## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВТЯ УКРАЇНИ**

 **ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

## БЕРЕНФУС Вадим Яковлевич

УДК: 616.12-008.331.1-085.225.2

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

**У ЖІНОК В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ:**

**ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДІВ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.11 – кардіологія

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

### Запоріжжя – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України.

**Науковий керівник –** доктор медичних наук, професор Нальотов Сергій Васильович, Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, завідувач кафедрою клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, доцент Березін Олександр Євгенович, Запорізький державний медичний університет, доцент кафедри внутрішніх хвороб №2;

доктор медичних наук, професор Яблучанський Микола Іванович, Харківський національний університету ім. В.Н. Каразіна, завідувач кафедрою внутрішніх хвороб.

Захист відбудеться 23 квітня 2008 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий  22 березня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор М.А. Волошин

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми**. Артеріальна гіпертензія виявляється у 25–30% дорослого населення в економічно розвинених країнах, включаючи Україну [H.R. Mogul, 1999; K.M. Newton, D.S. Buist, 2002]. Протягом тривалого часу артеріальну гіпертензію вважали захворюванням низького ризику для жіночої популяції. Проте епідеміологічні дослідження останніх років показали, що у жінок після настання менопаузи артеріальну гіпертензію виявляють частіше, ніж у чоловіків зіставного віку. Встановлено, що близько 50% всіх хворих з артеріальною гіпертензією складають жінки в період після настання менопаузи [М.В. Леонова, 2002; R.B. Duda, 2007].

У окремих дослідженнях було виявлено, що перехід з пре- в постменопаузальний стан супроводжується збільшенням концентрації в плазмі крові загального холестерину і тригліцеридів, підвищенням концентрації холестерину в ліпопротеїдах низької щільності і зниженні його рівня в ліпопротеїдах високої щільності [J. Drife, 2005]. З настанням менопаузи відбувається зменшення вмісту естрогену до 30% від пременопаузального рівня [S. Maffei, A. Mercuri, 2006]. Дефіцит жіночих статевих гормонів, що виникає при «виключенні» яєчників в постменопаузі, спричиняє множинний вплив на серцево-судинну систему шляхом зміни обміну холестерину та тригліцеридів, вуглеводів та функції ендотелію, тощо [M.V. Papavasiliou, 2005]. Недостатній рівень дофамінергічної активності гіпоталамуса індукує гіперальдостеронізм, внаслідок чого виникає затримка в організмі натрію (Na+) і знижується діурез [J.C. Barbato, 2007]. Збільшення маси тіла, що спостерігається у жінок після настання менопаузи, також може приводити до розвитку інсулінорезистентності [В.П. Сметнік, 2002]. Наслідком інсулінорезістентності є гіперінсулінемія, яка може розглядатися як реакція адаптації, яка спрямована на подолання тканинної нечутливості до інсуліну [J. Collins, 2006]. Гіперінсулінемія, що носить компенсаторний характер, приводить до цілого ланцюга негативних наслідків. Зокрема, гіперінсулінемія веде до активації симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем з підвищенням вмісту в крові катехоламінів, реніну, ангіотензину ІІ [Яблучанский Н.И., 2002]. Саме ці зміни деякі автори розглядають як основні моменти виникнення, або посилення артеріальної гіпертензії в клімактеричному періоді [A. Butkevich, 2000; G.L. Gierach, 2006]. Останнім часом цей комплекс змін, що відбуваються у зв'язку з настанням менопаузи, прийнято називати «менопаузальний метаболічний синдром» [A.K. Brownley, 2004; N.E. Avis, 2005]. Вважають, що основним (або одним з основних) методів корекції цього синдрому є застосування замісної гормональної терапії протягом 5-7 років. Доведена дозозалежна гіпотензивна дія 2–4 мг естрадіолу при внутрішньовенному введенні в порівнянні з плацебо на систолічний і діастолічний артеріальний тиск при артеріальної гіпертензії у жінок [R. Lima, 2005]. Це є вагомим аргументом на користь призначення естрадіолу в даній клінічній ситуації, особливо у зв'язку з його позитивним впливом на дісліпідемію, функціональний стан ендотелію і антиоксидантною дією [B. Sing, X.D. Liu, 2005].

В даний час практично відсутні дані про застосування естрадіолу у жінок в постменопаузальному періоді, які одержували антигіпертензивну фармакотерапію.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота проводилася в рамках планової науково-дослідної роботи Донецького національного медичного університету «Попередження стресових ушкоджень міокарду» (№ держреєстрації 0102U0006785), яка направлена на вивчення стану серцево-судинної системи і попередження стресових пошкоджень серця при артеріальній гіпертензії. Дисертантом проведені підбір, обстеження хворих з ессенціальною артеріальною гіпертензією, лабораторні та клінічні дослідження, спостереження за перебігом захворювання.

**Мета і задачі дослідження:** обґрунтування доцільності включення естрадіолу в базисну фармакотерапію жінок з артеріальною гіпертензією, в періоді постменопаузи.

Відповідно до поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1. На підставі комплексного вивчення гемодинаміки і оцінки даних добового моніторування артеріального тиску провести порівняльну оцінку антигіпертензивної ефективності традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.
2. Оцінити вплив традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, на стан обміну вуглеводів і ліпідів у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.
3. Оцінити динаміку функціонального стану нейро-гормональних систем (симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової) при проведенні традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.
4. Виявити зміни функціонального стану ендотелію судин при проведенні традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.
5. Дати оцінку безпеки традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.
6. Оцінити переносимість традиційної фармакотерапії і тієї, що включає естрадіолу валерат, жінками з артеріальною гіпертензією в постменопаузі.

*Об'єкт дослідження:* жінки з артеріальною гіпертензією в періоді постменопаузи.

*Предмет дослідження:* ефективність і безпека застосування естрадіолу у складі фармакотерапії при артеріальній гіпертензії у жінок в постменопаузі.

*Методи дослідження:* клінічні – для оцінки ефективності медикаментозного лікування, що проводиться; лабораторні – для оцінки стану обміну ліпідів і вуглеводів, активності симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем, безпеки терапії, що проводиться; інструментальні – для оцінки вазодилатуючей функції ендотелію і визначення добового профілю артеріального тиску.

**Наукова новизна отриманих результатів.**

Вперше встановлено, що включення естрадіолу до складу антигіпертензивної фармакотерапії при артеріальній гіпертензії у жінок в постменопаузі ефективніше нормалізує показники добового моніторування артеріального тиску. Показано, що включення естрадіолу в антигіпертензивну фармакотерапію у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі, протягом восьми тижнів, сприяє поліпшенню стану обміну вуглеводів і ліпідів, а також вазодилатуючей функції ендотелію судин. Встановлено, що включення естрадіолу в антигіпертензивну фармакотерапію усуває гіперактивність симпато-адреналової та ренін-альдостеронової систем у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі. Вперше обґрунтовано, що включення естрадіолу в антигіпертензивну фармакотерапію у жінок в постменопаузі безпечно, добре переноситься хворими.

**Практичне значення одержаних результатів**.

Клінічно доведена доцільність включення естрадіолу в базісну антигіпертензивну фармакотерапію у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі. Дані про вплив фармакотерапії, що включає естрадіолу валерат, на зниження рівня активності ренін-альдостеронової системи дозволяє використовувати її у хворих жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі з початково високим рівнем активності реніну плазми й альдостерону в крові. Встановлений позитивний вплив фармакотерапії, що включає естрадіолу валерат, на ліпідний спектр крові дозволяє використовувати цю комбінацію при дисліпопротеїдеміях з метою зменшення ризику атеросклеротичної поразки судин у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедр внутрішніх хвороб №1, шпитальної терапії, загальної практики – сімейної медицини факультету післядипломної освіти Донецького національного медичного університету; кафедр внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології, фармації та фармакотерапії Луганського державного медичного університету; у клінічну практику кардіологічного відділення ЦМКЛ №1 м. Донецька, терапевтичного відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання.

**Особистий внесок дисертанта**.

Пошукувачем самостійно проведено вивчення наукової літератури, визначені методичні підходи, згідно з якими виконані всі заплановані дослідження, проведено обстеження хворих і спостереження за перебігом захворювання. Проведена статистична обробка отриманих результатів, виконаний аналіз результатів, сформульовані виводи роботи, опубліковані основні положення дисертації. При написанні роботи не використовувалися ідеї і результати досліджень співавторів.

**Апробація роботи**.

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися і обговорювалися на засіданні Донецького відділення асоціації фармакологів (2005, 2006 і 2007 рр.); Всеукраїнської конференції студентів і молодих вчених «Actual problems of fundamental medicine (in English)» (Луганськ, 2005); на української науково-практичній конференції «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії» (Київ, 2006); на III Національному з'їзді фармакологів України (Одеса, 2006); на VII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна фармація в Україні» (Харків 2007). Апробація роботи проведена на спільному засіданні кафедр клінічної фармакології, клінічної фармації і фармакотерапії; внутрішніх хвороб №1; шпитальної терапії, загальної практики – сімейної медицини ФПО ДонНМУ МОЗ Україні 25 жовтня 2007 року.

**Публікації.**

Матеріалі дисертації викладені в 16 наукових працях, з них 7 опубліковані у фахових виданнях, внесених до переліку ВАК Україні (1 без співавторів) та 1 монографія.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 141 сторінці друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку літературних джерел. Бібліографічний покажчик містить 237 джерел літератури (82 робіт написано кирилицею та 155 латиною). Робота ілюстрована 32 таблицями і 9 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Клінічна характеристика хворих і методи дослідження.** Для реалізації поставлених задач було обстежено 136 жінок у віці 45–65 років. Середній вік хворих, що взяли участь в дослідженні, склав 57,6±3,14 років. Умовою включення в дослідження було: природна (не менше двох років) менопауза, ессенціальна (первинна) гіпертензія I–II стадії. Наявність і ступінь вираженості АГ встановлювали відповідно до Наказу МЗ України № 54 від 14.02.2002. Усі жінки до початку дослідження підписували форму інформованої згоди, в якій були ретельно відображені усі процедури лікування. Згідно з міжнародними нормами, пацієнтки мали достатньо часу для ознайомлення з матеріалами дослідження та отримали відповіді на усі запитання, які виникли. У дослідження не включали жінок з важкими супутніми захворюваннями печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, цукровим діабетом, захворюваннями щитоподібної залози, тромбофлебітом, алкоголізмом, за наявності протипоказань до призначення лікарських засобів, використовуваних в дослідженні; при відмові від участі в дослідженні з різних причин, включаючи економічні.

У дослідженні взяли участь 121 хвора з первинною АГ, що знаходяться в періоді постменопаузи. До початку проведення фармакотерапії хворі були поділені випадковим методом на 2 групи: 1 група складала 61 жінку і 2 група 60 жінок. Хворі 1 групи отримували базову фармакотерапію: небіволол в дозі 5 мг на добу (на один прийом, вранці) + спіронолактон в дозі 75 мг на добу (на три прийоми, по 25 мг на прийом). Хворі 2 групи у складі базової антигіпертензивної фармакотерапії (небіволол+спіронолактон) отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ) у вигляді естрадіолу валерату в дозі 2 мг на добу (драже «Прогінова», Шерінг). Лікування здійснювалися впродовж 8 тижнів.

Жінки, що отримували ЗГТ, до початку лікування були обстежені гінекологом на предмет визначення протипоказань щодо призначення замісної терапії. Тим жінкам, що не мали клінічно значимого висновку маммографії (протягом 9 місяців) та мазку з цирвікального каналу (протягом 12 місяців), ці процедури були проведені.

Артеріальний тиск вимірювали непрямим аускультативним методом за допомогою ртутного сфігмоманометра (фірми «Ramed», Голландія) по методу Н.С. Короткова в положенні хворих сидячи (після п'ятихвилинного відпочинку). Вимірювання проводили тричі з інтервалом 2–3 хв., фіксували середню цифру трьох вимірювань; визначали систолічний і діастолічний артеріальний тиск. Розраховували значення середнього артеріального тиску (АТсер.) по формулі, запропонованій В.Ф. Антоновим та ін. (2000). Електрокардіографічно реєстрували ЧСС. Надалі розраховували ХОК по методу, запропонованому М.М. Савіцким (1974). Для статистичного аналізу використовувалися початкові значення цих показників, а також дані, отримані через 1, 2, 4 і 8 тижнів лікування.

У частини хворих (всього 36 жінок) 1 і 2 груп (по 18 жінок з кожної) до початку фармакотерапії і після 8 тижнів лікування було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою портативного переносного монітора ABPM-04 («Meditech», Угорщина), в якому використовується осціллометричний метод вимірювання АТ. Манжета монітору наскладувалася на недомінантну руку з 7.00 до 10.00. Моніторування проводилося протягом не менш ніж 24 годин, з 6.00 до 22.00 вимірювання проводилися кожні 15, а з 22.00 до 6.00 – кожні 30 хвилин. У разі невдалого вимірювання, проводилося однократне автоматичне повторне через 2 хвилини. Процедура вважалася успішною, якщо більш ніж 80% вимірювань були вдалими, не було більш ніж 2 послідовні години та 6 годин протягом всієї процедури без вдалих вимірювань. Аналізувалися наступні показники ДМАТ: середній систолічний, діастолічний, середній артеріальний тиск за добу, варіабельність АТ (STD). Добовий («циркадний») ритм АТ оцінювали за ступенем нічного зниження АТ, який є різницею між рівнем АТ вдень і вночі (окремо для сАТ і дАТ). Визначались інтегральні показники перевантаження організму тиском: гіпертонічний часовий індекс (ГЧІ), який показує, в якому відсотку вимірювань АТ було вище за норму, та індекс площ (ІП), по якому можна судити про те, яке гіпертонічне навантаження діє на організм (тобто протягом якого часу спостерігається підвищене АТ і на скільки, в середньому, воно перевищує верхню межу нормального діапазону). Результати оцінювали згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів по профілактиці і лікуванню АГ (2004), а також Європейських товариств гіпертензії та кардіологів (2003).

Для оцінки стану вуглеводного обміну всім пацієнткам визначали рівень глюкози натщесерце в капілярній крові (кров з пальця) глюкозооксидазним методом та рівень інсуліну методом ІФА (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франція) за допомогою набору «Insulin ELISA». Очікувані діапазони значень в нормі: 2,0 – 25,0 мМЕ/мл. Після цього, задля виявлення інсулінорезистентності (ІР), розраховувався індекс HOMA-IR розроблений D. Matthews та J. Hosker (1985). В ході цього дослідження у 46 (38,0%) хворих була визначена інсулінорезистентність, а саме у 23 жінок з 1 групи і у 23 – з 2 групи. Такий високий ступінь поширеності інсулінорезистентності продиктував необхідність до початку лікування в 1 і 2 групах виділити хворих з інсулінорезистентністю в підгрупи (1ІР і 2ІР відповідно). Це було зроблено для диференційованої оцінки впливу фармакотерапії на вуглеводний і ліпідний обмін, функцію ендотелію судин і так далі залежно від наявності/відсутності ІР, оскільки саме ІР може впливати на динаміку цих показників. У хворих жінок з АГ в постменопаузі з виявленою ІР (підгрупи 1ІР і 2ІР) визначали початкові значення глюкози натщесерце, глікемії через 2 години після навантаження глюкозою і рівня інсуліну. Надалі ці показники оцінювалися через 4 і 8 тижнів лікування. Хворі 1 і 2 груп, у яких не була виявлена інсулінорезистентність, склали підгрупи 1.0 та 2.0 відповідно.

Для оцінки стану обміну ліпідів визначали рівень ЗХС в сироватці крові по методу Ілька, заснованому на реакції Ліберманна-Бурхардта; рівень тригліцеридів (ТГ); вміст ЛПВЩ визначали по методу Бурштейна, потім розраховували показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ. Розраховували індекс атерогенності (ІА). Динаміка стану обміну ліпідів у хворих з АГ в постменопаузі здійснювалася через 4 і 8 тижнів медикаментозного лікування і аналізувалася залежно від лікування, що проводилося.

Для вивчення вазорегулюючей функції ендотелію використовувався метод, запропонований D.Celermajer et al. (1992), заснований на оцінці здатності ендотелію викликати дилатацію судин у відповідь на прискорення кровотоку. У дійсному дослідженні використовувалася дана методика в модифікації, розробленої в ІНВХ АМН України (раціоналізаторська пропозиція, посвідчення № 103 від 30.09.1999), відповідно до якого час оклюзії складає 2,5 хвилини. Аналіз функціонального стану ендотелію судин у жінок з АГ в постменопаузі проводився залежно від наявності/відсутності інсулінорезістентності та в кожної підгрупі хворих (1.1, 1ІР, 2.1 і 2ІР) брало участь по 15 жінок. Група контролю включала здорових добровольців та складалася з 30 жінок. Стан функції ендотелію оцінювався до початку лікування, а надалі через 4 і 8 тижнів дослідження.

Для оцінки функціонального стану САС у всіх хворих з АГ в постменопаузі, які приймали участь в дослідженні, визначали добову екскрецію норадреналіну з сечею шляхом колоночної хроматографії на окислі алюмінію по методу Е.Ш. Матліна і інші. Надалі добову екскрецію норадреналіну з сечею визначали через 4 і 8 тижнів після початку медикаментозного лікування. Добова екскреція норадреналіну у здорових людей визначається в діапазоні 47,3 – 591,0 нмоль на добу.

Функціональний стан РАС у всіх хворих оцінювали по рівню активності реніну плазми (АРП) за допомогою набору «Immunotech renin RIA kit». Рівень АРП надалі оцінювали через 4 і 8 тижнів після початку медикаментозної терапії. Очікувані діапазони значень в нормі: 1,9 – 6,0 (нг/мл)/год. Рівень альдостерону в плазмі крові визначали за допомогою набору «Аldosterone RIA kit» (cat # 1664) по базовій методиці. Очікувані діапазони значень в нормі: 50,0-500,0 пкмоль/л.

Безпеку лікування контролювали шляхом визначення впливу традиційної терапії і терапії, що включала естрадіол, на наступні показники крові: еритроцити, лейкоцити, гемоглобін, ШОЕ, креатинін, загальний білірубін і електроліти (натрій, калій). Кількісне визначення еритроцитів і лейкоцитів здійснювалося традиційним методом за допомогою камери Горяєва, ШОЕ реєстрували за Панченковим. Вміст натрію і калію в плазмі крові визначали уніфікованим методом фотометрії полум'я. Нормальні величини вмісту натрію в плазмі 130-156 ммоль/л, вміст калію 3,4-5,5 ммоль/л. Білірубін в сироватці крові визначали калориметричним методом по Ван ден Бергу і Мюллеру. Визначення креатиніну в сироватці крові здійснювалося по кольоровій реакції Яффе (метод Поппера). Окрім того, жінки, що отримували ЗГТ доглядалися гінекологом щодо виникнення побічних дій естрадіолу.

Переносимість хворими фармакотерапії, що проводилася, здійснювалось за запропонованою шкалою, згідно якої жінки щодня оцінювали лікування як «відмінно», «добре», «задовільно» і «незадовільно» переносиме. Оцінці «відмінно» відповідала відсутність яких-небудь скарг при проведенні фармакотерапії; слабкий ступінь вираженості однієї-двох скарг відповідав оцінці «добре»; за наявності скарг в кількості більше двох помірному ступеню вираженості переносимість оцінювалася як «задовільна»; на «незадовільно» оцінювалася переносимість у випадках наявності більш, ніж трьох скарг значного ступеня вираженості. Переносимість фармакотерапії оцінювали по процентному розподілу хворих залежно від лікування, що проводилося.

Розрахунки проводилися на комп’ютері за допомогою спеціалізованого статистичного пакету MedStat (авторське свідоцтво № 10858 від 26.08.2004, ліцензійний паспорт на серійний номер MS 000019). Для усіх даних проводили перевірку виду розподілу на нормальність за допомогою W критерію Шапіро-Уілка. У разі нормального розподілу використовували t-критерій Ст'юдента для залежних груп, у разі розподілу відмінного від нормального – критерій Вілкоксона. Результати вважали статистично значущими при p<0,05.

 **Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи гіпотензивну ефективність базової фармакотерапії (небіволол+спіронолактон) і терапії, що включає естрадіолу валерат, можна відзначити, що нормотонічних значень сАТ (<140 мм рт. ст.) досягає тільки до кінця 2 тижня в 2 групі хворих жінок (які отримували лікування, що включає естрадіол, р<0,05). У 1 групі зниження сАТ на 18,3% хоч і носило достовірний характер (р<0,05), але значення норми (<140 мм рт.ст.) вони не досягло (табл. 1). Це значення в 1 групі відмічається до кінця 4 тижня в результаті зниження показника сАТ в порівнянні з таким до початку лікування на 19,5% (р<0,05). До кінця періоду спостереження (8 тижнів) показник сАТ в обох групах відповідає значенню норми. В цілому за 8 тижнів лікування рівень сАТ знизився на 21,9% і 24,5% відповідно в 1 і 2 групах (р<0,05). Проте, в 1 групі це значення знаходилися ближчим до межі норми і патології, і склало 136,45 мм рт.ст., ніж в 2 групі (130,55 мм рт.ст.), в якій хворі отримували в составі лікування естрадіолу валерат. Треба відзначити, що відмінності показника сАТ в групах до кінця 8 тижня носили статистично незначущий характер.

Статистично значуще зниження дАТ на 16,4% в 1 групі хворих було відмічене до кінця 4 тижня дослідження (р<0,05). В цілому треба відзначити, що будь-який вид лікування, що проводилося (базове і таке, що включає естрадіол), забезпечувало зниження дАТ зіставно із зниженням сАТ (табл. 3.1 і 3.2). До кінця 8 тижня були досягнуті стійкі нормотонічні значення показників дАТ, а зниження цих показників за весь період спостереження склав 20,4% і 22,2% (р<0,05) відповідно в 1 і 2 групах. Стійка нормалізація рівня дАТ (< 90 мм рт. ст.) в обох групах хворих визначається до кінця 4 тижня, що є одним з найважливіших критеріїв оцінки ефективності лікування, що проводилося.

Зниження АТсер. за 8 тижнів лікування в 1 і 2 групах відповідно склало 20,7% і 23,9%. Хоча зниження показника АТсер. декілька вище в групах хворих жінок, які отримували фармакотерапію, що включає естрадіолу валерат (2 група), відмінності показників не були статистично значущими. В той же час можна говорити про тенденцію більш ефективнішої антигіпертензивної дії фармакотерапії, що включає естрадіол, ніж базової.

Обидва варіанти медикаментозного лікування (базове та базове+естрадіол) впливали на добовий ритм АТ. Так, до кінця 8 тижня СНЗ для сАТ підвищилася на 33,2% і 51,6% (p<0,05) в 1 і в 2 групах відповідно. Декілька інакше відбувалася зміна СНЗ для дАТ: у 1 групі вона знизилася на 2,6%, а в 2 – на 13,8%. В обох випадках ці зміни були статистично незначущі. Даний показник для сАТ і дАТ знаходився в межах норми, як до лікування, так і після, проте тенденція до підвищення величин свідчить про позитивну динаміку в механізмах регуляції судинного тонусу.

Таблиця 1

**Показники добового профілю моніторування артеріального тиску у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі (M)**

| Показник | 1 група (n=18) | 2 група (n=18) |
| --- | --- | --- |
| До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| сАТ (мм рт. ст.) | 153,74 | 133,33\* | 155,14 | 129,91\* |
| дАТ (мм рт. ст.) | 90,87 | 82,46\* | 91,48 | 79,21\* |
| СНС сАТ (%) | 10,22 | 13,61\* | 10,61 | 16,08\* |
| СНС дАТ (%) | 15,22 | 14,83 | 14,59 | 12,57 |
| ГЧІ сАТ (%) | 67,14 | 44,13\* | 68,77 | 27,92\*1 |
| ГЧІ дАТ (%) | 52,87 | 42,57\* | 53,58 | 20,43\*1 |
| ІП сАТ | 344,72 | 262,22\* | 363,22 | 182,22\*1 |
| ІП дАТ | 169,23 | 114,85\* | 184,96 | 77,29\*1 |
| STD сАТ | 16,89 | 15,02 | 17,24 | 12,23\*1 |
| STD дАТ | 12,17 | 11,86 | 12,46 | 11,82 |

Примітки:

\* - відмінності показників до і після лікування статистично значущі при p<0,05;

1 - відмінності показників між групами після лікування статистично значущі при p<0,05.

Найбільш цікавими представляються результати оцінки інтегральних показників, таких як ГЧІ і ІП. Основна цінність даних показників полягає в оцінці ступеня гіпертонічного навантаження на органи-мішені. Так, величини ГЧІ в 1 групі достовірно (p<0,05) знизилися з 67,14±5,18% до 44,13±3,37% (тобто на 34,3%) і з 52,87±6,90% до 42,57±3,74% (на 19,5%) для сАТ і дАТ відповідно. У 2 групі зниження показників також було достовірним (p<0,05) – з 68,77±5,28% до 27,92±2,81% (на 59,4%) для сАТ і з 53,58±6,37% до 20,43±3,01% (на 61,9%) для дАТ. Крім того, достовірною (p<0,05) була відмінність в зміні ГЧІ між групами.

Аналогічну картину можна побачити і при аналізі ІП. Достовірним було зниження показника (p<0,05) з 344,72±82,6 до 262,22±44,18 (на 23,9% для сАТ) і з 169,23±38,52 до 114,85±5,43 (на 32,1% для дАТ) в 1 групі, а також з 363,22±83,4 до 182,22±44,18 (на 59,4% для сАТ) і з 184,96±40,45 до 77,29±5,62 (на 58,2% для дАТ) в 2 групі. Відмінності в зміні показника між групами також статистично значущі (p<0,05).

Варіабельність АТ оцінюється більшістю дослідників як прогностичний показник. Зміни STD в 1 групі були статистично недостовірними: з 16,89±1,06 до 15,02±1,07 (на 11,1%) та з 12,17±0,81 до 11,86±0,93 (на 2,5%) – для сАТ і дАТ відповідно. У 2-ій групі зниження STD для сАТ відбувалося з 17,24±1,10 до 12,23±0,98 – на 29,1% (p<0,05); ця зміна статистично значуще (p<0,05) відрізнялася від зниження STD в 1 групі. Для дАТ в 2 групі STD знизилася з 12,46±0,68 до 11,82±0,72 – на 5,1%.

Під час вивчення обміну вуглеводів, у 46 жінок з 121, що взяли участь в дослідженні, була встановлена ІР (за допомогою індексу HOMA-IR). Аналіз стану рівня глікемії натщесерце у пацієнток без ІР (підгрупи 1.0 і 2.0) в ході дослідження показав, що ніякого впливу лікування, що проводилося, на цей показник не надавав, він знаходився в межах норми (3,3-6,1 ммоль/л). У пацієнток 1ІР підгрупи, які отримували базову терапію, до кінця 8 тижня рівень HOMA-IR знизився на 5,5% (p<0,05). У 2ІР підгрупі жінок, які у складі лікування отримували естрадіолу валерат, до кінця 2 місяця лікування відмічалося більш виражене зниження всіх аналізованих показників обміну. Зниження рівня індексу HOMA-IR було статистично значущим – на 21,6% (p<0,05). Не дивлячись на те, що у пацієнток, що отримували у складі лікування естрадіол, зниження рівнів глікемії натщесерце і глікемії через 2 години після навантаження глюкозою не носило достовірного характеру, показники досягли значень норми. Значення норми також досяг і показник рівня інсуліну в крові – нижче 25,0 мМЕ/мл.

У більшості жінок з АГ в постменопаузі, що взяли участь в дослідженні, виявлені порушення обміну ліпідів. Для всіх пацієнток з виявленою ІР, характерні істотні зміни в ліпідному спектрі крові, відмінні від таких у хворих без ІР. Високий показник ІА характерний тільки для хворих з виявленою ІР, а загальна оцінка порушень обміну ліпідів у цих пацієнтів дозволяє визначити гіперліпідемію IV типу.

Базова терапія істотно не впливає на стан обміну ліпідів. Лише у 1ІР наголошується достовірне зниження (p<0,05) рівня ТГ до кінця 8 тижня лікування, а також збільшення ХСЛПВЩ (на 19,8%), що забезпечило зниження ІА до 5,01, тобто на 19,1% в порівнянні з початковим рівнем (p<0,05). Треба думати, що ці позитивні зміни є наслідком загального поліпшення гемодинаміки, обумовленого лікуванням АГ.

Зміни з боку обміну ліпідів у пацієнток, що отримували у складі антигіпертензивної фармакотерапії естрадіол, носили виражений позитивний характер, причому незалежно від наявності/відсутності ІР. До кінця 8 тижня відмічено істотне поліпшення стану ліпідного обміну у жінок з АГ в постменопаузі, що отримували у складі лікування естрадіол. У хворих 2.0 підгрупи до кінця дослідження зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ і ІА склало 15,5%; 35,1%; 21,5%; 35,7% і 17,9% відповідно. Зміни всіх показників були статистично значущими (p<0,05). Проте недостовірним було і збільшення рівня ХСЛПВЩ на 8,8% (p>0,05). У 2ІР підгрупі поліпшення показників з боку обміну ліпідів до кінця 8 тижня було ще більш вираженим: зниження рівнів ЗХС, ТГ, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ і ІА склало 16,7%; 16,3%; 27,1%; 16,8%; 40,0% відповідно. Всі зміни були значущі (p<0,05); достовірним було також збільшення на 26,7% рівня ХСЛПВЩ (p<0,05).

Початкова оцінка функціонального стану ендотелію судин у хворих жінок з АГ в період постменопаузи проводилася залежно від наявності/відсутності ІР. Надалі аналіз динаміки стану ендотеліальної функції здійснювався залежно від медикаментозного лікування, що проводилося, в групах хворих. При цьому було сформовано чотири групи хворих по 15 осіб в кожній: підгрупи 1.1 і 2.1 складалися з частини хворих 1.0 і 2.0 підгруп (хворі без порушень обміну вуглеводів), а також підгрупи 1.1ІР і 2.1ІР, які складалися з частини підгруп 1ІР і 2ІР (хворі з виявленою ІР). Хворі жінки підгруп 1.1 і 1.1ІР отримували базову терапію (небіволол+спіронолактон), а жінки підгруп 2.1 і 2.1ІР окрім базової терапії отримували естрадіолу валерат.

Швидкість кровотоку в плечовій артерії після зовнішньої оклюзії надмірним тиском в манжеті сфігмоманометру во всіх групах хворих жінок з АГ в постменопаузі незалежно від наявності/відсутності ІР, а також в контрольній групі здорових добровольців статистично достовірно збільшувалася в порівнянні з показником до оклюзії (p<0,05). Отримані результати свідчать про те, що у всіх підгрупах хворих і в групі добровольців після зовнішньої оклюзії впродовж всього періоду спостереження наголошується збільшення швидкості кровотоку (реактивна гіперемія). Статистично значущих відмінностей вищеозначених показників у всі періоди спостереження в групах хворих і групі здорових добровольців немає.

Лише у групі здорових добровольців впродовж всього дослідження збільшення діаметру артерії після оклюзії складало 19,1-19,2% (p<0,05), що є закономірною реакцією артерії у відповідь на реактивну гіперемію, тобто характеризує нормальне функціонування ендотелію судин. У всіх групах хворих, незалежно від наявності/відсутності ІР, початково (до початку лікування) збільшення діаметру артерії складало 5,5-5,6%. Така реакція артерії на оклюзію характерна для порушеної ендотеліальної функції, тобто неадекватно низьку продукцію оксиду азоту.

У всіх групах хворих в результаті лікування, що проводилося, вже до кінця 4 тижня лікування, наголошувалася тенденція до більш вираженого збільшення діаметру артерії, що відображає відновлення азотпродуктуючої функції ендотелію. Так, до кінця 4 тижня в 1.1 підгрупі збільшення діаметру артерії склало 9,6%; у 2.1 підгрупі – 7,5%; 1.1ІР підгрупі – 7,4% і в 2.1ІР підгрупі – 9,4%.

До кінця 8 тижня лікування в групах хворих (підгрупи 1.1 і 1.1ІР), які отримували базове лікування (небіволол+спіронолактон) збільшення показника склало 11,3%. Формальне таке збільшення діаметру артерії у відповідь на реактивну гіперемію знаходиться в межах норми. Проте за цей же період в хворих, які у складі базової фармакотерапії отримували естрадіол (підгрупи 2.1 і 2.1ІР) збільшення діаметру артерії у відповідь на реактивну гіперемію було більш істотним: відповідно 16,9% і 19,2% (p<0,05).

Для оцінки рівня активності САС і РАС використовується визначення концентрації гуморальних компонентів цих систем. Базова фармакотерапія жінок з АГ в постменопаузі й лікування, що включає естрадіол впродовж 8 тижнів, сприяли зниженню активності САС і РАС. Початково у всіх хворих, незалежно від наявності/відсутності ІР, наголошувалася надмірна активність нейро-гормональних систем, що відбивалася в значеннях показників рівня норадреналіну, АРП і альдостерону в плазмі крові, які перевищували рівень норми. В той же час гіперактивність САС і РАС була виражена більшою мірою у хворих з ІР, чим у хворих без неї.

Після 8 тижнів лікування у всіх групах хворих незалежно від наявності/відсутності ІР відмічено достовірне (p<0,05) зниження АРП і рівня альдостерону в плазмі крові: у 1.0 підгрупі на 15,4% і 17,1%; у 2.0 підгрупі – 15,7% і 16,8%; у 1ІР підгрупі – 17,4% і 17,9%; у 2ІР підгрупі – 19,2% і 21,4% відповідно. У жінок, що отримували у складі базової терапії естрадіол, в середньому зниження АРП склало 17,7%, а рівня альдостерону 19,1%. В підгрупах хворих з порушенням обміну вуглеводів (1ІР і 2ІР) показник АРП не досяг нормального значення. В групах 1 та 2 зниження рівня екскреції норадреналину з сечею і не носило достовірний характер, відповідно на 13,2% і 12,9%, але значення показника було в межах норми (нижче 591 нмоль на добу). У 1ІР підгрупі цей показник залишався вищим за норму, а в 2ІР – досяг нормального рівня.

Важливо відзначити, що при проведенні обох варіантів фармакотерапії не відзначалося клінічно значущих змін з боку показників крові (еритроцити, ШОЕ, лейкоцити), біохімічних (загального білірубіну, креатинину) та показників гемостазу (МНВ) у жодному випадку. Усі зміни з боку аналізованих показників були статистично незначущі. Це говорить про те, що ці зміни носять випадковий, а не закономірний характер. Істотних розходжень в інтенсивності зниження рівня натрію в плазмі крові при проведенні традиційної терапії і терапії, що включає естрадіол, немає. Значення показника натрію крові протягом усього періоду спостереження хворих знаходився в межах фізіологічної норми. Рівень калію у хворих обох груп мав тенденцію до збільшення, але у всіх випадках показники рівня калію знаходилися в межах фізіологічної норми.

За період спостереження тільки у 2 жінок були кров’янисті виділення, які за висновком гінеколога були клінічно незначущі, та не потребували змін в режимі та дозуванні фармакотерапії.

Характеризуючи переносимість базової та фармакотерапії, що включає естрадіол, можна відзначити, що більшість жінок в обох групах оцінювали лікування як «добре» переносиме: 55,7–57,4% в 1 групі і 53,3– 55,0% в другій групі. Найменше число жінок оцінювали обидва варіанти лікування «задовільно»: 6,5–11,5% і 5,0–8,4% відповідно в 1 і 2 групах хворих. За весь період лікування число хворих, що оцінювали переносимість фармакотерапії на «добре» і «відмінно», знаходилося в межах 89,5–93,5% і 92,7–95,0% відповідно в 1 і 2 групах пацієнток.

Таким чином, у результаті проведених досліджень клінічно доведено, що включення в базову антигіпертензивну терапію у жінок з АГ в постменопаузі естрадіолу валерату поліпшує показники гемодинамики, знижує надлишкову активність симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем, усуває дісліпідемію, обумовлену інсулінорезістентністю, відновлює вазодилатуючу функцію ендотелію судин. При цьому комбінована терапія з застосуванням естрадіолу валерату безпечна і переноситься хворими «добре» і «відмінно» в 95,0% випадків.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертації науково обґрунтовано рішення актуальної задачі кардіології, щодо доцільності включення перорального прийому естрадіолу в стандартну терапію з артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузі.

2. Стандартна терапія (небіволол і спіронолактон) у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі впродовж 8 тижнів ефективно знижує систолічний (на 21,9%) і діастолічний (на 20,4%) артеріальний тиск, зменшує величину гіпертонічного часового індексу і індексу площ для систолічного (на 34,3% і 23,9% відповідно) і діастолічного (на 19,5% і 32,1% відповідно) артеріального тиску.

3. Включення естрадіолу в стандартну терапію у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі сприяло зниженню систолічного (на 24,5%) і діастолічного (на 22,2%) артеріального тиску, зменшенню величини гіпертонічного часового індексу і індексу площ для систолічного (на 59,4% і 49,8% відповідно) і діастолічного (на 61,9% і 58,2% відповідно) артеріального тиску.

4. Терапевтичний ефект лікування, що включає естрадіолу валерат, обумовлений зниженням активності ренін-ангіотензинової системи і відновленням вазодилатуючей функції ендотелію судин, що проявляється статистично значущим зниженням активності реніну плазми крові (на 17,7%) і рівня альдостерону (на 19,1%), а також дилатацією плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію (після зовнішньої оклюзії) на 18,1% від початкового діаметру.

5. Включення естрадіолу в стандартну терапію у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі з виявленою інсулінорезистентністю сприяє зменшенню її вираженості, що виявляється зниженням рівня глікемії натщесерце на 13,8%, глікемії через 2 години після навантаження глюкозою на 12,3%, рівня інсуліну плазми крові на 24,3% та показників HOMA-IR на 21,6%, а також досягненням цих показників значень норми (5,19 ммоль/л; 7,04 ммоль/л, 21,6 мМЕ/мл та 2,73 відповідно).

6. Усунення інсулінорезистентності у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі забезпечує поліпшення обміну ліпідів і усунення дисліпідемії. Достовірно знижуються рівні загального холестерину (на 16,7%), тригліцеридів (на 16,3%), ліпопротеїдів низької щільності (на 27,1%), ліпопротеїдів дуже низької щільності (на 16,8%) і індексу атерогенності (на 40,0%), а також підвищенням рівня ліпопротеїдів високої щільності (на 26,7%).

7. Застосування терапії, що включає естрадіолу валерат, впродовж 8 тижнів у жінок з артеріальною гіпертензією в постменопаузі не викликає зміни вмісту в крові еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, загального білірубіну, креатиніну, натрію і калію, не змінює значення міжнародного нормалізуючого відношення, та переноситься хворими «добре» і «відмінно» у 95,0% випадків.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

* 1. Для лікування жінок з АГ в постменопаузі слід до базової антигіпертензивної фармакотерапії додавати естрадіолу валерату в дозі 2 мг на добу протягом не менш двох місяців.
	2. Для корекції зниженої вазорегулюючої функції ендотелію судин, надлишкової активності САС і РАС, а також усунення дисліпідемії, обумовленою інсулінорезістентністю, естрадіолу валерат в дозі 2 мг на добу у складі базової антигіпертензивної фармакотерапії слід приймати протягом не менш двох місяців.

**СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Налётов С.В., Беренфус В.Я., Галаева Я.Ю. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. – Донецк: «Норд-Пресс», 2006. – 122 с.
2. Беренфус В.Я. Значение суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Университетская клиника. – 2006. – Т.2 - №1-2. – С. 87-91.
3. Бахтеева Т.Д., Налетов С.В., Беренфус В.Я. Эффективность комбинированной фармакотерапии, включающей эстрадиол, при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Архив клинической и экспериментальной медицины – 2004. – Т.13. – №1-2. – С. 62-64.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Налётов С.В., Беренфус В.Я. Состояние обмена углеводов и липидов у женщин с первичной артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде // Вестник неотложной и восстановительной медицины – 2005. – Т.6. – №2. – С. 354‑356.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Валітова І.А. Нальотов С.В., Беренфус В.Я., Вепріцький Р.А., Бахтєєва Т.Д. Інсулінорезистентність при серцево-судинній патології та шляхи її подолання. // Ліки. – 2005. – №5-6. – С. 93-96.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, узагальнення результатів.*

1. Valitova I.A., Berenfus V.Y., Vepritsky R.A. Differentiated approach pharmacotherapy at cardiovasgular pathology, complicated by insulin resistance.- Український медичний альманах.- 2005.- т.9, № 1.- С.189-190.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Нальотов С.В., Беренфус В.Я. Добовий моніторинг артеріального тиску в оцінці ефективності лікування артеріальної гіпертензії, що включає замісну гормональну терапію, жінок у постменопаузі // Клінічна фармація. – 2006. – Т.10. – №3. – С. 25‑28.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Налётов С.В., Беренфус В.Я., Гнилорыбов А.М. Безопасность фармакотерапии, включающей эстрадиол, у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе // Университетская клиника. – 2007. – Т.8 - №2. – С. 228-232.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Бахтеева Т.Д., Беренфус В.Я., Налётова Е.Н. Заместительная гормональная терапия в комбинированной фармакотерапии при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Матеріали V всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна фармація в Україні». Тези доповідей – Харків, 2006. С. 35-36.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, автор брав участь у розробці дизайну дослідження та в узагальненні результатів.*

1. Нальотов С.В., Беренфус В.Я., Вепріцький Р.А., Бахтєєва Т.Д., Нальотова О.М. Лікування артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузі – одне з найважливіших завдань діяльності сімейного лікаря // ІІІ національний з’їзд фармакологів України. Фармакологія 2006 –крок у майбутнє: Тези доповідей – Одеса, 2006. С. 120-121.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, автор брав участь у розробці дизайну дослідження та в узагальненні результатів.*

1. Нальотов С.В., Валітова І.А., Беренфус В.Я., Вепріцький Р.А., Галаєва Я.Ю. Інсулінорезистентність як етіопатогенітичний фактор серцево-судинних захворювань – шляхи фармакотерапевтичної корекції // ІІІ національний з’їзд фармакологів України. Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: Тези доповідей – Одеса, 2006. С. 121-122.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Налётов С.В., Галаева Я.Ю., Беренфус В.Я., Мельник О.В.Оценка комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе // Матеріали IV всеукраїнської науково-практичної конференції «Фундаментальні питання профілактики та лікування атеротромбозу». Тези доповідей. – Донецьк, 2006. – С. 8-9.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, розробка дизайну дослідження, узагальнення результатів.*

1. Нальотов С.В., Беренфус В.Я., Вепріцький Р.А., Бахтєєва Т.Д., Нальотова О.М. Лікування артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузі // Матеріали української науково-практичної конференції «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії». Тези доповідей – Київ, 2006. - С. 125.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, автор брав участь у розробці дизайну дослідження та в узагальненні результатів.*

1. Валітова І.А., Нальотов С.В., Беренфус В.Я., Вепріцький Р.А., Рощін С.І. Інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія і серцева недостатність – ланки одного ланцюга // Матеріали української науково-практичної конференції «Первинна та вторинна профілактика церебро-васкулярних ускладнень артеріальної гіпертензії». Тези доповідей – Київ, 2006. – С. 36-37.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, автор брав участь у розробці дизайну дослідження та в узагальненні результатів.*

1. Налётов С.В., Валитова И.А., Беренфус В.Я., Галаева Я.Ю. Роль метаболических нарушений в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и фармакотерапевтические возможности их коррекции // Матеріали VII науково-практичної конференції «Профілактика та лікування атеротромбозу: сучасність та майбутнє». Тези доповідей. – Донецьк, 2007. – С. 3-4.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, автор брав участь у розробці дизайну дослідження та в узагальненні результатів.*

1. Налётов С.В., Беренфус В.Я., Галаева Я.Ю. Оценка эффективности лечения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе при помощи суточного мониторирования артериального давления // Матеріали VII всеукраїнської науково-практичної конференції «Клінічна фармація в Україні». Тези доповідей – Харків, 2007. С. 74-75.

*Автором виконано формування комп'ютерної бази даних, статистична обробка, узагальнення результатів.*

**АНОТАЦІЯ**

Беренфус В.Я. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у жінок в постменопаузальному періоді: обґрунтування підходів до медикаментозної корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2008.

Дисертація присвячена обґрунтуванню доцільності включення естрадіолу валерату в базову фармакотерапію (небіволол+спіронолактон) у жінок з АГ в постменопаузальному періоді.

Включення естрадіолу валерату в базову терапію при АГ у жінок в постменопаузі у запропонованому дозовому режимі (2 мг/добу) забезпечувало більш виражене зниження систолічного і диастолічного тиску, зменшення величин гіпертонічного часового індексу і індексу площ для систолічного і диастолічного артеріального тиску, зниження активності симпато-адреналової і ренін-ангиотензинової систем, відновлення вазодилатуючей функції ендотелію, а також усунення дісліпідемії, обумовленої інсулінорезістентністю. Терапія, що включає естрадіолу валерат, не викликає статистично значимих змін з боку основних клінічних і біохімічних показників крові і не зменшує безпеку традиційної медикаментозної терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, постменопауза, естрадіолу валерат, базова терапія, ефективність.

**АННОТАЦИЯ**

Беренфус В.Я. Особенности течения артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде: обоснование подходов к медикаментозной коррекции.- Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2008.

Диссертация посвящена обоснованию целесообразности включения эстрадиола валерата в базовую фармакотерапию (небиволол+спиронолактон) у женщин с АГ в постменопаузальном периоде. Включение эстрадиола в базовую терапию у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе способствовало снижению систолического (на 24,5%) и диастолического (на 22,2%) артериального давления, уменьшению величины гипертонического временного индекса и индекса площадей для систолического (на 59,4% и 49,8% соответственно) и диастолического (на 61,9% и 58,2% соответственно) артериального давления. Терапевтический эффект лечения, включающего эстрадиол, обусловлен снижением активности ренин-ангиотензиновой системы и восстановлением вазодилатирующей функции эндотелия сосудов. Это проявляется статистически значимым снижением активности ренина плазмы крови (на 17,7%) и уровня альдостерона (на 19,1%), а также дилатацией плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию (после внешней окклюзии) на 18,1% от исходного диаметра. Включение эстрадиола в базовую терапию у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе и выявленной инсулинорезистентностью способствует уменьшению её выраженности, что проявляется снижением уровня гликемии натощак на 13,8%, гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой на 12,3% и уровня инсулина плазмы крови на 24,3%, индекса HOMA-IR на 21,6%, а также достижением этих показателей значений нормы (5,19 ммоль/л; 7,04 ммоль/л, 21,6 мМЕ/мл и 2,73 соответственно). Устранение инсулинорезистентности у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе обеспечивает улучшение обмена липидов и устранение дислипидемии. Это проявляется достоверным снижением уровней общего холестерина (на 16,7%), триглицеридов (на 16,3%), липопротеидов низкой плотности (на 27,1%), липопротеидов очень низкой плотности (на 16,8%) и индекса атерогенности (на 40,0%), а также повышением уровня липопротеидов высокой плотности (на 26,7%). Применение терапии, включающей эстрадиол, на протяжении 8 недель у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе не вызывает изменения содержания в крови эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, общего билирубина, креатинина, натрия и калия, не изменяет значение международного нормализующего отношения, а также переносится больными «хорошо» и «отлично» в 95,0% случаев.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, постменопауза, базовая терапия, эстрадиола валерат, эффективность.

**ТНЕ SUMMARY**

Berenfus V.Ya. Features of arterial hypertension flowage in women in a postmenopausal period: ground of medicinal correction ways. Manuscript.

The dissertation submitted for the Candidate of Medical Science degree in specialty 14.01.11 - cardiology. - Zaporizhzhia state medical university, MPH of Ukraine, Zaporizhzhia, 2008.

Dissertation is devoted the ground of estradiol valerate including expedience in basic pharmacotherapy (nebivalol+spironolacton) for women with AH during postmenopausal period.

Plugging of estradiol valerate to basic therapy at AH for women in postmenopause in the offered dose mode (2 mg daily) provided more expressed decline of systolic and diastolic blood pressure, diminishing of sizes of hypertensive time index and index of areas for systolic and diastolic blood pressure, decline of activity of simpatico-adrenal and renin-angiotensin systems, proceeding in endothelium vasodilatational function, and also removal of dyslipidemia, conditioned with insulin resistance. Therapy which includes an estradiol valerate does not cause statistically meaningful changes from the side of basic clinical and biochemical indexes of blood and does not diminish safety of traditional medicinal therapy.

Keywords: arterial hypertension, postmenopause, estradiol valerate, basic therapy, efficiency.

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія

АРП – активність реніну плазми

АТ – артеріальний тиск

АТсер. – середній артеріальний тиск

ГІ – гіперінсулінемія

ГЧІ – гіпертонічний часовий індекс

дАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску

ЗГТ – замісна гормональна терапія

ЗХС – загальний холестерин

ІА – індекс атерогенності

ІП – індекс площ

ІР – інсулінорезистентність

ІФА – іммуноферментний аналіз

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МНВ – міжнародне нормалізуюче відношення

РАС – ренін-альдостеронова система

САС – симпато-адреналова система

сАТ – систолічний артеріальний тиск

СНЗ – ступінь нічного зниження

ТГ – тригліцериди

ХОК – хвилинний об’єм крові

ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>