

УДК:616.12 – 008.331

ЧАЙКА Г.В., ДНІСТРЯНСЬКИЙ В.С., ДНІСТРЯНСЬКА А.П.,
ТАРАСЮК О.К., БАЙДА Л. С., БУРТЯК Н.Г.Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова,
медичний факультет, кафедра акушерства і гінекології, м. Вінниця

ДИНАМІКА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

В статті представлені дані про ефективність та безпечність гіпотензивної терапії. Її ефект досліджувався в 78 жінок у віці понад 45 років. Застосування комплексної терапії із застосуванням лазартану протягом 8 тижнів в комплексі гіпотензивної терапії призводило до нормалізації артеріального тиску, суттєво покращувало як систолічну, так і діастолічну функції лівого шлуночку та проявляло цілковиту безпечність. **Мета дослідження.** Оцінити ефективність та безпечність застосування лазартанів у жінок в перименопаузальному періоді з АГ та серцевою недостатністю. **Матеріали і методи.** Обстежено 78 жінок у віці 45 років і старших (середній вік $53,8 \pm 0,5$ років) з наявністю гіпертензії, хронічної серцевої недостатності I-IIA (I-II ФК NYHA). Комплексна терапія включала тіазидоподібні діуретики, лазартани, метаболічні та гіполіпідемічні препарати, фіто естрогени, седативні засоби. Ефективність терапії оцінювали через два, чотири та вісім тижнів від початку лікування. Критеріями ефективності та безпечності слугували показники АГ, дані ехокардіографії та Холтер-моніторингу, лабораторні показники. **Результати досліджень та їх обговорення.** Після лікування відзначалося нормалізація АГ. Динаміка показників ехо-кардіограми під впливом проводимої терапії засвідчила про вірогідне покращення внутрікардіальної гемодинаміки за рахунок ліквідації процесів ремодуляції, про регрес гіпертрофованого міокарду та покращення діастолічної функції лівого шлуночку в результаті проведеного курсу лікування. Застосування лазартану в комплексі терапії не викликало жодних побічних дій. Після проведення 3-х місячного комплексу лікування спостерігалась позитивна динаміка у перебігу клімактеричного синдрому. Оцінюючи якість життя, встановили, що рівень «Фізичного функціонування (PF)», який характеризує діапазон посиленої фізичної активності, виявився достатнім у жінок з патологічним перебігом клімаксу, як до лікування, так і після. Соціальне функціонування (SF) значно зросло, що покращило якість життя.

Висновки. Включення в комплекс терапії АГ у жінок в перименопаузальному періоді лазартану сприяє зменшенню проявів клімактеричного синдрому, нормалізації АГ, покращенню внутрікардіальної гемодинаміки, значному зменшенню та ліквідації хронічної серцевої недостатності. Застосування препарату протягом 8 тижнів не змінювало функцію печінки, але виявило нефропротекторну дію. Зміни, викликані застосуванням комплексної терапії, сприяють покращенню таких компонентів як «Соціальне функціонування (SF)», що в цілому підвищує якість життя.

Ключові слова: лазартан, гіпертонія, клімактеричний синдром, дисфункція, гіпотензивна терапія.

Нестабільність артеріального тиску – одна із найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. Це патогенетично неоднорідний синдром, який виникає внаслідок багаточисельних факторів [5, 8].

Особливо складні етіопатогенетичні чинники розвитку артеріальної гіпертонії (АГ) у жінок в перименопаузальному віці. Існує концепція вазоактивності статевих гормонів, яка ґрунтується на даних стосовно багатофакторного впливу естрогенів і прогестерону на механізми, що контролюють АГ [6]. Перші прояви клімаксу у жінок відзначають частіше всього у віці 45-50 ро-

ків. Беручи до уваги той факт, що значна частина жіночого населення як України, так і більшості країн світу віком старші 45 років, проблема патологічного клімаксу, котрий суттєво погіршує якість життя жінок, становить не тільки медичну, але й соціальну проблему.

Всі симптоми клімактеричного синдрому ділять на три групи: вегетативно-судинні, обмінно-ендокринні та психічні. До вегетативно-судинних симптомів відносять припливи (раптове відчуття жару в області голови, шиї і верхньої частини тулуба), гіпергідроз (підвищена пітливість),

тахікардію, запаморочення, головний біль, симпатико-адреналові та вагусно-інсулярні кризи; до обмінно-ендокринних - трофічні зміни шкіри, вульви, піхви і сечового міхура, гіперглікемію, патологію серцево-судинної системи, остеопороз. Психічні розлади займають важливе місце в клінічній картині клімактеричного синдрому. За своїми проявами вони дуже різні і неспецифічні. Основні прояви психічних розладів - вегетативні зрушення у психічній сфері (нестійкість емоційної сфери, психічної активності і працездатності, потягів). Характерна легкість виникнення змін настрою. З незначного приводу, а іноді і без такого можуть з'являтися туга з втратою інтересу до навколишнього, почуттям безсилля та спустошеності чи тривога і неспокій. Дуже часто знижений настрій супроводжується невдоволенням, прискіпливістю, примхливістю. Значно рідше виникають стану підвищеного настрою з елементами екзальтованості і сентиментальності. Психічна активність і працездатність також дуже лабільні. Вони можуть бути звичайними, навіть підвищеними, однак раптово може з'явитися відчуття втоми, що супроводжується утрудненням концентрації уваги, неможливістю виконувати повсякденну розумову роботу. Настільки ж нестійкі і потяги (апетит, статевий почуття та ін.) У багатьох хворих спостерігаються розлади сну.

Одними із перших у жінок з патологічним клімаксом виникають вегето-судинні та невротичні розлади за рахунок порушення в центральних механізмах регуляції синтезу і викиду нейропептидів гіпоталамуса (люліберіна, тиреоліберіном, кортиколіберіна та ін), які, в свою чергу, регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза, діяльність серцево-судинної і дихальної систем, а також у регуляції і формуванні емоційно-поведінкових реакцій. Часто клімактеричний синдром виникає внаслідок раніше існуючих порушень у вищих регуляторних центрах, що підтверджується наявністю у значній кількості жінок обтяженої спадковості, супутньої екстрагенітальної патології та пароксизмальних вегетативних розладів, внаслідок чого порушується адаптація систем і органів жінки до процесів старіння організму.

Дефіцит естрогенів призводить до інсуліно-резистентності, змін ліпідного обміну, перерозподілу жирової тканини та розвитку абдомінального ожиріння, що є фактором ризику серцево-судинних ускладнень і зокрема таких як АГ та хронічна серцева недостатність. Перебіг АГ у жінок в пре- та постменопаузальному періодах має свої особливості, що обумовлено самим гормональним статусом жінки і потребує особливої корекції. Слід зазначити і те, що у багатьох випадках застосування замісної гормонотерапії такій категорії хворих

також може обумовлювати підвищення АТ. Вибір гіпотензивної терапії повинен бути зумовлений здатністю препарату адекватно знижувати АТ, відновлювати як центральну, так і внутрікардіальну гемодинаміку, відповідно забезпечити перфузію, призупиняти ураження органів-мішеней, одночасно терапія повинна бути безпечною [7].

Згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів та Протоколів МОЗ України з профілактики та лікування АГ у хворих з діабетичною нефропатією, метаболічним синдромом, хронічною серцевою недостатністю, а також у випадку кашлю на тлі застосування інгібіторів АПФ, рекомендовано в комплекс гіпотензивної терапії включати блокатори рецепторів ангіотензину₂ (БРА₂), які запобігають реалізації основних фізіологічних ефектів ангіотензину₂, зменшують масу серця завдяки регресу гіпертрофованого міокарду, зменшують після-навантаження та загальний периферійний опір, що призводить до зменшення кінцевого систолічного об'єму, кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку та підвищення фракції викиду (ФВ). Таким чином, вирівнюючи гемодинаміку та геометрію серця, БРА₂ сприяють ліквідації як систолічного так і діастолічного варіантів перевантаження. Спостерігається також і нефропротекторна дія [5, 6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність та безпечність застосування лазартанів у жінок в перименопаузальному періоді з АГ та серцевою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження ефективності та безпечності застосування лазартана в комплексі гіпотензивної терапії у жінок в перименопаузі

Для діагностики перебігу клімактеричного синдрому використовували шкалу оцінки клімактеричних розладів, таких як приливи жару, розлади сну, депресивні настрої та інших, які оцінювались від «немає» до «дуже сильно», розроблених Німецьким товариством менопаузи, в доповненні до індексу Купермана. Кожний симптом оцінювали за ступенем вираженості і число балів в кожній групі сумували – отримували менопаузальний індекс. Для нейровегетативних порушень значення менопаузального індексу до 10 балів означає відсутність проявів КС, 11-20 балів – легкий ступінь, 21-30 балів – середню, 31 і більше балів – важку ступінь вираженості.

Обмінно-ендокринні і психоемоціональні порушення оцінювали аналогічно. Так, менопаузальний індекс рівний нулю, означає відсутність

порушень, 1-7 балів – легкі порушення, 8-14 балів – середні, 15 і більше балів – важкі прояви клімактеричного синдрому.

Обстежено 78 жінок у віці 45 років і старших (середній вік $53,8 \pm 0,5$ років) з наявністю гіпертензії, хронічної серцевої недостатності I-IIA (I-II ФК NYHA). Усі пацієнти відзначали часті епізоди або стабільне підвищення АТ протягом $5,5 \pm 0,3$ років. Тривалість проявів клімактеричного синдрому становила $4,7 \pm 1,2$ років. Комплексна терапія включала тіазидоподібні діуретики, лазартани, метаболітні та гіполіпідемічні препарати, фіто естрогени, седативні засоби. Лазартан призначали в дозі 50 мг/добу. Ефективність терапії оцінювали через два, чотири та вісім тижнів від початку лікування. Критеріями ефективності слугували показники АТ, дані ехокардіографії та Холтер-моніторингу, лабораторні показники. Безпечність терапії оцінювали через вісім тижнів лікування за показниками функції печінки (активність аланінамінотрансферази (АлАТ), дегідрогенази (ЛДГ₂) та нирок (рівень креатиніну крові)). Динаміку АТ оцінювали за добовим моніторингом в умовах вільного рухового режиму за загальноприйнятою методикою.

Для оцінки якості життя (ЯЖ) використаний загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form). При обробці даних відповіді на 36 пунктів опитувальника (SF-36) були згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical Functioning); роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (Role-Physical Functioning); інтенсивність болю (Bodily pain); загальний стан здоров'я (General Health); життєва активність (Vitality); соціальне функціонування (Social Functioning); роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (Role-Emotional) і психічне здоров'я (Mental Health). Це дозволяє представити інтегральну характеристику фізичного, психологічного, емоційного і соціального стану людини, заснованого на його суб'єктивному сприйнятті.

Показники кожної шкали варіювали від 0 до 100 балів, де 100 балів представляє найвищу оцінку ЯЖ. Оцінки в балах по 8 шкалам складені таким чином, що вища оцінка вказує на вищий рівень ЯЖ. Шкали групувалися в два показники - «фізичний» компонент ЯЖ і «психологічний» компонент якості життя, на підставі яких дається «за використанням російськомовної версії, розташованої на сайті компанії Евіденс — Клініко-фармакологічні дослідження (<http://www.evidence-cpr.com>). Статистична обробка даних опитувальника SF-36 проведена у відповідності до інструкцій компанії Евіденс - Клініко-фармакологічні дослідження.

Статистичну обробку проводили шляхом підрахунку коефіцієнтів Ст'юдента (+), з використанням програми ПК «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено 78 жінок у віці 45 років і старших (середній вік $53,8 \pm 0,5$ років) з проявами клімактеричного синдрому та з наявністю гіпертензії, хронічної серцевої недостатності I-IIA (I-II ФК NYHA). Серед жінок 18 (23,1%) пацієнтів мали легкий ступінь проявів нейровегетативних проявів КС – $13,4 \pm 2,3$ балів, 55 (70,5%) – середній ступінь – $22,6 \pm 7,5$ балів, 5 жінок (6,4%) – важкий ступінь КС – менопаузальний індекс – $34,3 \pm 7,1$. За оцінкою обмінно-ендокринних порушень у всіх хворих порушення були легкого ступеня – $7,3 \pm 5$ балів. Через два тижні від початку лікування досягнуто зниження АТ до цільового ($\leq 135/85$ мм.рт.ст.) у 63 хворих (82%). В трьох пацієнтів гіпотензивний ефект був відсутнім, їх виключили із дослідження та призначили гіпотензивні засоби інших груп. У дванадцяти осіб спостерігалось суттєве зниження АТ, однак бажаного рівня досягнуто не було, через те, дозу лазартану цим хворим було збільшено до 100 мг/добу. Протягом наступних 4 та 8 тижнів відзначалося зменшення проявів нейровегетативних порушень у пацієнок. Не виявлено розладів важкого ступеня, збільшилася група жінок з легким проявом КС – 37 (47,4%) пацієнок в порівнянні з 23,1% до лікування, у 11 (14%) жінок не спостерігалось нейровегетативних проявів КС. До лікування таких жінок не було. Стосовно обмінно-ендокринних порушень, суттєвих змін виявлено не було. АТ у хворих із застосуванням лазартану в дозах 50-100 мг/добу склав: систолічний – 127 ± 4 мм.рт.ст. (до лікування – 156 ± 7 мм.рт.ст.), $p < 0,001$; діастолічний – $78,3 \pm 2$ мм.рт.ст. (до лікування – $97,1 \pm 3$ мм.рт.ст.), $p < 0,05$. Через шість тижнів терапії лазартаном в дозі 100 мг/добу (дозу було призначено 12 жінкам після двох тижнів лікування 50 мг/добу) у 7 хворих дозу препарату було знижено до 75 мг/добу при збереженні належного гіпотензивного ефекту та задовільного самопочуття, а у 5 – до 50 мг/добу. Динаміка показників ультразвукового дослідження за показниками ехо-кардіограми під впливом проводимої терапії засвідчила про вірогідне покращення внутрікардіальної гемодинаміки за рахунок ліквідації процесів ремодуляції. Так, ФВ до лікування становила $49,7 \pm 0,78\%$, а після – $58,8 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Спостерігалось суттєве зменшення КСО (кінцевого систолічного об'єму) та об'єму ЛПІ (лівого передсердя). Так, КСО до лікування був $84,8 \pm 1,33$ мл., а після терапії –

51,0±4,5 мл., (p<0,005), що вказує на суттєве посилення скоротливої (систоличної) функції лівого шлуночку. Зменшилось концентричне потовщення задньої стінки лівого шлуночку та перегородки серця, що свідчить про регрес гіпертрофованого міокарду та покращення діастолічної функції лівого шлуночку в результаті проведеного курсу лікування.

Застосування лазартану в комплексі терапії не викликало жодних побічних дій. Лабораторні спостереження за функціональним станом печінки та підшлункової залози через 8 тижнів лікування не виявляли змін в активності трансаміназ крові, залишався незмінним і загальний білірубін крові. Одночасно з цим, спостерігалось суттєве зниження рівня креатиніну крові у 12 жінок (до лікування 175,5±1,7 мкмоль/л, після лікування 74,5 ±3,6 мкмоль/л, p≤0,1), що опосередковано вказує про наявність нефропротекторного ефекту препарату.

Після проведення 3-х місячного комплексу лікування спостерігалась позитивна динаміка у перебігу клімактеричного синдрому. Оцінюючи якість життя, встановили, що рівень «Фізичного функціонування (PF)», що характеризує діапазон посиленої фізичної активності виявився достатнім у жінок з патологічним перебігом клімаксу, як до лікування (82,6±10,1 балів), так і після проведеної терапії (86,9±9,9 балів). Соціальне функціонування (SF) до лікування становило 62,7±5,1 балів, після лікування 82,2±11,5 балів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, включення в комплекс терапії АГ у жінок в перименопаузальному періоді лазартану сприяє зменшенню проявів клімактеричного синдрому, нормалізації АТ, покращенню внутрікардіальної гемодинаміки, значному зменшенню та ліквідації хронічної серцевої недостатності. Застосування препарату протягом 8 тижнів не змінювало функцію печінки, але виявило нефропротекторну дію. Зміни, викликані застосуванням комплексної терапії, сприяють покращенню такого компонента як «Соціальне функціонування (SF)», що в цілому підвищує якість життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дністрянська А.П., Яцина О.І., Кондратюк О.В. Дисгормональні порушення в пременопаузі/ Таврический медико-биологический вестник.-2013. том 16.№2, ч.2 (62). - С. 22-26
2. Дністрянська А.П., Дністрянський В.С. Корекція вегето-судинних порушень у жінок з патологічним клімаксом/ Актуальні питання педіатрії,

акушерства і гінекології.- 2013. -№1(11). С. 186-189

3. Дністрянська А.П. Чайка Г.В., Годлевська Н.А., Килимнюк Л.О., Палійчук В.Г. Оцінка вираженості клімактеричного синдрому та ризик великих переломів у пацієнок з первинним постменопаузальним остеопорозом/ Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2016.-№1,ч.1(т.20). - С.62-64
4. Дністрянська А.П. Комплексна корекція клінічних проявів перименопаузального періоду у жінок/ Здоров'я жінчини. - 2014.-№ 10(96). - С. 157-162
5. Коваленко В.М. Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних випадках. - К., - 2005. - 500 с.
6. Свищенко У.П. Гипертоническая болезнь. - К. - 2002 - 502с.
7. Brown M., J.Palmer, C.R.Castaigne et. Al. Morbidity and mortality in patients randomized to double - blind treatment with a long sting calcium-channel Blocker or diuretic in the INSIGHT/ Lanset.- 2000.- 356: 366-372.
8. Lawes C.M., Vander Hoom S., Law M.R. et al. Blood pressure and the global burden of disease 2008. Part 1: estimates of blood pressure levels/ J Hypertens.- 2006.- 24 (3).- 413-22.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ У ЖЕЩИН В ПЕРИМENOПАЗУЗАЛЬНОМ ПЕРІОДЕ

ЧАЙКА Г.В., ДНИСТРЯНСКИЙ В.С.,
ДНИСТРЯНСКАЯ А.П., ТАРАСЮК О.К.,
БАЙДА Л.С., БУРТЯК Н.Г.

В статье представлены данные об эффективности и безопасности гипотензивной терапии. Ее эффект исследовали у 78 женщин в возрасте более 45 лет. Использование комплексной терапии с включением лазартана на протяжении 8 недель в комплексе гипотензивной терапии приводило к нормализации артериального давления, существенно улучшало как систолическую, так и диастолическую функции левого желудочка и проявляло полную безопасность. *Цель исследования.* Оценить эффективность и безопасность использования лазартанов у женщин в перименопаузальном периоде с АГ и сердечной недостаточностью. *Материалы и методы.* Обследовано 78 женщин в возрасте 45 лет и старших (средний возраст 53,8±0,5 лет) с наличием гипертензии, хронической сердечной недостаточности I-IIA (I-II ФК NYHA). Комплексная терапия включала тиазидоподобные диуретики, лазартаны, мета-

болические и гиполлипидемические препараты, фитоэстрогены, седативные средства. Эффективность терапии оценивали через два, четыре и восемь недель от начала лечения. Критериями эффективности и безопасности служили показатели АД, данные эхокардиографии и Холтер-мониторирования, лабораторные показатели. **Результаты исследования и их обсуждение.** После лечения отмечалось нормализация АД. Динамика показателей эхо-кардиограммы под влиянием проводимой терапии показала достоверное улучшение внутрикардиальной гемодинамики за счет ликвидации процессов ремодуляции, регресс гипертрофированного миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка в результате проведенного курса лечения.

Использование лазартана в комплексе терапии не вызывало побочных проявлений.

После проведения 3-х месячного комплекса лечения наблюдалась позитивная динамика в течении климактерического синдрома. Оценивая качество жизни, установили, что уровень «Физического функционирования (PF)», который характеризует диапазон сильной физической активности, оказался достаточным у женщин с патологическим течением климакса, как до лечения, так и после. Социальное функционирование (SF) значительно возросло, что улучшило качество жизни.

Выводы. Включение в комплекс терапии АД у женщин в перименопаузальном периоде лазартана способствует уменьшению проявлений климактерического синдрома, нормализации АД, улучшению внутрикардиальной гемодинамики, значительному уменьшению и ликвидации хронической сердечной недостаточности. Использование препарата в течение 8 недель не изменяло функцию печени, но выявляло нефропротекторное действие. Изменения, вызванные использованием комплексной терапии, способствуют улучшению таких компонентов, как «Социальное функционирование (SF)», что в целом повышает качество жизни.

Ключевые слова: лазартан, гипертония, климактерический синдром, гипотензивная терапия.

SUMMARY

DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE IN WOMEN IN THE PERIMENOPAUSAL PERIOD

CHAYKA G., DNISTRIANSKYJ V.,
DNISTRIANSKA A., TARASIUK O.,
BAJDA L., BURTIK N.

The article presents data on the effectiveness and safety of antihypertensive therapy. Its effect was investigated in 78 women in age over 45 years.

The use of complex therapy with the inclusion of lasartan for 8 weeks in a complex of antihypertensive therapy led to normalization of blood pressure, significantly improved both systolic and diastolic functions of the left ventricle and showed complete safety. **Purpose of the study.** To assess the efficacy and safety of the use of lazartans in women in the perimenopausal period with AH and cardiac insufficiency. **Materials and methods.** 78 women aged 45 years and older (mean age 53.8 ± 0.5 years) were examined with the presence of hypertension, chronic heart failure I-IIA (I-II NYHA). Complex therapy included thiazide-like diuretics, lazartans, metabolic and lipid-lowering drugs, phytoestrogens, sedatives. The efficacy of the therapy was evaluated two, four and eight weeks after the start of treatment. The efficacy and safety criteria were summarized by indicators of blood pressure, echocardiography and Holter monitoring data, laboratory tests. **Results of the study and their discussion.** After treatment, normalization of blood pressure was noted. The dynamics of the echo-cardiogram indices under the influence of the conducted therapy confirmed the reliable improvement of intracardial hemodynamics due to the elimination of remodulation processes, regress of hypertrophied myocardium and improvement of diastolic function of the left ventricle as a result of the course of treatment.

The use of lasartan in the combination therapy did not cause any side effects.

After a 3-month treatment complex, there was a positive dynamics in the course of the climacteric syndrome. In assessing the quality of life, it was established that the level of "Physical functioning (PF)", which characterizes the range of physical activity, proved to be sufficient for women with a pathological course of menopause, both before and after treatment. "Social functioning" (SF) has increased significantly, which has improved the quality of life. **Conclusions.** Inclusion of lazartan in the treatment of hypertension in women in the perimenopausal period reduce the manifestation of climacteric syndrome, normalizes of BP, improves of intracardiac hemodynamics, a significantly reduces and eliminates of chronic cardiac insufficiency. The use of the drug for 8 weeks did not change the function of the liver, but revealed a nephroprotective effect. The changes caused by the use of complex therapy contribute to the improvement of such components as "Social Functioning (SF)" and "Mental Health (MH), which generally improves the quality of life.

Key words: lasartan, hypertension, climacteric syndrome, hypotensive therapy.