК (до 81 мм.рт.ст.) в більшій мірі знижували ДАТ, ніж ББ (до 89 мм.рт.ст.).

У ортостазі в усіх трьох групах: АК, ББ та іАПФ початковий рівень ДАТ був нижчим у пацієнтів з ГОР та вищим з НОР. Через 6 місяців лікування, в ортостазі: в групі АК ДАТ у пацієнтів з ГОР знизився на 10,0% (до 80 мм.рт.ст.), з НОР - на 16,0% (до 79 мм.рт.ст.); в групі ББ ДАТ у пацієнтів з ГОР знизився на 11,0% (до 78 мм.рт.ст.), з НОР - на 13,0% (до 81 мм.рт.ст.); в групі іАПФ ДАТ у пацієнтів з ГОР

знизився на 13,0% (до 78 мм.рт.ст.), з НОР - на 17,0% (до 80 мм.рт.ст.). Через 6 місяців лікування, ДАТ в ортостазі був приблизно на одному рівні як при НОР так і при ГОР незалежно від групи терапії.

Початково в групі АК - ГОР САТ відзначалася у 25,0%, ГОР ДАТ у 18,0% пацієнтів. Через 1 тиждень лікування відзначалось збільшення частоти ГОР САТ до 27,0%, та зниження ГОР ДАТ до 16,0%. За період 2 тижні - 1 місяць лікування частота ГОР САТ знизилася з 27,0% до 18,0%, і до 6 місяця лікування збільшилася до 24,0% (усього на 1,0 % нижче початкового). Частота ГОР ДАТ мала ступенеподібні зміни, та до 6 місяця лікування збільшилася до 23,0% (на 5,0% вище початкового). Початково в групі ББ - ГОР САТ відзначалася у 21,0%, ГОР ДАТ у 17,0% пацієнтів. Через 1 тиждень лікування частота ГОР САТ збільшилася до 28,0%, і залишалась на цьому ж рівні до кінця другого тижня лікування, після чого поступово знизилась до 25,0% на 3 місяці лікування, і до 6 місяця лікування збільшилася до 26,0% (на 5,0% вище початкового). Частота ГОР ДАТ через 1 тиждень лікування збільшилася до 22,0%, а до кінця другого тижня - до 24,0%, залишаючись на цьому рівні до кінця 3 місяця лікування, та до 6 місяця лікування знову збільшилася до 25,0% (на 8,0% вище початкового). Початково в групі іАПФ - ГОР САТ відзначалася у 17,0%, ГОР ДАТ у 14,0% пацієнтів. Максимальне збільшення частот ГОР САТ та ДАТ відзначалося на другому тижні лікування, ГОР САТ - до 24,0% та ГОР ДАТ - до 17,0%, після чого спостерігалось поступове зниження частоти ГОР як САТ, так і ДАТ, які к 6 місяцю лікування склали ГОР САТ – 21,0% (на 4,0% більше початкової) та ГОР ДАТ – 16,0% (на 2,0% більше початкової).

Нижче надані результати вивчення показників ТР у пацієнтів з АГ які приймають АК, ББ, іАПФ з НОР та ГОР в ортостазі та клиностазі (Табл. 1).

Початково показники ТР є порівняними в усіх трьох групах. Реакція ТР при переході з клиностазу в ортостаз залежить від типу ортостатичної реакції. В усіх трьох групах терапії при переході з клиностазу в ортостаз у пацієнтів з НОР ТР знижується, що відповідає нормі, а у пацієнтів з ГОР – ТР збільшується. Також у пацієнтів з ГОР показники ТР в клиностазі нижчі, а в ортостазі вищі, ніж у пацієнтів з НОР.

Терапія АК призводила до зниження показників ТР в клиностазі в підгрупах пацієнтів з НОР та ГОР. ТР в ортостазі в підгрупі з НОР збільшується, а з ГОР зменшується. Через 6 місяців лікування АК реакція ТР в ортостатичному тесті в підгрупі з ГОР нормалізувалася, тобто ТР при переході в ортостаз - зменшувалася.

Терапія ББ призводила до вираженого зниження ТР вже на першому тижні терапії при цьому нормалізуючи реакцію ТР в підгрупі з ГОР, тобто при переході в ортостаз ТР зменшувалася у порівнянні з клиностазом. Однак, вже на другому тижні терапії реакція ТР як при НОР так і при ГОР стає патологічною, тобто при переході в ортостаз ТР збільшується. Через 6 місяців лікування ББ призводять до вираженого зниження ТР в клиностазі та патологічної реакції ТР в ортостазі в обох підгрупах.

Терапія іАПФ зберігає нормальну реакцію ТР в підгрупі з НОР та менш виражено знижує ТР у порівнянні з АК и ББ на протязі всієї терапії. У підгрупі з ГОР іАПФ нормалізують реакцію ТР на першому місяці терапії та зберігають її такою на весь період терапії, не знижуючи ТР через 6 місяців терапії.

Таблиця 1

Показники ТР у пацієнтів з АГ які приймають АК, ББ, ІАПФ з НОР та ГОР в ортостазі та кліностазі (M \pm SD)

Група терапії	Тип реакції	Етапи дослідження											
		Початково		1 тиждень		2 тиждень		1 місяць		3 місяць		6 місяць	
		кліно	орто	кліно	орто	кліно	орто	кліно	орто	кліно	орто	кліно	орто
Антагоніст кальцію	норма	714*#	674*	576	552	569*	595*#	576	554#	595	557	675*#	690*#
	гіпо	±361	±563	±377	±378	±339	±445	±457	±393	±383	±349	±410	±384
Beta - блокатор	норма	694*#	711*	569*#	543*	571	552	568	559#	582	563	598*#	570*#
	гіпо	±293	±347	±322	±341	±302	±294	±372	±313	±312	±294	±377	±348
Інгібітор АПФ	норма	731*#	680*	566	545	559*	588*#	583*	537*	554	568#	568*#	574*
	гіпо	±342	±523	±298	±312	±403	±386	±419	±388	±347	±326	±347	±311
Інгібітор АПФ	норма	682	691	569	543	558	567	563	571	577	583#	562*#	581*
	гіпо	±301	±312	±317	±324	±365	±327	±331	±297	±293	±275	±329	±268
Інгібітор АПФ	норма	693*#	670*	674*#	662*	653	648#	659	653	665#	642	684	661
	гіпо	±298	±336	±313	±339	±388	±392	±337	±329	±402	±386	±427	±412
Інгібітор АПФ	норма	669*#	698*	671	692	678	682#	662	657	655#	647	667*	642*
	гіпо	±276	±293	±275	±284	±317	±322	±309	±304	±369	±357	±382	±376

Примітка * $p < 0,05$ (порівняно з показниками відповідної групи)# $p < 0,05$ (порівняно з показниками відповідної підгрупи)

У пацієнтів з АГ, що приймали АК з НОР та ГОР, початково показники LF/HF, в клиностазі та ортостазі в обох положеннях є порівняними, та дещо більшими в підгрупі з ГОР. В перший місяць терапії, LF/HF в ортостазі збільшується, а в клиностазі – зменшується, як при НОР (більш виражено), так і при ГОР. В процесі лікування LF/HF в ортостазі поступово знижується, а в клиностазі збільшується практично до початкових значень. Через 6 місяців терапії, LF/HF в клиностазі та ортостазі незначно вищі в групі з НОР.

У пацієнтів з АГ, що приймали ББ з НОР та ГОР, початково показники LF/HF в клиностазі та ортостазі в обох положеннях є порівняними, при цьому LF/HF в клиностазі та ортостазі незначно вище в підгрупі з НОР. В підгрупі з НОР LF/HF в клиностазі на 1-2 тижні терапії знижується, а вже на 1 місяці – збільшується, після чого знижується таким чином, що к 6 місяцю терапії в клиностазі стає нижче початкового. З першого тижня до першого місяця терапії в підгрупі з НОР LF/HF в ортостазі збільшується, а потім знижується к 6 місяцю терапії, залишаючись, однак, вище початкового. В підгрупі з ГОР LF/HF в клиностазі знижується до 6 місяця терапії та стає нижче початкового. В підгрупі з ГОР LF/HF в ортостазі на етапах терапії поступово зменшується, та к кінцю 6 місяця терапії стає нижчим, ніж початково.

У пацієнтів з АГ, що приймали іАПФ з НОР та ГОР, початково показники LF/HF, в клиностазі та ортостазі в обох положеннях є порівняними, та дещо вищими у підгрупі з НОР. В ході терапії в підгрупах з НОР та ГОР значення LF/HF в клиностазі та ортостазі змінювались незначно. В клиностазі вони мінімальні в підгрупі з НОР та ГОР, та к кінцю 6 місяця лікування близькі до початкових. Є тенденція до поступового збільшення значень LF/HF в ортостазі в підгрупі з НОР та поступового зниження в підгрупі з ГОР.

Приріст показників ЯЖ у пацієнтів з АГ у підгрупах з НОР та ГОР у відсотках через 6 місяців у порівнянні з початковими показниками в групах терапії АК, ББ, або іАПФ мав певні особливості (Табл. 2).

Таблиця 2

Приріст показників ЯЖ у пацієнтів з АГ у відсотках через 6 місяців у порівнянні з початковими показниками в групах терапії АК, ББ, або іАПФ

Тип реакції	Показник ЯЖ	Терапія		
		Антагоніст кальцію	Бета - блокатор	Інгібітор АПФ
НОР	Здоров'я	46,0% ^{*#}	35,0%	56,0% [*]
	Загальна ЯЖ	23,0% [*]	18,0% ^{*#}	30,0% ^{*#}
ГОР	Здоров'я	37,0% [#]	30,0%	46,0% [*]
	Загальна ЯЖ	19,0% [*]	15,0% ^{*#}	24,0% ^{*#}

Примітка ^{*}p < 0,05 (порівняно з показниками відповідної групи)

[#]p < 0,05 (порівняно з показниками відповідної підгрупи)

Отримані нами результати свідчать про те, що ЯЖ в найбільшій мірі підвищували іАПФ як при ГОР - на 24,0%, так і при НОР - на 30,0%, менше АК при ГОР - на 19,0% та при НОР - на 23,0%, та ще менше ББ при ГОР - на 15,0% та при НОР - на 18,0%.

Розподіл КТ за підсумками спостереження за пацієнтами з АГ з НОР та ГОР, або КОГ характеризувався певними закономірностями (Табл. 3).

Таблиця 3

Кінцеві точки у пацієнтів із АГ з НОР та ГОР, або КОГ

Тип класифікації ОР	Кінцеві точки	Типи ортостатичних реакцій		
		НОР	ГОР	
			Загалом	КОГ
САТ (мм.рт.ст)	Кількість пацієнтів	56	20	15
	Смерть	3	1	1
	Інсульт	6	2	2
	Інфаркт	10	1	0
	<i>Загалом</i>	<i>19[#]</i>	<i>4</i>	<i>3[#]</i>
ДАТ (мм.рт.ст)	Кількість пацієнтів	37	19	16
	Смерть	5	0	0
	Інсульт	3	2	2
	Інфаркт	7	3	2
	<i>Загалом</i>	<i>15[#]</i>	<i>5</i>	<i>4[#]</i>

Примітка [#]p < 0,05 (порівняно з показниками відповідної підгрупи)

За показниками САТ із 90 пацієнтів 56 мали НОР, 20 - ГОР, при цьому в 15 з них КОГ. В підгрупі з НОР за період спостереження зареєстровано 3 смерті, 6 інсультів та 10 інфарктів, тобто всього 19 КТ. В підгрупі з ГОР зареєстровано 1 смерть, 2 інсульти та 1 інфаркт, тобто всього 4 КТ. Смерть та обидва інсульти мали місце в підгрупі з КОГ, всього 3 КТ. В цілому кількість КТ у відсотках у пацієнтів з НОР складала 34,0%, з ГОР – 20,0%, та КОГ – 20,0%. При цьому більшість КТ концентрувалася в підгрупі пацієнтів з КОГ.

За показниками ДАТ із 90 пацієнтів 37 мали НОР, 19 - ГОР, при цьому в 16 з них КОГ. В підгрупі з НОР за період спостереження зареєстровано 5 смертей, 3 інсульти та 7 інфарктів, всього 15 КТ. В підгрупі з ГОР зареєстровано 0 смертей, 2 інсульти та 3 інфаркти, всього 5 КТ. Слід відзначити, що обидва інсульти та 2 з 3 інфарктів зареєстровано в підгрупі з КОГ, де всього було 4 КТ. В цілому кількість КТ у відсотках у пацієнтів з НОР складала 40,0%, з ГОР – 26,0% та КОГ – 25,0%. Як і в випадку з класифікацією за САТ, при класифікації за ДАТ серед пацієнтів з ГОР основна частина КТ концентрувалася в підгрупі пацієнтів з КОГ.

Дані по КТ за підсумками спостереження за пацієнтами з АГ із НОР, ГОР або КОГ, що приймали АК, ББ або іАПФ мали наступний розподіл (Табл. 4).

Таблиця 4

Кінцеві точки у пацієнтів з АГ із НОР, ГОР або КОГ, що приймали АК, ББ або іАПФ

Тип ОР	Кінцеві точки	Антагоніст кальцію			Бета – блокатор			Інгібітор АПФ		
		Типи ортостатичних реакцій								
		НОР	ГОР		НОР	ГОР		НОР	ГОР	
			Загалом	КОГ		Загалом	КОГ		Загалом	КОГ
ОР САТ	Кількість пацієнтів	19	2	2	17	9	5	20	9	8
	Смерть	1	0	0	2	1	1	0	0	0
	Інсульт	0	0	0	2	1	1	4	1	1
	Інфаркт	4	0	0	3	0	0	3	1	0
	Загалом	5	0	0	7	2	2	7	2	1
ОР ДАТ	Кількість пацієнтів	15	4	4	11	6	6	11	9	6
	Смерть	2	0	0	3	0	0	0	0	0
	Інсульт	0	0	0	1	1	1	2	1	1
	Інфаркт	3	0	0	2	0	0	2	3	2
	Загалом	5	0	0	6	1	1	4	4	3

Також важливими є данні, що стосуються зв'язку частоти КТ в залежності від групи медикаментозної терапії. При терапії АК усі КТ концентрувалися в підгрупі з НОР, тоді як при терапії ББ та іАПФ - не тільки в підгрупі з НОР, але і у пацієнтів з КОГ. Те, що кількість КТ у пацієнтів з КОГ в групі іАПФ було більшим, ніж у групі пацієнтів ББ, можливо пов'язано з більшим гіпотензивним впливом іАПФ на рівень ДАТ. Згідно з отриманими результатами у веденні пацієнтів з АГ необхідно контролювати ортостатичні реакції САТ та ДАТ таким чином, щоб вони перебували в діапазоні некваліфікованої гіпотензивної ортостатичної реакції.

ВИСНОВКИ

1. Нормотензивні та гіпотензивні ортостатичні реакції систолічного артеріального тиску зустрічаються у відповідно 3,0% та 43,0% здорових молодих осіб, у 18,0% та 37,0% осіб похилого віку, та у 12,0% та 21,0% пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Ті самі реакції діастолічного артеріального тиску зустрічаються у 4,0% та 14,0%, у 7,0% та 16,0%, та у 19,0% та 24,0% у відповідних групах.

2. У здорових осіб молодого та похилого віку відзначається зниження варіабельності серцевого ритму в ортостатичних пробах, а симпатичний вплив посилюється. З віком варіабельність серцевого ритму знижується в основному за рахунок потужності високочастотної складової, у жінок в молодому віці її потужність нижча, а у похилому - вища. При артеріальній гіпертензії, гіпотензивні ортостатичні реакції артеріального тиску супроводжуються інверсними, а нормотензивні ортостатичні реакції - нормальними реакціями варіабельності серцевого ритму.

3. При порівнянні антигіпертензивної ефективності, частота гіпотензивних ортостатичних реакцій систолічного та діастолічного тиску збільшувалась при терапії амлодипіном відповідно на 0,0% та 5,0%, при терапії метопролола тартратом на 5,0% та 8,0%, та при терапії еналаприла малетом на 4,0% та 2,0%. Амлодипін призводив до зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з нормотензією в клиностазі, та збільшення в ортостазі. Метопролола тартрат і еналаприла малеат в усіх підгрупах та амлодипін у підгрупі пацієнтів з гіпотензією призводили до зниження варіабельності серцевого ритму як в клиностазі так і в ортостазі.

4. Прогностично найбільш сприятливими є некваліфіковані гіпотензивні ортостатичні реакції систолічного та діастолічного тиску, при яких частота кінцевих точок нижча, ніж при нормотензивних реакціях та кваліфікованій ортостатичній гіпотензії. Частота кінцевих точок при терапії амлодипіном менша ніж при терапії метопролола тартратом та еналаприла малеатом і вони концентруються у підгрупі з нормотензивними реакціями. При терапії метопролола тартратом та еналаприла малеатом кінцеві точки концентруються в підгрупах пацієнтів з нормотензивними реакціями та кваліфікованою ортостатичною гіпотензією.

5. Незалежно від призначеного препарату у пацієнтів з артеріальною гіпертензією показники якості життя в підгрупі з гіпотензивними ортостатичними реакціями збільшувалися менше ніж з нормотензивними. У пацієнтів з гіпотензивними ортостатичними реакціями еналаприла малеат підвищував якість життя на 24,0%, а нормотензивними на 30,0%; амлодипін - на 19,0% та 23,0%; метопролола тартрат на 15,0% та 18,0% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Критерієм кваліфікованої ортостатичної гіпотензії рекомендується вважати зниження систолічного артеріального тиску на 20 мм.рт.ст. та більше та/або діастолічного на 10 мм.рт.ст. та більше, через 3 хвилини після переходу з клиностазу в ортостаз.

2. Ефективність терапії артеріальної гіпертензії рекомендується оцінювати не тільки за контролем систолічного та діастолічного артеріального тиску, але і за їх утриманням в діапазоні некваліфікованої гіпотензивної ортостатичної реакції.

3. Якщо терапія амлодипіном не утримує тиск в ортостатичних пробах в діапазоні некваліфікованої гіпотензії, рекомендується її корекція із призначенням препарату іншої групи з урахуванням ортостатичних реакцій та дозування ліків.

4. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, призначаючи антагоністи кальцію, бета-блокатори або інгібітори АПФ, рекомендується враховувати типи реакцій в ортостатичних пробах з метою запобігання кваліфікованої ортостатичної гіпотензії.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гарькавий П. О. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Сараєва, М. І. Яблучанський // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна. – 2006. – № 738. – С. 75–79. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів, статистичну обробку результатів).*
2. Гарькавий П. А. Типы ортостатических реакций систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Гарькавий, А. Ю. Егорова, Н. И. Яблучанский // Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. – 2007. – № 774. – С. 89–93. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів).*
3. Гарькавий П. О. Типи ортостатичних реакцій систолічного, діастолічного та пульсового тиску у здорових добровольців / П. О. Гарькавий, А. Ю. Єгорова, О. О. Денисов, М. І. Яблучанський // Проблеми медичної освіти та науки. – 2008. – №1. – С. 45–51. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).*
4. Гарькавий П. О. Порівняльний аналіз ортостатичних реакцій систолічного тиску та частоти серцевих скорочень у здорових добровольців та пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Єгорова, М. І. Яблучанський, О. О. Гунаєва-Кручина // Медицина транспорту України. – 2008. – № 2. (26). – С. 10–14. *(Автором самостійно проведено клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів).*
5. Гарькавий П. А. Сравнение эффективности терапии артериальной гипертензии амлодипином, метопролола тартратом и эналаприла малеатом у пациентов старшей возрастной группы с гипотензивной ортостатической реакцией / П. А. Гарькавий // Вестник ХНУ им. В. Н. Каразина. – 2008. – № 797. – С. 66–73.
6. Гарькавий П. А. Сравнительный анализ ортостатических реакций диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Гарькавий, Н. И. Яблучанский // Украинский терапевтический журнал. – 2008. – № 4. – С. 20–23. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів, підготовку статті до друку).*
7. Гарькавий П. О. Показники ВСР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотензивною ортостатичною реакцією на етапах терапії амлодипіном, метопрололом або еналаприла малеатом / П. О. Гарькавий // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. (28). – С. 6–13.
8. Гарькавий П. А. Эффективность терапии артериальной гипертензии амлодипином у пациентов старшей возрастной группы с гипотензивной ортостатической реакцией / П.А. Гарькавий // Проблеми медичної освіти та науки. – 2008. – № 4. – С. 76–78.
9. Гарькавий П. А. Половые особенности реакции показателей variability сердечного ритма у здоровых добровольцев при переходных процессах / П. А. Гарькавий, Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Клиническая информатика и телемедицина. – 2005. – Т.2. – № 1. – С. 37–41. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів, підготовку статті до друку).*

10. Гарькавий П. О., Мартиненко А. В., Яблучанський М. І., Панчук С. Н. Різновиди перехідних процесів серцевого ритму у здорових добровольців при клино-ортостатичному навантаженні : матеріали X конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств, (Чернівці, 26–28 серп. 2004 р.) / СФУЛТ. – К.: Світова Федерація Українських Лікарських Товариств, 2004. – 476 с. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних джерел, клінічні та інструментальні обстеження пацієнтів)*.
11. Гарькавий П. А. Особенности показателей variability сердечного ритма при переходных процессах : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів [“Від фундаментальних досліджень до медичної практики”], (Харків, 16 лист. 2005 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2005. – 202 с.
12. Гарькавий П. А. Гендерные особенности показателей variability сердечного ритма и параметров нелинейности у здоровых добровольцев при переходных процессах : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнародною участю) [“Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”], (Харків, 12 квіт. 2006 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2006. – 158 с.
13. Гарькавий П. А. Типы ортостатических реакций и показатели диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (з міжнародною участю) [“Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині”], (Харків, 20 жовт. 2006 р.) / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров’я України, “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”. – Х. : “Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України”, 2006. – 139 с.
14. Гарькавий П. О. Первинні кінцеві точки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з нормо- або гіпотензивною ортостатичною реакцією на етапах терапії амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяченої 85-річчю ХМАПО [“Медична наука: сучасні досягнення та інновації”], (Харків, 20 лист. 2008 р.) / Міністерство охорони здоров’я України, Харківська медична академія післядипломної освіти, Харківське медичне товариство. – Х. : Харківська медична академія післядипломної освіти, 2008. – 124 с.

АНОТАЦІЯ

Гарькавий П.О. Ефективність лікування есенціальної артеріальної гіпертензії амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом у пацієнтів із нормотензивними та гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2009.

Дисертацію присвячено вивченню та оптимізації ефективності терапії есенціальної артеріальної гіпертензії амлодипіном, метопролола тартратом або еналаприла малеатом у пацієнтів з гіпотензивними ортостатичними реакціями артеріального тиску.

Визначено частотне розподілення нормотензивних та гіпотензивних типів ортостатичних реакцій у здорових осіб молодого та похилого віку, а також у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією. Також визначені вікові особливості розподілу нормотензивних та гіпотензивних ортостатичних реакцій артеріального тиску. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією – гіпотензивна ортостатична реакція супроводжується інверсними ортостатичними реакціями загальної потужності спектру варіабельності серцевого ритму, а нормотензивна ортостатична реакція – нормальними.

Встановлено, що частота гіпотензивних ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску при терапії метопролола тартратом та еналаприла малеатом збільшувалася на 5,0% та 4,0% відповідно. Амлодипін не впливав на ортостатичну реакцію систолічного тиску. Частота гіпотензивних ортостатичних реакцій діастолічного артеріального тиску при терапії амлодипіном, метопролола тартратом та еналаприла малеатом збільшувалася на 5,0%, 8,0% та 2,0% відповідно.

Встановлено, що найбільш сприятливими з прогностичної точки зору є некваліфіковані гіпотензивні ортостатичні реакції систолічного та діастолічного артеріального тиску, за яких частота смертельних випадків, інсультів та інфарктів міокарду менша, ніж при нормотензивній ортостатичній реакції та кваліфікованій ортостатичній гіпотензії. Таким чином, в терапії пацієнтів з артеріальною гіпертензією необхідно контролювати артеріальний тиск та утримувати ортостатичні реакції систолічного та діастолічного артеріального тиску в діапазоні некваліфікованих гіпотензивних ортостатичних реакцій.

Виявлено, що найбільше підвищував якість життя еналаприла малеат, відповідно на 24,0% та 30,0% при гіпотензивних та нормотензивних ортостатичних реакціях; менше амлодипін - на 19,0% та 23,0%; та менше за усіх метопролола тартрат на 15,0% та 18,0%. Незалежно від терапії в підгрупі з гіпотензивними ортостатичними реакціями показники якості життя збільшувалися в меншій мірі ніж в підгрупі з нормотензивними ортостатичними реакціями.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ортостатичні реакції артеріального тиску, ортостатична гіпотензія, амлодипін, метопролола тартрат, еналаприла малеат.

АННОТАЦИЯ

Гарькавый П.А. Эффективность лечения эссенциальной артериальной гипертензии амлодипином, метопролола тартратом или эналаприла малеатом у пациентов с нормотензивными и гипотензивными ортостатическими реакциями артериального давления. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины, Харьков, 2009.

Диссертация посвящена изучению и оптимизации эффективности терапии эссенциальной артериальной гипертензии с помощью амлодипина, метопролола тартрата или эналаприла малеата у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями артериального давления.

Обследовано 265 пациентов с артериальной гипертензией I-III степени и 256 практически здоровых лиц. Исходно и на этапах терапии всем пациентам в стандартном активном ортостатическом тесте проводили измерение артериального давления по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в соответствии с требованиями ВОЗ и компьютерную электрокардиографию на базе «CardioLab 2000», ХАИ-Медика с оценкой показателей variability сердечного ритма. Определение индекса качества жизни проведено с помощью стандартной методики оценки по шкале Ferrans&Powers – общая версия III.

Для оценки статистических данных использованы критерий Стьюдента и Пирсона, одномерный дисперсионный анализ по методу Фишера, расчет показателей в SPSS 10.0 для Windows.

В соответствии с задачами данной работы пациенты были разделены на три группы в зависимости от терапии (амлодипин, метопролола тартрат, эналаприла малеат) и две подгруппы (нормотензивные или гипотензивные ортостатические реакции) с учетом степени и стадии артериальной гипертензии, сопутствующей патологии, наличия факторов риска и возраста, и предыдущей терапии.

Клинико-anamnestические данные, лабораторные и инструментальные исследования проводили исходно, а также через 1 и 2 недели, 1,3 и 6 месяцев от момента начала терапии одним из антигипертензивных препаратов.

Установлены частотные распределения нормотензивных и гипотензивных типов ортостатической реакции у здоровых лиц молодого и пожилого возрастов, а также у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией гипотензивный тип ортостатических реакций сопровождается инверсными, а нормотензивный - нормальными ортостатическими реакциями общей мощности спектра variability сердечного ритма.

Установлено, что все три антигипертензивных препарата увеличивают частоту гипотензивных ортостатических реакций, но в разной степени и с отличиями систолического и диастолического артериального давления. Терапия амлодипином увеличивала частоту гипотензивных ортостатических реакций диастолического артериального давления на 5,0%, а также приводила к снижению variability сердечного ритма в клиностазе у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями и преобладанию парасимпатикотонии, а у пациентов с нормотензивными

к симпатикотонии. Терапия метопролола тартратом увеличивала частоту гипотензивных ортостатических реакций систолического артериального давления на 5,0%, а диастолического на 8,0%, а также у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями приводила к парасимпатикотонии в ортостазе, а у пациентов с нормотензивными к парасимпатикотонии в клиностазе и симпатикотонии в ортостазе. Терапия эналаприла малеатом увеличивала частоту гипотензивных ортостатических реакций систолического артериального давления на 4,0%, а диастолического на 2,0% с тенденцией снижения частоты по мере продолжения лечения. Терапия приводила к симпатикотонии у пациентов с нормотензивными ортостатическими реакциями в ортостазе, и в то же время практически не изменяла симпатико-парасимпатический баланс у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями.

Наиболее благоприятными с прогностической точки зрения являются неквалифицированные гипотензивные ортостатические реакции систолического и диастолического артериального давления, при которых частота смерти, инсульта и инфаркта миокарда меньше, чем при нормотензивных ортостатических реакциях и квалифицированной ортостатической артериальной гипотензии. Частота конечных точек при терапии амлодипином меньше, чем при терапии метопролола тартратом и эналаприла малеатом, и они концентрируются в подгруппе с нормотензивными ортостатическими реакциями. При терапии метопролола тартратом и эналаприла малеатом конечные точки концентрируются в подгруппах пациентов с нормотензивными ортостатическими реакциями и квалифицированной ортостатической гипотензией. При терапии эналаприла малеатом частота конечных точек выше. Таким образом, в терапии пациентов с артериальной гипертензией необходимо контролировать и удерживать ортостатические реакции систолического и диастолического артериального давления в диапазоне неквалифицированных гипотензивных ортостатических реакций.

Установлено, что наиболее эффективным препаратом в улучшении качества жизни был эналаприла малеат – увеличение показателей качества жизни на 24,0% при гипотензивных ортостатических реакциях, и на 30,0% при нормотензивных; менее эффективным был амлодипин – увеличение показателей качества жизни на 19,0% при гипотензивных ортостатических реакциях и на 23,0% при нормотензивных; и наименее эффективным оказался метопролола тартрат – увеличение показателей качества жизни на 15,0% при гипотензивных ортостатических реакциях и на 18,0% при нормотензивных. Независимо от терапии в подгруппе с гипотензивными ортостатическими реакциями показатели качества жизни увеличивались в меньшей мере, чем в подгруппе с нормотензивными ортостатическими реакциями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортостатические реакции артериального давления, ортостатическая гипотензия, амлодипин, метопролола тартрат, эналаприла малеат.

SUMMARY

Garkaviy P. Effectiveness of essential arterial hypertension treatment with amlodipine, metoprolol or enalapril in patients with normotensive and hypotensive orthostatic reactions of arterial blood pressure. – The manuscript.

Thesis for candidate of medical sciences scientific degree on specialty 14.01.11 – Cardiology. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2009.

Thesis is dedicated to the research and optimization of therapy effectiveness in essential arterial hypertension with amlodipine, metoprolol or enalapril in patients with hypotensive orthostatic reactions of blood pressure.

Frequency distribution of normotensive and hypotensive orthostatic reactions in healthy persons of young and old age and also in essential arterial hypertension patients were identified. Also age peculiarities of normotensive and hypotensive orthostatic reactions distribution were identified. In arterial hypertension patients - hypotensive orthostatic reactions are accompanied with the inverse orthostatic reactions of heart rate variability total power, and normotensive orthostatic reactions with the normal.

It was identified that the frequencies of systolic blood pressure hypotensive orthostatic reactions increased on 5,0% and 4,0% correspondingly in metoprolol and enalapril therapy groups. Amlodipine did not affect the frequency of systolic blood pressure hypotensive orthostatic reactions. The frequencies of diastolic blood pressure hypotensive orthostatic reactions increased on 5,0%, 8,0% and 2,0% correspondingly in amlodipine, metoprolol and enalapril therapy groups.

It was revealed that from the prognostic point of view the non-qualified hypotensive orthostatic reactions of systolic and diastolic blood pressure were the most positive, in which there was the lowest frequency of death cases, strokes and myocardial infarctions, if compared with the normotensive orthostatic reactions and qualified orthostatic hypotension. In this way, management of arterial hypertension patients requires blood pressure control and holding systolic and diastolic blood pressure orthostatic reactions within the limits of non-qualified hypotensive orthostatic reactions.

It was revealed that enalapril was the medication that improved quality of life most effectively in hypotensive and normotensive orthostatic reactions on 24,0% and 30,0%; less effective was amlodipine - on 19,0% and 23,0%; and even more less effective was metoprolol - on 15,0% and 18,0% correspondingly. Disregarding medication the hypotensive orthostatic reactions subgroup had lower quality of life increase if compared with the normotensive orthostatic reactions subgroup.

Key words: arterial hypertension, orthostatic reactions of arterial blood pressure, orthostatic hypotension, amlodipine, metoprolol, enalapril.