

В. А. Штанько, Н. В. Тофан, М. Ю. Мариш, А. В. Калганова

**ВПЛИВ ЕКОЛОГІЧНОГО СЕРЕДОВИЩА НА ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ
МЕХАНІЗМІВ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПЕРВИННОЇ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Одеський національний медичний університет, м. Одеса

Реферат. В. А. Штанько, Н. В. Тофан, М. Ю. Мариш, А. В. Калганова **ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.** В работе представлены особенности вегетативной нервной системы и принципы рациональной фармакотерапии пациентов с II-III стадиями артериальной гипертензии, в зависимости от состояния окружающей среды. В зависимости от степени выявленных нарушений саногенетических систем, предпочтение отдали 5 монопрепаратам и 7 комбинациям гипотензивных средств. Эти комбинации в наибольшей мере учитывали многообразие механизмов, регулирующих уровни артериального давления в зависимости от региона проживания.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, региональная экология, рациональная фармакотерапия.

Реферат. В. А. Штанько, Н. В. Тофан, М. Ю. Мариш, А. В. Калганова **ВПЛИВ ЕКОЛОГІЧНОГО СЕРЕДОВИЩА НА ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.** В роботі представлені особливості вегетативної нервової системи і принципи раціональної фармакотерапії пацієнтів з II-III стадіями артеріальної гіпертензії, в залежності від стану навколишнього середовища. В залежності від ступеню виявлених порушень саногенетичних систем, перевагу віддали 5 монопрепаратам і 7 комбінаціям гіпотензивних засобів. Ці комбінації у найбільшій мірі враховували багатоманітність механізмів, які регулюють рівні артеріального тиску в залежності від регіону проживання.

Ключові слова: первинна артеріальна гіпертензія, регіональна екологія, раціональна фармакотерапія

Summary. V. A. Shtanko, N. V. Tofan, M. Y. Marish, A. V. Kalganova **ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON THE PATHOGENESIS AND PHARMACOTHERAPY OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION.** The work presents psychological qualities, peculiarities of vegetative nervous system and principles of rational pharmacotherapy of patients suffering essential arterial hypertension II-III stages, depending on environmental conditions. According to different degree of disorders in sanogenetic system, a priority was given to 5 medicines as monotherapy and 7 combinations of hypotensive drugs, proving a variety of mechanisms which regulate the level of arterial pressure, depending on district of residence.

Keywords: primary arterial hypertension, regional ecology, rational pharmacotherapy.

Актуальність проблеми. Артеріальна гіпертензія (АГ) за даними, отриманими під час Фремінгемського дослідження (1971-2002), являє собою найвизначнішу в історії людства неінфекційну пандемію, котра визначає структуру серцево-судинної захворюваності та смертності. При цьому, 90-95% всіх випадків АГ припадає на первинну артеріальну гіпертензію (ПАГ). За період 1995-2007 років, чисельність населення України зменшилась практично на 5 мільйонів людей. За цими показниками Україна випереджує Європу в 3-4 рази. Дані ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» АМН України свідчать, що кількість людей без факторів серцево-судинного ризику складає лише 15.3%, з одним фактором ризику – 33.9%, з двома – 28.2%, з трьома і більше – 22.6% [1]. Тому раннє виявлення, точна діагностика з урахуванням факторів ризику, уражень органів - мішеней та наявності супутньої патології, що обтяжує плин ПАГ та вибір адекватної антигіпертензивної терапії, є вкрай актуальними. В Одеському регіоні відсутні дані щодо особливостей клінічного перебігу та пріоритетності патогенетичних механізмів розвитку ПАГ. Вони мають тісний зв'язок з генетичними, соціальними, соматичними, психічними та кліматичними умовами. Недостатньо вивчені особливості впливу регіональної екології на серцево-судинну систему. Адже під їх дією відбувається розлад у саногенетичній системі організму: змінюється якість вегетативної нервової регуляції кардіоваскулярної системи, формуються певні типи гемодинамічних розладів та ін., що призводить до дискоординації численних механізмів, спрямованих на підтримання гомеостазу. Тому, незважаючи на велику кількість антигіпертензивних лікарських засобів і варіанти їх відбору, що запропоновані різними кардіологічними товариствами [2, 3, 4], ефективна фармакотерапія залишається недосконалою і часто має емпіричний характер.

Головним недоліком є відсутність глибокого розуміння механізмів готуючогося, здійсненого, прогресуючого плин та ісходу патологічного процесу. Не до кінця зрозумілі комбінації механізмів дизрегуляції, фактори їх формування, пластика їх трансформації в залежності від пори року, віку та інших факторів. Актуальним є їх вивчення в залежності від географії, особливостей регіонів, середовища – факторів екології у межах адміністративних районів міста. В Одеському регіоні проводились дослідження, які показали доцільність використання параметрів гемодинаміки для планування та проведення ефективної гіпотензивної фармакотерапії (В.А.Штанько, 2006; О.О.Якіменко, В.М.Бондарь, 2007). Однак не вивчалась регіональна особливість цільової ефективності та пріоритетності провідних класів антигіпертензивних лікарських засобів. Вищенаведене робить тему актуальною. Відповіді на поставлені питання, що базуються на принципах доказової медицини (evidence-based medicine), будуть корисними в оздоровленні населення м. Одеси.

Мета дослідження. Вивчити вплив факторів регіональної екології мільйонного міста на формування спектру патогенетичних механізмів та особливості фармакотерапії ПАГ II та III стадій.

Методи та матеріали. Для дослідження стану кардіоваскулярної системи використовували наступні методи: клінічні (скарги, анамнез, дані фізикального дослідження, клінічний перебіг хвороби); лабораторні (клінічні, біохімічні, спеціальні, що передбачені Протоколами надання медичної допомоги); інструментальні (добовий моніторинг артеріального тиску згідно рекомендаціям ВОЗ, ЕКГ з розрахунком індексу Соколова – Лайона та модифікованого індексу Корнелла, ехокардіоскопічні та ехокардіографічні параметри: кінцевосистолічний розмір та кінцеводіастолічний розмір (КДР), товщину межшлуночкової перетинки, товщину задньої стінки (ТЗС) лівого шлуночка (ЛШ), розміри лівого передсердя, фракцію викиду ЛШ, ударний об'єм, хвилиний об'єм, кількість серцевих скорочень. З урахуванням даних ехокардіоскопії розраховували масу міокарда (ММ) ЛШ за формулою R.Devereux та N.Reichek (1997) та індекс ММ (ІММ) ЛЖ як відношення ММ ЛЖ до площини поверхні тіла. Крім того, визначали тип геометрії ЛШ на основі ІММ ЛШ та відносної товщини стінки (ВТС) ЛШ. ВТС ЛШ розраховували за формулою: $VTC\ ЛШ = 2 \times TЗС / КДР$). Оцінка надсегментарної вегетативної регуляції кардіоваскулярної системи проводилась за допомогою індексу, запропонованого Kerdo J. у 1957 році за формулою: $(1-d/p) \times 100$ (у.од), де d – величина діастолічного артеріального тиску (у мм рт.ст), а p – частота серцевих скорочень за 1

хвилину. У нормі за розрахунками автора вегетативний індекс Кердо (ВІК) коливався у межах 0 ± 15 (у.од). Для визначення рівня тривоги та депресії використовували методику «ТіД» з наступною оцінкою діагностичних коефіцієнтів [4]. Оцінка забрудненості навколишнього середовища здійснювалась за даними, викладеними в Статистичному щорічнику Одеської області [5]. Усі отримані цифрові дані оброблялись методом варіаційної статистики та наведені у роботі у вигляді середне \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Дані оброблені за допомогою програми та проведені за критерієм відповідності Стьюдента (t - критерій достовірності різниці). Значення $p < 0.05$ та $p < 0.01$ вважались статистично достовірними.

Були обстежені 169 пацієнтів основної групи (мешканці Приморського району м. Одеси) та 40 контрольної (мешканці Суворовського району м. Одеси), що знаходяться під диспансерним наглядом та лікувалися у терапевтичному відділенні клініки Одеського національного медичного університету. У Приморському районі нараховувалось чоловіків – 60, жінок – 109, у віці від 29 до 86 років, середній вік для чоловіків становив $59,2 \pm 0,8$ та для жінок $62,3 \pm 0,6$. У Суворовському районі - 13 чоловіків та 27 жінок у віці від 33 до 88 років, середній вік для чоловіків $63,3 \pm 4,0$ та для жінок $64,7 \pm 2,1$ років. Хворі на ПАГ обох адміністративних районів відносились до старшої вікової групи – 50 і більше років. Серед госпіталізованих жінок більш ніж чоловіків у 1,8 та 2,1 рази відповідно. Більшу частку серед хворих на ПАГ склали службовці.

Отримані результати. Для вивчення особливостей клінічного перебігу і фармакотерапії пацієнтів з ПАГ враховувались наступні фактори екології: відстань від берега моря, насиченість руху автомобільним транспортом, ступінь загазованості та структура забруднення атмосфери. Територія мешкання умовно поділена на три зони: а) не більш ніж 500 метрів від берега моря; б) 510-1000 метрів від берега моря; в) більш ніж 1000 метрів від берега моря. За ступенем щільності дорожнього руху: 1. мінімальний дорожній рух; 2. з інтенсивним та насиченим транспортним рухом; 3. з інтенсивним насиченим транспортним рухом та формуванням транспортних заторів під час «пік». У зоні «а» та «б» з першим ступенем щільності транспортного руху мешкають 71% пацієнтів Приморського та 22% Суворовського району ($p < 0,05$). У зоні «в» з другим та третім ступенем насиченості транспортного руху мешкають 29% та 78% відповідно ($p < 0,01$). За даними управління екологічної безпеки Одеського міськвиконкому, а також головного управління статистики в Одеській області, що базуються на результатах гідрометеорологічного центру Чорного та Азовського морів, хімічний склад викидів шкідливих речовин від стаціонарних та рухомих джерел складає: оксид вуглецю – 53,3%, метан – 15,1%, оксид азоту – 14,1%, вуглеводневі сполуки – 11,4%, діоксид сірки – 2,2%, інші – 3,9%. Основними токсичними інгредієнтами, котрими забруднювалось повітря від експлуатації транспортних засобів були: оксид вуглецю – 69,8%, оксид азоту – 14,1%, вуглеводневі сполуки – 13,6%, сажа – 1,4%, діоксид сірки – 1,1%. 45,4% сумарного об'єму забруднюючих речовин потрапляли в повітря від приватних автомобілів. Всі наведені токсичні речовини здійснюють переважно токсичний вплив на кардіоваскулярну та дихальну систему.

Вік, як основний немодифікований фактор ризику ускладнень, визначався у 97 хворих ПАГ Приморського району (57,4%). Серед них: чоловіків з ПАГ II стадії 19 та з ПАГ III стадії 12; жінок – 40 та 26 пацієнток відповідно. Ризик за віком у 2,2 рази вище у жінок в порівнянні з чоловіками.

Паління як фактор ризику у досліджуваних групах зустрічається досить рідко, у 3,5% та у 67,5% випадків, головним чином серед чоловіків. Більшість (53%) припинили паління у зв'язку з хворобою.

Дисліпідемія встановлена у 59 (34,9%) та 11 (27,5%) пацієнтів з обох районів відповідно. Згідно з класифікацією гіперліпопротеїдемії за D.Fredrickson (1970) хворі належали до фенотипів Па (80%) та Пв (20%) високого ступеню атерогеності. Загальний холестерин знаходився в межах підвищених значень

(5,2-6,1) / ($\geq 6,2$) відповідно. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності також відповідав вказаним рівням (3,4 – 4,0 та 4,1 – 4,8, рідко $\geq 4,9$). Тригліцериди визначались в референтних ($< 1,7$) та гранично високих (1,7 – 2,2) діапазонах.

Обтяжений спадковий анамнез з АГ у жінок переважав у 1,5 / 2,0 рази у порівнянні з чоловіками та складав по районах 39,0% для мешканців Приморського району та 52,5% для мешканців Суворовського району.

Серед мешканців Приморського району абдомінальне ожиріння визначалось у 60,9%. З них 26,5% складали чоловіки, 73,5% - жінки. В загальній групі порівняння у 82,5% випадків: у чоловіків – 27,2% та у жінок – 72,8%. Таким чином, на абдомінальне ожиріння страждали головним чином жінки, у них воно зафіксоване у 2,7 разів частіше у порівнянні з чоловіками в обох районах.

Визначення типів кровообігу за даними параметрів Ехо-доплеркардіографії, артеріальної тензіометрії, проводилось у 69 хворих на ПАГ II та ПАГ III обох адміністративних районів, з них чоловіків та жінок – 31 / 38 пацієнтів. В загальній сукупності хворих (n=55) Приморського району найбільш частим є еукінетичний – 27 пацієнтів (49%), потім гіпокінетичний – 18 пацієнтів (33%) та гіперкінетичний – у 10 хворих (18%) тип кровообігу. При цьому серед хворих на ПАГ II та ПАГ III еукінетичний та гіпокінетичний тип кровообігу переважав у жінок, а гіперкінетичний у чоловіків з високим ступенем тривоги та депресії. У загальній сукупності (n=14) Суворовського району превалював гіпокінетичний – 8 пацієнтів (56%) та еукінетичний – 4 пацієнта (28%) тип кровообігу. Гіперкінетичний тип визначався у двох пацієнтів (16%).

За результатами тесту «ТіД» отримані наступні результати: високий рівень психічної напруги, тривожності та депресії визначався у всіх хворих на ПАГ, при цьому у 46% вона відповідала високому ступеню напруженості, та не залежала від адміністративного району проживання. У чоловіків рівень тривоги та депресії достовірно ($p < 0,01$) вище у порівнянні з жінками.

У даному дослідженні превалювали патологічні трофотропні (парасимпатикотонічні) впливи. Вони у рівному ступеню виражені як у хворих Приморського так і Суворовського районів у день госпіталізації і склали -20 та -17 (у.од) відповідно. При цьому у хворих на ПАГ II вони превалювали (-28 у.од) у порівнянні з ПАГ III (-22 у.од), що може свідчити про виснаження адаптаційно-трофічних механізмів у групі порівняння. Щоденний моніторинг на тлі антигіпертензивної терапії продемонстрував ослаблення вегетативних впливів патологічного напрямку. Значення індексу Кердо зменшилось до -13 та -10 (у.од) на тлі нормокардії та діастолічної артеріальної нормотензії: високої нормальної (85-89 мм рт.ст) → нормальної (>80<85 мм рт.ст) → оптимальної (≤ 80 мм рт.ст). У цій послідовності знижувався і систолічний артеріальний тиск (130-139 → < 130 > 120 мм рт.ст). Процес становлення норморегуляції носив частіше (65%) характер періодичних затухаючих коливань. В інших випадках (35%) - аперіодичного затухаючого коливання. У випадку періодичного згасання стабільні параметри нормалізації гемодинаміки з'явилися на 6-7 добу лікування. Хворі відмічали щоденне поліпшення самопочуття, розширення об'єму рухової активності та зменшення психоемоційного напруження. При аперіодичному типі досягнення параметрів артеріального тиску в діапазоні САД 139-120 та ДАД 89-74 (мм рт.ст.) реєструвалось на третю добу знаходження у клініці. Однак психоемоційна та фізична стабілізація була затягнутою у часі і настала на 10-14 добу лікування. Незважаючи на нормалізацію гемодинамічних показників, все ж зберігались фізіологічні трофотропні (парасимпатикотонічні) впливи вегетативної нервової системи на кардіоваскулярну систему. Це було розцінено як напруг адаптаційно-трофічної функції вегетативної нервової системи, спрямований на досягнення нового рівня регуляції. Така оцінка свідчить про ведучу, але недостатню роль антигіпертензивних препаратів та необхідності включення у програму лікування вегетопротекторів, вегетокоректорів, а також препаратів метаболічної дії.

Пріоритетними ефективними антигіпертензивними лікарськими засобами при монотерапії (n=20 / n=10) у пацієнтів Приморського та Суворовського районів (П/С) є блокатори бета-адренорецепторів (БАБ) (72% / 63%), диуретики (ДИ) (12% / 18%) та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) (10% / 10%). Перевага в ефективності спостерігалась при застосуванні БАБ (72% / 63%). Блокатори повільних кальцієвих каналів (БПКК) (4% / 6%), антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА) (2% /

3%) були корисні у меншій кількості пацієнтів. У більшості пацієнтів (n=149 / n=30) гіпотензивна терапія була комбінованою, що свідчить про багату кількість механізмів порушення регуляції судинного тонуусу і артеріального кров'яного тиску. Встановлені наступні ефективні комбінації гіпотензивних препаратів: БАБ + ДИ (57% / 27%), БАБ + ІАПФ (14% / 44%), ДИ + ІАПФ (у 10% мешканців обох районів), БПКК + БАБ (6% / 4%), БПКК + ДИ (3% / 10%), АРА + ДИ (3% / 5%), БПКК + ІАПФ (у 7% мешканців Приморського, але не використовувалась у терапії мешканців Суворовського району).

Висновки

1. Екологія, особливо забруднення навколишнього середовища нейро-кардіо-ангіотоксичними речовинами, шум, район мешкання хворих значним чином впливають на перебіг і ланки патогенезу хворих на ПАГ.

2. Порушення балансу екзоєкологія ↔ ендоекологія в бік втрати ресурсу саногенетичних механізмів та створення прогресуючого удосконалення патологічних механізмів призводить до створення досконалих патогенетичних механізмів коморбідної патології, що вивчалась.

3. Різний ступінь порушення саногенетичних механізмів, що безумовно пов'язаний з особливостями регіональної екології, робить пріоритетними ефективними комбінаціями гіпотензивних лікарських засобів бета-блокатори з діуретиками (57%) у Приморському районі, та блокатори бета-адренорецепторів з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (42%) у Суворовському районі м. Одеси.

4. Призначення адекватного лікування хворим на ПАГ, потребує комплексної оцінки не лише стану здоров'я пацієнта, але й умов його мешкання, які безумовно впливають на якість вегетативної регуляції серцево-судинної системи і психічний стан пацієнта.

Література:

1. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз/ За ред. проф. В. М. Коваленка, проф. В. М. Корнацького. – К., 2008. – 108 с.

2. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology. Guidelines for Management of Arterial hypertension/ Guidelines Committee// J.Hypertension. - 2003. – Vol.21. – P.1011 – 1053

3. Кардиология: руководство для врачей в 2 т./Под ред. Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. – СПб: Спецлит, 2008. – Т.1. – 607 с.

4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих/ За ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 128 с.

5. Психологические тесты в 2 т. / Под ред. А. А. Карелина. – М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС. – 2002. – Т.1. – 312 с.

6. Статистичний щорічник Одеської області за 2007 рік/ За ред. Т. В. Стоянової. – О., 2008. – 518 с.