

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

СОНА МАИС ГЫЗЫ КАХРАМАНОВА

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА
ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ:
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

3218.01 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Баку – 2013

Работа выполнена в НИИ Кардиологии им. Академика Дж.Абдуллаева.

Научный консультант:

– доктор медицинских наук, профессор

А.Б.БАХШАЛИЕВ

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук, профессор

– доктор медицинских наук, профессор

– доктор медицинских наук

В.А.АЗИЗОВ

И.Г.АЛИЗАДЕ

С.Г.ГУСЕЙНОВА

Ведущая организация: Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева, кафедра кардиологии.

Защита состоится «__» _____ 2014г. в ___ часов на заседании диссертационного совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: AZ 1022, г. Баку, ул. Бакиханова 23, зал заседания Ученого Совета

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета

Автореферат разослан «__» _____ 2013г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.012

доктор медицинских наук, профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Нарушение функционирования центральной и вегетативной нервной системы (ВНС), наряду с наследственностью и эндокринно-метаболическим дисбалансом, является, как известно, важным фактором становления и закрепления эссенциальной гипертонии (ЭГ). В настоящее время существуют 3 основных метода изучения состояния ВНС: определение уровня катехоламинов плазмы, определение чувствительности барорецепторов и изучение variability ритма сердца (ВРС). Среди этих методов самым эффективным и неинвазивным, оценивающим состояние как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС, является исследование ВРС.

ВРС – это изменчивость (колебание) сердечного ритма относительно определенной величины. Оценка ВРС хорошо известна как метод прогнозирования неблагоприятных исходов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Пониженная ВРС говорит о вегетативном дисбалансе и служит мощным предиктором смертности и аритмических событий. Повышение частоты встречаемости инфарктов миокарда, внезапной смерти, мозговых инсультов, гипертонических кризов в раннее утреннее время не случайно. Это может быть связано с повышением симпатической активности в ранние утренние часы.

Проблеме изучения ВРС у больных ЭГ посвящено большое количество публикаций [Баевский Р.М. и соавт., 1996; 2002; Huikuri H. et al., 1996, Guzzetti S. et al., 1991, Николаева Э.А., 1999, Кобалава Ж.Д. и соавт., 2000, Яблчанский Н.И. и соавт., 2003, Фомин А.Л., 2006, Дряженкова И.В., 2009 и др.]. При этом нет единого мнения об изменениях ВРС при ЭГ. Большинство авторов отмечают понижение ВРС при ЭГ. Вегетативный баланс у больных ЭГ смещен в сторону преобладания симпатического звена регуляции. У этих больных уменьшаются различия между дневной и ночной симпатической активностью, отмечается внезапный утренний подъем маркеров симпатической активности [Конради А. и соавт., 1996, Баевский Р.М. и соавт., 1996, 2002; Кулюцин А.В., 2007]. Другие исследователи [Chakko S. et al., 1993; Рябыкина Г.В., 2001] отмечают понижение парасимпатического тонуса у больных с ЭГ.

Пациенты с ЭГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) имеют пониженные показатели ВРС за счет повышения симпатического тонуса по сравнению с нормотензивными пациентами [Chakko S. et al, 1993; Назарова О.А., 2005].

Ряд авторов [Nolan J., 1997; Milovanovic B., 2009] отмечают понижение активности парасимпатической нервной системы (ПНС) при наличии ГЛЖ и наблюдают выраженную корреляцию между ВРС и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. ВРС у пожилых больных артериальной гипертензией (АГ) ассоциируется с характером ремоделирования миокарда ЛЖ [Назарова О.А., 2005; Фомин Ф.Ю., 2005]. У этих пациентов при наличии концентрического ремоделирования и концентрической ГЛЖ наблюдаются изменения параметров ВРС, характеризующиеся угнетением реактивности симпатических нервных влияний. У пациентов с эксцентрическим вариантом ГЛЖ отмечается более высокий потенциал как симпатической, так и парасимпатической регуляции.

Основную роль в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии играет активация нейрогормонов [Беленков Ю.Н., 2000; Пронин В., 2005; Волкова С.Ю., 2008]. В основном, это симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы – норадреналин и адреналин и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее эффекторы – ангиотензин 2 и альдостерон, а также система натрийуретических факторов. Хроническая гиперактивация нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции (СД, ДД) левого желудочка при ЭГ. Поэтому значительный интерес представляет подход к анализу ВРС, основанный на представлениях о механизмах нейрогормональной регуляции.

Таким образом, клиническая характеристика показателей ВРС у больных с ЭГ противоречива. Одни авторы отмечают пониженную ВРС у гипертоников, другие не обнаруживают разницы между больными и здоровыми. В литературе нет четких данных об изменениях ВРС с увеличением степени артериальной гипертензии, возраста, в зависимости от пола пациентов. Недостаточно изучена связь ВРС с морфофункциональными показателями левого желудочка, данными суточного мониторирования АД (СМАД) и уровнем нейрогормонов в крови у больных с ЭГ. Нет единого алгоритма лечения данной категории больных с учетом основных характеристик ВРС. Этим и определяется необходимость данного исследования.

Цель исследования. Изучить клинико-патогенетическое значение вариабельности ритма сердца у больных с эссенциальной гипертензией с увеличением степени артериальной гипертензии, в зависимости от возраста, пола пациентов и во взаимосвязи с морфофункциональными параметрами левого желудочка, данными суточного профиля артериального давления и уровнем нейрогормонов для оптимизации выбора гипотензивной терапии на основании вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Задачи исследования:

1. Определить наличие зависимости ВРС у больных с ЭГ со степенью повышения АГ, возрастом и полом пациентов.
2. Изучить особенности взаимосвязи ВРС с типами ремоделирования ЛЖ у больных с ЭГ.
3. Оценить состояние компонентов нейрогуморальных систем (катехоламины, ренин, альдостерон) у больных с ЭГ и их связь с показателями ВРС.
4. Определить связь показателей ВРС с данными эхокардиографии у больных с ЭГ.
5. Используя метод мониторирования ЭКГ по Холтеру выявить частоту появления эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и оценить их основные характеристики у больных с ЭГ в зависимости от ВРС.
6. Установить связь ВРС с данными 24-часового профиля артериального давления у больных с ЭГ.
7. Оптимизировать фармакотерапию больных с эссенциальной гипертензией на основании данных о вегетативной регуляции сердечного ритма при 1 и 6 месячном лечении.

Научная новизна. В работе впервые:

- Выявлено ухудшение показателей ВРС у больных с ЭГ с увеличением степени АГ и возраста пациентов.
- Отмечена тенденция к подавлению парасимпатической, усилению симпатической активности с проявлениями признаков относительной симпатикотонии у мужчин, по сравнению с женщинами с ЭГ.
- Показано, что повышенный тонус гуморальной активности с явлениями относительной симпатикотонии на фоне уменьшения симпатико-вагусных влияний на ритм сердца, в определенной степени влияют на процесс развития патологических типов ремоделирования ЛЖ при ЭГ.

– Обнаружено значительное увеличение концентрации ренина и альдостерона при незначительном изменении уровней катехоламинов у больных с ЭГ с увеличением степени АГ.

– Установлена роль нарушений ВРС в формировании патологических типов циркадного ритма АД и в развитии эпизодов безболевого ишемии миокарда у больных с ЭГ.

– Показано усиление гуморальной активности при длительном лечении лизиноприлом. Определена эффективность комбинированной терапии лизиноприл+бисопрололом с точки зрения влияния на уровень АД и вегетативную регуляцию ритма сердца.

Практическая значимость:

– Результаты исследования обосновали необходимость комплексного обследования пациентов с ЭГ с использованием метода Холтеровского мониторирования ЭКГ, анализы которого включают временные и спектральные параметры ВРС, для выявления выраженности вегетативного дисбаланса у такой категории больных.

– Анализ ВРС у больных с ЭГ способствует оценке тяжести заболевания, прогнозированию исходов и эффективности лечения.

– Учет вегетативной регуляции сердечной деятельности путем исследования ВРС позволяет оптимизировать выбор гипотензивного лечения больных с ЭГ.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебную программу кафедры клинической фармакологии АМУ. Практические рекомендации по использованию алгоритмов медикаментозного лечения больных с ЭГ в зависимости от состояния вегетативной нервной системы внедрены в практику работы НИИ Кардиологии им академика Дж.Абдуллаева, кардиологического отделения ГКБ №3 Сабунчинского района г. Баку, терапевтического отделения ГКБ №5 Наримановского района г. Баку.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Значительное усиление гуморально-метаболических и уменьшение симпатико-парасимпатических влияний как проявления ухудшения параметров ВРС у больных с ЭГ находятся в прямо пропорциональной зависимости от степени АГ и возраста пациентов.

2. Мужчины с ЭГ, по сравнению с женщинами, имеют большую склонность к усилению симпатического тонуса с развитием относительной симпатикотонии на фоне уменьшения парасимпатической активности.

3. Состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у гипертоников с дисфункцией ЛЖ и с наличием патологических типов ремоделирования сердца, характеризуется значительным усилением надсегментарной гуморальной активности с проявлениями относительной симпатикотонии с одновременным уменьшением сегментарных симпатико-парасимпатических воздействий на сердечный ритм.

4. По мере увеличения концентрации нейрогормонов в плазме крови (катехоламины, ренин, альдостерон) у больных с ЭГ происходит подавление вагусной с относительным преобладанием симпатической активности.

5. Уменьшение ВРС, приводящее к вегетативной дисфункции, создает условия для развития скрытой коронарной недостаточности в виде безболевой, «немой» ишемии миокарда.

6. Снижение ВРС создает условия для развития циркадных нарушений АД в виде недостаточного (нон-дипперы), избыточного (овердипперы) ночного снижения или чрезмерного повышения АД в ночные часы (найт-пикеры).

7. У больных с ЭГ и с вегетативной дисфункцией по типу ваготонии обосновано применение антагониста кальция амлодипина, которое приводит к восстановлению нормального вегетативного баланса без рефлекторной симпатической стимуляции.

8. У больных с ЭГ и с вегетативной дисфункцией по типу симпатикотонии применение лизиноприла при длительном лечении приводит к усилению активности гуморальных систем, которое устраняется путем присоединения к терапии бета-адреноблокатора бисопролола.

9. У больных с ЭГ и с вегетативной дисфункцией по типу симпатикотонии использование бисопролола значительно улучшает вегетативную регуляцию сердечного ритма за счет подавления гуморальной активности и проявлений относительной симпатикотонии. Развивающаяся при этом парасимпатикотония и периферическая симпатическая недостаточность устраняется путем присоединения к лечению амлодипина.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана научно-исследовательской работы «Профилактика, диагностика, оптимизация методов лечения артериальной гипертензии в зависимости от состояния вегетативной нервной системы и социально-экономическо-

го статуса» НИИ Кардиологии им академика Дж.Абдуллаева (гос. регистрации № 0111 AZ 4004).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на конференции, посвященной 20-летию Тюменского Кардиологического центра (Тюмень 2005), V Международного Конгресса кардиологов тюркоязычных стран (Алматы 2005), на XV Всемирном Конгрессе по сердечному Допплеру (Тюмень, 2006), на XVII Европейском Конгрессе по гипертензии (Милан, 2007), на Российском Национальном Конгрессе кардиологов (Москва 2007), на XII Международном Конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, (Дубай 2007), на V Всемирном Конгрессе по иммунопатологии и аллергии (Москва 2007), на Российском Национальном Конгрессе кардиологов (Москва 2008), на XVII Европейском и XXII Международном Конгрессе по Гипертензии (Берлин 2008), на XIX Европейском Конгрессе по Гипертензии (Милан 2009), на Российском Национальном Конгрессе Кардиологов (Москва 2009), на XXIII Международном Конгрессе по Гипертензии (Ванкувер, 2010), на XXVI Конгрессе Кардиологов Тюркоязычных стран (Станбул, 2010), на Международной научной Конференции, посвященной 80-летию АМУ (Баку 2010), на I Республиканской Конференции по метаболическому синдрому (Баку 2010), на XX Европейском Конгрессе по гипертензии (Осло 2010), на XXI Европейском Конгрессе по гипертензии (Милан 2011), на I Медицинском Конгрессе Тюркоязычных стран (Баку 2011), на XXII Европейском Конгрессе по гипертензии (Лондон 2012).

Первичное обсуждение диссертации было проведено на заседании Ученого Совета НИИ кардиологии им. академика Дж.Абдуллаева (протокол №7 от 26 декабря 2012 г.), на заседании апробационной комиссии при Диссертационном Совете FD 03.012 Азербайджанского Медицинского Университета (протокол №3 от 11 октября 2013 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 68 работ, в то числе 33 статьи, из которых 15 – в зарубежных журналах.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, главы обзора литературы, материала и методов, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текст диссертации изложен на 313 страницах компьютерного набора, иллюстрирован 37 рисунками и 39 таблицами. Библиографический указатель состоит из 330 источников, включающих 29 отечественных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу вошли результаты клинико-инструментального исследования 315 больных с ЭГ I-II стадии, АГ 1-3 степени в соответствии с рекомендациями J.N.C., США 2003 года; Европейского Общества по гипертензии (ESH) / Европейского Общества кардиологов (ESC) 2007 года. У 104 больных (33,0%) диагностирована АГ 1-ой степени, у 106 больных (33,7%) – 2-ой степени и у 105 (33,3%) – АГ 3-й степени. Группу контроля составили 43 практически здоровых добровольцев (25 мужчин и 18 женщин в среднем возрасте $36,7 \pm 0,9$ лет), сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Исследование проводилось на базе НИИ Кардиологии им. Академика Дж.Абдуллаева в период с 2007 по 2012 год.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определялась в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК и классификацией ESH 2007 по четырем категориям (низкий, средний, высокий и очень высокий риск).

Критерии исключения: симптоматическая гипертензия и другие заболевания, способные изменять ВРС: сахарный диабет, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения III-IV ФК по Канадской классификации, инфаркт миокарда (ИМ), ХСН III-IV ФК с фракцией выброса менее 40% по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, устойчивая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярные блокады, мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, тяжелые хронические заболевания легких с признаками дыхательной недостаточности.

Ниже представлен дизайн исследования:

I этап – за 5 дней до начала исследования – отмена медикаментозной терапии («очистительный период») за исключением короткодействующих препаратов в случае развития гипертонических кризов.

II этап – общеклинические обследования для верификации диагноза и выявления критериев исключения (3 дня).

III этап - основные исследования – мониторинг ЭКГ по Холтеру, АОП, СМАД, определение уровней нейрогормонов, выявление безболевого ишемии (3 дня).

IV этап – подбор гипотензивной терапии в зависимости от состояния ВНС (1 день).

V этап – повторные основные исследования через 1 месяц.

VI этап – повторные основные исследования через 6 месяцев.

Для изучения особенностей изменения ВРС у исследованных больных с ЭГ в зависимости от степени АГ все пациенты были разделены на 3 группы. В I группу вошли 104 больных с ЭГ 1-ой степени, во II - 106 пациентов с ЭГ 2-ой и в III группу 105 человек с ЭГ 3-ей степени. Внутри каждой группы проводилось исследование взаимосвязи параметров ВРС с эхокардиографическими показателями и данными липидного спектра крови. Кроме того, проводилось изучение ВРС в зависимости от пола и возраста пациентов. При этом больные были разделены на 3 категории возраста согласно критериям ВОЗ: 1-ая категория – молодой возраст – до 44 лет, 2-ая категория – средний возраст – 45-59 лет, 3-я категория – пожилой возраст – выше 60 лет.

Для изучения показателей ВРС у больных с ЭГ с нормальным и нарушенным циркадным ритмом АД, 45 пациентам, наряду с суточным мониторингом ЭКГ по Холтеру, проводилось СМАД, по результатам которого больные разделялись на 4 группы. Первую группу составили 16 пациентов с оптимальным снижением АД в ночные часы – «дипперы», во вторую – 13 больных с недостаточным снижением АД в ночное время – «нон-дипперы», в третью – 7 пациентов с чрезмерным ночным снижением АД – «овер-дипперы» и в четвертую – 9 человек, имеющих чрезмерное возрастание АД в ночные часы – «найт-пикеры».

Для определения взаимосвязи показателей ВРС с количественным содержанием катехоламинов и нейрогормонов крови 50 больным с ЭГ (15 пациентов из I, 15 – из II и 20 – из III группы), наряду с исследованием ВРС, проводилось определение ренина, альдостерона, катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в плазме крови.

С целью выявления безболевого ишемии миокарда производился осмотр и опрос пациентов по специально разработанной анкете, предусматривающей данные об особенностях сердечно-болевого синдрома. При этом анализ основных характеристик болевого синдрома проводился с учетом его типов в соответствии с критериями ВОЗ. Причем исследование пациентов на наличие немой ишемии проводилось у 156 больных с ЭГ (из них 81 пациент имели нормальную, а 75 – пониженную сердечную вариабельность). За ишемию миокарда принимали

горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST на 1 мм и более на расстоянии 0,08с от точки J или медленное косовосходящее снижение сегмента ST со снижением точки J на 2 мм и продолжительностью более 1 минуты (по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ).

Для выявления эссенциальной гипертензии и оценки риска ССО у обследованных больных были составлены клинические протоколы, которые включали в себя опросник ВОЗ для исключения симптоматических АГ, таблицы, отражающие уровень АД, количество факторов риска ССЗ, наличие поражения органов-мишеней, наличие ассоциированных клинических состояний. Для исследования вегетативного тонуса использовались специальные анкеты двух типов, предложенные А.М.Вейном и соавт. в 1998 году, по которым можно судить об исходном вегетативном статусе при различных функциональных состояниях и составить представление об общем вегетативном тонусе.

Для оценки деятельности ВНС использовался также индекс Кердо.

Для изучения ВСР у больных ЭГ использовался метод мониторирования ЭКГ по Холтеру при помощи неинвазивной системы «ECGproHolter» (Германия). Методика анализа ВСР соответствовала Стандартам Измерений, Физиологических Интерпретаций и Клинического использования, выработанным рабочей группой Европейского Общества Кардиологов и Северо-Американского Общества по стимуляции и электрофизиологии (1996).

Временной анализ включал в себя статистический анализ изменений длительности интервалов R-R между последовательными синусовыми кардиоциклами. Использовали следующие временные параметры: SDNN – стандартное отклонение средней продолжительности NN интервалов, SDANN – стандартное отклонение средних значений нормальных интервалов за 5 минутные записи в течение 24 часов, rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разности между расположенными друг за другом NN интервалами, pNN50 – процент различающихся на 50 мс интервалов NN, расположенных друг за другом.

Спектральный анализ, проведенный на основе быстрого преобразования Фурье, позволил различить следующие компоненты спектральной мощности: VLF – very low frequency– компонент спектра в очень низких частотах, мс^2 , LF – low frequency– составляющая спектра в

низких частотах, ms^2 , HF – high frequency - составляющая спектра в высоких частотах, ms^2 .

Для характеристики баланса ВНС определяли индекс симпатовагального соотношения - LF/HF, значением этого показателя охарактеризовали баланс симпатических и парасимпатических влияний.

Измерение LF и HF проводилось также в относительных (нормализованных) единицах (LFnu и HFnu) и в процентном отношении (LF%,HF%).

Для изучения взаимосвязи ВРС с особенностями суточного профиля АД 45 больным ЭГ, наряду с мониторингом ЭКГ по Холтеру, было проведено СМАД на приборе Mobil o Graph (Германия) в соответствии с требованиями международных согласительных конференций по проблемам СМАД и согласно методическим рекомендациям по СМАД. Вариабельность АД (ВАР АД) рассчитывали как стандартные отклонения от средних значений АД в исследуемый период времени. Выраженность двухфазного суточного ритма АД оценивалась по СНС АД как разница между средними величинами АД за периоды бодрствования и сна, отнесенная к средним величинам АД в период бодрствования и выраженная в процентах. В зависимости от характеристик ритма АД в течение суток определялись следующие группы больных – дипперы, нон-дипперы, овер-дипперы и найт-пикеры.

ЭХО-КГ проводили на аппарате «Vivid 3» (Америка) в стандартных позициях в М и В – режимах согласно рекомендациям Американского Эхокардиографического Общества (ASE). В М-режиме измеряли толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (ТМЖП, ТЗС ЛЖ, см), его конечный систолический и диастолический (КСР, КДР, см) размеры. В В-режиме определяли конечный диастолический и конечный систолический (КДО, КСО, мл) объемы ЛЖ. Расчет объемов полости ЛЖ (КДО, КСО), а также фракции выброса (ФВ,%) ЛЖ и массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) производились по методу Симпсона из верхушечной четырех и двухкамерной позиций.

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) вычислялся как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывалась как отношение суммы ТМЖП и ТЗС ЛЖ к КДР. В группе пациентов с ГЛЖ для оценки ее типов использовалась классификация A.Ganau.

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ исследовалась на основании

изучения трансмитрального кровотока. Определяли показатели трансмитрального диастолического кровотока: макс. скорость раннего диастолического наполнения (Е, м/с), макс. скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (А, м/с), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР, мс), время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗРДН, мс).

Для изучения взаимосвязи ВРС с концентрацией ренина, альдостерона и катехоламинов в плазме крови 50 больным с ЭГ, наряду с мониторингом ЭКГ по Холтеру, проводилось количественное определение ренина, альдостерона, катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) методом иммуно-ферментного анализа (ИФА).

Липидный спектр крови изучали на полуавтоматическом анализаторе StatFax (Америка). Определяли: общий холестерин (ОХС); триглицериды (ТГ); ХС липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП); ХС липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП); ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП); индекс атерогенности (ИА).

Для определения чувствительности барорецепторов, а также анализа степени нарушения симпатического или парасимпатического звена регуляции у больных ЭГ, использовалась активная ортостатическая проба (АОП).

Подход к фармакотерапии. За 5 дней до начала настоящего исследования больным отменялась предшествующая гипотензивная терапия («очистительный период»). Только определенной части пациентов с ЭГ 2 и 3 степени был рекомендован прием таблеток нифедипина в случаях развития гипертонических кризов.

При ваготонии в состоянии покоя и/или сниженной активации СНС при проведении АОП 41 больным назначался АК амлодипин (Нормодипин, Гедеон Рихтер, Венгрия) с титрованием дозы от 5 до 10 мг через каждые 2 недели (средняя доза – $7,5 \pm 0,09$ мг) до достижения целевых уровней АД (не выше 140/90 мм рт.ст.) или оптимального снижения АД на 10-20 % от исходного уровня в течение 1 месяца. 17 больным (1-ая подгруппа), у которых наблюдалось снижение АД до целевых значений, продолжили лечение препаратом в индивидуально подобранной дозировке. 24 пациентам (2-ая подгруппа), у которых не наблюдалось достаточного снижения АД до целевых уровней, к лечению присоединили второй препарат из группы иАПФ – лизиноприл (Диротон, Гедеон Рихтер, Венгрия) с титрованием дозы от 5 до 10 мг (в среднем – $8,9 \pm 0,11$ мг) каждые 2 недели до достижения целевого

уровня АД. Повторные исследования ВРС проводились через 1 и 6 месяцев лечения.

При преобладании тонуса СНС в покое и/или в случаях ее чрезмерной активации при ортостатической пробе, использовали нейрогуморальные модуляторы из группы иАПФ и бета-адреноблокаторов в сочетании с диуретиком индапамидом (Арифон, Сервье, Франция) в стандартной дозе 2,5 мг.

Так, 51 больному назначили иАПФ – лизиноприл (Диротон, Геден Рихтер, Венгрия) с индапамидом с титрованием дозы первого от 5 до 10 мг (в среднем $9,6 \pm 0,12$ мг) каждые 2 недели до достижения желаемого эффекта. 23 больным, которым удалось снизить АД до целевых значений, продолжили лечение препаратами в индивидуально подобранных дозах. 28 пациентам с недостаточным снижением АД до целевого уровня, к лечению присоединили бисопролол (Конкор, Мерск, Германия) с титрованием дозы от 5 до 10 мг (в среднем $7,7 \pm 0,31$ мг) через каждые 2 недели до достижения целевого уровня АД. Повторные исследования ВРС проводили через 1 и 6 месяцев исследования.

50 больным назначили бисопролол (Конкор, Мерск, Германия) с индапамидом с титрованием дозы первого от 5 до 10 мг (средняя доза $9,7 \pm 0,31$ мг) каждые 2 недели до достижения целевых значений АД. 24 пациентам, которым удалось достаточно снизить АД, продолжили лечение препаратами в соответствующих дозах. 26 больным не удалось снизить АД до целевых значений, в связи с чем к их лечению присоединили амлодипин (Нормодипин, Геден Рихтер, Венгрия) с титрованием дозы от 5 до 10 мг (в среднем $8,9 \pm 0,21$ мг) каждые 2 недели до достижения желаемого эффекта. Повторные исследования ВРС также проводились спустя 1 и 6 месяцев лечения.

Полученные цифровые данные подверглись статистической обработке методами медицинской статистики с учетом современных требований. Вычислены средние значения полученных выборок (M), их стандартные ошибки (m), минимальные (\min) и максимальные (\max) значения рядов, а также определены частоты появления исследуемых качественных признаков в рядах. Для предварительной оценки разницы между количественными значениями вариационных рядов использовался параметрический критерий t-Стьюдента, далее для проверки и уточнения полученных результатов использован непараметрический критерий – U-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни). В целях опреде-

ления силы связи между изучаемыми показателями проведен корреляционный анализ.

Вычисления проводились на компьютере с помощью электронной таблицы EXCEL. Все полученные результаты сведены в таблицы и диаграммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения особенностей изменения ВРС в зависимости от степени АГ больные с ЭГ были разделены на 3 группы (табл. 1).

Сравнивая данные спектрального анализа ВРС у больных с ЭГ различных степеней, мы обнаружили достоверный рост гуморально-метаболической активности (VLF, VLF%) на сердечную деятельность при одновременном уменьшении симпатико-парасимпатических влияний (LF, HF) с относительной симпатикотонией с возрастанием степени АГ.

Для изучения особенностей изменения ВРС у больных с ЭГ в зависимости от возраста, все исследованные больные были разделены на 3 возрастные группы согласно критериям ВОЗ.

Сравнительные особенности изменений показателей ВРС у больных с ЭГ во временном и спектральном диапазоне в различных возрастных категориях, отражены в табл. 2.

Как видно из табл.2, с увеличением возраста у больных с ЭГ, наблюдается уменьшение общей ВРС (SDNN), возрастание гуморально-метаболических (VLF, VLF%) и уменьшение симпато - парасимпатических влияний (LF, HF) с относительной симпатикотонией.

Для изучения особенностей изменения ВРС у больных с ЭГ в зависимости от пола, все исследованные пациенты разделялись на 2 группы. В 1-ую группу вошли 128 женщин, во 2-ую - 187 мужчин с ЭГ. Особенности изменения параметров ВРС во временной и спектральной областях у женщин с ЭГ, по сравнению с мужчинами-гипертониками, отражены в табл. 3.

Как видно из табл.3, между женщинами и мужчинами нет достоверных различий в вышеуказанных показателях ВРС, за исключением низко-частотного симпатического параметра в н.е. – LFnu, который у мужчин оказался на 4,9% больше, чем у женщин, $p < 0,05$. Кроме того, у мужчин с ЭГ, в отличие от женщин-гипертоников, отмечается небольшая тенденция к усилению симпатических, подавлению парасим-

Таблица 1

Особенности изменения ВРС у больных с ЭГ
в зависимости от степени АГ

Показатели	Контроль (n=43)	Больные ЭГ		
		I степень АГ (n=104)	II степень АГ (n=106)	III степень АГ (n=105)
SDNN, мс	158,2±2,5 (132 – 191)	153,1±2,2 (101 – 198)	118,1±1,7 (71 – 160)#####	92,9±2,1 (46 – 142)#####&&&
iSDANN мс	134,6±1,6 (123 – 179)	132,4±2,6 (59 – 192)	109,9±2,0 (56 – 194)#####	95,1±2,5 (35 – 155)#####&&&
iSDNN, мс	59,3±0,8 (50 – 70)	62,7±1,3 (37 – 100)	46,3±0,9 (21 – 83)#####	35,3±1,0 (10 – 59)#####&&&
rMSSD, мс	36,6±1,8 (23 – 72)	40,3±1,4 (11 – 83)	24,6±0,8 (10 – 67)#####	18,0±0,7 (6 – 48)#####&&&
pNN50, %	15,78±1,01 (7,07 – 33,4)	13,79±0,73 (1,67 – 32,38)	4,81±0,25 (1,22 – 14,48)#####	1,67±0,14 (0,09–7,04)#####&&&
TP, мс ²	11 307,0±97,7 (9587–12817)	11 668,0±116,7 (8406 – 20783)	12 217,3±54,1 (8218 – 12634)#####	12 650,2±149,3 (11734-24303)#####&&&
VLF, мс ²	7 697,3±128,8 (5892 – 9819)	9 033,6±105,7 (5590 – 14278)***	10 691,3±69,0 (7921 – 12163)#####	11 639,4±158,4 (9935-23403)#####&&&
LF, мс ²	1 304,7±44,9 (762 – 2220)	1 124,0±33,4 (520 – 2752)**	838,8±26,0 (93 – 1742)#####	619,9±24,5 (175 – 1662)#####&&&
HF, мс ²	1 751,7±80,7 (1017 – 3665)	1 112,8±34,5 (500 – 3154)***	475,6±15,8 (112 – 1044)#####	245,1±8,8 (51 – 522)#####&&&
HFnu	48,1±1,2 (36,66 – 67,5)	42,0±0,6 (31 – 60,31)***	31,2±0,5 (18,9 – 44,34)#####	24,6±0,5 (14,58- 47,67)#####&&&
LFnu	36,7±1,3 (20,66-51,05)	42,7±0,7 (25,55 – 56,32)***	54,8±0,6 (31,31 – 72,5)#####	60,9±0,6 (41 – 73,09)#####&&&
LF/HF	0,80±0,04 (0,31 – 1,25)	1,06±0,03 (0,42 – 1,81)***	1,83±0,05 (0,83 – 3,73)#####	2,61±0,07 (0,9 – 4,62)#####&&&
VLF, %	68,0±0,9 (48,58-79,72)	77,4±0,5 (58,03 – 89,8)***	87,5±0,4 (74,51 – 96,39)#####	91,9±0,3 (80,62-97,66)#####&&&
LF, %	11,53±0,38 (7,43 – 18,18)	9,61±0,25 (4,25 – 18,18)***	6,87±0,22 (1,13 – 14,29)#####	4,97±0,20 (1,4 – 13,4)#####&&&
HF, %	15,52±0,70 (8,26 – 30,49)	9,56±0,27 (4,08 – 19,04)***	3,90±0,13 (1,2 – 8,56)#####	1,95±0,07 (0,41 – 4,19)#####&&&

Прим.: статистическая значимая разница с показателями:

1. контрольной группы: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001
2. I степени АГ: # – p₁ < 0,05; ## – p₁ < 0,01; ### – p₁ < 0,001
3. II степени АГ: & – p₂ < 0,05; && – p₂ < 0,01; &&& – p₂ < 0,001

Таблица 2

Особенности изменения ВРС у больных с ЭГ
в зависимости от возраста

Показатели	До 44 лет (n=117)	45 – 59 лет (n=139)	Старше 60 лет (n=59)
SDNN, мс	147,1±2,2 (89 – 194)	112,2±1,9 (64 – 191) ^^^	91,3±3,6 (46 – 198) ^^^&&&
iSDANN, мс	125,7±2,5 (59 – 189)	109,8±2,0 (52 – 194) ^^^	92,3±4,0 (35 – 148) ^^^&&&
iSDNN, мс	58,1±1,4 (28 – 100)	44,5±1,0 (10 – 87) ^^^	36,5±1,7 (10 – 83) ^^^&&&
rMSSD, мс	36,2±1,4 (11 – 83)	23,9±0,9 (9 – 63) ^^^	19,0±1,1 (6 – 48) ^^^&&
pNN50, %	11,58±0,71 (1 – 32,38)	4,43±0,40 (0,15 – 28,25) ^^^	2,52±0,32 (0,09 – 9,06) ^^^&&
TP, мс ²	11 812,1±108,1 (8406 – 20783)	12 228,4±42,5 (8218 – 12617) ^^^	12 796,9±265,2 (11559 – 24303) ^^^&&
VLF, мс ²	9 449,0±120,2 (5590 – 14278)	10 747,2±74,4 (7921 – 11872) ^^^	11 788,2±282,2 (9719 – 23403) ^^^&&&
LF, мс ²	1 044,4±33,0 (399 – 2752)	811,5±24,1 (93 – 1742) ^^^	608,8±40,0 (175 – 1443) ^^^&&&
HF, мс ²	969,0±40,9 (237 – 3154)	454,6±21,7 (112 – 1223) ^^^	259,6±18,1 (51 – 644) ^^^&&&
HFnu	39,7±0,7 (14,58 – 60,31)	29,5±0,6 (16,87 – 49,15) ^^^	25,7±0,8 (15,64 – 47,67) ^^^&&&
LFnu	45,3±0,8 (25,55 – 70,37)	56,1±0,7 (31,31 – 72,11) ^^^	60,0±0,9 (42,89 – 73,09) ^^^&&
LF/HF	1,25±0,05 (0,42 – 3,93)	2,05±0,06 (0,74 – 3,87) ^^^	2,50±0,10 (0,9 – 4,62) ^^^&&&
VLF, %	79,8±0,6 (58,03 – 92,32)	87,8±0,4 (73,67 – 96,39) ^^^	91,9±0,5 (80,3 – 97,66) ^^^&&&
LF, %	8,86±0,26 (3,31 – 18,18)	6,66±0,21 (1,13 – 14,29) ^^^	4,88±0,34 (1,4 – 11,92) ^^^&&&
HF, %	8,28±0,34 (1,91 – 19,04)	3,76±0,19 (1,15 – 10,55) ^^^	2,06±0,15 (0,41 – 5,32) ^^^&&&

Прим.: статистическая значимая разница с показателями больных:

1. I возрастной группы: ^ – $p_1 < 0,05$; ^^ – $p_1 < 0,01$; ^^^ – $p_1 < 0,001$
2. II возрастной группы: & – $p_2 < 0,05$; && – $p_2 < 0,01$; &&& – $p_2 < 0,001$

Особенности изменения ВРС у больных с ЭГ
в зависимости от пола

Показатели	Женщины (n=128)	Мужчины (n=187)
SDNN, мс	121,5±2,9 (46 – 191)	121,1±2,3 (50 – 198)
iSDANN, мс	111,1±2,3 (40 – 192)	113,3±2,3 (35 – 194)
iSDNN, мс	48,0±1,5 (10 – 89)	48,1±1,1 (10 – 100)
rMSSD, мс	28,7±1,3 (9 – 83)	26,8±0,9 (6 – 71)
pNN50, %	7,43±0,67 (0,1 – 32,38)	6,25±0,47 (0,09 – 32,32)
TP, мс ²	12 017,4±65,7 (8218 – 14439)	12 291,7±106,8 (8406 – 24303)
VLF, мс ²	10 317,0±114,4 (5947 – 12228)	10 557,9±130,5 (5590 – 23403)
LF, мс ²	818,7±27,4 (93 – 1591)	888,3±27,8 (175 – 2752)
HF, мс ²	616,5±37,1 (51 – 2042)	604,1±32,3 (51 – 3154)
HFnu	33,3±0,8 (15,64 – 60,31)	32,1±0,7 (14,58 – 55,05)
LFnu	51,3±0,9 (25,55 – 73,09)	53,8±0,7 (27,09 – 72,11) &
LF/HF	1,75±0,07 (0,42 – 4,62)	1,90±0,06 (0,5 – 3,93)
VLF, %	85,6±0,6 (58,03 – 97,66)	85,6±0,5 (64,38 – 97,66)
LF, %	6,88±0,25 (1,13 – 15,49)	7,32±0,23 (1,4 – 18,18)
HF, %	5,25±0,33 (0,41 – 19,04)	5,03±0,27 (0,41 – 16,93)

Прим.: статистическая значимая разница с показателями женщин: & – p₁ < 0,05

Для изучения особенностей изменения ВРС у 163 больных с ЭГ с наличием или отсутствием ГЛЖ, мы разделили пациентов на 2 группы согласно типам ремоделирования ЛЖ. В 1-ую группу вошли 68 больных с нормальными типами геометрии сердца без ГЛЖ.

Вторую группу составили 95 больных с патологическими типами

ремоделирования (концентрический и эксцентрический типы ГЛЖ (табл.4).

Таблица 4

Изменения показателей ВРС у больных с ЭГ
с наличием и без ГЛЖ

Показатели	Контроль (n=43)	Без ГЛЖ (n=68)	С ГЛЖ (n=95)
SDNN, мс	158,2±2,5 (132 – 191)	141,5±2,9 (71 – 186) ***	99,2±2,5 (49 – 198) ***####
iSDANN, мс	134,6±1,6 (123 – 179)	125,3±3,5 (59 – 192) *	101,4±2,9 (35 – 194) ***####
iSDNN, мс	59,3±0,8 (50 – 70)	56,2±1,9 (21 – 100)	40,6±1,4 (10 – 83) *****
rMSSD, мс	36,6±1,8 (23 – 72)	35,3±1,9 (10 – 83)	22,2±1,1 (6 – 67) ***####
pNN50, %	15,78±1,01 (7,07 – 33,4)	10,89±0,94 (0,36 – 32,32) ***	3,28±0,29 (0,09 – 12,06) *****
TP, мс ²	11 307,0±97,7 (9587 – 12817)	11 788,1±171,4 (8406 – 20783) *	12 500,8±175,8 (8218 – 24303) ***###
VLF, мс ²	7 697,3±128,8 (5892 – 9819)	9 409,0±172,6 (5590 – 14278) ***	11 315,8±191,6 (7921 – 23403) *****
LF, мс ²	1 304,7±44,9 (762 – 2220)	1 039,2±50,0 (244 – 2752) ***	687,5±32,6 (93 – 1662) *****
HF, мс ²	1 751,7±80,7 (1017 – 3665)	977,3±56,3 (177 – 3154) ***	327,4±16,8 (51 – 780) ***###
HFnu	48,1±1,2 (36,66 – 67,5)	40,2±0,9 (16,87 – 60,31) ***	27,4±0,6 (15,64 – 47,67) *****
LFnu	36,7±1,3 (20,66 – 51,05)	44,6±1,1 (25,55 – 66,5) ***	57,8±0,8 (29,33 – 73,09) *****
LF/HF	0,80±0,04 (0,31 – 1,25)	1,19±0,06 (0,42 – 3,68) ***	2,27±0,08 (0,74 – 4,62) *****
VLF, %	68,0±0,9 (48,58 – 79,72)	79,7±0,9 (64,38 – 95,83) ***	90,4±0,4 (80,19 – 97,66) *****
LF, %	11,53±0,38 (7,43 – 18,18)	8,83±0,39 (1,95 – 18,18) ***	5,59±0,27 (1,13 – 13,4) *****
HF, %	15,52±0,70 (8,26 – 30,49)	8,34±0,44 (1,42 – 17,7) ***	2,67±0,14 (0,41 – 7,25) *****

Прим.: статистическая значимая разница с показателями:

1. контрольной группы: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

2. группы без ГЛЖ: # – p₁ < 0,05; ## – p₁ < 0,01; ### – p₁ < 0,001

Как видно из табл. 4, у гипертоников с ГЛЖ наблюдается ухудшение параметров ВРС, по сравнению с больными без ГЛЖ. Так, у пациентов с ГЛЖ наблюдались достоверно меньшие значения временных показателей ВРС, ответственных как за симпатический, так и парасимпатический тонус. Изменения спектральных параметров ВРС у больных с ГЛЖ, характеризовались достоверным усилением гуморальных влияний с одновременным уменьшением симпатико-парасимпатических воздействий на кардиальный ритм с проявлениями относительной симпатикотонии, по сравнению с гипертониками без ГЛЖ.

С точки зрения дальнейшего расширения представлений о патогенезе АГ при ЭГ и обоснования новых подходов к ее лечению особую актуальность приобретает выявление взаимосвязей между активностью отдельных компонентов РААС и тонусом ВНС. В связи с этим 50 больным с ЭГ (21 мужчин и 29 женщин) было проведено исследование изменений уровня ренина, альдостерона и катехоламинов в плазме крови в зависимости от степени АГ, а также была изучена взаимосвязь показателей ВРС с концентрацией указанных выше нейроромонов.

Для изучения изменений уровня ренина, альдостерона и катехоламинов в плазме крови у больных ЭГ в зависимости от степени АГ пациенты разделялись на 3 группы. В 1-ую группу (группа 1) вошли 15 больных с АГ 1 степени, во вторую – 15 с АГ 2 степени (группа 2), а в третью – 20 пациентов с АГ 3 степени (группа 3). По всей группе больных с ЭГ (n=50) между показателями ВРС и уровнем нейроромонов была проведена корреляция.

У больных ЭГ, по мере возрастания степени АГ, прослеживалось выраженное увеличение уровней ренина и альдостерона плазмы крови, тогда как изменения уровней катехоламинов были незначительными. Это косвенно указывает на то, что по мере роста степени АГ при ЭГ важная роль в поддержании постоянного высокого уровня АД отводится в большей степени активации РААС, а роль симпатических модуляторов, видимо вследствие истощения адренорецепторов по мере прогрессирования гипертензии, постепенно ослабевает.

Данные корреляционной взаимосвязи отражены в рис.1, из которого видно существование отрицательной корреляции уровня нейроромонов с временными показателями ВРС, отражающими активность ПНС на кардиальный ритм, особенно между SDNN и уровнем мета-

нефрина ($r = -0,504$) и норметанефрина ($r = -0,514$), $p < 0,001$, а также между $rMSSD$ и уровнем метанефрина ($r = -0,336$), $p < 0,01$.

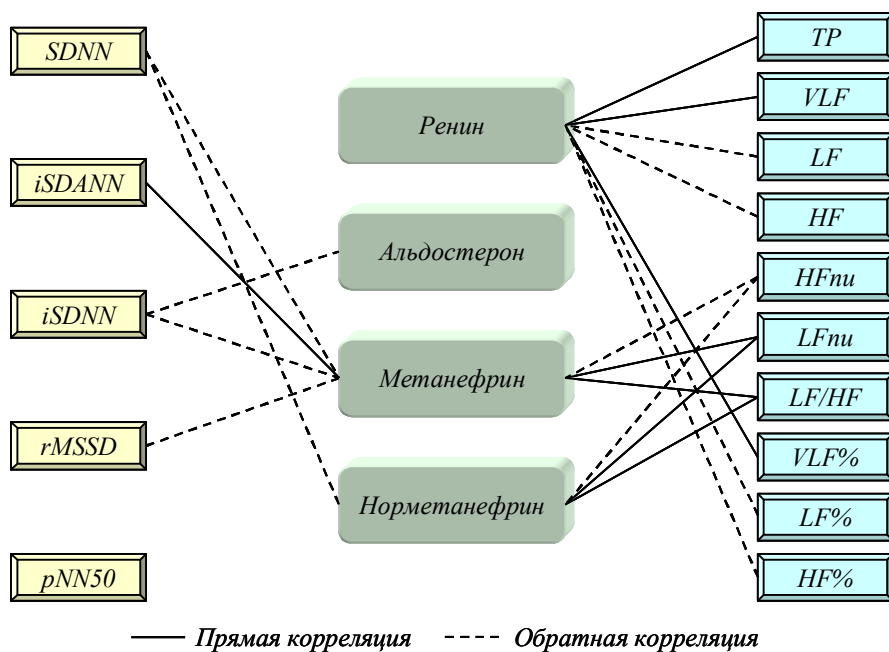


Рис. 1. Корреляция уровней ренина, альдостерона и катехоламинов с временными и спектральными параметрами ВРС у больных с ЭГ.

В то же самое время прослеживалась достоверная « + » корреляция между показателем симпатической активности $iSDANN$ с уровнем метанефрина ($r = 0,424$), $p < 0,005$. Следовательно, по мере увеличения активности нейrogормонов наблюдается уменьшение общей ВРС (SDNN) за счет ослабления парасимпатических и усиления симпатических воздействий на кардиоритм.

В нашей работе мы обнаружили высоко достоверные « + » корреляции между волнами VLF как в абсолютных единицах ($r = 0,742$), так и в процентном отношении (VLF%, $r = 0,739$), $p < 0,001$ с уровнем ренина плазмы. Кроме того, обнаружена тенденция к положительной корреляции VLF и VLF% с уровнем альдостерона. Все это доказывает, что волны сверхнизкой частоты действительно отражают активность

В данном исследовании обнаружена тесная « + » корреляционная связь уровней метанефрина и норметанефрина с маркерами симпатической активности спектральной мощности ВРС (LF/HF, $r=0,486$, $r=0,564$ и LFnu, $r=0,419$, $r=0,467$ соответственно, $p<0,001$) и отрицательная - с маркерами парасимпатической активности HFnu ($r= -0,447$ и, $r= -0,59$ соответственно, $p<0,005$). Обнаружены также «-» корреляции HF и LF как в абсолютных значениях, так и в процентном отношении с уровнем ренина плазмы. Это дополнительно свидетельствует об отчетливом уменьшении активности СНС и ПСНС у больных ЭГ на фоне общего снижения воздействий ВНС на ССС при одновременном росте активности РААС. А с другой стороны обращает внимание « + » корреляция показателя LF/HF с уровнем ренина и альдостерона ($r=0,154$ и $r=0,113$ соответственно), что косвенно может указывать на синергизм прессорных гуморальных влияний и симпатикотонии на сосудистый тонус у больных ЭГ.

Для изучения взаимосвязи параметров ВРС во временном и спектральном диапазонах с ЭХО-КГ данными, 163 больным с ЭГ проводилась корреляция между указанными показателями. Между показателями ВРС во временном диапазоне и ФВ возникла достоверная « + » корреляция, особенно с величиной SDNN ($r= 0,82$, $p<0,001$). Данная корреляционная связь сохранялась как с парасимпатическими (iSDNN, $r= 0,65$; rMSSD, $r= 0,56$; pNN50, $r= 0,69$, $p<0,001$), так и с симпатическими (iSDANN, $r= 0,39$, $p<0,001$) составляющими временного анализа. Следовательно, возрастание значений временных симпатических и парасимпатических параметров ВРС, ассоциируется с увеличением ФВ у больных с ЭГ. Результаты корреляции параметров ВРС в спектральном диапазоне с показателями систолической функции сердца отражены на рис.2.

Усиление активности РААС на сердце у больных с ЭГ, приводило к уменьшению значений основного показателя сократительной функции сердца, что нашло свое отражение в наличии достоверной отрицательной корреляции очень низко-частотного спектра в абсолютных единицах (VLF) и в процентном отношении (VLF%) с ФВ ЛЖ ($r= -0,60$, $r= -0,80$, $p<0,001$). Возрастание ФВ ассоциировалось также с усилением активности СНС на кардиоритм, что выражалось в наличии достоверной положительной корреляции ФВ со значениями спектра низких частот в абсолютных единицах (LF, $r=0,53$, $p<0,001$) и в про-

центном отношении ($LF\%$, $r=0,59$, $p<0,001$). Однако обнаружение достоверной отрицательной корреляции ФВ со значениями низкочастотного компонента спектра в н.е. ($LFnu$, $r= -0,67$, $p<0,001$), свидетельствует об ослаблении насосной функции сердца при наличии относительной симпатикотонии у больных с ЭГ. Ухудшение насосной функции сердца при наличии относительной симпатикотонии у больных с ЭГ подтверждается также обнаружением достоверной «-» корреляции ФВ с индексом LF/HF ($r= -0,71$, $p<0,001$).

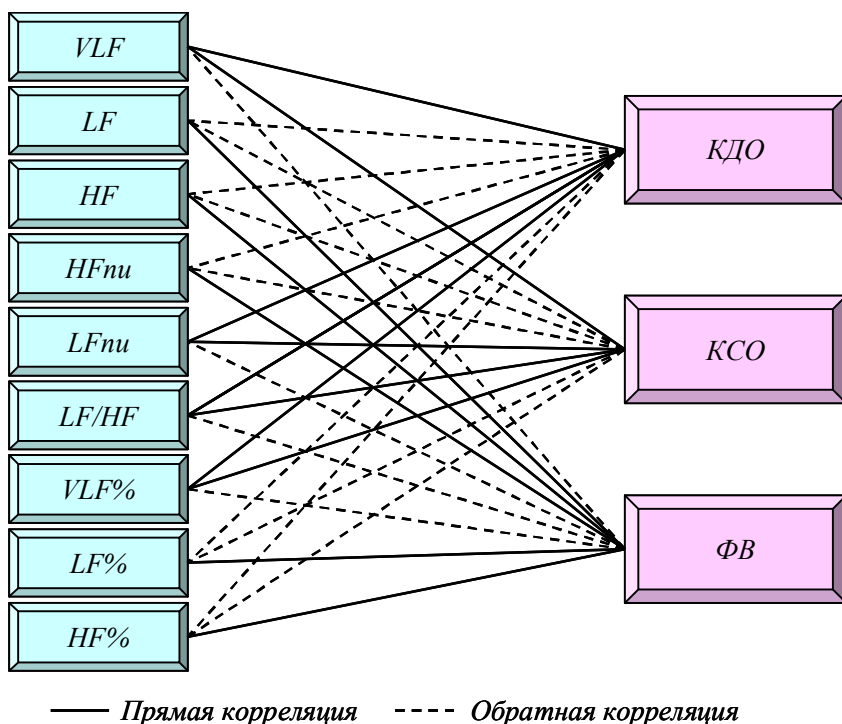


Рис. 2. Корреляция параметров систолической функции сердца со спектральными показателями ВРС у больных с ЭГ.

Взаимосвязь показателей ДФ ЛЖ с параметрами ВРС показала, что развитие релаксативного типа ДД у больных с ЭГ происходит на фоне относительной симпатикотонии с усилением гуморальных воз-

действий на ритм сердца. Улучшение ДФ ассоциируется с усилением активности СНС и ПСНС.

С целью выявления ББИМ, производился осмотр и опрос 156 пациентов по специально разработанной анкете, предусматривающей данные об особенностях сердечно-болевого синдрома. При этом анализ основных характеристик болевого синдрома проводился с учетом его типов по критериями ВОЗ. Причем обследованные разделялись на 2 группы по значениям временного показателя ВРС – SDNN (нормальная ВРС- 81 человек и пониженная -75).

ББИМ определялась в соответствии с записями в дневнике пациента об отсутствии болей в области сердца. При анализе полученных данных установлено, что у больных с ЭГ и нормальной ВРС характерный для стенокардии сердечно-болевой синдром имелся у 26 (32%) пациентов, среди которых у 18(22,2%) прослеживались признаки ББИМ. Достаточно часто у больных с ЭГ и нормальной ВРС сердечно-болевой синдром имел черты кардиалгии – в 41 (51,0%) случаях, среди которых эпизоды ББИМ выявлены в 22(27,2%) случаях.

Представленные результаты говорят о том, что у пациентов с ЭГ и нормальной ВРС кардиальные боли достоверно чаще имеют черты кардиалгии, чем стенокардии, тогда как эпизоды ББИМ выявляются одинаково часто у пациентов с характерным для стенокардии и кардиалгии сердечно-болевым синдромом. Однако их суммарная продолжительность возрастала от пациентов с кардиалгией до пациентов с типичным для стенокардии сердечно-болевым синдромом.

У 14 пациентов (17,3%) с нормальной ВРС не наблюдалось сердечно-болевого синдрома в виде кардиалгии или стенокардии. Среди них лишь у 4 (4,9%) наблюдались эпизоды ББИМ с суммарной продолжительностью ишемии 5,1(3-7) минут и глубиной смещения ST 1,5(1,0-1,8) мм.

Среди пациентов с ЭГ и пониженной ВРС сердечно-болевой синдром, имеющий характер стенокардии встречался достоверно чаще, чем у пациентов с ЭГ и нормальной ВРС – у 32 (42,7%) больных ($p < 0,01$). Эпизоды ББИМ в этой группе больных регистрировались практически с той же частотой, что и в группе с N ВРС с аналогичным сердечно-болевым синдромом – в 28,0% случаев (21 пациент), однако имела тенденция к их увеличению в сравнении с последними. У больных ЭГ и пониженной ВРС признаки кардиалгии регистрировались в 40,0% случаях (30 больных), среди них эпизоды ББИМ регист-

рировались в 22,7% (17 больных) случаев и недостоверно реже, чем у пациентов с типичной стенокардией.

У 13 (17,3%) пациентов с пониженной ВРС не наблюдалось сердечно-болевого синдрома в виде кардиалгии или стенокардии. Но, в отличие от больных с нормальной ВРС, у 10 (13,3%) из них прослеживались эпизоды ББИМ с суммарной продолжительностью ишемии 30,1 (15-46) минут и глубиной смещения ST 2,5(1,1-2,7) мм.

Итак, полученные данные говорят о значительной роли «коронарного фактора» в возникновении болевых ощущений у пациентов с ЭГ и различной ВРС. Пациенты с ЭГ и пониженной ВРС имеют большую потенциальную возможность развития относительной недостаточности коронарного кровотока, проявляющуюся в виде безболевой ишемии, чем при нормальной ВРС. По-видимому, одну из существенных причин выявленных различий следует искать в особенностях нейрогенных и гуморальных нарушений, оказывающих влияние на формирование различных типов ВРС при ЭГ, что необходимо учитывать при дальнейшем подборе рациональной фармакотерапии для таких больных.

Для изучения особенностей связи ВРС с данными 24-часового профиля АД у больных с ЭГ, 45 больным, наряду с исследованием ВРС, было проведено СМАД. Среди исследованных больных 16 (35,6%) пациентов были дипперы (группа 1), 13(28,8%) – нон-дипперы (группа 2), 7(15,6%) – овер-дипперы (группа 3), 9(20,0%) – найт-пикеры (группа 4).

По данным анализа ВРС во временной области, самые большие цифры как общей ВРС (SDNN), так и ее симпатических (iSDANN) и парасимпатических составляющих (rMSSD, pNN50), наблюдались у дипперов, особенно по сравнению с найт-пикерами. У оставшихся больных (из 2, 3 и 4 группы) наблюдалось уменьшение всех параметров ВРС во временном диапазоне. Самые малые цифры SDNN наблюдались у овер-дипперов и найт-пикеров, особенно по сравнению с дипперами (на 38,3%, $p < 0,001$ и 30,9%, $p < 0,005$ соответственно).

По данным анализа ВРС в спектральном диапазоне, у дипперов отмечается нормальный симпатикопарасимпатический баланс (LF/HF = 1,3) как в абсолютных и нормализованных единицах, так и в процентном соотношении. У пациентов нон-диппер, по сравнению с дипперами, отмечалось ослабление активности ПНС за счет достоверного уменьшения спектра HF в абсолютных и нормализованных едини-

цах и в процентном соотношении ($p < 0,001$). Также у больных 2 группы происходила активация СНС на кардиальный ритм за счет достоверного увеличения LF в н.е. (на 22,3%, $p < 0,001$), по сравнению с дипперами. В результате симпатикопарасимпатический баланс у нон-дипперов по сравнению с дипперами, возрос на 45,2%, $p < 0,001$.

У овер-дипперов наблюдалось достоверное уменьшение мощности TP, в основном, за счет уменьшения низкочастотного симпатического компонента спектра по сравнению со всеми другими группами больных. Высокочастотный парасимпатический компонент спектра у этих пациентов стал значительно больше, чем у больных 1, 2 и 4 группы. В результате симпатикопарасимпатический баланс овер-дипперов значительно уменьшился по сравнению с дипперами, нон-дипперами и найт-пикерами соответственно на 57,2%, 76,6% и 80,0%, $p < 0,001$).

Симптовагальный баланс у найт-пикеров значительно возростал за счет достоверного подавления активности ПСНС на кардиальный ритм, по сравнению с дипперами и овер-дипперами, в то время как по сравнению с нон-дипперами достоверных различий в спектральных параметрах ВРС не было найдено.

Т.о., результаты настоящей работы свидетельствуют о связи нарушения активности ВНС и формирования неправильного циркадного ритма АД. У больных ЭГ с нарушенным 24-часовым ритмом АД (нон-дипперы, овер-дипперы, найт-пикеры) наблюдается уменьшение общей ВРС по сравнению с пациентами с нормальным 24-ч. профилем АД (дипперы). Среди больных ЭГ с нарушенным циркадным ритмом АД наиболее высокая ВАР АД и низкая ВРС наблюдается у овер-дипперов, в связи с чем данную категорию больных отнести в группу повышенного риска развития ССО. Активность ПСНС у больных группы нон-дипперы не достаточно компенсирует ночную симпатикотонию, в связи с чем не происходит достаточного ночного снижения АД у этих больных ЭГ. Чрезмерное повышение ночного АД у найт-пикеров происходит не за счет чрезмерной симпатической активации, а за счет значительного уменьшения активности ПСНС на кардиоритм, в результате чего у данной категории больных формируются признаки относительной симпатикотонии.

На последнем этапе нашего исследования мы оптимизировали фармакотерапию больных с ЭГ с учетом данных о состоянии ВНС, полученных путем изучения ВРС. С этой целью 41 больному с ваготонией покоя и сниженной активацией СНС при проведении АОП,

назначался антагонист кальция амлодипин. К концу 1 месяца лечения амлодипином в средней дозе $7,5 \pm 0,009$ мг, удалось снизить САД и ДАД на $19,9/ 11,7$ мм рт.ст. без выраженных побочных эффектов препарата.

В нашем исследовании 1 месячное лечение больных с исходной ваготонией амлодипином, не приводило к чрезмерной симпатической стимуляции временных параметров ВРС. Изменения спектральных параметров заключались в незначительном усилении нейрогуморальных воздействий на кардиальный ритм с проявлениями относительной симпатикотонии за счет значительного ослабления парасимпатических влияний без чрезмерной симпатической стимуляции.

Для изучения влияния длительной 6-ти месячной терапии амлодипином у больных с исходной ваготонией на показатели ВРС, 17 пациентам, которым удалось снизить АД до целевых значений без проявлений побочных эффектов, продолжили лечение препаратом в индивидуально подобранной дозировке.

Длительное 6-ти месячное лечение амлодипином не приводило к ухудшению временных (как симпатических, так и парасимпатических) параметров ВРС.

Особенности изменения спектральных параметров ВРС на фоне длительной монотерапии амлодипином больных с ЭГ и с исходной ваготонией, характеризовались восстановлением нормального симпатического баланса с проявлениями относительной симпатикотонии лишь при длительной терапии. При этом наблюдалось незначительное усиление гуморально-метаболических и ослабление парасимпатических воздействий на кардиальный ритм.

С целью повышения эффективности лечения 24 больным с ЭГ, у которых за 1 месяц терапии не было достигнуто целевого уровня АД и возникали побочные эффекты амлодипина, к лечению присоединили второй препарат – лизиноприл. Необходимо отметить, что к концу 6 месяца комбинированного лечения ни у 1-го пациента не наблюдалось нежелательных эффектов препаратов, а значения САД и ДАД снижались до $115,3 \pm 3,1/ 76,3 \pm 2,1$ мм рт.ст.

Добавление лизиноприла к монотерапии амлодипином приводило к должному снижению АД и нивелированию побочных эффектов амлодипина за счет устранения относительной симпатикотонии и парасимпатической недостаточности. Однако тенденция к возрастанию нейрогуморальных влияний, выявленная при 1 месячной монотерапии

амлодипином, усиливалась при длительной 6-ти месячной комбинированной терапии препаратами амлодипин + лизиноприл, видимо, вследствие способности лизиноприла при длительном лечении приводить к накоплению ренина и вторичной стимуляции гуморальных систем.

Для изучения влияния нейрогуморальных модуляторов на ВНС 51 больному с ЭГ с симпатикотонией покоя и избыточной активацией симпатических влияний при проведении АОП, был назначен иАПФ лизиноприл в сочетании с индапамидом для усиления гипотензивного эффекта. Присоединение второго препарата было обусловлено тем, что среди данной категории пациентов преобладали гипертоники со второй и третьей степенью АГ, которым требовалась комбинированная терапия.

В нашем исследовании к концу 1 месяца лечения лизиноприлом в средней суточной дозе $9,6 \pm 0,12$ мг в сочетании с индапамидом в стандартной дозе 2,5 мг, удалось снизить САД и ДАД на 20,6/ 12,9 мм рт.ст. без выраженных проявлений не желательных эффектов препаратов.

Изменения временных параметров ВРС на фоне 1 месячной терапии лизиноприл + индапамидом, заключались в улучшении ВРС за счет незначительного снижения симпатических и достоверного усиления вагусных влияний на кардиальный ритм.

Изменения спектральных показателей ВРС характеризовались уменьшением симпатического тонууса с устранением признаков относительной симпатикотонии. Вместе с тем наблюдалась тенденция к возрастанию гуморальной активности на фоне развития относительной парасимпатикотонии.

С целью изучения влияния длительной 6 мес. терапии лизиноприл + индапамидом на параметры ВРС, у 23 пациентов, которым удалось снизить АД до целевых значений без проявлений побочных эффектов лекарств, продолжили лечение препаратами в течение 6 мес. в индивидуально подобранной дозировке.

Улучшения временных параметров ВРС, выявленные за 1 мес. терапии препаратами, сохранялись и к концу 6 мес. лечения.

Особенности изменения спектральных параметров ВРС при длительном 6-ти месячном лечении гипертоников с исходной симпатикотонией лизиноприл + индапамидом, как и при 1 месячной терапии, характеризовались уменьшением симпатической активности с устра-

нением признаков относительной симпатикотонии на фоне развития относительной парасимпатикотонии. Однако значительное усиление активности гуморальных систем происходило лишь к концу 6 мес. терапии препаратами, что было, вероятно, связано с так называемым феноменом ускользания эффекта иАПФ, длительное применение которых вызывает компенсаторное повышение концентрации ренина в крови и других компонентов РААС, находящихся в начальной части ее каскада.

К попыткам преодоления указанного феномена относится использование комбинации иАПФ и бета-адреноблокатора, подавляющего синтез ренина. Известно, что при ятрогенном, спровоцированным приемом иАПФ росте плазменной активности ренина, наблюдается дальнейшая активация РААС, обуславливающая утрату контроля над АД. Этим, наверное, и объяснялась недостаточная гипотензивная эффективность лизиноприл + индапамида у 28 пациентов с ЭГ, к лечению которых к концу 1 месяца терапии присоединили третий препарат из группы селективных бета-адреноблокаторов – бисопролол. Причем к концу 6 мес. терапии тройной комбинацией было достигнуто эффективное снижение АД до $135,2 \pm 3,6 / 85,4 \pm 1,9$ мм рт.ст. без выраженных не желательных эффектов препаратов.

В нашем исследовании присоединение бисопролола к двойной комбинации лизиноприл + индапамидом, помимо эффективного снижения АД до целевых значений, приводило к значительному улучшению временных параметров ВРС, в основном, за счет усиления активности ПСНС.

Изменения спектральных параметров ВРС при добавлении к лечению бисопролола, характеризовались нормализацией гуморально - метаболической активности на фоне дополнительного развития симпатолитического и парасимпатотонического эффектов (рис.3).

Т.о., полученные данные о сочетанном применении иАПФ с бета-адреноблокаторами дают основание применять многоуровневую блокаду РААС с целью обеспечения более эффективного контроля активности нейрогуморальных систем у больных с ЭГ с исходной симпатикотонией.

С целью изучения влияния другой группы нейрогуморальных модуляторов на ВРС 50 больным с ЭГ и с исходной симпатикотонией, был назначен селективный бета-адреноблокатор бисопролол в сочетании с индапамидом. К концу 1 месяца лечения бисопрололом в сред-

ней дозе $9,7 \pm 0,31$ мг в сочетании с индапамидом в стандартной дозе 2,5 мг, САД и ДАД снижались на 19,2/ 13,8 мм рт.ст. с проявлениями побочных эффектов бисопролола, требующих коррекции доз препарата без отмены терапии.

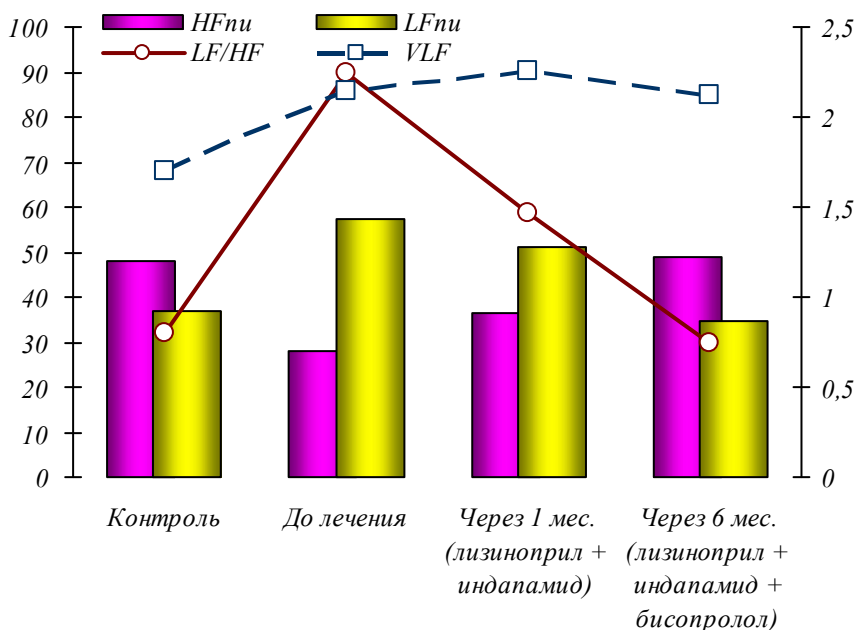


Рис. 3. Динамика показателей HFnu, LFnu, LF/HF и VLF у больных с ЭГ и симпатикотонией при длительном 6-ти месячном лечении лизиноприлом + индапамидом + бисопрололом.

В нашем исследовании при 1 месячном лечении больных с исходной симпатикотонией бисопрололом + индапамидом, наблюдалось улучшение временных параметров ВРС за счет значительного усиления парасимпатического и незначительного ослабления симпатического тонуса. Особенности изменения спектральных параметров при этом характеризовались выраженным уменьшением гуморальной активности и признаков относительной симпатикотонии. Одновременно прослеживалось устранение периферической парасимпатической не-

достаточности с развитием выраженной парасимпатикотонии.

Взяв во внимание эффективность и безопасность бисопролол + индапамида при 1 месячном лечении, 24 пациентам, которым удалось снизить АД до целевого уровня без проявлений нежелательных эффектов лекарств, продолжили лечение препаратами в течение 6 месяцев в индивидуально подобранной дозировке.

Улучшения временных параметров ВРС, заключающиеся в значительном возрастании парасимпатических и невыраженном снижении симпатических влияний на синусовый ритм, сохранялись и к концу длительной 6 месячной терапии бисопролол + индапамидом. А изменения спектральных показателей при этом, как и при 1 месячном лечении, характеризовались значительным подавлением нейрогуморальной активности и проявлений относительной симпатикотонии, наряду с развитием выраженной парасимпатикотонии.

Несмотря на высокую эффективность лечения больных с ЭГ и с исходной симпатикотонией бисопролол + индапамидом, 26 пациентам все же не удалось снизить АД до целевых значений при 1 месячной терапии. С целью повышения эффективности терапии и нивелирования не желательных эффектов препаратов, к лечению больных к концу 1 месяца добавили третий препарат из группы АК – амлодипин. К концу 6 месяца лечения было достигнуто должное снижение АД до $140,1 \pm 2,1 / 90,4 \pm 1,2$ мм рт.ст. без проявлений побочных эффектов препаратов.

В нашей работе присоединение амлодипина к двойной комбинации бисопролол + индапамидом при 6 месячном лечении, помимо должного снижения АД, не сопровождалось ухудшением временных и спектральных параметров гуморальной регуляции, активности СНС и ПСНС. Совместное применение препаратов способствовало нивелированию побочных эффектов бисопролола в виде синусовой брадикардии за счет устранения периферической симпатической недостаточности.

Т.о., результаты исследования ВРС до лечения и на фоне него подтверждают целесообразность использования анализа вегетативной регуляции кардиального ритма как одного из возможных путей оптимизации фармакотерапии ЭГ с клинико-патогенетических позиций.

ВЫВОДЫ

1. У больных с ЭГ наблюдается дисфункция ВНС по мере повышения степени АГ и возраста пациентов. При этом происходит значительное усиление нейрогуморальной активности (возрастание VLF на 28,8% с 1-ой по 3-ю степень АГ и на 24,8% у пациентов от молодого до пожилого возраста) и подавление симпато-вагусных влияний на ритм сердца с признаками относительной симпатикотонии (повышение LFnu на 42,5% с 1-ой по 3-ю степень АГ и на 32,2% у пациентов от молодого до пожилого возраста).

2. У мужчин с ЭГ, в отличие от женщин, прослеживается склонность к усилению симпатического тонуса с развитием относительной симпатикотонии (увеличение значений LFnu на 4,9%) на фоне подавления вагусной активности.

3. У пациентов с ЭГ и с патологическими типами ремоделирования ЛЖ наблюдается усиление надсегментарной гуморальной активности (увеличение VLF на 20,3%) с проявлениями относительной гиперсимпатикотонии (возрастание LF/HF в 1,9 раз) с одновременным уменьшением симпатико-вагусных воздействий на ритм сердца, по сравнению с гипертониками с нормальными типами ремоделирования.

4. Маркерами активности ренина у больных с ЭГ являются показатели спектра очень низких частот спектрального анализа ВРС («+» корреляция VLF с уровнем ренина $r=0,742$). Маркеры парасимпатической активности и уровень нейрогормонов обратно корреляционно зависимы, в то время как показатели активности СНС находятся в прямой зависимости от уровня катехоламинов («+» корреляция LF/HF с уровнем метанефрина $r=0,486$ и норметанефрина $r=0,564$).

5. Усиление гуморальной активности у больных с ЭГ, сопутствующее появлению относительной симпатикотонии и угасанию вагусного воздействия на синусовый ритм, приводит к развитию ГЛЖ и систоло-диастолической дисфункции.

6. Больные с ЭГ и пониженной ВРС подвержены большему риску развития относительной коронарной недостаточности, проявляющуюся в виде безболевой ишемии, чем при нормальной ВРС (продолжительность ББИМ при пониженной ВРС вырастает в 4,3 раза).

7. У больных с ЭГ с нарушенным 24-часовым ритмом АД (нон-дипперы, овер-дипперы, найт-пикеры) наблюдается уменьшение общей ВРС, по сравнению с пациентами с нормальным суточным про-

филем АД (дипперы), что проявляется значительным уменьшением парасимпатической модуляции (HF в 2,9 раз) у найт-пикеров и не достаточной компенсацией ночной симпатикотонии (снижение HF в 2,1 раза) у нон-дипперов.

8. Фармакотерапия амлодипином больных с ЭГ и с исходной ваготонией не приводит к ухудшению ВРС и рефлекторной стимуляции симпатической активности. Добавление лизиноприла к монотерапии амлодипином устраняет признаки относительной симпатикотонии и парасимпатической недостаточности с одновременным возрастанием гуморальной активности (VLF на 6,9%) при длительном 6-ти месячном комбинированном лечении.

9. Фармакотерапия лизиноприлом в сочетании с индапамидом у больных с ЭГ и с исходной симпатикотонией, наряду с усилением гуморальных влияний (увеличение VLF на 9,1%) на фоне длительного лечения, улучшает показатели ВРС. Добавление селективного бета-адреноблокатора бисопролола к двойной комбинации лизиноприл + индапамид способствует нормализации гуморальной активности (уменьшение VLF на 10,1%).

10. Фармакотерапия бисопрололом в сочетании с индапамидом у больных с ЭГ и с исходной симпатикотонией, способствует нормализации нейрогуморальной регуляции. При этом к концу 6 мес. лечения происходит значительное уменьшение гуморальной активности (VLF на 20,9%) и проявлений относительной симпатикотонии (LF/HF в 2,7 раз), наряду с развитием выраженной парасимпатикотонии (увеличение HF_{ни} в 1,7 раз). Добавление АК амлодипина к двойной комбинации бисопролол + индапамид приводит к устранению периферической симпатической недостаточности (возрастание LF в 1,4 раза).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс диагностических исследований у больных с ЭГ рекомендуется включить исследование временных и спектральных параметров ВРС для оценки тяжести заболевания и прогнозирования результатов и эффективности лечения.

2. При оценке состояния ВНС у больных с ЭГ повышение гуморальной активности с развитием признаков относительной симпатикотонии на фоне угасания симпатико-вагальных влияний на ритм серд-

ца, следует расценивать как фактор риска развития патологических типов ремоделирования и нарушений систоло-диастолической функции сердца.

3. При наличии пониженной ВРС у больных с ЭГ рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру для выявления признаков скрытой коронарной недостаточности в виде ББИМ.

4. Среди больных с нарушенным 24-часовым ритмом АД овердипперов рекомендуется отнести в наиболее неблагоприятную группу гипертоников с пониженной ВРС.

5. Анализ ВРС рекомендуется использовать для дифференцированного назначения гипотензивных средств в зависимости от состояния ВНС, а также оценки динамики вегетативной регуляции в процессе лечения. Больным с исходной ваготонией рекомендуется применение амлодипина в последующем с присоединением к лечению лизиноприла при недостаточной эффективности монотерапии. У больных с исходно повышенной активностью СНС при повышении гуморальной активности на фоне лечения лизиноприлом рекомендуется добавление бисопролола. При развитии периферической симпатической недостаточности на фоне лечения больных с исходной симпатикотонией бисопрололом рекомендуется добавление амлодипина.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Особенности изменения суточного профиля артериального давления при хронотерапии амлодипином // Центральное-Азиатский Медицинский Журнал, 2002, т. VIII, прил. 4, с.83 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А.)
2. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on lipid metabolism in patients with mild arterial hypertension // Центральное-Азиатский Медицинский Журнал, 2002, т.VIII, прил. 4, с.67 (соавт.: Bakhshaliyev A.B., Begdamirova A.A.)
3. Хронотерапия больных гипертонической болезнью амлодипином // Кардиология СНГ, 2004, т. 2, №1, с.7-13 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А., Бабаев А.М.)
4. Взаимосвязь суточного ритма артериального давления и структурно-функциональных изменений сердца у больных гипертонической болезнью // Кардиология СНГ, 2004, т. 2, №2, с. 131-136 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А.)
5. Arterial hipertenziyanın farmakoterapiyasında diuretiklərin yeri / Zülfüqar Məmmədovun 100 illik yubileyinə həsr olunmuş konfrans materialları, Bakı, 2004, s.110-111 (həmmüel.: Вахşəliyev А.В., Beydəmirova А.А., Quliyeva Т.Х., Əliyeva В.А.)
6. Оптимизация фармакотерапии тахикардий при заболеваниях различной этиологии / Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 15 летию отделения интервенционной аритмологии и 20-летию Тюменского кардиологического центра «Диагностика и лечение нарушений сердечного ритма». Тюмень, 2005, с.32 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А., Шабанов Ч.А.)
7. Correlation of lipid spectrum with the hemodynamic parameters during arterial hypertension / Сборник тезисов V Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ // приложение Journal «CIS cardiology», 2005, №2, v. III, p.35 (соавт.: Bakhshaliyev A.B., Begdamirova A.A., Shabanov C.A.)
8. Особенности коррекции липидного спектра больных стенокардией в постменопаузальном периоде / Сборник тезисов V Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ // приложение Journal «CIS cardiology», 2005, №2, vol. III, p.19-20 (соавт.: Алиева О.М., Бахшалиев А.Б., Алиева Э.М.)

9. Pharmacotherapy optimization of tachyarrhythmias in the various cardiovascular diseases / Сборник материалов V Международного конгресса кардиологов тюркоязычных стран. Алматы, 2005, с. 131 (соавт.: Bakhshaliyev A.B., Begdamirova A.A., Shabanov C.A.)

10. Influence of long monotherapy amlodipini on heart remodelling in patients with arterial hypertension / XV World Congress of the International Cardiac Doppler Society. Tyumen, Russia, 2006, p.9 (соавт.: Bakhshaliyev A.B., Begdamirova A.A.)

11. Estimation antihypertensive efficiency of amlodipine in patients with essential hypertension with disturbance of daily rhythm of arterial pressure (type non-dipper) / Abstract book 17th European Meeting on Hypertension, Poster № P 16.38. Milan, 2007 // Journal of Hypertension, 2007, p. S169 (соавт. Bakhshaliyev A.B.)

12. Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных гипертонической болезнью с нарушением суточного ритма артериального давления (тип «нон-диппер») / Материалы Российского Национального Конгресса кардиологов и конгресса кардиологов стран СНГ «Кардиология без границ». Москва, 2007 // приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2007, №6 (5), с. 137 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

13. Normodipin ilə hipertoniya xəstəliyinin terapiyası // Azərbaycan Əsçaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı, 2007, №1, s. 61-64 (həmmüəl.: Vaxşəliyev A.B., Nəsənova İ.S.)

14. Суточный профиль артериального давления и ремоделирование левого желудочка у больных сахарным диабетом второго типа / Материалы XII Международного конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. М., 2007 // Аллергология и иммунология, 2007, т.8, №3, с. 261 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

15. Essensial hipertoniyalı xəstələrdə lerkanidipinin istifadəsinin effektivliyi / Əməkdar elm xadimi, professor H.M.İsazadənin anadan olmasının 95 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları. Bakı, 2007, s.127-128 (həmmüəl.: Vaxşəliyev A.B.)

16. Эффективность применения лерканидипина у больных эссенциальной гипертонией / Тезисы докладов XIV научно - практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии». Тюмень, 2007, с.104-105 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

17. Особенности показателей амбулаторного суточного мониторирования артериального давления у больных гипертонической бо-

лезною пожилого возраста / Материалы V Всемирного Конгресса по иммунопатологии и аллергии, V европейского Конгресса по астме. Москва, 2007 // Аллергология и иммунология, 2007, с. 86 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А.)

18. Влияние монотерапии нолипрелом на углеводный обмен у больных артериальной гипертонией / Görkəmli elm xadimi, professor Ə.M.Əliyevin anadan olmasının 110 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları. Bakı, 2007, s.233-234 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бегдамирова А.А.)

19. Оценка антигипертензивной эффективности амлодипина у больных гипертонической болезнью с нарушением суточного ритма артериального давления (тип нон-диппер) / Görkəmli elm xadimi, professor Ə.M.Əliyevin anadan olmasının 110 illiyinə həsr olunmuş elmi konfransın materialları. Bakı, 2007, s.280-281 (соавт.: Бегдамирова А.А.)

20. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность экватора у больных эссенциальной гипертонией / Материалы Российского Национального Конгресса кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи». Москва, 2008 // приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», № 7 (6), с.173, (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

21. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы для выявления нарушений сердечного ритма у больных артериальной гипертензией / Тезисы докладов XV Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии». Тюмень, 2008, с.57-58 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

22. Features of infringements of the rhythm of heart at patients with the arterial hypertension II and III degrees on data of Holter monitoring / Abstract book 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension, 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension, Poster PS18/WED/02. Berlin, 2008 // Journal of Hypertension, 2008, v. 26 (suppl.1), p. S266-S267 (соавт.: Bakhshaliyev A.B., Sabzaliyeva G.M.)

23. Анализ показателей Холтеровского мониторирования у больных артериальной гипертензией / XIII Международный Конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации. Всемирный форум по астме. Дубай, 2008 // Аллергология и иммунология, 2008, т. 9, №1, с. 36-37 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

24. Изменения вариабельности сердечного ритма и клиническая эффективность комбинированного гипотензивного препарата экватора

при гипертонической болезни // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2008, №4, s. 95-97, 2008 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бахшалиева Г.И.)

25. Взаимосвязь между вариабельностью сердечного ритма и показателями структурно-функционального состояния сердца у больных гипертонической болезнью // Sağlamlıq, 2009, №9, s. 76-81 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Бахшалиева Г.И., Насруллаев Н.С.)

26. Heart rate variability dynamics during treatment of arterial hypertension of fixed combination lisinopril/amlodipine / Abstract book 19th Scientific Meeting European Society of Hypertension, Poster P13.333. Milan, 2009 // Journal of Hypertension, 2009, p. S129 (соавт.: Bakhshaliyev A.B.)

27. Dilatasion kardiomiopatiya zamanı müxtəlif müalicə rejimlərinin istifadə olunmasının effektivliyi // Sağlamlıq, 2009, №8, s.190-193 (həmmüəl.: Xəlilov A.N., Baxşəliyev A.B., Əhmədov T.M.)

28. İşemik mənşəli xronik ürək çatışmazlığının müalicəsində perindopril və bisoprololun lazer terapiya ilə birlikdə istifadəsinin effektivliyi // Sağlamlıq, 2009, № 7, s. 51-56 (həmmüəl.: Xəlilov A.N., Baxşəliyev A.B., Əhmədov T.M.)

29. İşemik mənşəli xronik ürək çatışmazlığı zamanı perindopril və karvedilolun effektivliyi // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2009, №2, s. 61-63 (həmmüəl.: Xəlilov A.N., Baxşəliyev A.B.)

30. Hipertrofik kardiomiopatiyalı xəstələrdə bisoprolol, verapamil, amiodaronun ayrı-ayrılıqda və venadaxili lazer terapiyası ilə birlikdə uzunmüddətli istifadə olunmasının effektivliyi // Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı, 2009, №1, cild IX, s. 45-49 (həmmüəl.: Xəlilov A.N., Baxşəliyev A.B.)

31. Dilatasion kardiomiopatiyalı xəstələrdə lazer terapiyasının xəstəliyin kliniki gedişatına təsiri // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2009, №5, s. 90-93 (həmmüəl.: Xəlilov A.N., Baxşəliyev A.B.)

32. Особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией на фоне длительного контролируемого лечения // Украинский кардиологический журнал, 2009, №5, с. 78-81 (соавт.: Халилов А.Н., Бахшалиев А.Б., Ахмедов Т.М.)

33. Efficiency of application lercanidipine at patients with essential hypertension / Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии: от цен-

тра к регионам». Ташкент, 2009 // Кардиология Узбекистана, 2009, №1-2 (11-12), с. 62 (соавт.: Bakhshaliyev A.B.)

34. Влияние комбинированного гипотензивного препарата экватора на вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью. Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов «Кардиология: реалии и перспективы». Москва, 2009 // приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009, №8 (6), с. 170-171 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С.)

35. Вариабельность сердечного ритма и диагностика диабетической вегетативной нейропатии // Центрально-Азиатский научно-практический журнал по общественному здравоохранению, 2009, v. 8, No 3-4, p. 83-90 (соавт.: Зулфигарова А.В., Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С.)

36. Изучение особенностей изменения вариабельности сердечного ритма и эффективность лечения бета-адреноблокатором бисопрололом у больных с метаболическим синдромом // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов (Курск), 2009, №10 (40), с. 93-96 (соавт.: Мамедли Н.М., Зулфигарова А.В., Насруллаев Н.С.)

37. Особенности изменения вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью // Медицина (Казахстан), 2009, №12, с. 55-58 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С., Зулфигарова А.В., Мамедли Н.М.)

38. Kliniki farmakologiya. Bakı: Müəllim, 2009, 396s. (соавт.: Baxşəliyev A.B., Quliyeva T.X., Naciyev R.F., Quliyeva S.Ş., Ağayeva K.Ə., Bəydamirova A.A., Əliyeva B.A., Lütəliyev Ə.O.)

39. Вариабельность сердечного ритма при гипертонической болезни // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Россия), 2010, № 9 (8), с. 96-101 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Насруллаев Н.С.)

40. Bisoprololun essensial hipertoniyalı xəstələrdə ürək ritminin dəyişikliyinə təsirinin xüsusiyyətləri // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2010, №2, s.115-117 (həmmüəll.: Zülfiqarova A.V., Baxşəliyev A.B., Məmmədli N.M., Nəsrullayev N.S.)

41. Оптимизация фармакотерапии и динамика вариабельности ритма сердца у больных эссенциальной гипертонией при лечении бисопрололом и амлодипином // Врач-аспирант (Россия), 2010, №5, 1(42), с. 201-207 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

42. Effect of lisinopril on heart rate variability in patients with essential hypertension / The 23rd Scientific Meeting of the International Society

of Hypertension «Global Cardiovascular Risk Reduction», Poster Session A. Vancouver, Canada, 2010 (coaut.: Bakhshaliyev A.B., Nasrullayev N.S., Zulfiqarova A.V.)

43. A comparative study investigating heart rate variability in patients with heart failure, arterial hypertension and ischemic heart disease / XXVI Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Poster P – 234. İstanbul, 2010 // Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, Suppl. 2, p. 329, (соавт. Мустафаева А.В., Садигова Г.Б., Наджафов Р.Н., Бахшалиев А.Б., Шахгусейнов С.Г.)

44. Эффективность лечения амлодипином больных с артериальной гипертензией / Материалы Международной Научной Конференции, посвященной 80-летию Азербайджанского Медицинского Университета. Баку, 2010, с. 257-258 (соавт.: Мехралиев Р.Р.)

45. Особенности изменения variability ритма сердца у больных эссенциальной гипертензией с нормальным и нарушенным суточным профилем артериального давления // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия (Россия), 2010, №6, т. 3, с. 60-65 (соавт.: Бахшалиев А.Б.)

46. Variability of heart rate in patients with essential hypertension and accompanying metabolic disorders / Metabolik Sindrom üzrə birinci Respublika Konfransının materialları. Bakı, 2010, s. 52-53, (соавт.: Бахшалиев А.Б., Дашдамиров Р.Л., Насруллаев Н.С., Азимова М.Н.)

47. Hypotensive effectiveness of imidazolinergic agonists in patients with essential hypertension and metabolic syndrome / Metabolik Sindrom üzrə birinci Respublika Konfransının materialları. Bakı, 2010, s. 57-59 (соавт.: Дашдамиров Р.Л., Гусейнова З.А.)

48. Characteristics of changes of heart rhythm variability in patients with essential hypertension / Abstract book 20th European Meeting on Hypertension, Poster № PP.32.269. Oslo, 2010 // Journal of Hypertension, 2010, v. 28, e-supplement A, p. e530, (coaut.: Bakhshaliyev A.B.)

49. Influence of physical training on variability of heart rate in patients with essential hypertension and accompanying metabolic syndrome / Metabolik Sindrom üzrə birinci Respublika Konfransının materialları. Bakı, 2010, s. 60-62 (соавт.: Абдуллаев Н.А., Бахшалиев А.Б.)

50. Features of pharmacotherapy and dynamics of heart rate variability in patients with essential hypertension in the treatment of bisoprolol and

amlodipine / Abstract book 21st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, Poster № PP.LB1.456. Milan, 2011 // Journal of Hypertension, 2011, v. 29, e-supplement A, p. e288 (coaut.: Bakhshaliyev A.B.)

51. Влияние физических тренировок на вариабельность ритма сердца у больных с эссенциальной гипертонией и сопутствующим метаболическим синдромом / Материалы XVI Международного Конгресса по реабилитации в медицине и иммунореабилитации, IV Всемирного форума по астме и респираторной аллергии. Москва, 2011 // Аллергология и иммунология, 2011, т. 12, №1, с. 68-69 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Заманова Д.Э., Ширинова Э.А., Эльдарова Р.А.)

52. Особенности вариабельности артериального давления и ритма сердца у больных с артериальной гипертензией и клиническими проявлениями метаболического синдрома // Медицина (Казахстан), 2011, №3/105, с. 5-8 (соавт.: Бахшалиев А.Б., Дашдымиров Р.Л., Бахшалиева Г.И.)

53. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при эссенциальной гипертонии с различной вариабельностью ритма сердца // Профилактическая медицина (Россия), 2011, т. 14, №1, с. 8-10

54. Особенности нейрогуморальных нарушений у больных эссенциальной гипертонией и подходы к гипотензивной коррекции // Медицинские новости (Беларусь), 2011, №3, с. 76-79

55. Безболевая ишемия миокарда у больных с эссенциальной гипертонией и с различной вариабельностью ритма сердца // Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı, 2011, № 1, cild XI, s.39-43

56. Влияние эпросартана на суточный профиль артериального давления, структурно-функциональное состояние и вариабельность ритма сердца у больных с эссенциальной гипертонией // Sağlamlıq, 2011, №1, s. 56-62

57. Arterial hipertenziya, ürəyin işemik xəstəliyi və ürək çatmamazlığı olan xəstələrdə ürək ritminin dəyişikliyinə müqayisəli öyrənilməsi // Sağlamlıq, 2011, №4, s. 107-111 (həmmüə.: Baxşəliyev A.B., Mustafayeva A.V., Nəcəfov R.N.)

58. Essensial hipertoniya zamanı ürək ritminin dəyişkənliyi xüsusiyyətləri və mədəcik miokardının remodelleşməsi ilə əlaqəsi / “Tibbdə Yeni Nailiyyətlər”. Türkdilli Ölkələr və Türk Toplumlarının I Tibb

Kongresinin materialları. Bakı, 2011, s. 272-278 (həmmüə.: Baxşəliyev A.B.)

59. The advantages of a fixed combination of lisinopril with amlodipine in patients with primary hypertension // *Hypertonia es Nephrologia* (Hungary), 2011, №15(6), p.278-282, 2011 (coaut.: Bakhshaliyev A.B.)

60. Эффективность применения лизиноприла (и/или его комбинации с гидрохлортиазидом) у больных эссенциальной гипертонией // *Клиническая медицина* (Россия), 2012, №4, т. 90, с. 35-38

61. Взаимосвязь показателей variability ритма сердца с концентрацией ренина, альдостерона и катехоламинов в плазме крови при эссенциальной гипертонии // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, 2012, №1, s.74-78 (соавт.: Baxşəliyev A.B., Əliyeva G.Ç.)

62. Клинико-патогенетическое значение variability ритма сердца у больных с эссенциальной гипертонией и оптимизация методов ее медикаментозного лечения // *Sağlamlıq*, 2012, №4, s.75-86

63. The advantages of a fixed combination of lisinopril with amlodipine in patients with essential hypertension. Abstract book 22st European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention, «*Journal of Hypertension*», vol.30, e-supplement A, p. e608, Poster № PP.43.429, London, 2012 (coaut: Bakhshaliyev A.B.)

64. Features antihypertensive therapy in patients with essential hypertension based vegetative heart rate regulation // *Azərbaycan Kardiologiya Jurnalı*, 2012, №1, s. 29-32, 2012. (həmmüə.: Bakhshaliyev A.B.)

65. Особенности изменения variability ритма сердца у больных с эссенциальной гипертонией и с ваготонией при лечении амлодипином // *Терапевт* (Россия), 2013, №6, с.31-36

66. Оптимизация фармакотерапии больных с эссенциальной гипертонией нейрогуморальными модуляторами с учетом данных о variability ритма сердца // *Кардиология* (Россия), 2013, №12

67. Features of antihypertensive therapy in patients with essential hypertension based vegetative heart rate regulation / Abstract book 23rd European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Prevention. Poster № PP.05.139, Milan, 2013 (coaut: Bakhshaliyev A.B.) // *Journal of Hypertension*, e-supplement A, e 183

68. Новые подходы к лечению эссенциальной гипертонии с учетом variability ритма сердца // *Sağlamlıq*, 2013, №2, с. 114-121

SONA MAİS qızı QƏHRƏMANOVA

ESSENSİAL HİPERTONİYA ZAMANI ÜRƏK RİTMİNİN DƏYİŞKƏNLIYI:KLİNİK-PATOGENETİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ VƏ MEDİKAMENTOZ MÜALİCƏ METODLARININ OPTİMALLAŞDIRILMASI

XÜLASƏ

Məlum olduğu kimi, essensial hipertoniya (EH) müasir təbabətin ən vacib problemi olaraq qalmaqdadır. Geniş yayılmasından və arterial təzyiqlə (AT) adekvat nəzarətin olmamasından əlavə, bu xəstəlik ürək-damar zədələnmələr riskini əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Buna görə biz qarşımıza essensial hipertoniyası olan xəstələrdə arterial hipertenziyanın dərəcəsi artdıqca, ürək fəaliyyətinin vegetativ tənzimlənməsi əsasında seçiləcək hipotenziv terapiyanın optimallaşdırılması üçün xəstənin yaşından, cinsiyyətindən asılı olaraq və sol mədəciyin morfofunksional parametrləri, arterial təzyiğin sirkad profilinin göstəriciləri və neyrohormon səviyyəsi ilə qarşılıqlı əlaqəsi baxımından, onlarda ürək ritminin dəyişkənliyinin (ÜRD) klinik-patogenetik əhəmiyyətini səciyyələndirmək məqsədi qoymuşuq.

Hazırkı işə J.N.C. (ABŞ, 2003); Hipertoniya üzrə Avropa Cəmiyyətinin (USC), Avropa Kardioloqlar Cəmiyyətinin 2007-ci il tövsiyələrinə müvafiq təyin edilən I-II dərəcəli EH-ı, 1-3 dərəcəli AH olan 315 xəstənin klinik-instrumental tədqiqatının nəticələri daxil olmuşdur. Nəzarət qrupunu xəstələr qrupu ilə cinsiyyət və yaşa görə müqayisə edilə bilən 43 praktik sağlam könüllü (orta yaşı $36,7 \pm 0,9$ olan 25 kişi və 18 qadın) təşkil etmişdir.

Tədqiqat akademik C.Abdullayev adına ET Kardiologiya İnstitutunun bazasında 2007-2012-ci illər ərzində aparılmışdır.

Diaqnozun qoyulması üçün qanın və sidiyin ümumi analizi, kalium, acqarına qlükoza, kreatinin, lipidoqram, elektrokardiografiya (EKQ), exokardiografiya (EXO-KQ), döş qəfəsinin rentgeni, lazım olduqda – göz dibinin müayinəsi, qarın boşluğu orqanlarının USM-i, həmçinin Xolter üzrə EKQ-nin gün ərzində monitorinqi, AT-nın gün ərzində monitorinqi, immuno-ferment analiz (İFA) metodu ilə renin, aldosteron, katexolaminlərin (metanefrin və normetanefrin) qatılığının təyini kimi

laborator və instrumental müayinə metodlarından istifadə edilərək, xəstələrin əsaslı və dəqiq ümumklinik müayinəsi aparılmışdır.

Aktiv ortostatik sınağın (AOS) aparılması zamanı simpatik sinir sisteminin (SSS) azalmış aktivliyi halı olduğu vagotoniya kalsium antaqonisti amlodipin təyin edilirdi. Ortostatik sınaq zamanı SSS-nin həddindən artıq aktivləşməsi üstünlük təşkil edən hallarda AÇFİ və beta-adrenoblokatorlar qrupundan olan neyrohumoral modulyatorlardan və onlarla birgə indapamid diuretikindən istifadə edilirdi.

Tədqiqatın nəticələri göstərmişdir ki, EH-lı xəstələrdə ÜRD parametrlərinin pisləşməsinin təzahürü olan humoral-metabolik təsirlərin əhəmiyyətli güclənməsi və simpatik-parasimpatik təsirlərin azalması AH dərəcəsi, xəstənin yaşından və cinsiyyətindən düz mütənəib asılıdır. EH və sol mədəciyin (SM) patoloji remodelləşdirmə tipləri olan xəstələrdə normal remodelləşmə tipləri olan hipertoniylə müqayisədə nisbi hipersimpatikotoniyanın (LF/HF-in 1,9 dəfə artması) təzahürləri və eyni vaxtda ürək ritminə simpatik-vaqus təsirlərin azalması ilə gedən seqmenüstü humoral aktivliyinin güclənməsi (VLF-in 20,3% artması, $p < 0,001$) müşahidə edilmişdir. EH-lı xəstələrdə renin aktivliyinin marker rolunu ÜRD-nin spektral analizinin çox aşağı tezlikli spektrin göstəriciləri oynayrlar (VLF-in renin səviyyəsi ilə «+» korrelyasiyası, $r = 0,742$, $p < 0,001$). EH-lı xəstələrdə nisbi simpatikotoniya təzahürlərin yaranmasını və sinus ritmə vaqus təsirinin sönməsini müşayiət edən humoral aktivliyinin güclənməsi SM hipertrofiyasının və sistolik-diyastolik disfunksiyanın inkişafına səbəb olur. EH və azalmış ÜRD olan xəstələr normal ÜRD olan şəxslərlə müqayisədə ağrısız işemiya şəklinə təzahür edən nisbi koronar çatışmazlığı inkişafının böyük riskinə məruz qalırlar. AT-nın pozulmuş 24-saatlıq ritmi olan xəstələrdə (non-dipperlər, over-dipperlər, nayt-pikerlər) AT-nın normal sirkad profilli (dipperlər) xəstələrlə müqayisədə ümumi ÜRD azalması müşahidə edilmişdir, bu da nayt-pikerlərdə parasimpatik modulyasiyanın əhəmiyyətli azalması (HF – 2,9 dəfə) və non-dipperlərdə gecə simpatikotoniyanın lazımi dərəcə olmayan kompensasiyası (HF-in 2,1 dəfə azalması) ilə təzahür edir.

Vaqotoniya tipli vegetativ disfunksiyası olan EH-lı xəstələrdə reflektor simpatik stimulyasiyası olmadan normal vegetativ balansını bərpa edən kalsium antaqonistlərinə aid amlodipinin tətbiq edilməsi əsaslandırılmışdır. Simpatikotoniya tipli vegetativ disfunksiyası olan EH-lı xəstələrdə lizinoprillə uzunmüddətli müalicə zamanı yaranan humoral sistemlərin aktivliyinin gücləndirilməsi terapiyaya beta-adrenoblokator

bisoprololun birləşdirilməsi yolu ilə aradan qaldırılır. Simpatikotoniya tipli vegetativ disfunksiyası olan EH-lı xəstələrdə bisoprololun istifadə edilməsi ürək ritminin vegetativ tənzimlənməsini humoral aktivliyin dəf edilməsi və nisbi simpatikotoniyanın təzahürləri hesabına əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır. Bu zaman inkişaf edən parasimpatikotoniya və periferik simpatik çatışmazlıq müalicəyə amlodipinin birləşməsi yolu ilə aradan qaldırılır.

SONA MAIS GAHRAMANOVA**HEART RATE VARIABILITY IN ESSENTIAL HYPERTENSION:
CLINIC-PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
AND OPTIMIZATION OF METHODS MEDICAL TREATMENT****SUMMARY**

As you know, essential hypertension (EH) remains a major problem in modern medicine. In addition to the high prevalence and the lack of adequate control of blood pressure (BP), the disease significantly increases the risk of vascular events. Therefore, we set a goal to characterize the clinical and pathogenetic significance of heart rate variability in patients with essential hypertension with increasing blood pressure, depending on the age, sex of patients, and in conjunction with morphological and functional parameters of the left ventricle, these circadian blood pressure and neurohormones to optimize the selection of antihypertensive therapy on the basis of the autonomic cardiovascular regulation.

In the work includes the results of clinical and instrumental studies 315 patients with EH I-II stage hypertension 1-3 degrees as recommended JNC, USA 2003; European Society of Hypertension (ESH) / European Society of Cardiology (ESC) 2007. The control group included 43 healthy volunteers (25 men and 18 women at a mean age $36,7 \pm 0,9$ years), comparable with the patients by age and sex.

The study was conducted at Research Institute of Cardiology names after academician J.Abdullayev from 2007 to 2012.

For the diagnosis of conduct thorough physical examination of patients with laboratory and imaging studies - general analysis of blood and urine, potassium, fasting glucose, creatinine, lipidogram, electrocardiography (ECG), echocardiography (ECHO-CG), chest X-ray, if necessary - fundus examination, ultrasound of the abdomen, as well as daily monitoring of Holter ECG, ambulatory monitoring of BP and quantification of renin, aldosterone, catecholamines (metanephrine and normetanephrine) by enzyme immunoassay (EIA).

When vagotonia at rest and / or reduced the activation of SNA during AOT appointed AK amlodipine. With the predominance of tone SNA alone and / or in case of its excessive activation during an orthostatic test, used

neurohumoral modulators of the group of ACE inhibitors and beta-blockers in combination with the diuretic indapamide.

The results showed that a significant enhancement of humoral-metabolic and reduction of sympathetic-parasympathetic effects as manifestations of degradation parameters of HRV in patients with EH are in direct proportion to the degree of hypertension, age, and gender. In patients with EH and pathological types of LV remodeling were increased suprasegmental humoral activity (increase in VLF to 20,3%, $P < 0,001$) with manifestations of relative hypersympathicotonia (increase LF / HF of 1.9) with a simultaneous decrease in sympathetic-vagal influences on the heart rate, compared with hypertensive patients with normal types of remodeling. Markers of renin activity in patients with EH are indicators of very low frequency range of spectral analysis of HRV ("+" correlation between the VLF with the level of renin $r = 0,742$, $P < 0,001$). Strengthening humoral activity in patients with EH, concomitant rise relative sympathetic and vagal effects on the extinction of sinus rhythm, leads to left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic dysfunction. Patients with EH and decreased HRV are at greater risk of relative coronary insufficiency, manifested in the form of silent ischemia than normal HRV. In patients with abnormal 24-hour rhythm of blood pressure (non-dippers, over-dippers, night-picker) a decrease in overall HRV, compared to patients with normal circadian profile of blood pressure (dippers), which shows a significant decrease in the parasympathetic modulation (HF 2.9 times) in the night-picker and sufficient compensation nightly sympathicotonia (HF reduction factor of 2.1) in non-dippers.

In patients with EH and the autonomic dysfunction of type vagotonia justified the use of a calcium antagonist amlodipine, which leads to the restoration of normal autonomic balance without reflex sympathetic stimulation. In patients with EH and the autonomic dysfunction of type sympathicotonia lisinopril use during prolonged treatment leads to increased activity of the humoral system, which is eliminated by adherence to therapy with beta-blocker bisoprolol. In patients with EH and the autonomic dysfunction of type sympathicotonia use bisoprolol improves autonomic regulation of heart rate by inhibiting the activity of humoral and displays relative sympathicotonia. Developing with parasymphaticotonia and peripheral sympathetic failure is eliminated by joining amlodipine.

Список условных сокращений

А	– максимальная скорость позднего диастолического наполнения
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АК	– антагонисты кальция
АОП	– активная ортостатическая проба
ББИМ	– безболевого ишемия миокарда
ВАР АД	– вариабельность артериального давления
ВЗРДН	– время замедления раннего диастолического наполнения
ВИВР	– время изоволюмического расслабления левого желудочка
ВНС	– вегетативная нервная система
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДД	– диастолическая дисфункция
ДФ	– диастолическая функция
Е	– максимальная скорость раннего диастолического наполнения
Е/А	– соотношение пиковых скоростей диастолического трансмитрального кровотока
ИА	– индекс атерогенности
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
иММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
КДО	– конечный диастолический объем
КСО	– конечный систолический объем
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
н.е.	– нормализованная единица
ОТС	– относительная толщина стенок левого желудочка
ОХС	– общий холестерин
ПСНС	– парасимпатическая нервная система
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления

СНС	– симпатическая нервная система
СНС АД	– степень ночного снижения артериального давления
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО –	сердечно-сосудистые осложнения
ССС	– сердечно-сосудистая система
СФ	– систолическая функция
ТГ	– триглицериды
ТЗС ЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ФВ	– фракция выброса
ФР	– факторы риска
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	– холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЭГ	– эссенциальная гипертония
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХО-КГ	– эхокардиография
HF	– высоко-частотный компонент спектра
LF	– низко-частотный компонент спектра
LF/HF	– индекс симпатовагусного взаимодействия
pNN50	– процент последовательных RR интервалов, различающихся на 50 мс
rMSSD	– квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними RR интервалами
SDANN	– стандартное отклонение средних значений нормальных RR интервалов
SDNN	– стандартное отклонение нормальных RR интервалов
TP	– общая мощность всех RR интервалов
VLF	– очень низко-частотный компонент спектра

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № . Tiraj 200.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

SONA MAİS qızı QƏHRƏMANOVA

**ESSENSİAL HİPERTONİYA ZAMANI
ÜRƏK RİTMİNİN DƏYİŞKƏNLIYI:
KLİNİK-PATOGENETİK XÜSUSİYYƏTLƏRİ VƏ
MEDİKAMENTOZ MÜALİCƏ METODLARININ OP-
TİMALLAŞDIRILMASI**

3218.01 – Kardiologiya

Tibb elmləri doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2013