

КУЛЮЦИН Алексей Валерьевич

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У
БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
1-2 СТЕПЕНИ**

Специальность 14.00.06 - кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ульяновск 2007

Работа выполнена на кафедре терапии в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пензенский государственный Университет».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Олейников Валентин Элиевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Шутов Александр Михайлович
доктор медицинских наук
Дупляков Дмитрий Викторович

Ведущая организация: Саратовский государственный медицинский
университет

Защита диссертации состоится « 29 » мая 2007 г. в 11ч.00 мин. на заседании диссертационного совета ДМ 212.278.06 при ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» по адресу: Набережная реки Свияги, 106, аудитория 701.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» и на сайте <http://www.uni.ulsu.ru>

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 432000, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук,
доцент

М.А. Визе-Хрипунова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Гипертоническая болезнь (ГБ) остается важнейшей проблемой современной медицины. Помимо широкой распространенности (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., 2003) и отсутствия адекватного контроля артериального давления (АД) (ВНОК, 2004), данное заболевание значительно увеличивает риск сосудистых катастроф (Чазова И.Е., 2002; Шевченко О.П. и соавт., 2001).

Единства и ясности во мнениях об этиологии и патогенезе ГБ сегодня не существует. Подбор терапии, как правило, осуществляется «методом проб и ошибок», а дифференцированный выбор лекарственных препаратов определяется сопутствующими заболеваниями (Кушаковский М.С., 2002). Особенно негативно сказывается эмпирический подход на этапе назначения стартовой терапии. Отсутствие гипотензивного эффекта в этой ситуации ведет к потере доверия больного к врачу и резкому снижению приверженности к лечению (Kovacs P., 2002).

В связи с этим представляется актуальным поиск методов обследования больных, которые позволят осуществлять дифференцированный выбор антигипертензивной терапии. В этом направлении изучаются возможности анализа вариабельности ритма сердца (BPC) (Михайлов В.М., 2002). Доказано, что снижение BPC может использоваться в качестве предиктора риска смерти после острого инфаркта миокарда и как ранний признак развития диабетической нейропатии (Moss A. J., Stern S., 1996; Bellavere F. et al., 1992).

Изучению вариабельности ритма сердца при гипертонической болезни посвящено множество работ (Тарский Н.А. и соавт., 2000; Langewitz W. et al., 1994), однако большинство из них не уделяет внимания прикладному значению метода. Представляется актуальным возможность использования анализа вариабельности ритма сердца для оценки тяжести течения заболевания и подбора антигипертензивной терапии. Вопрос практического применения анализа

вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью изучен недостаточно.

Цель исследования. Определить клиническое значение анализа вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью для оптимизации выбора стартовой антигипертензивной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели вариабельности ритма сердца у больных гипертонической болезнью 1-2 степени по данным суточного мониторирования ЭКГ.

2. Изучить взаимосвязь вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью 1-2 степени с морфофункциональными показателями левого желудочка и данными суточного мониторирования артериального давления.

3. Оценить изменение вариабельности сердечного ритма, морфофункциональных показателей левого желудочка, суточного профиля артериального давления под влиянием 6-ти месячной терапии пролонгированным селективным блокатором

β -адренорецепторов Эгилоком Ретард (ЭР).

4. Определить эффективность антигипертензивной терапии Эгилоком Ретард у больных гипертонической болезнью 1-2 ст. с разным уровнем вариабельности ритма сердца.

5. Разработать алгоритм практического применения анализа вариабельности ритма сердца для оптимизации антигипертензивной терапии.

Научная новизна. Впервые проведено разделение больных ГБ 1-2 ст. по уровню вариабельности ритма сердца. Впервые выявлена различная антигипертензивная эффективность Эгилока Ретард у больных ГБ с низким, нормальным и высоким уровнем вариабельности ритма сердца. Впервые доказана целесообразность практического использования анализа вариабельности ритма сердца по длительной записи ЭКГ для дифференцированного выбора стартовой терапии у больных ГБ. Впервые разработан алгоритм выбора терапии ГБ в клинической практике, основанный на состоянии вариабельности ритма сердца.

Практическая значимость. Показано, что низкий уровень вариабельности ритма сердца у больных ГБ 1-2 ст. является независимым маркером, позволяющим идентифицировать пациентов с доклиническими изменениями органов-мишеней. Установлена взаимосвязь низкого, нормального и высокого уровня вариабельности ритма сердца с эффективностью антигипертензивной терапии. Рассчитана диагностическая ценность метода в подборе стартовой антигипертензивной терапии.

Разработан и предложен для практической медицины алгоритм дифференцированного применения Эгилока Ретард на этапе стартовой терапии, основанный на оценке вариабельности ритма сердца.

Положения, выносимые на защиту:

1. Больные гипертонической болезнью являются неоднородной группой по уровню вариабельности ритма сердца, которая состоит из подгрупп пациентов с низким, нормальным и высоким уровнем вариабельности.

2. Эффективность антигипертензивной терапии Эгилоком Ретард отличается в подгруппах больных с разным уровнем вариабельности ритма сердца: по мере снижения ВРС для достижения целевого уровня АД требуется более высокая средняя суточная доза Эгилока Ретард и возрастает потребность в комбинированной терапии.

3. Метод анализа вариабельности ритма сердца позволяет с чувствительностью 68% и специфичностью 77% идентифицировать среди больных ГБ пациентов, которым необходима комбинированная терапия.

Внедрение результатов исследования. Основные положения, результаты и выводы проведенных исследований внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений Областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко, городской больницы №5 г. Пензы, а также в учебный процесс на кафедре терапии Медицинского института ГОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Апробация работы. Материалы и основные положения диссертации докладывались на Российских Национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2005, 2006); на XII, XIII, XIV Российских Национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2005, 2006, 2007); на юбилейной конференции Ивановской

государственной медицинской академии (Иваново, 2005); на конференции «Качественное использование лекарств и фармаконадзор» (Казань, 2005); на XII научных чтениях памяти академика Н.Н. Бурденко (Пенза, 2006).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 работ.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками, 31 таблицей. Библиографический список содержит 253 источника, из них 161 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая Характеристика Больных. Исследование является простым открытым проспективным клиническим наблюдением. Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза ГБ по результатам офисного измерения АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004 г.).

Критериями включения являлись: 1) подписанное информированное согласие, 2) возраст от 30 до 70 лет, 3) уровень систолического АД (САД) в интервале от 140 до 179 мм.рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) от 90 до 109 мм.рт.ст.

Критериями исключения из исследования являлись: 1) симптоматическая гипертензия, 2) формы ишемической болезни сердца: перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, 3) хроническая застойная сердечная недостаточность, 4) синдром слабости синусового узла, 5) синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, 6) брадикардия с ЧСС ниже 55 в мин, 7) сахарный диабет и нарушенная толерантность к глюкозе.

Основная группа состояла из 107 больных ГБ 1-2 стадии и уровнем повышения АД 1-2 степени по (ВНОК, 2004), из них 58 (54%) мужчин и 49 (46%) женщин в возрасте от 32 до 60 лет (средний возраст составил $46,4 \pm 5,2$ лет). Длительность заболевания от 1,5 до 12 лет (в среднем $6,2 \pm 1,8$ лет). Группа контроля, сопоставимая по возрасту (средний возраст $47,3 \pm 7,1$ лет) состояла из 54 здоровых пациентов.

Больные ГБ получали метопролола тартрат (Эгилок® Ретард, Egis). Препарат назначался после 2-х недель без лекарственной терапии в начальной дозе 50 мг/сут. Целевой уровень АД (САД<140 и ДАД<90 мм.рт.ст.) достигался у всех больных титрованием дозы ЭР на 2,4,6,8 неделях (с учетом офисного АД, ЧСС, переносимости препарата) или добавлением к терапии гидрохлортиазида (гипотиазид, Chinoin, Венгерская Республика) в дозе 12,5-25 мг/сут.

Обследование больных проводили до назначения терапии и на 24-й неделе лечения.

Методы исследования. *Общее клиническое обследование*, включающее опрос, осмотр, физикальное исследование, измерение АД и ЧСС, ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, креатинина, мочевой кислоты, калия.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с использованием аппаратного комплекса «Астрокард» («Медитек», Россия). Исследование проводилось амбулаторно в условиях профессиональной активности пациентов. Оценивали вариабельность ритма сердца по показателям, рекомендованным для анализа 24-часовых записей Рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии: 1) SDNN (мс) – стандартное отклонение среднего значения для всех синусовых RR интервалов; 2) SDNNi (мс) – среднее значение стандартных отклонений для всех синусовых интервалов RR за каждые 5 минут 24-часовой записи; 3) SDANN (мс) – стандартное отклонение среднего значения RR для 5-ти минутных выбранных интервалов 24-часовой записи; 4) rMSSD (мс) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных RR интервалов; 5) pNN50 (%) – процент последовательных интервалов RR с разницей более 50 мс; 6) Mean NN (мс) – среднее значение всех синусовых RR интервалов. Изучали рассчитанные по суточной записи показатели геометрического и спектрального анализа без клинической интерпретации последних в связи с отсутствием разработанных критериев их оценки.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием носимого монитора (модель МнСДП-2) с осциллометрическим методом регистрации АД (ООО «Петр Телегин», Россия). Заданные нормальные значения соответствовали в период бодрствования <135/85 мм.рт.ст., в период сна <120/70 мм.рт.ст., степень снижения АД в ночные часы 10-20% (112,114). Оценивались: 1) усредненные показатели САД, ДАД, ЧСС в различные периоды суток; 2)

среднесуточное пульсовое АД (ПД); 3) среднее АД (АД_{ср}); 4) степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ); 5) индекс времени гипертензии САД и ДАД (ИВ); 6) дневные и ночные показатели вариабельности САД, ДАД и ПД (ВАР САД, ДАД и ВАР ПД).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате “Aloka 4000 Plus” с помощью мультимастотного датчика 2.5/3.5/4.0 МГц. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по модифицированной формуле Симпсона (Schiller N., 1991) и индексировали на площадь поверхности тела (ИММЛЖ). Критерием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) считали величину ИММЛЖ более 125 г/м² для мужчин и более 110 г/м² для женщин (Koren et al.). Объемные показатели ЛЖ для расчета фракции выброса определяли по методике L. Teicholtz. Рассчитывали минутный объем кровообращения (МО), сердечный индекс. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали методом доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценку нарушения диастолической функции ЛЖ проводили согласно рекомендациям Nishimura R.F. (1997).

Для определения диагностической ценности метода ВРС рассчитаны следующие операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Для расчета использованы следующие формулы: $ДЧ = a/(a+c) \times 100\%$, $ДС = d/(d+b) \times 100\%$, $ДЭ = (ДЧ+ДС\%)/2$, $ПЦПР = a/(a+b) \times 100\%$, $ПЦОР = d/(c+d) \times 100\%$, где а - истинноположительный результат, b - ложноположительный результат, c - ложноотрицательный результат, d - истинноотрицательный результат.

Статистическая обработка результатов исследования. При обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Для количественных нормально распределенных признаков данные представлялись в виде: числа наблюдений (n), среднего значения признака (M), среднего квадратического отклонения (s). Сравнение групп

проводилось с использованием критерия t Стьюдента для связанных и несвязанных групп. При асимметричном распределении проверка нулевой гипотезы проводилась с использованием критерия Манна-Уитни для связанных групп и критерия Вилкоксона для несвязанных групп. Данные представлялись в виде: числа наблюдений (n), медианы (Me), интерквартильного интервала ($Q\ 25\%;\ Q\ 75\%$). Сравнение групп проводилось с использованием методов непараметрической статистики - критерия Манна-Уитни для связанных групп и критерия Вилкоксона для несвязанных групп. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). В качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставление значений показателей временного анализа ВРС (SDNN, SDANN, SDANN, rMSSD, pNN50) группы контроля с основной группой выявило, что последняя является неоднородной. Менее половины больных $n=42$ (39%) имели снижение ВРС в сравнении с контрольной группой. Остальные пациенты либо не отличались по показателям ВРС от группы здоровых $n=37$ (35%), либо имели более высокие значения ВРС $n=28$ (26%). Значения показателей временного анализа ВРС существенно отличались в каждой из подгрупп больных. Если за 100% принять значение медианы в подгруппе с нормальной ВРС, то распределение отдельных показателей в подгруппах с высокой и низкой ВРС соответственно можно представить следующим образом: SDNN 128% ($p=0,003$) и 81% ($p=0,003$), SDNNi 120% ($p<0,001$) и 68% ($p<0,001$), SDANN 123% ($p=0,006$) и 86% ($p=0,02$), RMSSD 170% ($p<0,001$) и 55% ($p<0,001$), pNN50 276% ($p<0,001$) и 21% ($p<0,001$). Показатель MeanNN: 109% ($p=0,004$) и 91% ($p=0,007$), отражающий среднюю ЧСС характеризовал подгруппы как достоверно отличающиеся по частоте синусового ритма. Из всех временных показателей ВРС только ModeNN достоверно не

отличался в подгруппах ($p>0,07$). Подгруппы не имели статистически значимых отличий по известным факторам риска и длительности болезни.

Анализ показателей СМАД выявил различный СИ САД в подгруппах больных ГБ с нормальной, высокой и низкой ВРС соответственно: 15%, 12%, 8% ($p<0,05$). Наиболее благополучным распределение больных по суточному профилю АД было в подгруппе с нормальной ВРС: «Dipper» $n=23$ (62%); «Non-dipper» $n=9$ (24%); «Over-dipper» $n=5$ (14%). Самым неблагоприятным было распределение больных по суточному профилю АД в подгруппе с низкой ВРС: «Dipper» $n=12$ (29%); «Non-dipper» $n=27$ (64%); «Night-peaker» $n=2$ (5%); «Over-dipper» $n=1$ (2%). Подгруппа с высокой ВРС занимала промежуточное значение: «Dipper» $n=16$ (57%); «Non-dipper» $n=12$ (43%). Остальные показатели СМАД достоверно не отличались в выделенных подгруппах.

При анализе показателей ЭхоКГ отмечена тенденция к увеличению ММЛЖ и ИММЛЖ по мере снижения ВРС. Так если принять значения в подгруппе с нормальной ВРС за 100%, то в подгруппе с высокой ВРС ММЛЖ составляет 84% ($p=0,96$), а в подгруппе с низкой ВРС 101% ($p=0,58$). Для ИММЛЖ соответственно 94% ($p=0,86$) и 108% ($p=0,49$). В целом анализ показателей ЭхоКГ не выявил достоверных отличий подгрупп больных ГБ с различным статусом ВРС по морфометрическим показателям ЛЖ, показателям системной гемодинамики и диастолической функции.

Анализ взаимосвязей показателей ВРС, ЭхоКГ, СМАД в подгруппах с разным уровнем ВРС показал, что частота достоверных корреляций существенно отличалась в изучаемых подгруппах (рисунок 1). В подгруппе с нормальной ВРС наиболее сильными оказались взаимосвязи размера левого предсердия с ПД ($r=0,91$, $p<0,001$) и ИВ САД ($r=0,86$, $p<0,001$), SDANNi находился в достоверной обратной связи ($r=-0,68$) с сердечным индексом. В подгруппе с низкой ВРС по силе связи выделялись прямые корреляции SDANN с ударным объемом ($r=0,72$, $p<0,001$), а также ВАР ПД с толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,73$, $p<0,001$). Подгруппа с высокой ВРС характеризовалась умеренной прямой корреляционной связью САД с ИММЛЖ ($r=0,71$, $p<0,01$) и SDNNi с ВАР САД ($r=0,66$, $p<0,05$). Следует

подчеркнуть, что достоверных корреляционных взаимосвязей показателей ВРС и СИ САД не выявлено.

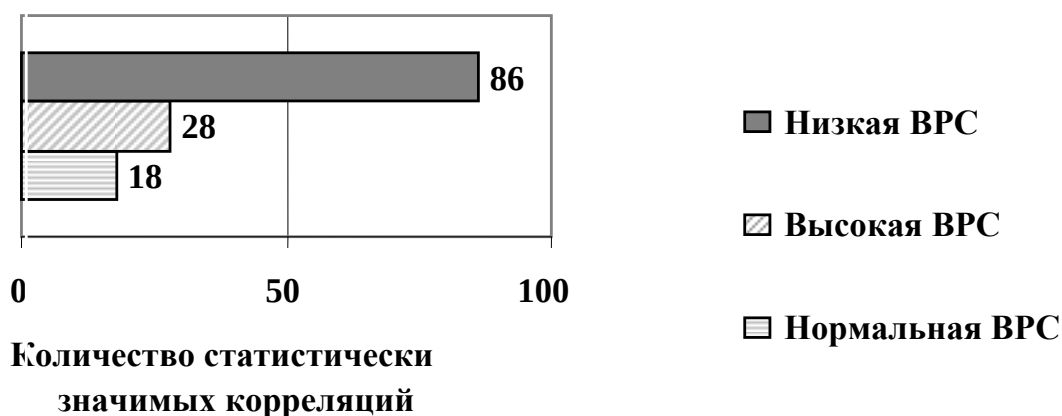


Рисунок 1 - Частота корреляций морфофункциональных показателей в подгруппах с разным уровнем ВРС

Таким образом, группа больных ГБ состоит из разнородных по уровню ВРС подгрупп. Низкие значения показателей ВРС могут служить независимыми маркерами, выделяющими подгруппу больных с неблагоприятным суточным профилем АД и начальными изменениями сердца как органа-мишени, которые еще не удастся диагностировать стандартными инструментальными методами, но они уже проявляют себя формированием различных патологических взаимосвязей, что находит отражение в статистически значимой корреляции множества морфофункциональных показателей.

У больных с нормальной ВРС отмечена достоверная динамика следующих показателей ВРС: MeanNN увеличился на 14% ($p<0,001$), ModeNN на 27% ($p=0,005$), что отражает известный отрицательный хронотропный класс-эффект данной фармакологической группы. Показатель SDNNi увеличился на 11% ($p=0,007$), RMSSD на 40% ($p=0,01$), pNN50 на 138% ($p=0,003$), что отражает общее увеличение ВРС под действием ЭР. В подгруппе с низкой ВРС достоверно увеличились следующие показатели: MeanNN на 9% ($p<0,001$), ModeNN на 19% ($p<0,001$), SDNNi увеличился на 10% ($p<0,001$), RMSSD на 40% ($p<0,001$), pNN50 на 112% ($p=0,001$), что повторяет направленность изменений в подгруппе с нормальной ВРС, однако в данной подгруппе не отмечено достоверной динамики SDNN и SDANN, что объясняется, вероятно, меньшей чувствительностью этих пациентов к ЭР, либо более выраженными нарушениями в системе нейрогуморальной регуляции. В

подгруппе с высокой ВРС отмечена наименее выраженная динамика по сравнению с двумя другими подгруппами больных. Так MeanNN увеличился на 12% ($p=0,01$), RMSSD на 20% ($p=0,04$), pNN50 на 22% ($p=0,02$). SDNN, SDNNi, SDANN, ModeNN достоверно не изменились.

Таким образом, на фоне терапии ЭР выявлено достоверное увеличение большинства показателей временного анализа ВРС. Обращает внимание, что повышение абсолютных значений показателей ВРС имело место в каждой из анализируемых подгрупп. В то же время относительный прирост показателей существенно зависел от исходного уровня ВРС и был максимальным в подгруппе с нормальной ВРС, средним в подгруппе с низкой ВРС и минимальным в подгруппе с высокой ВРС.

Выявлено снижение среднесуточных показателей СМАД на фоне 24-недельной терапии ЭР. Динамика показателей СМАД иллюстрирована на рисунке 2 на примере САД.

Так в подгруппе с нормальной ВРС произошло достоверное снижение большинства показателей: САД снизилось на 10% ($p<0,001$), ДАД на 13% ($p=0,001$), АДср на 5% ($p=0,001$), ПД на 6% ($p<0,001$), ИВ САД с 55% до 13% ($p<0,001$), ИВ ДАД с 64% до 30% ($p<0,001$), ВАР САД уменьшилась на 25% ($p<0,01$) а ВАР ДАД на 17% ($p<0,01$), ВАР ПАД снизилась также достоверно ($p<0,02$) на 15%. В подгруппе больных с низкой вариабельностью ритма сердца САД снизилось на 9% ($p=0,003$), ДАД также на 9% ($p=0,001$), АДср на 11% ($p=0,01$), ИВ САД снизился с 58% до 19% ($p=0,004$), ИВ ДАД с 57% до 20% ($p=0,002$). В подгруппе больных с высокой ВРС САД снизилось на 6% ($p=0,001$), ДАД на 8% ($p=0,002$), АДср на 8% ($p=0,004$), ИВ САД снизился с 35% до 16% ($p=0,007$), ИВ ДАД с 52% до 29% ($p<0,001$).

Выявлено, что благоприятная динамика показателей суточного профиля АД на фоне приема ЭР имела место во всех подгруппах больных, независимо от уровня ВРС. Однако наибольшее число статистически значимых изменений показателей СМАД и максимальная их выраженность определялась исходным статусом ВРС.

Таким образом, максимальный лечебный эффект регистрировался у пациентов с нормальной ВРС и минимальный в подгруппе с низкой ВРС.

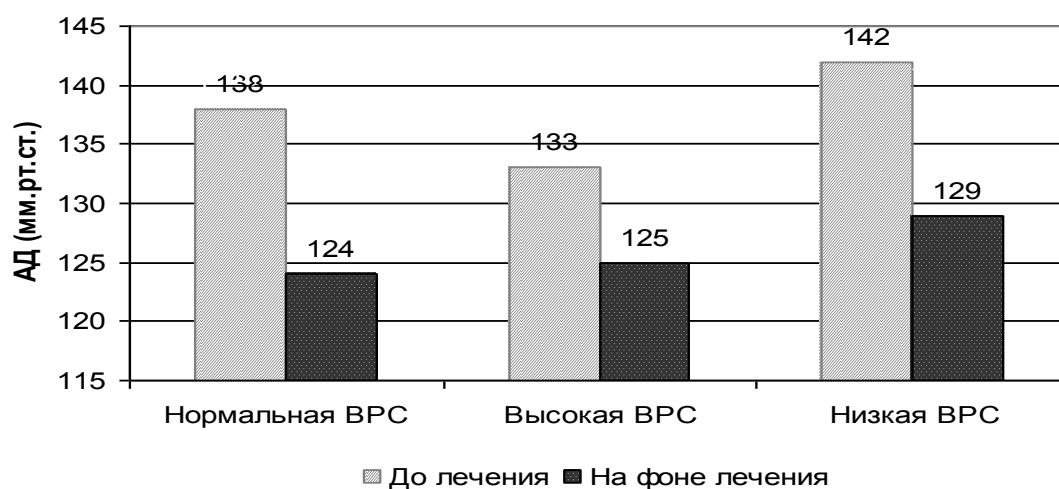


Рисунок 2 - Динамика САД в подгруппах с разным уровнем ВРС на фоне лечения

Анализ динамики показателей эхокардиографии на фоне лечения в выделенных подгруппах показал отсутствие статистически и клинически значимых изменений структурных показателей миокарда с сохранением однородности подгрупп. Показатели зависящие от ЧСС – фракция выброса, минутный объем, сердечный индекс, Ve/Va претерпели достоверную динамику, которая, вероятно обусловлена, как изменением кровенаполнения камер сердца в результате уменьшения ЧСС, так и прямыми эффектами ЭР на сократительный миокард.

Изучена взаимосвязь гипотензивного эффекта ЭР с уровнем ВРС у больных ГБ. Способы достижения целевого уровня АД в подгруппах больных с разным уровнем ВРС представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Потребность в комбинированной терапии у больных АГ с разным уровнем ВРС

Подгруппа	1 (нормальная ВРС) n=37		2 (низкая ВРС) n=42		3 (высокая ВРС) n= 28	
	ЭР	ЭР+Г	ЭР	ЭР+Г	ЭР	М+Г
Число больных (n)	32	5	16	26	21	7
Доля (%)	85	15	38	62	75	25
Достоверность	p=0,031 (1-3)		p=0,001 (1-2)		p=0,041 (2-3)	

Примечания: 1 – подгруппа с нормальной ВРС; 2 – подгруппа с низкой ВРС; 3 – подгруппа с высокой ВРС; ЭР – монотерапия эгилоком ретард; ЭР+Г – комбинированная терапия эгилоком ретард и гидрохлортиазидом.

Показано, что в подгруппе с нормальной ВРС для достижения целевого уровня АД требуется наименьшая средняя доза метопролола (110 мг/сутки) и реже чем в других подгруппах необходима комбинированная терапия (у 15% больных, $p<0,05$). На рисунке 3 представлена потребность в комбинированной терапии и средние дозы метопролола в зависимости от статуса ВРС больных ГБ. В подгруппе с высокой ВРС средняя суточная доза метопролола составила 138 мг/сутки, а комбинация с гидрохлортиазидом применена у 25% больных ($p<0,05$). Труднее всего целевой уровень АД достигался в подгруппе с низкой ВРС. Здесь не только наиболее часто приходилось использовать комбинацию антигипертензивных препаратов (53% больных), но и доза метопролола в виде монотерапии была самой высокой 220 мг/сутки ($p<0,05$).

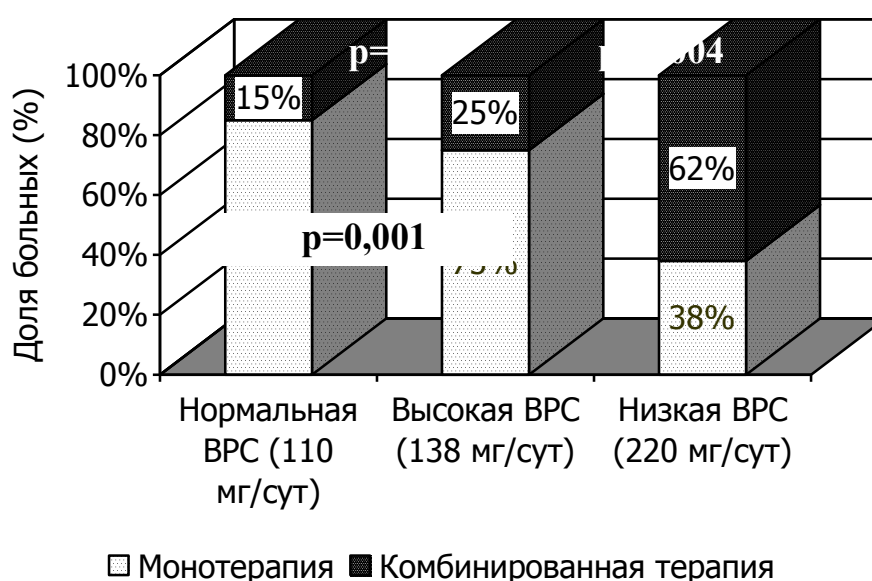


Рисунок 3 - Способы достижения целевого уровня АД и средние дозы ЭР в подгруппах с разным уровнем ВРС

Исследована диагностическая ценность анализа временных показателей ВРС по данным суточного мониторинга ЭКГ в предсказании потребности в комбинированной терапии ЭР и гидрохлортиазидом у больных ГБ. Операционные характеристики приведены в таблице 2.

Таблица 2 - Диагностическая ценность анализа ВРС в предсказании потребности в комбинированной терапии

Операционные характеристики	Значение (%)
Диагностическая чувствительность	68
Диагностическая специфичность	77
Диагностическая эффективность	72
Прогностическая ценность положительного результата	62
Прогностическая ценность отрицательного результата	81

Таким образом доказано, что антигипертензивный эффект ЭР в подгруппах с разным уровнем ВРС не одинаков. По мере снижения ВРС для достижения целевого уровня АД требуется более высокая средняя суточная доза ЭР и более частое назначение комбинированной терапии.

Анализ ВРС позволяет с чувствительностью 68% и специфичностью 77% предсказать потребность в комбинированной терапии у больных АГ 1-2 ст.

На основании полученных результатов разработан и предложен для использования в практической медицине алгоритм подбора стартовой антигипертензивной терапии, который представлен на рисунке 4.



Рисунок 4 - Алгоритм выбора стартовой терапии ГБ 1-2 ст. с учетом ВРС

Таким образом, учет исходного уровня ВРС помогает оптимизировать стартовую терапию АГ, путем выделения группы больных с низким уровнем ВРС, в которой для обеспечения достижения целевого уровня АД целесообразно начало лечения с максимальной дозы ЭР или комбинированной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Группа больных гипертонической болезнью 1-2 степени является неоднородной по уровню вариабельности ритма сердца. У 35% больных вариабельность ритма сердца не отличается от нормы, у 39% имеется ее снижение и 26% пациентов характеризуются высоким уровнем вариабельности ритма сердца.

2. Установлено, что больные с различным уровнем вариабельности ритма сердца отличаются степенью ночного снижения АД. Среди пациентов с нормальной вариабельностью преобладают больные с адекватным снижением АД в ночные часы. Суточный профиль больных с низкой вариабельностью ритма характеризуется недостаточным ночным снижением АД. Больные с высокой вариабельностью ритма сердца занимают промежуточное положение.

3. Лечение препаратом Эгилок Ретард в течение 24-х недель привело к повышению вариабельности ритма сердца и нормализации показателей СМАД во всех подгруппах больных. Выраженность благоприятных изменений показателей вариабельности ритма сердца и СМАД зависела от исходного статуса вариабельности ритма.

4. Антигипертензивный эффект в подгруппах с разным уровнем вариабельности ритма сердца не одинаков. По мере снижения вариабельности для достижения целевого уровня АД требуется более высокая средняя суточная доза Эгилока Ретард и возрастает потребность в комбинированной терапии.

5. Анализ вариабельности ритма сердца до начала терапии позволяет идентифицировать среди больных ГБ пациентов, которым необходима комбинированная терапия. Диагностическая чувствительность метода 68%, диагностическая специфичность 77%, диагностическая эффективность 72%, прогностическая ценность положительного результата 62% , прогностическая ценность отрицательного результата 81%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включение анализа вариабельности ритма сердца в комплекс диагностических исследований больных ГБ позволяет выделить пациентов с разной эффективностью терапии препаратом Эгилок Ретард. Стартовую терапию у больных с нормальным уровнем вариабельности ритма сердца следует начинать с дозы 50-100 мг/сут., у больных с высокой вариабельностью с дозы 150 мг/сут., у больных с низкой вариабельностью ритма с дозы 200 мг/сут. в комбинации с гипотиазидом.

2. Низкая вариабельность ритма сердца у больных ГБ ассоциируется с патологическим суточным профилем АД и является ранним маркером изменения сердца как органа-мишени, поэтому у данных пациентов необходим более строгий контроль за коррекцией факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

3. Анализ вариабельности ритма сердца может использоваться в качестве скринингового теста для идентификации больных гипертонической болезнью, которым показана монотерапия препаратом Эгилок Ретард.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Кулюцин, А.В. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии Эгилоком Ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией / В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2006. - №2. - С. 25-31.

Статьи и материалы конференций

2. Кулюцин, А.В. Опыт применения Эгилока Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В.Э. Олейников, В.А. Буданова, И.Б. Матросова // XII Российский Национальный Конгресс “Человек и лекарство”: материалы докл. - М., 2005.- с. 494.

3. Кулюцин, А.В. Динамика показателей СМАД в оценке антигипертензивной эффективности Эгилока Ретард у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин // Достижения и трудности современной кардиологии: материалы докл. - М.: Анахарсис, 2005.-С.22.

4. Кулюцин, А.В. Клиническая эффективность 32-недельной терапии Эгилоком Ретард и его влияние на вариабельность сердечного ритма у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин // Фарматека.- 2005.- № 20.-С. 31-38.

5. Кулюцин, А.В. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией на фоне 24-недельной терапии ретардированной формой метопролола / А.В. Кулюцин, В.А. Буданова, В.Э. Олейников // Качественное использование и фармаконадзор. - Казань, 2005.-С.173-174.

6. Кулюцин, А.В. Особенности суточного профиля АД на фоне 24-недельного лечения ретардированной формой метопролола / В.А. Буданова, В.Э. Олейников // «Качественное использование и фармаконадзор», Казань, 2005.-С.160-161.

7. Кулюцин, А.В. Динамика показателей variability ритма сердца у больных артериальной гипертонией 1-2 стадии на фоне 48-недельного лечения Эгилоком Ретард / В.Э. Олейников, В.А. Буданова, А.В. Кулюцин // Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертония: разнообразие клинических форм, сосудистые осложнения»: материалы научных работ. - Иваново, 2005.- С. 59.

8. Кулюцин, А.В. Показатели variability сердечного ритма у больных эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 ст. / А.В. Кулюцин, В.А. Буданова, Т.А. Климашевич // Окружающая среда и здоровье: сборник статей III Всероссийской научно-практической конференции, Пенза: РИО ПГСХА, 2006.- С.36-39.

9. Кулюцин, А.В. Диагностика вегетативного дисбаланса у больных с артериальной гипертонией и его динамика на фоне длительной терапии препаратом Эгилок Ретард / А.В. Кулюцин // XV Научные чтения памяти академика Н.Н. Бурденко «Актуальные вопросы современной клинической медицины». Пенза, 2006.- С.-77.

10. Кулюцин, А.В. Эффективность кардиоселективных пролонгированных бета-адреноблокаторов бетаксолола и метопролола у больных мягкой и умеренной гипертонией / В.А. Буданова, А.В. Кулюцин, В.Э. Олейников // Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям»: материалы конгресса. - М., 2006.- с.58.

11. Кулюцин, А.В. Использование variability сердечного ритма для выявления гиперсимпатикотонии у больных артериальной гипертонией / А.В. Кулюцин, В.А. Буданова, В.Э. Олейников // Российский национальный конгресс кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям»: материалы конгресса. - М., 2006.- с.207.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АДср - среднее артериальное давление

ВАР АД - вариабельность артериального давления

ВРС - вариабельность ритма сердца

ГБ - гипертоническая болезнь

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДС - диагностическая специфичность

ДЧ - диагностическая чувствительность

ДЭ - диагностическая эффективность,

ИВ - индекс времени

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МО - минутный объем крови

ПД - пульсовое артериальное давление

ПЦОР - прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР - прогностическая ценность положительного результата

САД - систолическое артериальное давление

СИ - суточный индекс гипертензии

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭР - Эгилон Ретард