

На правах рукописи

ПАВЛОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ

УДК 616.12-008.331.1:615.834

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ
САНАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С УЧЕТОМ
СОСТОЯНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРЕПАРАТА-МАРКЕРА
ПИРИДИНОЛКАРБАМАТА**

14.00.06 – Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 1997

**Работа выполнена в Курском государственном медицинском
университете и санатории "Марьино" Медицинского центра
Управления делами Президента РФ**

Научные руководители:

Академик РАМН,

Доктор медицинских наук, профессор В.С.Гасилин

Доктор медицинских наук, профессор Н.Г.Филиппенко

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук В.М.Шамарин

Доктор медицинских наук, профессор В.С.Задонченко

Ведущая организация:

Российский государственный медицинский университет

Защита состоится "2" сентября 1997г. в ___ часов на заседании
диссертационного Совета Д.084.08.01 при Московском
медицинском стоматологическом институте.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Московского медицинского стоматологического института
(ул. Вучетича, 10а)

Автореферат разослан "___" _____ 1997

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор
Л. Л. Кириченко

2004-4
32472

815435

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность темы диссертационной работы

Несмотря на достижения современной кардиологии в лечении гипертонической болезни (ГБ) остается актуальной проблема оптимизации антигипертензивной терапии, правильного сочетания медикаментозных и немедикаментозных методов лечения (Арабидзе Г.Г., Метелица В.И., 1996).

На санаторно-курортном этапе реабилитации больных ГБ лечение проводится преимущественно курортными факторами, однако значительная часть пациентов со стабильной артериальной гипертензией одновременно получает антигипертензивные препараты. Тактика сочетанного применения курортных факторов и антигипертензивных средств, режимы медикаментозного лечения на фоне санаторно-курортного лечения разработаны недостаточно и требуют дальнейшего изучения (Сорокина Е.И., 1990).

В последние годы различную антигипертензивную эффективность препаратов стали связывать с неоднородностью человеческой популяции по способности метаболизировать эти препараты (Lennard, 1985). Изучение фармакокинетики препаратов является сложной дорогостоящей процедурой. Использование препарата-маркера пиридинолкарбамата, имеющего аналогичные пути биотрансформации с рядом антигипертензивных средств (блокаторы кальциевых каналов), может позволить выделять больных ГБ с различной скоростью окислительного метаболизма и прогнозировать антигипертензивную эффективность препаратов у конкретного больного.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
200 / РК

Цель исследования

Изучить клиническую эффективность лекарственной монотерапии больных гипертонической болезнью блокаторами кальциевых каналов (продолжительной формой верапамила - изоптином-240 и нифедипином), в сочетании с курортными факторами и разработать подходы к ее оптимизации с учетом фенотипа окислительного метаболизма пациента.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное изучение антигипертензивного эффекта курсовой терапии изоптином-240 и нифедипином у больных ГБ с использованием курортных факторов в различных режимах лечения (постоянная монотерапия, прерывистая терапия).

2. Изучить особенности влияния курсового приема блокаторов кальциевых каналов (БКК) различных классов на центральную гемодинамику и мозговой кровоток.

3. Исследовать полиморфизм распределения больных гипертонической болезнью по скорости биотрансформации пиридинолкарбамата (пармидина).

4. Изучить взаимосвязь фенотипа окисления, определенного с помощью тест-препарата пармидина, с выраженностью антигипертензивного эффекта изоптина-240 и нифедипина у больных гипертонической болезнью и на этой основе возможность прогнозирования результатов лечения у конкретного больного.

Научная новизна исследования

В работе установлена более высокая антигипертензивная эффективность сочетания лекарственной монотерапии изоптином-240 с лечебными курортными факторами по сравнению с монотерапией изоптином-240 без применения курортных факторов у больных гипертонической болезнью 2 стадии. Результаты сочетанного применения курортных лечебных факторов и курсовой монотерапии изоптином-240 оказались выше, чем при его прерывистом использовании на фоне аналогичной курортной терапии.

Выявлено, что на фоне применения курортных факторов антигипертензивная эффективность средних терапевтических доз изоптином-240 выше эффективности средних терапевтических доз нифедипина.

В исследовании установлено, что исходный тип гемодинамики больного не оказывал влияния на конечные результаты лечения изоптином-240 и нифедипином.

Проведено сравнительное изучение антигипертензивной эффективности БКК во взаимосвязи с метаболическим "профилем", определенным с помощью препарата-маркера пиридонолкарбамата. Обосновано использование пиридонолкарбамата для оценки вероятного антигипертензивного эффекта БКК, подвергающихся окислительному метаболизму. На основании проведенных исследований выявлено разделение больных ГБ на три группы по скорости окислительных процессов (с быстрым, медленным и очень медленным метаболизмом) с существенным различием в эффективности фармакотерапии изучавшимися препаратами (более высокой эффективности изучавшихся БКК у больных с медленным и очень медленным типом метаболизма по сравнению с больными с быстрым типом метаболизма).

Практическая значимость работы

Определенная в работе более высокая эффективность монотерапии изоптином-240 по сравнению с прерывистым его назначением в сочетании с курортными факторами позволяет рекомендовать тактику курортного лечения больных ГБ с включением монотерапии изоптином-240 в дозе 240 мг препарата в сутки. Выявленная в работе зависимость эффективности терапии БКК, подвергающимися окислительному метаболизму, от фенотипа окисления позволяет оптимизировать лечение больных ГБ препаратами данной группы. Больным ГБ можно назначать БКК независимо от исходного типа гемодинамики и параметров мозгового кровотока.

Внедрение результатов в практику

Результаты работы внедрены в санатории "Марьино" Медицинского центра Управления делами президента РФ, Геродской клинической больнице N 1 г. Курска.

Апробация работы

Фрагменты исследования докладывались на научно-практической конференции по курортологии (Кисловодск, 1995), на первом Съезде Российского научного общества фармакологов (Волгоград, 1995), на Всероссийской научной конференции: современные аспекты артериальных гипертензий (С.Петербург, 1995), на конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 1996).

Апробация диссертации состоялась 14 марта 1997г. на совместном заседании кафедр клинической фармакологии и фармакотерапии, внутренних болезней N 1, внутренних болезней N 2, внутренних болезней N 3 Курского государственного медицинского университета.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 12 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (97 отечественных и 108 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование были включены 116 больных ГБ 2 ст. с мягкой и умеренной формой артериальной гипертензии. Все больные были мужчины, в возрасте от 30 до 59 лет (средний возраст составил $48,6 \pm 2,15$ года), некурящие, без сопутствующих заболеваний печени и других органов, требующих перманентной медикаментозной терапии. Диагноз ГБ устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ. Средняя длительность заболевания составила $11,45 \pm 1,13$ лет. Мягкая форма АГ (ДАД от 95 до 104 мм рт.ст.) диагностирована у 36 больных (31%), умеренная форма АГ (ДАД от 105 до 114 мм рт.ст.) - у 80 больных (69%).

Наиболее частыми жалобами у больных были: головные боли (79,3%), кардиалгии (76,6%), сердцебиение (46,5%). Из сопутствующей патологии наиболее часто встречались: нарушение жирового обмена (74,1%), остеохондроз позвоночника (72,4%), хронический фарингит (18,1%).

94 больных (81,1%) получали медикаментозную терапию находясь на санаторно-курортном лечении, 22 больных (18,9%) – амбулаторно без применения курортных факторов.

В ходе исследования больные были разделены на 4 сопоставимые группы: 1 группа – 32 больных, получавших фиксированную дозу пролонгированного верапамила (изоптин-240 по 240 мг/сут.) в течении 23 дней на фоне комплексного курортного лечения;

2 группа – 22 больных, получавших фиксированную дозу пролонгированного верапамила (изоптин-240 по 240 мг/сут) в амбулаторных условиях в течении 23 дней.

3 группа – 20 больных, получавших фиксированную дозу нифедипина (коринфар по 30 мг/сут.) в течении 23 дней на фоне комплексного курортного лечения.

4 группа – 42 больных, получавших фиксированную дозу верапамила (изоптин-240 по 240 мг/сут.) в прерывистом режиме (5,1 дней в среднем за 23 дня санаторно-курортного лечения).

Увеличения или уменьшения дозы препаратов в процессе лечения не проводилось, что связано с задачей изучения роли курортных факторов в комплексном лечении ГБ.

В комплекс фонового курортного лечения входили: диета N10, индивидуально подобранный двигательный режим, углекислые ванны с концентрацией углекислоты 2 г/л, гидротермотерапия (лечебный душ – сауна – контрастные ванны), массаж воротниковой зоны. Процедуры отпускались по общепринятым методикам (Е.Н.Сорокина, 1989)

Основными группами наблюдения были первая и вторая группы, группами сравнения – третья и четвертая.

Сравнимость групп по клиническим признакам оценивали при помощи критерия Пирсона "хи-квадрат".

Проводились следующие исследования:

- общее клиническое обследование (с измерением АД на правой руке трехкратно в положении сидя, в утреннее время);

- общий анализ крови и мочи;

- биохимические исследования крови: сахар крови, протромбиновый индекс, липиды крови (общие липиды, холестерин, В-липопротеиды), креатинин, мочевины;

- ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях на электрокардиографе "Кардимакс" (Япония);

- велоэргометрия (ВЭМ) в начале курса лечения, по непрерывной ступенчатовозрастающей методике с продолжительностью на каждой ступени 3 мин. на велоэргометре Тунтури EL-400 (Финляндия); по данным ВЭМ анализировалась мощность нагрузки (в ваттах), ЧСС, АД, "двойное произведение" (ДП);

- тетраполярная грудная реография по Kubicek в модификации Пушкаря Ю. Т. (1977) реоплетизмографом РПГ-2-02; рассчитывали показатели - сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), удельное периферическое сопротивление (УПС);

- реоэнцефалография в двух стандартных отведениях на реографе Р4-02; определяли величину калибровочного индекса (К), амплитуду реографической систолической волны (А), реографический систолический индекс (РИ=А/К);

- определение концентрации пиридинолкарбамата (пармидина) в слюне выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на микроколоночном хроматографе "Милихром"; показатели фармакокинетики пармидина рассчитывали на основании одночастевой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка; фенотип окисления оценивали по периоду полувыведения пармидина.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональной ЭВМ IBM с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, дисперсионного, регрессионного и корреляционного анализа с использованием программы STATGRAPHICS v. 3.0.

Результаты и их обсуждение

При проведении курсового лечения изоптином-240 и нифедипином было зарегистрировано достоверное снижение АД в каждой из четырех исследуемых групп. Статистически значимое уменьшение ЧСС наблюдалось только у больных 1 и 3 групп (табл.1). При сравнительном анализе более выраженное снижение САД было зарегистрировано у пациентов 1 группы, получавших помимо медикаментозной терапии (изоптин-240) комплексное санаторно-курортное лечение. ДАД также в большей мере снижалось у больных 1 группы. Монотерапия изоптином-240 на фоне санаторно-курортного лечения у больных 1 группы сопровождалась достоверным уменьшением ЧСС по сравнению с динамикой этого показателя в остальных группах (рис.1).

Частота суммарного (полного и частичного) эффекта статистически значимо не различались в изучаемых группах, в то же время, полный антигипертензивный эффект чаще наблюдался в 1 группе по сравнению с 2, 3 и 4 (рис.2).

Таким образом, наиболее выраженный антигипертензивный эффект получен у больных 1 группы, в которой изоптин-240 сочетался с комплексом курортных факторов, что подтверждает важность курортного этапа реабилитации больных ГБ.

Нами была изучена эффективность различных режимов терапии изоптином-240 на фоне санаторно-курортного лечения. Результаты

Таблица 1.

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧИСЛА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ КУРСОВОЙ
МОНОТЕРАПИИ ИЗОПТИНОМ-240 И НИФЕДИПИНОМ.

(M±m)

Время исследования	САД (мм. рт. ст.)	ДАД (мм. рт. ст.)	ЧСС (уд. мин.)
1 группа			
До лечения	173,6±2,18	109,1±1,35	81,8±1,46
После лечения	144,3±1,28***	85,1±0,93***	71,3±0,89***
2 группа			
До лечения	170,4±4,0	104,9±1,58	73,0±2,34
После лечения	156,2±2,36***	94,6±1,77***	72,0±1,91
3 группа			
До лечения	168,0±2,93	104,0±1,82	77,8±1,06
После лечения	140,0±2,19***	88,3±1,51***	73,7±0,93**
4 группа			
До лечения	171,4±1,46	103,2±2,13	79,5±1,23
После лечения	146,2±2,11***	87,4±1,45***	75,6±1,94




Примечание: достоверность различий по сравнению с исходными показателями * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.



Рис.1 Сравнительная антигипертензивная активность курсовой монотерапии изоптином-240 и нифедипином в четырех изучаемых группах больных гипертонической болезнью.

Примечание. Звездочки - достоверность различий показателей между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$;

*** - $p < 0,001$.

-  - степень снижения САД
-  - степень снижения ДАД
-  - степень снижения ЧСС

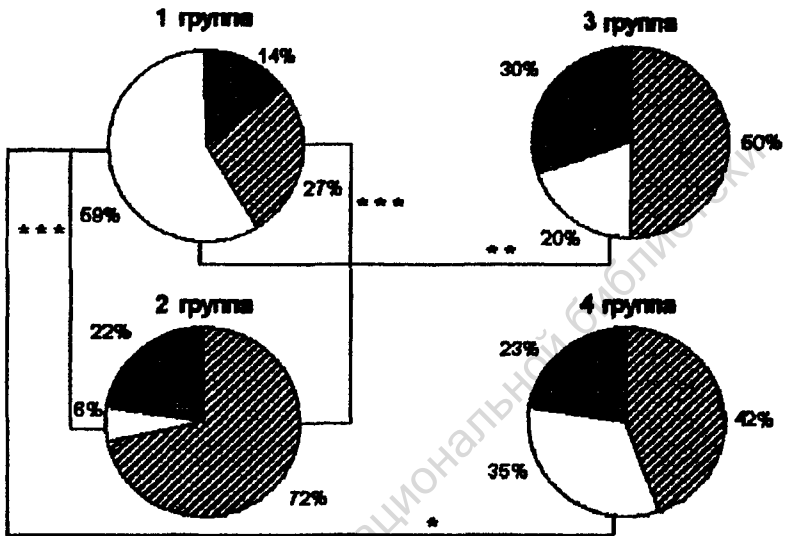





Рис.2 Частота полного и частичного гипотензивного эффекта при курсовой монотерапии изоптинсом-240 и нифедипином у больных гипертонической болезнью.

Примечание. Звездочки - достоверность различий между группами по полному или частичному гипотензивному эффекту: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; *** - $p < 0,001$.

-  - полный гипотензивный эффект
-  - частичный гипотензивный эффект
-  - отсутствие гипотензивного эффекта

традиционно применяющейся в санатории прерывистой терапии оказались хуже постоянной монотерапии (рис. 1, 2). Важным аргументом подтверждающим этот вывод является лучшая переносимость курортного лечения (отсутствие метео- и бальнеореакций) больными, получавшими постоянную монотерапию изоптином-240 по сравнению с больными, получавшими препарат прерывисто.

В работе было проведено изучение антигипертензивного эффекта препаратов в зависимости от наличия или отсутствия у больных ГБ гипертрофии левого желудочка. Статистически значимых различий между препаратами по степени гипотензивного эффекта и по количеству больных с полным и частичным антигипертензивным эффектом в группах больных с ГЛЖ и без нее не было получено.

В нашем исследовании не выявлено значимой зависимости частоты гипотензивного эффекта изоптина-240 и нифедипина от формы ГБ.

Мы изучали влияние монотерапии изоптином-240 и нифедипином на параметры центральной и мозговой гемодинамики. Достоверных изменений показателей центральной гемодинамики под влиянием изучавшихся БКК в целом по группе не выявлено. Снижение АД в группах больных с гипер-, зу- и гипокINETическим типами кровообращения было статистически достоверным как при лечении изоптином-240, так и при лечении нифедипином.

При сравнении гипотензивного эффекта (как полного, так и частичного), полученного у больных с разными типами гемодинамики, а также при сравнении частоты эффекта между препаратами при однотипных вариантах кровообращения не было выявлено статистически достоверных различий. Также не выявлено статистически значимых изменений параметров мозгового кровотока у больных с различными типами гемодинамики как при монотерапии изоптином-240, так и ко-

ринфаром. Это подтверждает данные литературы об относительном значении реографических методов исследования центральной гемодинамики и мозгового кровотока в индивидуализации фармакотерапии больного ГБ.

Учитывая, что большое количество гипотензивных лекарственных препаратов, в том числе и БКК подвергается окислительному метаболизму, существенное практическое значение имеет оценка роли фенотипа окисления в реализации конечного терапевтического эффекта препаратов (Lennard, 1990).

Нами изучалась взаимосвязь фенотипа окисления, определяемого с помощью тест-препарата пармидина, с выраженностью антигипертензивного эффекта монотерапии изоптином-240 и нифедипином у больных ГБ в условиях санатория.

С этой целью проведено фенотипирование 74 больных ГБ 2 стадии. Расчет фармакокинетических параметров производился с помощью программы "FARMACO-SERVIS 5.00", позволяющей рассчитать все основные фармакокинетические параметры тест-препарата. Анализ распределения больных ГБ по фенотипу окислительного метаболизма, определенного по $T_{1/2}$ пармидина показал распределение последних на группы с быстрым, медленным и очень медленным фенотипом (рис. 3). Распределение больных по $T_{1/2}$ тест-препарата было тримодальным и обусловлено генетически детерминированным различием в скорости метаболического окисления пармидина в организме человека.

При проведении антигипертензивного медикаментозного лечения изоптином-240 и нифедипином нами проанализирована зависимость степени гипотензивного эффекта от исходного фенотипа окисления.

Степень снижения САД и ДАД при использовании изоптина-240 у "медленных окислителей" достоверно превышала аналогичные показатели в группе "быстрых окислителей". Так 23-х дневная монотерапия

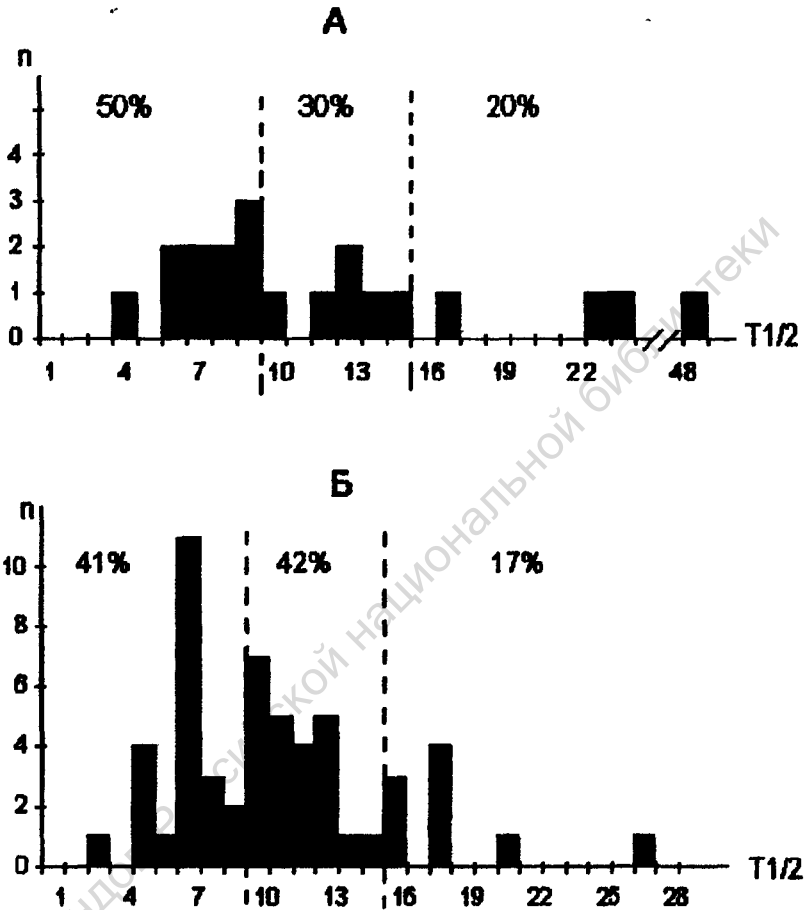


Рис.3 Гистограмма распределения больных гипертонической болезнью по периоду полужизни пармидина в группах, получавших монотерапию нифедипином (А) и изоптином-240 (Б).

Примечание. Пунктирными линиями отмечены границы разделения больных на фенотипические группы. В процентах указано количество пациентов с определенным фенотипом окисления от общего числа наблюдений в каждой группе (А - n=20; Б - n=54).

изоптином-240 привела к статистически достоверному снижению САД на $30,4 \pm 2,68$ мм рт.ст., ДАД на $19,2 \pm 1,53$ мм рт.ст. и достоверно превышала аналогичный показатель в группе больных с высокой скоростью окислительных процессов - $20,9 \pm 2,74$ мм рт.ст. и $14,4 \pm 1,81$ мм рт.ст. соответственно (табл. 2).

При использовании коринфара подобная зависимость прослеживается только в отношении ДАД. Так монотерапия коринфаром в течении 23 дней привела к статистически достоверному снижению ДАД на $16,5 \pm 2,11$ мм рт.ст. в группе "медленных окислителей" и достоверно превышала аналогичный показатель в группе больных с высокой скоростью окислительных процессов - $9,0 \pm 2,13$ мм рт.ст. В отношении САД такая зависимость не выявлена (табл. 2).

Таким образом, у больных ГБ с разной активностью монооксидазных ферментов печени наблюдалась различная степень снижения АД при приеме одинаковых доз этих препаратов.

После завершения курсовой монотерапии БКК проводилось сопоставление эффективности гипотензивного лечения с исходным фенотипом окисления. Выявлено достоверное преобладание больных с полным и частичным антигипертензивным эффектом изоптина-240 и нифедипина у больных с медленным и очень медленным фенотипами окисления по сравнению с быстрым (рис. 4, 5).

Корреляционный анализ также выявил достоверную зависимость средней степени САД, ДАД и $T_{1/2}$ пармидина только при лечении изоптином-240 (6, 7).

На основании вышеизложенного представляется правомерным считать фенотип окисления одним из важных факторов, обуславливающих выраженность гипотензивного эффекта у больных ГБ при терапии изоптином-240 и нифедипином, подвергающихся биотрансформации сис-

Таблица 2.

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ ФЕНОТИПА
ОКИСЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ МОНОТЕРАПИИ
ИЗОПТИНОМ-240 И НИФЕДИПИНОМ.

(M±m)

Подгруппы больных	Изоптин-240		Нифедипин	
	ΔСАД (мм. рт. ст)	ΔДАД (мм. рт. ст)	ΔСАД (мм. рт. ст)	ΔДАД (мм. рт. ст)
А. Пациенты с быст- рым фенотипом окислительного метаболизма	20,9±2,74	14,4±1,81	26,0±3,05	9,0±2,13
Б. Пациенты с мед- ленным и очень медленным феноти- пом окислительного метаболизма	30,4±2,68*	19,2±1,53*	30,0±3,87	16,5±2,11*

Примечание. Звездочки - достоверность различий показателей
между подгруппами А и Б: * - $p < 0,05$;

** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

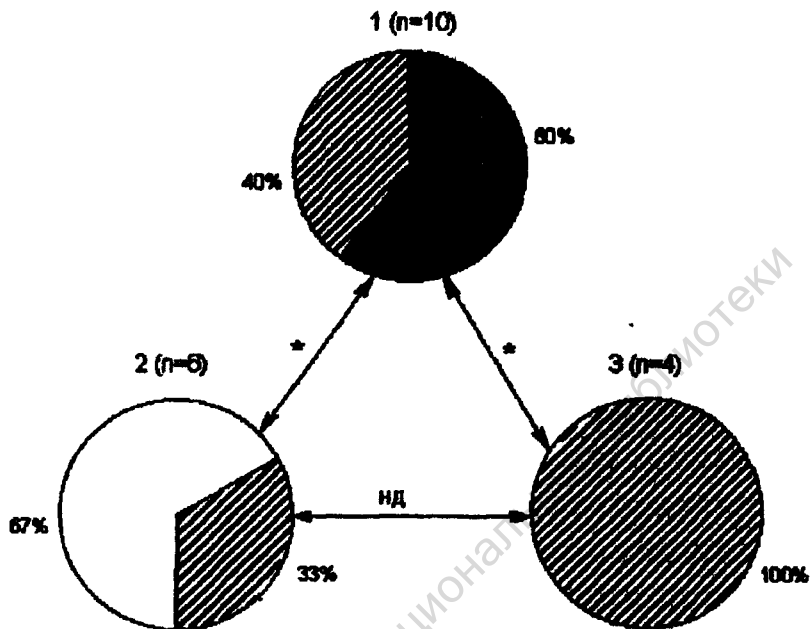


Рис. 4 Зависимость гипотензивного эффекта нифедипина от фенотипа окислительного метаболизма.

Примечание. Звездочки - достоверность различий между фенотипами по суммарному (полному и частичному) гипотензивному эффекту: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; нд. - различия недостоверны.

1 - быстрые окислители

2 - медленные окислители

3 - очень медленные окислители

- полный гипотензивный эффект
- частичный гипотензивный эффект
- отсутствие гипотензивного эффекта

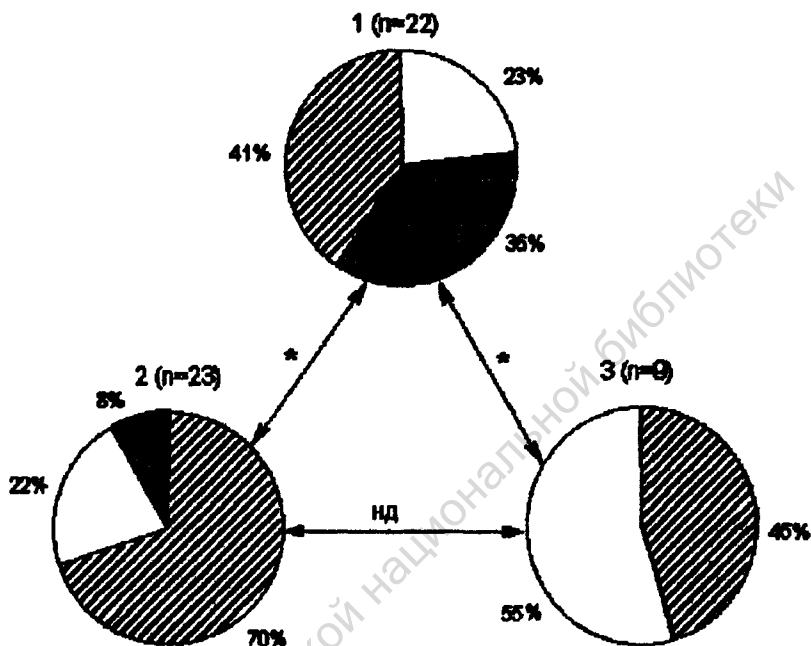


Рис.5 Зависимость гипотензивного эффекта изоптина-240 от фенотипа окислительного метаболита.

Примечание. Звездочки - достоверность различий между фенотипами по суммарному (полному и частичному) гипотензивному эффекту: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

1 - быстрые окислители

2 - медленные окислители

3 - очень медленные окислители



- полный гипотензивный эффект



- частичный гипотензивный эффект



- отсутствие гипотензивного эффекта

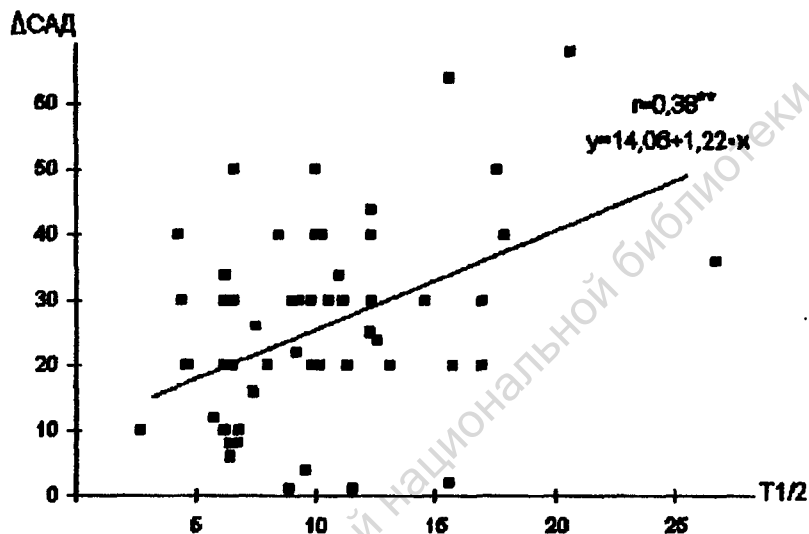


Рис. 8 Зависимость степени снижения САД от периода полураспада паримидина при монотерапии изопринолом-240.

Примечание. Звездочки - достоверность коэффициента парной корреляции: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

r - коэффициент парной корреляции.

В уравнении линейной регрессии: $y = \Delta \text{САД}$, $x = T_{1/2}$

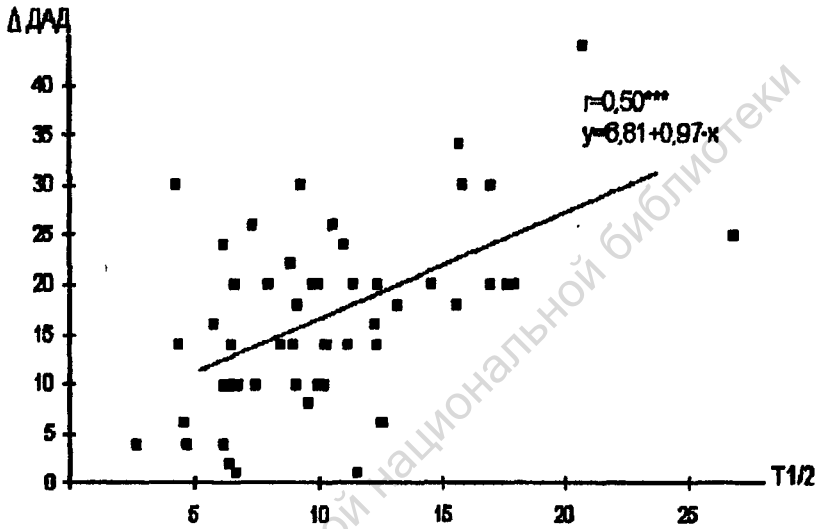


Рис.7 Зависимость степени снижения ДАД от периода полуэлиминации пармидина при монотерапии изоптин-240.

Примечание. Звездочки - достоверность коэффициента парной корреляции: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$;

*** - $p < 0,001$.

r - коэффициент парной корреляции.

В уравнении линейной регрессии: $y = \Delta AUC$, $x = T^{1/2}$

темой монооксигеназных ферментов печени.

Проведенный анализ влияния различных факторов на эффективность антигипертензивной терапии приводит к выводу о том, что фенотип окислительного метаболизма, определенный по препарату-маркеру пармидину, является одним из ведущих факторов, прогнозирующих гипотензивный эффект препаратов, подвергающихся полностью или частично окислению в печени. Наличие у больного быстрого фенотипа окисления по препарату-маркеру предполагает выбор гипотензивного препарата малозависимого от окислительного метаболизма. Наличие медленного и очень медленного фенотипа окисления прогнозирует оптимальный гипотензивный эффект окисляющимися БКК (изоптин-240, нифедипин). При очень медленном фенотипе окисления показано уменьшение общепринятых средних доз препаратов для исключения их побочного действия.

Представляется практически важным внедрить в клиническую практику, в том числе в санаторно-курортных учреждениях массовое "фенотипирование" больных, прежде всего с ГБ, требующей длительной, часто пожизненной фармакотерапии. Наличие простого, необременительного для больного метода, позволяет использовать фенотип окислительного метаболизма, как действенный фактор оптимизации медикаментозного лечения ГБ.

ВЫВОДЫ

1. Антигипертензивный эффект монотерапии изоптином-240 у больных мягкой и умеренной формами гипертонической болезни 2 стадии в сочетании с курортными лечебными факторами был достоверно выше, чем при применении изоптина-240 в аналогичной дозе в амбу-

латорных условиях без сочетания с курортными лечебными факторами.

2. Постоянное ежедневное применение изоптина-240 на санаторно-курортном этапе реабилитации больных гипертонической болезнью 2 стадии по частоте полного антигипертензивного эффекта превосходило результаты лечения больных в режиме прерывистой терапии.

3. У больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертензии монотерапия изоптином-240 в дозе 240 мг/сут. на фоне применения курортных лечебных факторов была более эффективной, чем монотерапия нифедипином в дозе 30 мг/сут. (соответственно у 86% и у 70% больных, $p < 0,05$).

4. Монотерапия изоптином-240 и нифедипином в достоверно большем числе случаев приводила к развитию полного и частичного антигипертензивного эффекта у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией с медленным фенотипом окислительного метаболизма по сравнению с больными, имевшими высокую скорость окисления.

5. Установлено, что фенотип окислительного метаболизма, определяемый по показателям фармакокинетики препарата-маркера пармидина, является важным фактором, обуславливающим степень выраженности гипотензивного эффекта БКК, подвергающихся биотрансформации системой монооксигеназ печени.

6. Терапия блокаторами кальциевых каналов, как в сочетании с санаторно-курортными факторами, так и без них оказывала коррегирующее влияние на показатели центральной гемодинамики, зависящие от их исходного уровня. Тип кровообращения не являлся определяющим фактором в реализации антигипертензивного эффекта изоптина-240 и нифедипина. Достоверных изменений мозгового кровотока в процессе лечения изоптином-240 и нифедипином не получено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. При проведении санаторно-курортного этапа реабилитации больных гипертонической болезнью со стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией рекомендуется постоянный курс лечения изоптином-240 в комплексе с курортными факторами.

2. Блокаторы кальциевых каналов можно назначать больным артериальной гипертензией без учета типа гемодинамики, поскольку выраженность антигипертензивного эффекта не зависит от данного фактора.

3. Целесообразно широкое внедрение в клиническую практику лечебных, в том числе санаторно-курортных учреждений метода оценки фенотипа окислительного метаболизма у больных гипертонической болезнью на основании определения фармакокинетических параметров пармидина с целью осуществления рационального выбора гипотензивных препаратов и оптимального режима их дозирования.

4. Наличие периода полувыведения пармидина более 9 часов позволяет ожидать удовлетворительный антигипертензивный эффект терапии артериальной гипертензии средними суточными дозами верапамила и нифедипина. Наличие периода полувыведения пармидина менее 9 часов предполагает ставить вопрос о выборе препаратов других групп.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Индивидуализация антигипертензивной терапии изоптином-240 по фармакокинетическим параметрам на санаторном этапе. // Клинич. вестник. - 1995. - №4. - С. 14-15. (В соавт. с Ф. Я. Байбуриным, Д. Г. Лисовым).

2. Антигипертензивная профилактика антагонистом кальция -

верапамилом и фармакокинетические подходы к ее оптимизации. // Тез. докл. Всерос. науч. конф. 19-21 дек. 1995г. - С. Петербург., 1995. - С. 210-211. (В соавт. с Н. Д. Дементьевой, И. Ю. Смирновой, Д. Г. Лисовым).

3. Фармакокинетические подходы к оптимизации антигипертензивной профилактики антагонистами кальция. // Тез. докл. I Съезда Рос. науч. общ. фарм. 9-13 окт. 1995г. - Волгоград., 1995. - С. 457. (В соавт. с Н. Г. Филиппенко, Д. Г. Лисовым, Н. Д. Дементьевой).

4. Характеристика методов оценки окислительного метаболизма в клинической практике. // Актуальные вопросы науки и практики: Сб. науч. работ. - Орел, 1995. - С. 160-162. (В соавт. с И. Ю. Смирновой, Д. Г. Лисовым).

5. Прогнозирование антигипертензивного эффекта изоптина-240 по фармакокинетическим показателям тест-препарата пармидина. // Тез. докл. III Рос. конгр. "Человек и лекарство". 16-20 апр. 1996г. - Москва, 1996. - С. 179. (В соавт. с Ф. Я. Байбуриным, И. Ю. Смирновой).

Из фондов Российской национальной библиотеки

2009-4
32472

Из фондов Российской национальной библиотеки

Гос.
публичная
библиотека
в Ленинграде

№ 9 МНП 9 7