



**Всероссийское
Научное
Общество
Кардиологов**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Люсов В.А.**
Зам. гл. редактора **Евсиков Е.М.**
Отв. редактор **Некрасова Л.И.**
Отв. секретарь **Шевченко Н.М.**
Аронов Д.М.
Белоусов Ю.Б.
Бритов А.Н.
Горбаченков А.А.
Гуревич М.А.
Джанашия П.Х.
Задюченко В.С.
Колпаков Е.В.
Куимов А.Д.
Оганов Р.Г.
Орлов В.А.
Поздняков Ю.М.
Шабалкин Б.В.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А.А. (Махачкала)
Александровский А.А. (Саранск)
Аникин В.В. (Тверь)
Арлеевский И.П. (Казань)
Бобров В.А. (Киев)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Габинский Я.Л. (Екатеринбург)
Говорин А.В. (Чита)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Калев О.Ф. (Челябинск)
Кательницкая Л.И. (Ростов-на-Дону)
Либензон Р.Т. (Владивосток)
Лещинский Л.А. (Ижевск)
Медведев О.С. (Москва)
Минаков Э.В. (Воронеж)
Ревивили А.Ш. (Москва)
Симоненко В.Б. (Москва)
Туев А.В. (Пермь)
Хрусталева О.А. (Ярославль)
Шугушев Х.Х. (Нальчик)
Ушаков В.Ю. (Саратов)
Adamian K.G. (Армения)
Bondo Kobulia (Тбилиси, Грузия)
Eugenius Kosinskis (Вильнюс, Литва)
Gabinsky V. (Атланта, США)
Hans K. Breddein (Франкфурт, Германия)
Roman Serbak (Брно, Чехия)
Ruthishaur V. (Женева, Швейцария)
Sime Mihatov (Загреб, Хорватия)
Тихомир Даскалов (София, Болгария)
Vaclav Serelak (Пльзень, Чехия)

Перевод англ. Нечипоренко С.Е.

ISSN 1560-4071

**Научно-практический
медицинский журнал**

**РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**

Russian Journal of Cardiology

№ 3 (41)

2003

Адрес редакции:
111539, Москва, Вешняковская ул., д. 23, ГКБ № 15
Терапевтический корпус — кафедра терапии.
Телефон/факс: (095) 375-12-30
e-mail: nauka@rinet.ru

Подписные индексы
Российского медицинского каталога
на II полугодие 2003 г.
полугодовой для медработников — **КМ2927**
полугодовой для медучреждений — **КМ2928**

Рецензируемый журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 06.04.1998 г. Регистрационный № 017388
Периодичность издания — 1 раз в 2 месяца
Установочный тираж — 7 000 экз.

Подписной ИНДЕКС 79210 — для индивидуальных подписчиков
каталога Роспечати 81196 — для предприятий и организаций

© Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ****A BREAKTHROUGH ARTICLE**

- 5** *Скиба К.А., Петрий В.В., Сулимов В.А.*
Подбор медикаментозной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в условиях серийного тестирования антиаритмических препаратов с помощью чреспищеводного электрофизиологического исследования

- 5** *Skiba K.A., Petry V.V., Sulimov V.A.*
Adjustment of pharmacological antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation during serial testing of antiarrhythmic drugs with transesophageal electrophysiological studies

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**ORIGINAL STUDIES**

- 11** *Тувев А.В., Вышенская А.Ю., Василец Л.М., Потешкина Н.Г.*
Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: структура аритмий и особенности временного анализа variability ритма сердца
- 15** *Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Минкин А.А.*
Дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда на фоне постоянной электрокардиостимуляции
- 19** *Говорин А. В., Ларёва Н. В., Хышиктыев Б. С., Филёв А. П.*
Изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью
- 25** *Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Гусева И.А.*
Причины синкопальных состояний у лиц молодого возраста

- 11** *Tuyev A.V., Vyshenskaya A.Y., Vasilets L.M., Poteshkina N.G.*
Syndrome and phenomenon of ventricular pre-excitation: structure of arrhythmias and specific features of heart rhythm variability temporal analysis
- 15** *Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Minkin A.A.*
Differential diagnosis of myocardial ischemic injury in conditions of permanent cardiac pacing
- 19** *Govorin A. V., Lareva N. V., Hyshiktuyev B. S., Filev A. P.*
Changes in plasma lipid composition in patients with essential hypertension
- 25** *Miller O.N., Bondareva Z.G., Guseva I.A.*
Causes of syncopal conditions in young subjects

КАРДИОХИРУРГИЯ**CARDIAC SURGERY**

- 29** *Морова Н.А., Федоров В.А.*
Динамика параметров левого желудочка после коррекции митрально-аортальных пороков сердца

- 29** *Morova N.A., Fedorov V.A.*
Dynamics of left ventricle parameters after correction of mitral and aortic valve disease

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ**NEW TRENDS IN DIAGNOSTICS**

- 33** *Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А.*
Бета-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных, перенесших острый коронарный инцидент, и влияние на нее физических тренировок
- 40** *Суворова С.С., Задюнченко В.С.*
Емкостно-резистивная модель кровообращения и ее применение для оценки состояния гемодинамики у больных артериальной гипертензией

- 33** *Malchikova S.V., Sizova E.N., Tsirkin V.I., Gulyayeva S.F., Trukhin A.N., Vedernikov V.A.*
 β -Adrenosensitizing activity of blood serum in patients after an acute coronary event and its relationship to physical exercise
- 40** *Suvorova S.S., Zadiyonchenko V.S.*
Capacity resistive model of blood circulation and its usage in hemodynamics evaluation in patients with arterial hypertension



СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИКА
И ФАРМАКОТЕРАПИЯCLINIC AND
PHARMACOTHERAPY

- | | |
|---|--|
| <p>45 <i>Нагайцева Е.Б., Вологодина И.В., Малыкина М.Д., Гончарова И.В.</i>
Применение метопролола тартрата у больных пожилого и старческого возраста при лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью</p> | <p>45 <i>E.B. Nagaytseva, I.V. Vologdina, M.D. Malykina, I.V. Goncharova.</i>
The usage of metoprolol tartrate in elderly and old patients with Coronary Heart Disease complicated by chronic heart failure</p> |
| <p>49 <i>Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., Шляхто Е.В.</i>
Влияние β-адреноблокаторов — небиволола и надолола на показатели липидного, углеводного обмена и инсулинрезистентность у больных гипертонической болезнью с избыточной массой тела</p> | <p>49 <i>Berngardt ER, Konrady AO, Smirnova EV, Shliakto E.V.</i>
Effects of nebivolol vs nadolol on glucose and lipid metabolism in overweight hypertensive patients. A open randomized controlled study.</p> |
| <p>55 <i>Шкарин В.В., Бельх О.С., Гурвич Е.В., Ольховская Е.А., Ефремова Л.Г., Цыганова А.В., Руженцова У.Ю., Шилина Н.Т., Сидорова Н.В.</i>
Новый метод оценки эффективности гипотензивной терапии ингибиторами АПФ</p> | <p>44 <i>Shkarin V.V., Belykh O.S., Gurvich E.V., Olkhovskaya E.A., Yefremova L.G., Tsiganova A.V., Ruzhentsova U.Y., Shilina N.T., Sidorova N.V.</i>
New evaluation method for efficacy of hypotensive treatment with ACE inhibitors</p> |

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- | | |
|--|---|
| <p>60 <i>Барт Б.Я., Кудина Е.В., Мамцев Б.Н.</i>
Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: результаты многоцентровых клинических исследований и практическая реализация их использования в поликлинических условиях</p> | <p>60 <i>Bart B.Y., Kudina E.V., Mamtsev B.H.</i>
Medical treatment of arterial hypertension in elderly subjects: results from multicenter clinical trials and practical implementation for out-patients</p> |
| <p>65 <i>Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.Я., Шевченко Н.М.</i>
Прием внутрь нагрузочных доз антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при мерцании предсердий</p> | <p>65 <i>Khamitsayeva E.O., Janashya P.K., Bogdanova E.Y., Shevchenko N.M.</i>
Oral intake of loading doses of antiarrhythmic drugs for sinus rhythm restoration in atrial fibrillation</p> |
| <p>69 <i>Фарбер А.В., Зарубина И.Г., Андропова О.В.</i>
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца</p> | <p>69 <i>Farber A.V., Zarubina I.G., Andropova O.V.</i>
<i>Helicobacter pylori</i> infection, atherosclerosis and Coronary Heart Disease</p> |

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELPING A PRACTICING DOCTOR

- | | |
|---|--|
| <p>75 <i>Урусбиева Д.М., Гиляревский С.Р., Даурбекова Л.В.</i>
Возможности медикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом II типа в условиях эндокринологических центров</p> | <p>75 <i>Urusbiyeva D.M., Gilarevsky S.R., Daurbekova L.V.</i>
Quality of pharmacological correction of modified cardiovascular risk factors and treatment of cardiovascular diseases in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus in endocrinology centers</p> |
|---|--|

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****ЛЕКЦИИ****LECTURES**

81 Шарошина И.А., Сидоренко Б.А.,
Преображенский Д.В.
Роль натрийуретических пептидов
в диагностике сердечной недостаточности

81 *Sharoshina I.A., Sidorenko B.A.,
Preobrazhensky D.V.*
Role of natrium-uretic peptides in the diagnostics
of heart failure

90 Гуревич М.А.
Негликозидные инотропные средства и новые
нейрогуморальные антагонисты в лечении
сердечной недостаточности

90 *Gurevich M.A.*
Non-glycosidic inotropic medications and new
neurohumoral antagonists in heart failure treat-
ment

ИНФОРМАЦИЯ**INFORMATION**

93 КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
г. Санкт-Петербург, 18–20 сентября 2003 года

Читайте архив нашего журнала в сети Интернет на медицинском сервере **MEDI.RU**
<http://medi.ru/card>

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**ПОДБОР МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ СЕРИЙНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ
ЧРЕСПИЩЕВОДНОГО ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

Скиба К.А., Петрий В.В., Сулимов В.А.

Кафедра факультетской терапии № 1, ММА им. И.М. Сеченова

Резюме

В работе изучены возможности ЧП ЭФИ при серийном тестировании эффективности антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов нарушений ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Подбор антиаритмической терапии осуществлен у 85 пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков. Индивидуальную эффективную антиаритмическую терапию удалось подобрать для 83 (98%) пациентов. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты I класса (у 89% больных), а наилучший индивидуальный результат оказался у кордарона, при назначении которого в суточной дозе 600-800 мг был достигнут эффект в 61% случаев. С целью получения наиболее надежных результатов подбора медикаментозной терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий во время диагностического теста чреспищеводной электрической стимуляции (ЧПЭС) и в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов целесообразно использовать “неагрессивные” способы индукции фибрилляции предсердий: учащающую, частую и программированную стимуляцию предсердий с одним и двумя задержанными импульсами.

Ключевые слова: чреспищеводное электрофизиологическое исследование, пароксизмы фибрилляции предсердий, серийное тестирование антиаритмических препаратов, подбор индивидуальной терапии.

Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) — одна из наиболее часто встречающихся разновидностей аритмий сердца [2, 5, 6, 10, 12, 14]. При проведении постоянной медикаментозной профилактики рецидивов пароксизмальной и устойчивой (persistent) формы фибрилляции предсердий (ФП) возникает проблема подбора индивидуально для каждого больного эффективного антиаритмического препарата. Эмпирический подбор терапии, метод “проб и ошибок” сегодня не может устраивать кардиологов. С внедрением в клиническую практику метода чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧП ЭФИ), позволяющего провоцировать приступы ФП, появилась возможность оценивать индивидуальную эффективность различных антиаритмических препаратов при их пероральном приеме — серийное тестирование эффективности антиаритмических препаратов в условиях ЧП ЭФИ [1, 3, 4, 7-10].

Целью настоящей работы было изучение возможностей ЧП ЭФИ при серийном тестировании эффективности антиаритмических препаратов для профилактики рецидивов нарушений ритма сердца у больных с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В нашем открытом, сравнительном, проспективном исследовании протокол серийного тестирования антиаритмических препаратов выполнен у 85 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: у 46 мужчин и 39 женщин в возрасте от 19 до 69 лет, в среднем — $41,7 \pm 3,6$ лет. Время развития первого эпизода ФП колебалось от полугода до 35 лет, составляя, в среднем, $12,9 \pm 3,1$ года. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 1 раза в месяц до 4-5 раз в день, составляя, в среднем, $2,4 \pm 0,5$ в месяц. Во время пароксизма ФП частота сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных больных колебалась от 87 до 195 в 1 мин., в среднем — $108,2 \pm 10,3$ уд./мин. У всех больных на ЭКГ в покое признаков синдрома преждевременного возбуждения желудочков не отмечалось.

В процессе клинического обследования у 37 (44%) пациентов был поставлен диагноз ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардия напряжения I-III ФК, у 7 (8%) — крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз; у 16 (19%) больных были выявлены ревматические пороки сердца, у 13 (15%) — артериальная гипертензия I-II стадии, у 3 (3,5%) — кардиомиопатии, у 4 (4,7%) — постмиокардитический кардиосклероз. У 12 (14%) пациентов фибрил-

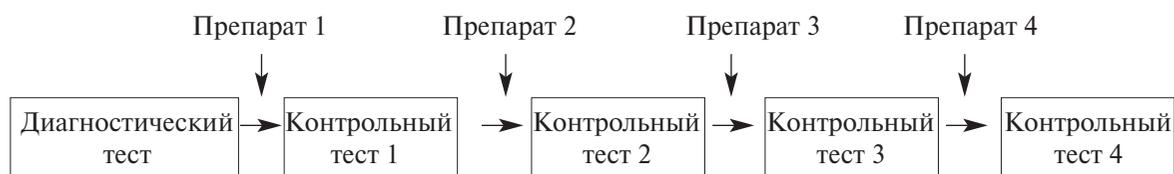


Рис. 1. Схема серийного тестирования антиаритмических препаратов

ляция предсердий была расценена как идиопатическая.

Всем больным, проводили клиническое, лабораторно-инструментальное обследование и диагностическое ЧП ЭФИ. Электрическую учащающую стимуляцию предсердий (диагностический тест) выполняли в период без приема антиаритмических препаратов или спустя 48 часов после их отмены (за исключением амиодарона и сердечных гликозидов, период отмены которых составлял 10-14 суток). В ходе диагностического ЧП ЭФИ оценивали возможность провокации приступа ФП и уточняли режим стимуляции, индуцирующий пароксизм аритмии, после чего больные включались в протокол серийного тестирования антиаритмических препаратов. Повторные ЧП ЭФИ на фоне приема антиаритмического препарата в средних терапевтических дозах осуществлялись в установленном ранее режиме ЧПЭС на 3-5 день от начала лечения (для амиодарона — на 10-15 день, рис. 1).

Принимая во внимание электрофизиологические механизмы, лежащие в основе ФП, логично предположить, что в лечении этой аритмии наиболее эффективными должны быть антиаритмические препараты, либо замедляющие скорость проведения возбуждения по предсердиям, либо увеличивающие рефрактерность миокарда предсердий, либо сочетающие эти влияния. Наиболее эффективными и наиболее широко используемыми антиаритмическими препаратами, предупреждающими рецидивирование ФП, являются, по данным ряда авторов, антиаритмические препараты I и III классов [2, 4, 6-7, 9-11]. Однако, учитывая их возможное проаритмическое действие, мы не отказывались от использования β -адреноблокаторов и антагонистов кальциевых каналов на 1-м этапе подбора эффективной профилактической антиаритмической терапии. Таким образом, серийное тестирование предполагало использование препаратов из всех 4 классов антиаритмиков: обзидан в суточной дозе 80-240 мг, верапамил в дозе 240-480 мг, хинидин дурулес в дозе 600-800 мг, этазин в дозе 150-200 мг, аллапинин в дозе 100-150 мг, соталол в дозе 160-320 мг, кордарон в дозе 600-800 мг. Все препараты назначались перорально. Выбор последовательности назначения антиаритмических препаратов определялся анамнестическими данными об эффективности ранее проводимой антиаритмической терапии. Тести-

руемый препарат считали индивидуально эффективным, обеспечивающим профилактическое антиаритмическое действие, если в ходе контрольного ЧП ЭФИ отсутствовала возможность провокации устойчивого (длительностью более 30 с) приступа ФП, не возникало побочных, в том числе и проаритмических, эффектов.

Как и другие авторы [10], мы считали, что полное отсутствие спонтанных приступов фибрилляции предсердий, при условии хорошей переносимости, является свидетельством хорошей эффективности применяемого антиаритмического препарата.

Удовлетворительным эффектом долговременной профилактической антиаритмической терапии фибрилляции предсердий мы считали:

- значительное урежение пароксизмов ФП, когда их частота не превышает одного приступа в 2-3 месяца,
- существенное уменьшение продолжительности приступов ФП, обусловленное их спонтанным прекращением,
- улучшение переносимости приступа ФП, в связи с меньшей частотой сердечных сокращений во время приступа.

Под неудовлетворительным эффектом от долговременной профилактической медикаментозной терапии понимали отсутствие существенных изменений в частоте или тяжести пароксизмов ФП, а также появление побочных эффектов препаратов, либо их проаритмического действия.

Для оценки надежности подобранной антиаритмической терапии мы осуществляли за этими больными динамическое проспективное наблюдение длительностью от 3 месяцев до 6-7 лет.

Чреспищеводную стимуляцию осуществляли с помощью экспериментальных силиконовых биполярных электродов и кардиостимуляторов серии СТИКАР, разработанных и изготовленных на кафедре электроники Московского инженернофизического института под руководством профессора И.А. Дубровского.

Результаты и обсуждение

Результаты подбора индивидуально эффективной профилактической антиаритмической терапии, выполненного с помощью метода серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ, представлены на рис. 2.

Индивидуальную эффективную терапию в обследованной группе больных удалось подобрать у 83

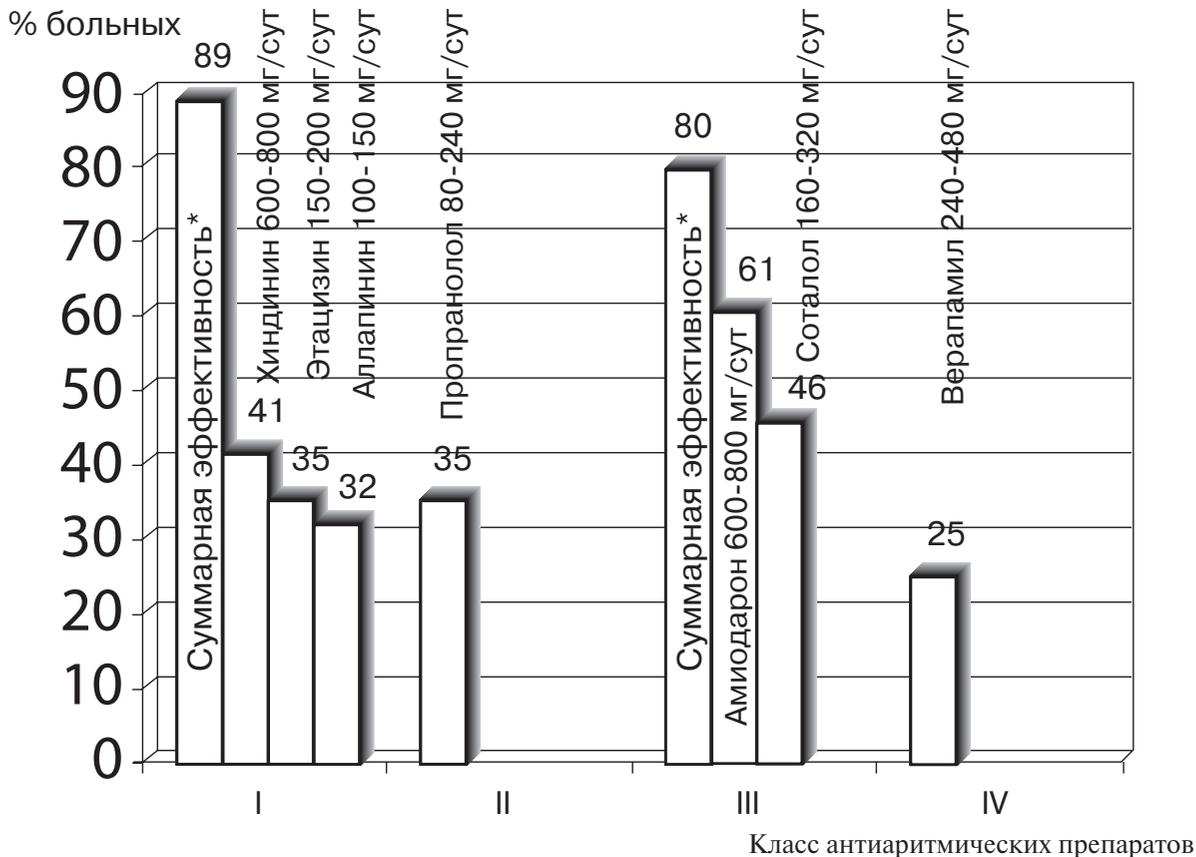


Рис. 2. Профилактическая эффективность антиаритмических препаратов по данным серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Примечание: * — суммарная эффективность противоаритмических препаратов I и III класса меньше суммы эффективности отдельных препаратов, т.к. у части больных оказались эффективными 2 препарата из одного класса.

(98%) пациентов. В ходе серийного тестирования был найден антиаритмический препарат или несколько таковых, не позволявший индуцировать пароксизм ФП при контрольном ЧП ЭФИ. Наиболее эффективными оказались антиаритмические препараты I класса (суммарная эффективность — 89%; хинидин и/или этацизин и/или аллапинин оказались эффективными у 76 больных). Менее эффективными были антиаритмические препараты III класса (кордарон и/или соталол — у 68 больных, 80% случаев).

Еще меньше была профилактическая эффективность антиаритмических препаратов II класса: применение обзидана в суточной дозе 80-240 мг позволило добиться профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у 30 (35%) больных.

Лишь у 21 (25%) больного верапамил в суточной дозе 240-480 мг (IV класс антиаритмических препаратов) позволял предупреждать индукцию фибрилляции предсердий во время контрольного ЧП ЭФИ.

Из всех тестируемых препаратов наибольшую эффективность профилактического действия при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

проявил кордарон в суточной дозе 600-800 мг — у 52 (61%) пациентов.

При индивидуальной оценке профилактической активности таких антиаритмических препаратов I класса, как хинидин, этацизин, аллапинин, мы отметили, что она была существенно ниже, чем у кордарона — при назначении хинидина в суточной дозе 600-800 мг приступ ФП не возникал у 35 (41%) больных, этацизина в суточной дозе 150-200 мг — у 30 (35%), аллапинина в суточной дозе 100-150 мг — у 27 (32%) больных.

Для 29 (34%) больных был подобран один эффективный антиаритмический препарат, для 33 (39%) — два, для 17 (20%) — три антиаритмических препарата и для 6 (7%) — четыре. Это дает возможность выбора наиболее приемлемого препарата для лечения каждого конкретного больного с учетом противопоказаний, прогнозируемых побочных эффектов и доступности препарата.

В ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, индуцируемая мерцательная аритмия чаще всего спонтанно купировалась в сроки до 15-25 минут, а пароксизмы, возникавшие на фоне

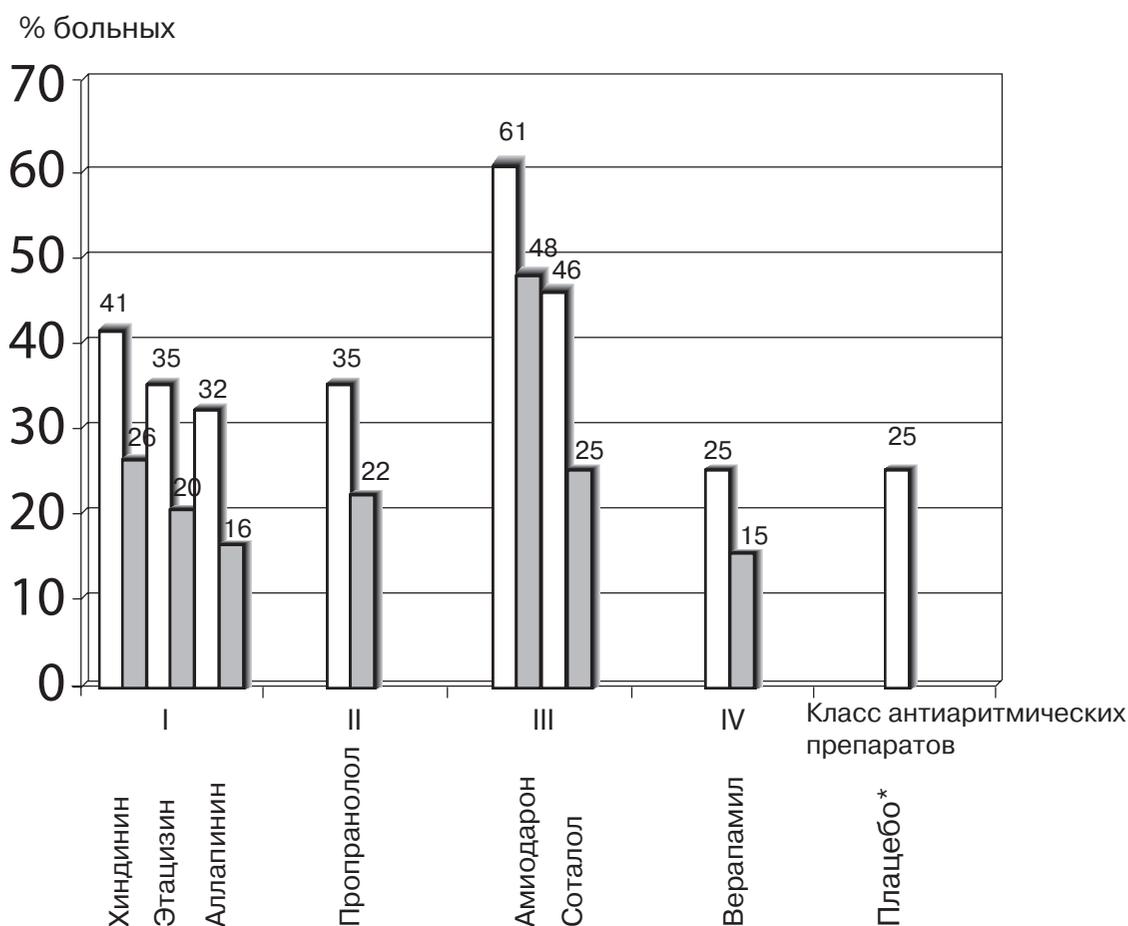


Рис. 3. Сравнительная эффективность антиаритмических препаратов различных классов при коротком курсовом приеме и при длительной профилактике рецидивов ФП, подобранных с помощью серийного тестирования у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Примечание: * светлые столбики — эффективность препарата при коротком курсовом приеме; темные столбики — эффективность препарата при длительном приеме.

приема обзидана, отличались высокой устойчивостью. При необходимости, для купирования индуцированных пароксизмов мерцательной аритмии, использовали внутривенное введение таких антиаритмических препаратов, как новокаинамид до 1000 мг, ритмилен до 150 мг или пропафенон до 100-150 мг. К электроимпульсной терапии не прибегали ни в одном случае.

Последующее наблюдение за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий показало, что хороший, полный антиаритмический эффект, на фоне постоянного приема выбранного антиаритмического препарата, был достигнут у 52 (61%) больных. У 33 (39%) больных был отмечен удовлетворительный, частичный антиаритмический эффект; у 21 (25%) из них наблюдались удовлетворительные результаты со снижением частоты приступов ФП до единичных (5-6 приступов в год), а у 12 (14%) наблюдалось существенное укорочение длительности возникающих пароксизмов ФП и бо-

лее хорошая их переносимость за счет меньшей ЧСС во время пароксизмов.

Оценка эффективности профилактики рецидивов ФП длительностью от 6 месяцев до 6 лет, с помощью антиаритмических препаратов, индивидуально подобранных по результатам их серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ во время короткого курсового приема, показала, что явное преимущество имеет кордарон (рис. 3).

Противорецидивная эффективность кордарона достигала 79% (сохранялся хороший или удовлетворительный антиаритмический эффект у пациентов, продолжавших принимать препарат). Антиаритмическая активность другого представителя антиаритмических препаратов III класса — соталола была существенно ниже, составляя только 55%.

Антиаритмические препараты I класса по своей длительной антиаритмической эффективности отчетливо уступали кордарону. Хороший или удовлетворительный эффект наблюдался нами у 63% боль-

ных, получавших терапию хинидином, у 57% больных, получавших поддерживающую терапию этазином и у 50% больных, принимавших аллапинин. По данным литературы известно, что даже на фоне приема плацебо синусовый ритм сохраняется до 6-12 месяцев [13].

Важно отметить, что длительная профилактическая эффективность всех, изучавшихся нами, антиаритмических препаратов была отчетливо ниже, чем антиаритмическая эффективность каждого из них во время короткого курсового приема в процессе серийного тестирования в условиях ЧП ЭФИ. Этот феномен “ускользания эффективности антиаритмической терапии”, когда с течением времени активность первоначально эффективного антиаритмического препарата существенно снижается, и врач вновь оказывается перед проблемой поиска нового эффективного антиаритмического препарата, на сегодня не имеет какого-либо удовлетворительного объяснения. Возможно, что, помимо особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антиаритмических препаратов, необходимо учитывать регулярность приема пациентом назначенного препарата, а также характер течения основного заболевания и его осложнений, приведших к развитию фибрилляции предсердий: эпизоды ишемии и некроза миокарда при ИБС, прогрессирование процесса ремоделирования желудочков сердца и предсердий при их выраженном структурном поражении и т. д..

В работах ряда исследователей было обращено внимание на условия воспроизведения приступов пароксизмальной фибрилляции предсердий в ходе ЧП ЭФИ в процессе серийного тестирования антиаритмических препаратов, определяющие долговременность протективного действия подобранной медикаментозной терапии [3, 4, 7]. Показано, что методика воспроизведения приступов ФП при диагностическом ЧП ЭФИ, с помощью учащающейся, либо программированной стимуляции предсердий одиночным или парным экстрастимулом, и последующее использование этого режима индукции приступов ФП в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, дает высокий результат прогностической эффективности подобранной терапии при коротком курсовом приеме и длительном лечении. Использование, “высокоагрессивных” способов провокации пароксизмов ФП (сверхчастой и программированной стимуляции асинхронными импульсами) как на диагностическом этапе ЭФИ, так и в ходе серийного тестирования антиаритмических препаратов, не дает надежных результатов при оценке эффективности антиаритмической терапии, что, повидимому, связано с деста-

билизирующим воздействием этих методов на проводящую систему предсердий.

Таким образом, у больных, у которых пароксизм фибрилляции предсердий может быть индуцирован при программированной ЧПЭС предсердий одиночным или парным экстрастимулом, серийное тестирование антиаритмических препаратов следует ограничивать “неагрессивными” режимами стимуляции предсердий. “Агрессивные” методы стимуляции у этой категории больных могут вызывать фибрилляцию предсердий, даже несмотря на прием антиаритмических препаратов. Подтверждением этого могут служить результаты нашего исследования о зависимости долговременного эффекта антиаритмического лечения, подобранного методом серийного тестирования антиаритмических препаратов, от режима индукции приступа ФП у больных с часто рецидивирующими пароксизмами фибрилляции предсердий.

Анализ результатов исследования показал, что чем “агрессивнее” были режимы чреспищеводной стимуляции предсердий, которые требовались для индукции ФП во время первоначального (базового) ЧП ЭФИ, тем хуже были результаты отдаленной профилактической терапии. Если фибрилляция предсердий первоначально индуцировалась учащающейся или программированной стимуляцией предсердий одиночным, либо парным экстрастимулом, то надежность длительного профилактического приема антиаритмического препарата, показавшего себя эффективным в процессе серийного тестирования, достигала 67-85%. В тех случаях, когда для первоначальной индукции приступа фибрилляции предсердий было необходимо использовать “высокоагрессивные” методы электрической стимуляции предсердий, эффективность профилактического приема антиаритмического препарата, оцененная в процессе серийного тестирования, составляла лишь 35-47% ($p < 0,01$).

Заключение

Учитывая неинвазивный характер, простоту и безопасность диагностического теста ЧПЭС, объективность и высокую степень эффективности способа серийного тестирования антиаритмических препаратов, можно считать, что чреспищеводное ЭФИ может быть успешно использовано в подборе медикаментозной антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. При подборе медикаментозной терапии целесообразно использовать “неагрессивные” способы индукции фибрилляции предсердий, в том числе учащающую, частую и программированную стимуляцию с одним или двумя задержанными импульсами.

Литература

1. Гросу А.А., Шевченко Н.М., Жосан С.И. и др. Клиническое значение мерцания/трепетания предсердий, индуцируемого электрической стимуляцией сердца через пищевод// Тер. архив. — 1989. — № 4. С. 75-78.
2. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В. и др. Мерцательная аритмия. Стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. — С-Пб., 1998. — С. 414.
3. Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А. Новые возможности оценки профилактической эффективности антиаритмических препаратов у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий// Кардиология. — 1997. — № 3. — С. 42-46.
4. Канорский С.Г. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (патогенетическое обоснование, и оптимизация медикаментозного лечения) — Автореф. дисс. докт. мед. наук. — Краснодар, 1998.
5. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. — С-Пб., 1992. — С. 544
6. Недоступ А.В. Мерцательная аритмия (Современные аспекты патогенеза, клиники, лечения, прогноза) — Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М. — 1987.
7. Попов С. В. Электрические методы диагностики, контроля лекарственной терапии и лечения пароксизмальных тахикардий и тахиаритмий — Автореф. дисс. докт. мед. наук — Томск, 1996.
8. Рахматуллов Ф.К. Оптимизация антиаритмической терапии у больных с пароксизмами мерцательной аритмии методом внутриводной кардиостимуляции. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Самара, 1993.
9. Савенкова Г.М., Попов С.В., Антонченко И.В. и др. Лечение пароксизмальной формы фибрилляции предсердий антиаритмическими препаратами I класса, подобранными на основании данных чреспищеводной электростимуляции// Вестн. Аритмологии. — 1995. — № 5. — С. 10-14.
10. Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. — М: Медицина, 2001. — С. 208.
11. Antman E. M, Beamer A. D, Cantillon C. et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs// J. Am. Coll. Cardiol. — 1990. — № 15. — P. 692-698.
12. Brand F.W., Abbott R.D., Kannel W.B. et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study// JAMA. — 1985. — № 254. — P. 3449-3453.
13. Coplen S. E, Antman E. M, Berlin J. A, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized control trials//Circulation. — 1990. — № 82. — P. 1106 — 1116.
14. Lip G.Y., Golding D.J., Nazir M. et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project// Br. J. Gen. Pract. — 1997. — Vol.47, № 418. — P. 285-289.

Abstract

The work has studied opportunities for TE EPS in serial testing of antiarrhythmic drugs testing to prevent recurrent arrhythmia in patients with atrial fibrillation. Antiarrhythmic drug adjustment was performed in 85 patients with paroxysmal atrial fibrillation. Serial testing implied the usage of all 4 series of antiarrhythmic drugs. Individual effective antiarrhythmic therapy was adjusted in 83 (98%) patients. Class I drug appeared to be most effective (in 89% patients) with the best individual result for Cordarone which achieved effect in 61% cases when administered as 600-800 mg daily. To obtain most reliable results of pharmacological antiarrhythmic therapy adjustment in patients with paroxysmal atrial fibrillation during diagnostic transesophageal electrical stimulation (TEES) and during serial testing of antiarrhythmic drugs it is rational to use "non-aggressive" methods of atrial fibrillation induction: accelerating, frequent and programmed atrial stimulation with one or two delayed stimuli.

Keywords: transesophageal electrophysiological study, paroxysms of atrial fibrillation, serial testing of antiarrhythmic drugs, individual therapy adjustment.

Поступила 20/12-2002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СИНДРОМ И ФЕНОМЕН ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ: СТРУКТУРА АРИТМИЙ И ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Тувев А.В., Вышенская А.Ю., Василец Л.М., Потешкина Н.Г.

Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь

Резюме

Исследована структура нарушений ритма сердца и особенности временного анализа вариабельности сердечного ритма у 77 пациентов с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков. В структуре индуцированных, во время электрофизиологического исследования сердца, аритмий преобладают реципрокная ортотромная тахикардия, фибрилляция предсердий или их сочетание.

Определено достоверное снижение показателей вариабельности ритма сердца при синдроме по сравнению с таковыми при феномене. Данные изменения свидетельствуют о снижении вагусной активности в регуляции сердца, приводящей к доминированию симпатических механизмов и, возможно, к поддержанию электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: синдром и феномен преэкситации желудочков, индуцированные аритмии, вариабельность ритма сердца.

Синдром преждевременного возбуждения или преэкситации желудочков (ПЭЖ) встречается в разных возрастных группах населения, от новорожденных до лиц пожилого возраста, в том числе, в 0,04 — 0,31% случаев у детей и 0,15% — у взрослых [3, 6]. Принято различать два понятия: феномен и синдром ПЭЖ. К первому относят те случаи, когда имеются лишь типичные изменения ЭКГ, ко второму — если присутствуют нарушения сердечного ритма в виде приступов тахикардии [4].

В последние 20 лет удалось выявить существенные взаимосвязи между вегетативной нервной системой и сердечно-сосудистой смертностью, включая внезапную сердечную смерть [9]. Важную роль в формировании аритмий при синдроме ПЭЖ играет нарушение вегетативного статуса, так как в случае наличия дополнительных путей проведения вегетативный дисбаланс может влиять на проводимость по нормальным и аномальным путям проведения. Доказано, что сдвиг вегетативного тонуса в сторону преобладания симпатического влияния может быть провоцирующим фактором нарушений ритма сердца [2]. Honda T. et al. [7] пришли к выводу, что повышенная симпатическая активность у больных с синдромом преэкситации желудочков способствует развитию фибрилляции предсердий. Имеется большое число клинических и экспериментальных подтверждений того, что автономная нервная система играет важную роль в генезе и поддержании злокачественных аритмий [8]. Доступным и информативным методом оценки вегетативного статуса пациентов в

клинике является анализ вариабельности ритма сердца (ВРС).

Цель исследования — изучить временной анализ вариабельности сердечного ритма у больных с синдромом и феноменом преэкситации желудочков.

Материалы и методы

В условиях специализированной кардиологической клиники обследовано 77 пациентов (основная группа) с признаками предвозбуждения желудочков, из них 58 мужчин и 19 женщин, средний возраст — $28,2 \pm 12,7$ лет. В зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе пароксизмов реципрокных АВ — тахикардий, больные разделены на 2 подгруппы: с синдромом ПЭЖ — 47 пациентов и с феноменом ПЭЖ — 30. У 31 больного выявлен манифестирующий синдром WPW, в 1 случае — интермиттирующий, у 4 — латентный WPW и у 6 больных — скрытый синдром WPW. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы.

Длительное мониторирование ЭКГ (ДМ ЭКГ) проводили всем исследуемым. Использовали портативные кардиорегистраторы производства фирмы “Brentwood”, США, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC-совместимом компьютере, программа RhythmScan 8800 Precision. Анализировали данные о наличии нарушений ритма сердца и проводимости, ЧСС (минимальной, максимальной, средней), смещений сегмента S-T относительно изоли-

Таблица 1
Показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с синдромом и феноменом ПЭЖ

Показатели ВРС	Синдром ПЭЖ, n=47	Феномен ПЭЖ, n=30	p
Сред. RR	879±157	819±156,05	0,106
SDNN	111,5±35,3	143±37,3	0,0001
RMSSD	49,8±18,2	62,7±16,4	0,0015
PNN 50%	34,1±15,5	42,7±14,4	0,0113

нии (для исключения ишемии миокарда). Результаты автоматического анализа контролировали и редактировали для исключения ошибочных заключений.

Основываясь на результатах ДМ ЭКГ, проводили исследование временного анализа вариабельности сердечного ритма. Оценку показателей ВРС проводили согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии, со стандартами измерения, методиками физиологической интерпретации и клинического использования ВРС [1].

Вычисляли стандартное отклонение всех NN — интервалов — standard deviation of all normal RR intervals in the entire 24-hour ECG recording (SDNN), т.е. квадратный корень дисперсии. Дисперсия является математическим эквивалентом общей мощности спектра, а SDNN — суммарный показатель, отражающий все периодические составляющие вариабельности за время записи. Для того, чтобы избежать искажения получаемых результатов, необходимо анализировать ВРС по 5-минутной (короткие отрезки) или по 24-часовой записи, причем последнее предпочтительней. Использовали также показатели, рассчитываемые при сравнении NN-интервалов: RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; NN50 — количество пар последовательных NN-интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс, PNN50% — отношение NN50 к общему числу NN-интервалов. Всем пациентам проводили электрофизиологическое исследование сердца при чреспищеводной электрокардиостимуляции, как на исходном фоне, так и после фармакологической вегетативной блокады сердца обзиданом и атропином. При программированной, учащающей и сверхчастой стимуляции индуцировались различные нарушения ритма сердца.

Статистическая обработка данных. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в работе как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для проверки гипотезы о равенстве средних в двух группах использовали критерий Стьюдента, при сравнении нескольких групп — дисперсионный анализ. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Корреляционный ана-

лиз проводили с применением коэффициентов Пирсона и Спирмена. Использовались стандартные пакеты программного обеспечения “Excel”, “Statistics 5,5” для “Windows 98”.

Результаты и обсуждение

При длительном мониторинге ЭКГ вычислялись среднесуточные показатели ЧСС у больных основной группы: ЧСС_{ср} 76,8 \pm 9,2 уд/мин, ЧСС_{мин} 51,9 \pm 8,0 уд/мин, ЧСС_{макс} 134,9 \pm 11,3 уд/мин. Значимых различий по средним значениям ЧСС в группах с синдромом и феноменом WPW не было отмечено. Показатели ЧСС в основной и контрольной группах достоверно различались по максимальной ЧСС: в основной группе — 134,9 \pm 11,3 уд/мин, в контрольной — 141,75 \pm 14,37 уд/мин.

Во время проведения длительного мониторинга ЭКГ у 41 (53%) больного были выявлены различные нарушения сердечного ритма, в том числе: редкая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) — у 23 (56%), частая НЖЭ — у 3 (7%), пароксизмальные наджелудочковые тахикардии — у 8 больных (20%). Желудочковые нарушения ритма сердца, такие как редкие желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), отмечены у 4 (10%), частые ЖЭ — у 3 пациентов (7%). Ни у одного из этих 7 пациентов с желудочковыми аритмиями не выявлено признаков органического заболевания сердца, поэтому этот вид нарушений ритма сердца можно отнести к доброкачественным желудочковым аритмиям, по классификации J.T.Bigger [5]. Ни в одном случае, при обследовании больных и здоровых, не было выявлено смещения сегмента ST относительно изолинии.

Временной анализ ВРС проводили статистическим методом. При сравнении показателей вариабельности ритма сердца SDNN (мс), RMSSD (мс), PNN50% в группах с синдромом и феноменом ПЭЖ получены достоверные различия (табл. 1).

У пациентов с синдромом ПЭЖ данные показатели были достоверно ниже, чем при его феномене. Следовательно, при синдроме ПЭЖ был достоверно ниже показатель суммарной вариабельности сердечного ритма, а также показатели, коррелирующие с коротковолновыми составляющими спектра — RMSSD и PNN50%, которые отражают влияние парасимпатической нервной системы.

Таким образом, угнетение влияния парасимпатической нервной системы, и, соответственно, относительное преобладание симпатического влияния, может являться фактором, активизирующим аномальные пути проведения. Для показателей ВРС, с целью дифференциальной диагностики синдрома и феномена преждевременного возбуждения желудочков, разработаны диагностические критерии точки разделения (ТР) (табл. 2).

При сравнении показателей variability сердечного ритма у больных с синдромом, феноменом ПЭЖ и в контрольной группе, применялся дисперсионный анализ. В результате отмечено, что средние показатели variability ритма достоверно отличаются в группах с синдромом, феноменом WPW и в контрольной (SDNN $111 \pm 35,3$ мс, $143 \pm 37,3$ мс, 134 ± 33 мс, $p < 0,0001$; RMSSD $49,8 \pm 18,2$ мс, $62,7 \pm 16,4$ мс, $57,8 \pm 17,7$ мс, $p < 0,006$; PNN50% $34,1 \pm 15,5$ мс, $42,7 \pm 14,4$ мс, $38,3 \pm 15\%$, $p < 0,052$, соответственно).

Таким образом, выявлено снижение показателей временного анализа variability сердечного ритма у больных с синдромом ПЭЖ по сравнению с контрольной группой. У пациентов с феноменом WPW наблюдалось даже повышение названных показателей по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Во время электрофизиологического исследования сердца, пароксизмальные нарушения ритма были вызваны у всех пациентов с синдромом ПЭЖ. Структура индуцированных аритмий представлена следующим образом: реципрокная ортодромная тахикардия — у 24 (51%), реципрокная антидромная тахикардия — у 3 (7%), фибрилляция предсердий — у 9 (19%), сочетание ортодромной тахикардии и фибрилляции предсердий — у 9 (19%) и сочетание антидромной тахикардии и фибрилляции предсердий — у 2 больных (4%). Электрофизиологические характеристики при пароксизмальных реципрокных ортодромной и антидромной тахикардиях значимо не различались. Средняя ЧСС при индуцированных тахикардиях составила 174 ± 27 уд/мин, средний интервал R-R — $352 \pm 53,3$ мс, средний интервал R \bar{r} — $127 \pm 20,2$ мс.

Пароксизмы фибрилляции предсердий удалось вызвать сверхчастой стимуляцией левого предсердия с частотой 600 — 800 имп/мин. В 3-х случаях, во время пароксизма фибрилляции предсердий, имелись признаки проведения импульсов от предсердий к желудочкам по дополнительным путям проведения. Средняя ЧСС во время пароксизма фибрилляции предсердий составила 150 уд/мин, максимальная — 250 уд/мин, минимальная ЧСС — 94 уд/мин, средняя продолжительность интервала R-R — $347 \pm 62,7$ мс, продолжительность минимального интервала R-R — 240 мс.

Во время электрофизиологического исследования были выявлены различия показателей, характеризующих функцию АВ проведения и проведения импульса по дополнительным путям, в группах пациентов с наличием только реципрокных тахикардий и больных с вызванными пароксизмами фибрилляции предсердий, в сочетании с ортодромной или антидромной тахикардией (табл. 3).

Таким образом, у больных с пароксизмами реципрокной тахикардии, сочетающейся с фибрилляци-

Таблица 2

Точки разделения для дифференциальной диагностики синдрома и феномена преждевременного возбуждения желудочков

Показатели	SDNN (мс)	RMSSD (мс)	PNN50%
Tr	128	56,5	38,6
Se	65%	70%	70%
Sp	69%	69%	69%
PVP	77%	78%	78%
PVN	56%	59%	59%

Таблица 3

Особенности функционирования проводящей системы сердца у больных с синдромом ПЭЖ в зависимости от наличия пароксизмов фибрилляции предсердий (M \pm σ)

Показатели (в мс)	Больные с реципрокными тахикардиями	Больные с реципрокными тахикардиями в сочетании с ФП	p
TVo	204 \pm 22,7	220 \pm 12,0	0,010
ЭРП ДППо	238 \pm 36,2	205 \pm 39,4	0,012

ей предсердий, имеются признаки ускорения АВ проведения и укорочения эффективного рефрактерного периода дополнительных путей проведения.

Известно, что основой для развития мерцательной аритмии являются изменения электрофизиологических свойств проводящей системы предсердий. Наличие дополнительных путей проведения увеличивает риск ее возникновения при синдроме ПЭЖ и определяет высокую частоту ритма желудочков во время приступа тахикардии. Частота этого ритма напрямую зависит от продолжительности эффективного рефрактерного периода дополнительных путей проведения [2].

При проведении корреляционного анализа показателей variability сердечного ритма с электрофизиологическими характеристиками индуцированных аритмий, нами была отмечена тенденция к снижению SDNN ($r = -0,56$, $p < 0,07$), RMSSD ($r = -0,54$, $p < 0,08$), PNN50 ($r = -0,46$, $p < 0,07$) при более высокой частоте сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.

Выводы

1. В структуре индуцированных аритмий у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков преобладают реципрокная ортодромная тахикардия, фибрилляция предсердий или их сочетание.

2. У больных с синдромом преэкситации желудочков, в отличие от здоровых, изменены показатели, отражающие variability ритма сердца, что свидетельствует о снижении ваготропных влияний

на регуляцию ритма сердца, что, в свою очередь, может приводить к преобладанию симпатических механизмов и иметь значение в развитии электрической нестабильности миокарда.

3. Больных с феноменом преэкситации желудочков отличают признаки преобладания парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на

проводящую систему сердца, что отражают изменения показателей variability сердечного ритма.

4. Высокая частота сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий у больных с синдромом и феноменом ПЭЖ отражает тенденцию к изменению показателей variability сердечного ритма.

Литература

1. Variability сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое использование. СПб.- Издательство АОЗТ "Инкарт".-2001.
2. Голицин С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца возможности и ограничения // Кардиология 1998, №10- 67 — 76с.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. -СПб. ИКФ "Фолиант", 1999.-640с.
4. Сумароков А.В., Моисеев В.С. Клиническая кардиология.- Москва "Универсум Паблишинг", 1996.-240 с.
5. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. // Am.J.Cardiol, 1984; 54: 14: 3D-8D.
6. Goudevenos JA, Katsouras CS, Graekas G. Ventricular pre-excitation in the general population: a study on the mode of presentation and clinical course// Heart 2000 Jan; 83 (1): 29-34.
7. Honda T, Doi O, Hayasaki K, Honda T Augmented sympathoadrenal activity during treadmill exercise in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation // Jpn Circ J, 1996 Jan; 60(1): 43-9
8. Levy MN, Schwartz P.J. (Eds). Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Futura: Armonk, NY,1994
9. Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside, Zipes D.P., Jalife J. (Eds), WB Saunders, Philadelphia, PA, 1990.- p.330-34

Abstract

Heart rhythm disturbances structure and time domain peculiarities of heart rate variability are studied at 77 patients having ventricular preexcitation syndrome and phenomenon. Among the heart arrhythmias induced during the electrophysiologic study reciprocal orthodromic tachycardia, atrial fibrillation and combination of these arrhythmias prevail.

Reliable decrease of heart rate variability values at syndrome in comparison with the ones at phenomenon determined. These data mean that vagal impact at heart rate regulation is decreased, thus leading to sympathetic mechanisms predominance and, probably, to the sustained electrical instability of myocardium.

Keywords: ventricular preexcitation syndrome and phenomenon, induced arrhythmias, heart rate variability

Поступила 4/01-2003

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА НА ФОНЕ ПОСТОЯННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Минкин А.А.

Кафедра терапии № 1 Пензенского института усовершенствования врачей

Резюме

У 109 больных с постоянной желудочковой электростимуляцией изучена динамика и происхождение изменений конечной части спонтанных желудочковых комплексов. Показано, что при использовании теста ингибиции кардиостимулятора и калиевой пробы выявляемость истинно функционального синдрома Шатерье, характеризующегося депрессией сегмента ST и инверсией зубца T спонтанных QRS-комплексов в отведениях II, III, aVF и V₂₋₆, увеличивается с 38,9% до 72,6% случаев. Это позволяет исключить гипердиагностику мелкоочагового инфаркта миокарда у данной категории больных. Кроме того, необходимо выявить и другие некоронарогенные причины изменений на ЭКГ (перикардит, кардиомиопатии, миокардиодистрофии и др.) при постоянной электрокардиостимуляции.

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, синдром Шатерье, калиевая проба, ишемия миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является этиологическим фактором нарушений ритма и проводимости у 64,1-87,4% больных с имплантированным кардиостимулятором, что обусловлено преимущественно пожилым возрастом оперированных [1, 2]. Кардиостимулятор имплантируют после перенесенного острого инфаркта миокарда, осложненного атриовентрикулярной блокадой II-III степени [3]. Возможно развитие острого ишемического повреждения миокарда, в том числе — острого инфаркта миокарда и на фоне постоянной электрокардиостимуляции — ЭКС [4].

Диагностика острого коронарного синдрома, проявляющегося изменениями сегмента ST и зубца T, при постоянной ЭКС сопряжена с рядом трудностей [2, 5]. Это, прежде всего, связано с абберацией искусственно вызванных (артифициальных) желудочковых комплексов с дискордантным смещением их конечной части как при моно-, так и при бифокальном режиме ЭКС. Помимо этого, серьезные сложности в диагностике связаны с так называемым синдромом Шатерье, который обнаруживается в 65% случаев эндокардиальной стимуляции правого желудочка и характеризуется депрессией сегмента ST и инверсией зубца T в спонтанных желудочковых комплексах [5, 6]. Если при фиксированной ЭКС острый инфаркт миокарда, по данным ЭКГ, диагностируется лишь в 30-50% случаев, то синдром Шатерье может стать причиной гипердиагностики, особенно мелкоочагового инфаркта миокарда.

В России широко применяемым методом постоянной ЭКС, не только при атриовентрикулярных блокадах, но и нередко при синдроме слабости синусового узла, является однокамерная желудочковая стимуляция [7], поэтому важное практическое значе-

ние имеет дифференциальная диагностика ишемического повреждения миокарда с другими ЭКГ-феноменами, в первую очередь — с синдромом Шатерье. Цель настоящего исследования — диагностика ишемического повреждения миокарда при ЭКС.

Материал и методы

Обследовали 109 больных (63 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст — 59,4±4,5 года) не ранее чем 1-2 мес. после первичной имплантации кардиостимулятора и при отсутствии осложнений ЭКС. Стенокардия напряжения II-III функционального класса была у 56 больных, гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертония) I-III степени тяжести — у 32 больных, которая, в большинстве случаев, сочеталась с ИБС. Другие больные страдали атеросклеротическим и/или постмиокардитическим кардиосклерозом.

Показаниями к имплантации кардиостимулятора являлись: у 62 больных — атриовентрикулярная блокада II-III степени и у 47 больных — синдром слабости синусового узла. Из них у 103 больных ЭКС проводилась в режиме VVI (R-запрещаемая стимуляция желудочков) и у 6 — в режиме бифокальной секвенциальной предсердно-желудочковой стимуляции (режим DDD). Во всех случаях использовался эндокардиальный способ имплантации электродов и, в основном, применялись отечественные мультипрограммируемые кардиостимуляторы ЭКС-500, ЭКС-500М и ЭКС-501.

Для анализа спонтанного ритма сердца с помощью программатора ПРОГРЭКС-04М уменьшали частоту электрических импульсов ниже частоты собственного ритма. В некоторых случаях с этой целью применяли тест ингибиции (отключения) кардиости-

мулятора, т. е. электростимуляцию грудной клетки наружным кардиостимулятором. В случаях фиксированной ЭКС, путем программируемого снижения частоты электрических импульсов, искусственно создавали картину интермиттирующей стимуляции, т. е. чередование искусственных и спонтанных желудочковых комплексов, чтобы анализировать изменения конечной части спонтанных QRS-комплексов. У больных с кардиостимуляторами типа DDD за динамикой изменений сегмента ST и зубца T спонтанных желудочковых комплексов следили при переключении в режим AAI-стимуляции.

Для уточнения характера изменений на ЭКГ (коронарные, некоронарные, функциональные) проводили велоэргометрическую нагрузочную пробу как на фоне ЭКС, так и после ингибиции кардиостимулятора. Кроме того, использовали калиевую пробу (1 г KCl на 10 кг массы тела, внутрь), если на фоне спонтанного ритма сердца сохранялись изменения сегмента ST и/или зубца T.

Результаты

При VVI-стимуляции депрессия сегмента ST и инверсия зубца T спонтанных желудочковых комплексов были отмечены у 90 больных (82,6%). Из них у 35 больных (38,9%) эти изменения на фоне спонтанного ритма носили обратимый характер и у 61,1% больных сохранялись, хотя в половине случаев уменьшилось количество отведений ЭКГ с изменениями конечной части спонтанных QRS-комплексов.

У 5 больных с кардиостимуляторами типа DDD, при непосредственной желудочковой стимуляции (режимы DDD, DVI, DOO, VAT), выявлены депрессия сегмента ST и инверсия зубца T спонтанных желудочковых комплексов, которые в трех случаях, при переключении в режим AAI-стимуляции, носили преходящий характер. Таким образом, у данной категории больных отсутствие изменений конечной части спонтанных QRS-комплексов или их обратимость выявлялись чаще у больных с VVI-стимуляцией (соответственно, в 66,7 и 38,9% случаев).

Кроме того, у 31 больного (26,1%) были выявлены изменения и со стороны спонтанных QRS-комплексов — в виде патологического зубца Q.

Изменения конечной части спонтанных желудочковых комплексов в 65,5% случаев отмечены в отведениях II, III, aVF и V₂₋₆, в 21,0% случаев — в отведениях II, III и aVF. В остальных случаях вышеуказанные изменения на ЭКГ были обнаружены и в отведениях I и aVL.

Необходимо отметить, что из 95 больных, имевших изменения сегмента ST и зубца T, у 32 (33,7%) наблюдались спонтанные желудочковые комплексы с признаками нарушения внутрижелудочковой проводимости. При этом в 13 случаях диагностировалась

блокада правой, в 10 случаях — блокада левой ножки пучка Гиса и в 5 случаях — двухсторонняя двухпучковая блокада. Показано, что, в зависимости от характера блокады ножек пучка Гиса, выраженность депрессии сегмента ST и инверсии зубца T или усиливается, или же уменьшается, а также меняется количество отведений ЭКГ с признаками патологии. Кроме того, стойкость изменений конечной части спонтанных желудочковых комплексов в некоторых случаях была связана с преходящей блокадой ножки пучка Гиса.

Тест ингибиции кардиостимулятора (несколько часов) позволил выявить обратимость изменений сегмента ST и зубца T еще у 22 больных (23,2%), в том числе, у 14 уменьшилась выраженность ЭКГ-изменений, у 6 — количество отведений ЭКГ с патологией и в двух случаях была отмечена полная нормализация конечной части спонтанных QRS-комплексов.

При сочетанном использовании теста ингибиции кардиостимулятора и калиевой пробы (положительный результат) у 10 (10,5%) больных, имеющих стабильные изменения сегмента ST и зубца T, обнаружен преходящий характер этих изменений.

Таким образом, применение указанных функциональных тестов позволило еще в 33,7% случаев выявить обратимость изменений конечной части спонтанных желудочковых комплексов, т. е. идентифицировать синдром Шатерье.

Среди больных со стойкими изменениями на ЭКГ в 5 случаях диагностировали гипертрофическую кардиомиопатию, в том числе, у двух больных — идиопатическую. При эхокардиографии у трех больных выявлены признаки перикардита и перикардальные спайки, которые также могут быть причиной изменений со стороны конечной части спонтанных желудочковых комплексов.

Важно подчеркнуть, что у 45 больных (32,8%) с постоянной ЭКС было указание в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда, в том числе, у 19 — до имплантации кардиостимулятора и у 26 — после операции. При этом, только у 37 больных на ЭКГ регистрировались изменения сегмента ST и зубца T спонтанных желудочковых комплексов, которые после ингибиции кардиостимулятора у 15 больных носили обратимый характер.

Сроки “диагностики” инфаркта миокарда, соответствовали периоду до 6 мес. от начала постоянной ЭКС. В большинстве случаев отсутствовали типичные клинические симптомы острой коронарной недостаточности, и “диагноз”, как правило, устанавливали при плановых (контрольных) посещениях врача, исключительно по данным ЭКГ.

Для выяснения причин развития синдрома Шатерье важное значение имеет анализ тех 23 случаев (16,8%) заболевания, при которых изменений на ЭКГ

не наблюдалось. Ни у одного из этих больных нарушений внутрижелудочковой проводимости не было диагностировано. С.С.Григоров и соавт. (2) отсутствие признаков синдрома Шатерье объясняют преобладанием у таких больных спонтанного ритма, когда только меньшая часть сокращений сердца вызывает ЭКС.

Обсуждение

По мнению некоторых авторов, при продолжительном спонтанном ритме сердца изменения конечной части желудочкового комплекса имеют обратимый характер, т. е. происходит их нормализация, что может свидетельствовать о функциональном характере синдрома Шатерье [2, 6]. Еще одним дифференциально-диагностическим признаком этого синдрома является отсутствие очаговости “поражения” миокарда на ЭКГ, поскольку инверсия зубца Т и депрессия сегмента ST наблюдаются в нескольких отведениях ЭКГ. На основании этих двух признаков предпринимаются попытки дифференцировать мелкоочаговый инфаркт миокарда от синдрома Шатерье.

Происхождение синдрома Шатерье пока неизвестно. Нередко его связывают с нарушением реполяризации при непосредственной электростимуляции желудочков, а обратимость ЭКГ-изменений — с прекращением последствия ЭКС [6]. При стойких изменениях зубца Т и сегмента ST, особенно при длительной ЭКС и редком спонтанном ритме сердца, наличие синдрома Шатерье должно вызывать сомнения у исследователя.

В связи с внедрением в клиническую практику мультипрограммируемых кардиостимуляторов, стало возможным изучение характера изменений желудочковых комплексов на фоне спонтанного ритма сердца. Программируемое снижение частоты электрических импульсов, вплоть до полного отключения кардиостимулятора (с переходом в спонтанный ритм), позволяет в течение продолжительного времени (нескольких часов или суток) следить за обратимостью изменений на ЭКГ. Установлено, что при истинном синдроме Шатерье, в первые часы после ингибции кардиостимулятора, наблюдается регресс изменений зубца Т и сегмента ST до полного их исчезновения. Уменьшение выраженности изменений зубца Т и сегмента ST также свидетельствует о наличии синдрома Шатерье. Важно помнить, что наличие нарушений внутрижелудочковой проводимости (блокады ножек пучка Гиса) при спонтанном ритме сердца является дополнительным фактором, затрудняющим анализ данного ЭКГ-феномена.

Электрическое раздражение кардиомиоцитов в норме сопровождается потерей внутриклеточного калия и развитием гипокалиемии [8]. Изменения зубца Т и сегмента ST, сходные с наблюдающимися при

гипокалиемии на фоне синдрома Шатерье, можно объяснить электролитными нарушениями. Положительный результат калиевой пробы (нормализация конечной части QRS-комплексов) на фоне спонтанного ритма, после ингибции кардиостимулятора на более продолжительное время, делает предположение о наличии синдрома Шатерье более вероятным.

Среди возможных причин развития синдрома Шатерье, на наш взгляд, имеет значение патологический ход процесса деполяризации в желудочках при непосредственной их стимуляции. Такое заключение мы делаем, исходя из следующего: во-первых, при стимуляции правого желудочка асинхронизм между правым и левым желудочками приобретает патологический характер (более 0,05 сек); во-вторых, вследствие эндокардиальной стимуляции из верхушки правого желудочка процесс деполяризации, в отличие от нормального состояния, распространяется в обратном направлении снизу вверх. Вероятно, с этим фактором связана и локализация синдрома Шатерье на ЭКГ — в зависимости от стимулируемой камеры сердца и точки приложения стимуляции. Поэтому при электростимуляции проксимальных структур правого желудочка, в частности — межжелудочковой перегородки в области ствола Гиса, а также при предсердной стимуляции, когда сохранена нормальная последовательность распространения волны возбуждения в желудочках, мы наблюдаем отсутствие деформации как искусственных, так и спонтанных QRS-комплексов.

Определенную роль играет характер поражения — механическое и/или электрическое — субэндокардиальных зон миокарда желудочков стимулирующим электродом и формирование рубцовой ткани в зоне контакта. Подтверждением является тот факт, что в случаях дислокации электрода, даже в более поздние сроки после операции, а также при использовании электродов с “пассивной фиксацией”, изменения сегмента ST и зубца Т у наших больных встречались редко. Известно, что при длительной желудочковой стимуляции выраженность инверсии зубца Т и депрессии сегмента ST пропорциональна амплитуде (силе) электрического импульса. По-видимому, такое же действие оказывают длительность и частота электрических импульсов.

При дифференциальной диагностике изменений зубца Т и сегмента ST необходимо учитывать и другие возможные причины их, в частности — поражение сердца при перикардитах, миокардитах, кардиомиопатиях, миокардиодистрофиях и т.д.

P. Della Bella et al. считают, что инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF, V₂₋₆ и удлинение скорректированного интервала Q-T спонтанных желудочковых комплексов необходимо расценивать как признак нарушения реполяризации желудочков — электричес-

кую нестабильность сердца. Таким образом, мнение некоторых авторов об исключительно “функциональном” характере изменений сегмента ST и зубца T спонтанных QRS-комплексов, на фоне желудочковой стимуляции, видимо, не соответствует клиническим данным.

Диагностика синдрома Шатерье и его дифференциация с другими аналогичными изменениями

на ЭКГ представляет сложную задачу. По нашим данным, изучение характера изменений спонтанных желудочковых комплексов, после ингибиции кардиостимулятора в течение нескольких часов и в ответ на калиевую пробу, позволяет повысить эффективность дифференциальной диагностики синдрома Шатерье от ишемических повреждений миокарда.

Литература

1. Бредикис Ю.Ю., Дрогайцев Д.Ф., Стирбис П.П. Программируемая электростимуляция сердца. М., Медицина, 1989.
2. Григоров С.С., Вотчал Ф.Б., Костылева О.В. Электрокардиограмма при искусственном водителе ритма сердца. М., Медицина, 1990.
3. Искендеров Б.Г., Казанцев А.В., Ильин О.А. и др. Сроки и показания к имплантации кардиостимулятора у больных острым инфарктом миокарда, осложненным атриовентрикулярной блокадой. //Кардиология.-2000.-№ 8.-С. 20-24.
4. Татарченко И.П., Искендеров Б.Г., Морозова О.И. Электрокардиографическая диагностика и клиническое течение острого инфаркта миокарда у больных с имплантированным кардиостимулятором. //Тер. архив.-1995.-№ 5.-С. 28-31.
5. Lorincz J., Worum F., Kovacs P. et al. Difference of ST and T abnormalities after left and right ventricular stimulation. //Cardiac Pacing /Ed. by F.Peres-Gomes/-Madrid, 1985.-P. 1153-1160.
6. Piwowarska W., Orawies B. Действие электростимуляции правого желудочка на изменение зубца T и сегмента ST электрокардиограммы при эндогенных сокращениях. //Сог et vasa.-1980.-Vol. 22, N 3.-P. 156-163.
7. Вотчал Ф.Б., Костылева О.В., Жданов А.М. и др. Электрическая стимуляция сердца-современное состояние вопроса. //Российский медицинский журнал.-1997.-№ 3.-С. 4-8.
8. Аничков В.С., Сапронов Н.С. Фармакология сердца и сосудов. М., Медицина, 1984.-С. 36-53.

Abstract

A dynamics and origin of changes in the end part of spontaneous ventricular complexes has been studied in 109 patients with permanent ventricular pacing. Pacemaker inhibition test and potassium test have been shown to increase the detection rate of true functional Chaterier syndrome characterized by ST depression and T wave inversion in spontaneous QRS complexes in leads II, III, aVF and V₂-V₆, from 39.9% to 72.6% cases. This allows to rule out non-Q wave myocardial infarction overdiagnostics in this subset of patients. Furthermore, other non-coronary causes for ECG changes need to be sought (pericarditis, cardiomyopathies, myocardiodystrophies etc.) in permanent pacing.

Keywords: cardiac pacing, Chaterier syndrome, potassium test, myocardial ischemia

Поступила 6/06-2001

ИЗМЕНЕНИЯ В ЖИРНОКИСЛОТНОМ СОСТАВЕ ЛИПИДОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Говорин А. В., Ларёва Н. В., Хышиктыев Б. С., Филёв А. П.

Медицинская академия, Чита

Резюме

У 58 больных гипертонической болезнью (средний возраст — $45,1 \pm 9,4$ года) и 22 здоровых лиц была проведена оценка роли изменений жирнокислотного состава липидов плазмы крови в патогенезе артериальной гипертензии и сердечной недостаточности при гипертоническом сердце. Установлено, что при гипертонической болезни наступают закономерные изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы крови: увеличение общего содержания насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот при одновременном уменьшении концентрации полиненасыщенных. Изменения внутри вышеуказанных фракций разнонаправлены: в пуле насыщенных жирных кислот отмечается нарастание концентраций миристиновой и пальмитиновой кислот при одновременном снижении содержания стеариновой кислоты; в пуле полиненасыщенных жирных кислот — уменьшение количества линолевой и α -линоленовой кислот при одновременном нарастании концентрации арахидоната. Эти сдвиги находятся во взаимосвязи с основными параметрами суточного мониторинга артериального давления и состоянием кардиогемодинамики.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия и диастолическая дисфункция левого желудочка, жирные кислоты.

В ряде экспериментальных исследований показано, что при артериальной гипертензии снижается удельный вес ненасыщенных жирных кислот в мембранах различных клеток [1, 2], что сопряжено с изменением жидкостных свойств клеточных мембран [3]. Эти нарушения жирнокислотного состава фосфолипидов мембран эритроцитов влияют на состояние Na-Li противотранспорта [4], играющего определенную роль в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии [5, 6]. Однако, O. Olivieri et al. обнаружили, что содержание арахидоновой кислоты в мембранах лейкоцитов, напротив, повышено по сравнению с нормотензивными лицами, что сопровождается увеличением адгезивной способности лейкоцитов [7]. Эти данные согласуются с результатами исследований C. Russo et al., которые установили, что при эссенциальной гипертензии, в отличие от гипертензии “белого халата” и нормотензии, отмечается увеличение активности $\Delta 5$ -десатуразы — фермента, ответственного за конверсию дигомо- γ -линоленовой кислоты в арахидоновую кислоту [8]. Вследствие этого, количество арахидоновой кислоты в мембранах эритроцитов увеличивается, что сопряжено с повышенной продукцией тромбоксана A_2 , простагландина $F_{2\alpha}$ и других прогипертензивных эйкозаноидов.

M. C. Delachambre et al. [1] обнаружили значительное уменьшение удельного веса ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозогексаеновой) в мембранах различных клеток при артериальной гипертензии в эксперименте [1]. В ряде исследований изучались корреляционные взаимосвязи между концентрацией в плазме отдельных жирных кислот с уровнем артериального давления, однако результаты проведенных исследований противоречивы

[4, 14, 15]. Данных о взаимосвязи уровня отдельных жирных кислот со структурно-функциональным состоянием левого желудочка (ЛЖ) при артериальной гипертензии в литературе практически нет.

Цель исследования — изучение жирнокислотного состава липидов плазмы крови у больных гипертонической болезнью и оценка патогенетического значения выявленных изменений.

Материал и методы

Нами исследованы 58 больных гипертонической болезнью, находившихся на стационарном лечении в клинике факультетской терапии ЧГМА. Возраст больных — от 28 до 61 года (в среднем, $45,1 \pm 9,4$ года). Всем больным проводилось комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное исследование с целью исключения симптоматических артериальных гипертензий. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью аппарата “Кардиотехника-4000АД”, разработанного в АОЗТ “ИНКАРТ”, г. Санкт-Петербург, с использованием одноименного программного обеспечения. Средняя длительность мониторирования — $23,4 \pm 1,02$ часа, интервал между измерениями АД — 15 мин днем и 30 мин ночью. Эхокардиографическое исследование проводили в положении пациента на левом боку, из апикального доступа, по стандартной методике с оценкой параметров трансмитрального потока. Определяли показатели структуры левого желудочка: толщину задней стенки ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки, массу миокарда ЛЖ, впоследствии индексированную к площади поверхности тела; показатели систолической функции ЛЖ: фракцию выброса ЛЖ, систолическое укорочение; и пока-

Таблица 1

**Жирнокислотный состав липидов плазмы крови у больных ГБ
в группах с различными типами суточного профиля АД (M±SD)**

ВЖК	Дипперы	Нон-дипперы	Гипер-дипперы	Контроль
C14:0, %	1,39±0,43*	1,56±0,48*	1,45±0,41*	1,13±0,40
C16:0, %	28,76±1,75*	27,46±1,71*	28,73±1,51*	22,92±2,09
C16:1, %	4,31±0,86*	4,45±1,18*	4,56±0,94*	3,22±0,58
C18:0, %	5,71±1,03*	6,52±1,12*	6,11±0,68*	8,39±0,92
C18:1, %	24,69±2,43*	24,58±2,63*	25,99±0,47*	21,64±1,73
C18:2ω6, %	27,52±2,95*	27,71±5,88*	25,94±4,15*	34,10±5,21
C18:3ω3, %	0,44±0,37*	0,56±0,25*	0,27±0,24*, **, ***	3,09±1,30
C18:3ω6, %	0,57±0,42*, ***, &	0,90±0,45*	0,99±0,66*	0,71±0,48
C20:3ω6, %	0,95±0,43*	1,17±0,37*, ***	0,87±0,36*	0,68±0,47
C20:4ω6, %	5,39±1,35*	5,08±1,25*	5,09±0,55*	4,02±1,43
Σнасыщ к-т	35,82±1,87*	35,54±1,93*	36,28±2,48*	32,53±2,12
Σненасыщ к-т	64,18±1,87	64,46±1,93	63,72±2,48	67,47±2,12
Σмоноеновых	29,21±2,78*	29,03±3,60*	30,56±0,72*	24,87±2,10
Σполиеновых	34,97±3,26*	35,43±4,90*	33,16±3,15*	42,60±3,66
Σω3 к-т	0,44±0,37*	0,56±0,25*	0,27±0,24 *, **, ***	3,09±1,30
Σω6 к-т	34,53±2,94*	34,87±4,98*	32,89±3,36*	39,51±4,19
насыщ/ненас, ед	0,56±0,04*	0,55±0,05*	0,57±0,06*	0,48±0,05
поли/моно, ед	1,21±0,22*	1,26±0,40*	1,09±0,13*, **, ***	1,73±0,27
ω3/ω6, ед	0,01±0,009 *, ***,	0,02±0,010*	0,01±0,008 *, ***,	0,08±0,035

Примечание: Σ — сумма; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой дипперов; *** — $p < 0,05$ по сравнению с группой нон-дипперов; & — $p < 0,05$ по сравнению с группой гипер-дипперов.

затели диастолической функции ЛЖ: Е — кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, А — кровотока во время систолы предсердий, ВИВР — время изоволюметрического расслабления ЛЖ, ФМН — фракцию медленного наполнения ЛЖ. Диастолической дисфункцией ЛЖ считали случаи с величиной отношения Е/А менее 1 и ВИВР — более 70 мс [9]. Фракционный состав жирных кислот в липидах плазмы крови определяли методом газовой хроматографии на газовом хроматографе "Chrom 4" (ЧССР) с пламенно-ионизационным детектором. Идентификацию пиков и оценку параметров проводили с помощью программно-аппаратного комплекса "Multichrom for Windows" с использованием IBM Pentium 200MMX. Определялось содержание следующих высших жирных кислот: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2ω6), α-линоленовой (C18:3ω3), γ-линоленовой (C18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (C20:3ω6), арахидоновой (C20:4ω6).

В качестве контроля использовали показатели жирнокислотного статуса 22 здоровых лиц обоего пола в возрасте от 28 до 57 лет.

Полученные результаты статистически обработаны при помощи электронных таблиц EXCEL97 для Windows (Microsoft, USA). При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дис-

персионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись путем вычисления критерия Ньюмена-Кейлса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений уровень значимости подвергался коррекции с использованием поправки Бонферрони. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона [10].

Результаты и обсуждение

С учетом того, что в исследование были включены пациенты, имевшие различные типы суточного профиля АД, было изучено состояние жирнокислотного состава липидов плазмы крови в зависимости от особенностей циркадных колебаний АД. Для этого все больные были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли 22 пациента, имевших достаточную величину ночного снижения АД (дипперы), 2-ю группу составили 24 больных, снижение АД в ночное время у которых было недостаточным (20 человек) или отсутствовало (4 человека) — то есть нон-дипперы и найт-пикеры. Третья группа состояла из 12 человек, у которых ночное снижение АД было избыточным (гипер-дипперы). Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1.

У больных гипертонической болезнью были выявлены выраженные сдвиги в жирнокислотном обмене — достоверное повышение содержания насы-

ценных кислот в липидах плазмы у больных гипертонической болезнью, по сравнению со здоровыми, в среднем на 11%. Содержание миристиновой кислоты было повышено, в среднем, на 22% ($p < 0,05$), концентрация пальмитата — на 25% ($p < 0,05$), относительное содержание стеарата, напротив, было достоверно снижено и составляло, в среднем, 74% от уровня в группе здоровых.

По общему содержанию ненасыщенных кислот группы больных и здоровых лиц достоверно не отличались, но различие в содержании моноеновых и полиеновых кислот было статистически достоверно: концентрация мононенасыщенных кислот у больных была, в среднем, на 20% выше ($p < 0,05$), а полиненасыщенных — в среднем, на 21% ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе.

В группах больных ГБ коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 19% выше, чем в контроле ($p < 0,05$), отношение же количества полиеновых кислот к моноеновым у больных было достоверно ниже — на 33%.

При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных кислот были обнаружены статистически достоверные различия между группой больных и контрольной. Так, содержание пальмитоолеината у больных ГБ было на 39% выше, олеината — на 17% выше, чем у здоровых. Количество линолеата в плазме крови больных ГБ было достоверно снижено и составило 78% от уровня контрольной группы. Отмечалось статистически значимое превышение концентрации дигомо- γ -линоленоата на 60% и арахидоната — на 26%, по сравнению с показателями здоровых лиц.

Наиболее выраженные сдвиги зафиксированы в содержании α -линоленоата. В группе пациентов, страдающих ГБ, этот показатель был значительно снижен и составил лишь 12,5% от уровня контрольной группы ($p < 0,001$). При этом содержание α -линоленовой кислоты составило в группе дипперов 14,2%, в группе нон-дипперов — 18,1% и в группе гипердипперов — 8,7% от уровня здоровых лиц. Наиболее низкие значения показателя отмечены в группе гипердипперов: 61,2% от уровня группы дипперов и 48,2% от уровня группы нон-дипперов ($p < 0,05$).

Содержание γ -линоленоата в группах нон-дипперов и гипердипперов было достоверно повышено в сравнении с показателями здоровых лиц (на 27% и 39%, соответственно). Однако в группе дипперов уровень этого показателя достоверно отличался как от контроля, так и от других групп больных ГБ. Концентрация γ -линоленоата у дипперов составила 63%, 58% и 80% от уровня в группе нондипперов, гипердипперов и здоровых лиц, соответственно ($p < 0,05$).

Коэффициент, характеризующий соотношение ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот, был

значительно снижен во всех группах больных ГБ и составил в группах дипперов и гипердипперов по 12,5%, а в группе нон-дипперов — 25% от уровня контрольной группы. То есть, в группе нон-дипперов указанный коэффициент был в 2 раза выше, чем у всех остальных больных ГБ.

Отношение содержания полиеновых кислот к уровню моноеновых было достоверно снижено во всех группах больных ГБ по сравнению с контролем: в группе дипперов — на 30%, в группе нон-дипперов — на 18%, в группе гипердипперов — на 37%. Наиболее низким был показатель в последней группе: величина его составила 90% — по сравнению с дипперами и 86,5% — по сравнению с нон-дипперами ($p < 0,05$).

Таким образом, жирнокислотный состав липидов плазмы крови больных ГБ существенно меняется по сравнению со здоровыми лицами. Изменения касаются практически каждой высшей жирной кислоты и не всегда однонаправленны в классах насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. При ГБ эти изменения находятся во взаимосвязи с циркадными колебаниями АД. Самые неблагоприятные сдвиги — значительное снижение содержания α -линоленоата, увеличение концентрации γ -линоленоата, тенденция к увеличению доли насыщенных кислот были отмечены в группе больных, имеющих избыточное ночное снижение АД (гипердипперов).

Возможно, дефицит определенных классов полиненасыщенных жирных кислот связан с их интенсивным использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов [11, 12]. Изменение содержания арахидоната возможно происходит вследствие увеличения активности Δ 5-десатуразы — фермента, ответственного за конверсию дигомо- γ -линоленовой кислоты в арахидоновую кислоту. Подобные изменения были ранее отмечены в исследованиях нескольких авторов [7, 8]. По нашему мнению, такие сдвиги при артериальной гипертензии неблагоприятны, поскольку арахидоновая кислота является предшественником тромбоксана A_2 , простагландина $F_{2\alpha}$ и других прогипертензивных эйкозаноидов. Указанные биологически активные вещества способны повышать агрегационные свойства тромбоцитов и лейкоцитов, вызывать нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и играть роль в быстром развитии атеросклероза при ГБ.

Весьма неблагоприятным для таких больных может оказаться снижение уровня α -линоленовой (ω -3) кислоты в липидах плазмы. В настоящее время одной из теорий патогенеза атеросклероза является теория внутриклеточного дефицита ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [13]. Показано, что основной путь проникновения ω -3 ПНЖК в клетку — это активный рецепторный эндоцитоз. При этом ω -6 и ω -9 ПНЖК переходят в клетку пассивно, при контак-

те мембраны с липопротеидами высокой плотности, которые транспортируют указанные кислоты. Основной причиной внутриклеточного дефицита ω -3 ПНЖК считают блокаду рецептора, ответственного за эндоцитоз этих кислот. Возникший дефицит запускает длительный многостадийный процесс, который в итоге может привести к развитию атеросклероза. При значительно сниженном содержании ω -3 ПНЖК в плазме крови, возникновение внутриклеточного их дефицита возможно даже при условии нормального функционирования всех мембранных рецепторов. С этим механизмом может быть связано раннее развитие атеросклероза у больных ГБ.

Имеющиеся в литературе данные о связи изменений в соотношении отдельных жирных кислот в плазме крови больных ГБ с уровнем артериального давления, противоречивы [7, 14, 15]. В этой связи нами был проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи изменений в жирнокислотном составе липидов плазмы крови с некоторыми показателями суточного мониторирования АД у больных ГБ. Основные параметры СМАД, характеризующие тяжесть артериальной гипертензии, находились в отрицательной корреляционной взаимосвязи с общим содержанием в плазме ненасыщенных жирных кислот, уровнем линолеата (коэффициенты корреляции — от $-0,30$ до $-0,72$, во всех случаях $p < 0,05$). С уровнем пальмитата, арахидоната, γ -линоленоата, дигомо- γ -линоленоата и общим содержанием насыщенных жирных кислот большинство показателей СМАД коррелировали положительно (коэффициенты корреляции — от $0,31$ до $0,72$, $p < 0,05$).

В то же время, не было обнаружено корреляционной взаимосвязи между основными параметрами суточного мониторирования АД и содержанием таких кислот, как пальмитоолеиновая, олеиновая (мононенасыщенных) и полиненасыщенной α -линоленовой кислотой (ω -3 жирной кислотой). Ранее J. A. Simon et al. [15] показали, что увеличение концентрации пальмитоолеиновой (C16:1), эйкозатриеновой (C20:3 ω 9) и дигомо- γ -линоленовой (C20:3 ω 6) кислот сопряжено с повышением АД, а нарастание содержания стеариновой кислоты (C18:0) — с его понижением. Возможно, изменение концентрации этих жирных кислот патогенетически связано не с уровнем АД, а с выраженностью и скоростью прогрессирования поражений органов-мишеней.

Поэтому на следующем этапе исследования, для установления возможной взаимосвязи между жирнокислотным составом липидов плазмы крови и механизмами формирования диастолической дисфункции левого желудочка сердца, мы провели сравнение в группах больных, имевших признаки диастолической дисфункции, как с гипертрофией левого желу-

дочка, так и без неё, и больных с нормальной диастолой.

В изучаемых группах больных ГБ нами выявлено существенное различие в относительном содержании в липидах плазмы α -линоленовой кислоты. Показатель у всех больных был достоверно снижен и составил в 1-й группе $16,5\%$, во 2-й группе — $16,8\%$, в 3-й группе — $12,0\%$, в 4-й группе — $10,4\%$ от среднего уровня контрольной группы (табл. 2). При этом у пациентов с гипертрофией левого желудочка уровень α -линоленоата был достоверно меньше, чем у пациентов с нормальной массой миокарда ЛЖ, в среднем, на 32% . У больных с увеличением массы миокарда имелась недостоверная тенденция к снижению указанного показателя при наличии диастолической дисфункции, по сравнению с пациентами без таковой, на 14% .

Для выявления возможных взаимосвязей между сдвигами в жирнокислотном составе плазмы крови и показателями структуры, систолической и диастолической функций левого желудочка у больных ГБ, был проведен корреляционный анализ. Обнаружена взаимосвязь между показателями структуры левого желудочка: толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, относительной толщиной стенки левого желудочка, массой миокарда ЛЖ и относительным содержанием ВЖК в плазме крови. С концентрацией насыщенных кислот и с уровнем каждой из них эти показатели находились в прямой ($r = 0,31 - 0,54$, $p < 0,05$), а с общим содержанием ненасыщенных кислот и с уровнем линолеата — в обратной корреляционной взаимосвязи ($r = -0,38 - -0,54$, $p < 0,05$).

Показатели систолической функции ЛЖ у больных ГБ практически не имели связи с концентрацией различных жирных кислот. Нами была отмечена только одна значимая корреляция средней силы между фракцией выброса ЛЖ и уровнем арахидоновой кислоты ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

При изучении взаимосвязи между показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка, и биохимическими параметрами у больных ГБ, были выявлены следующие изменения: скорость пика Е положительно коррелировала с уровнем пальмитоолеината, α -линоленоата, соотношением уровней ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот и общим содержанием ненасыщенных жирных кислот ($r = 0,34 - 0,44$, $p < 0,05$). Отмечалось наличие отрицательной взаимосвязи этого гемодинамического параметра с общим количеством насыщенных жирных кислот и отношением уровня насыщенных кислот к уровню ненасыщенных кислот ($r = -0,40$, $p < 0,05$). Скорость пика атриального наполнения (А) была положительно взаимосвязана с уровнем дигомо- γ -линоленоата в липидах плазмы ($r = 0,35$, $p < 0,05$).

Таблица 2

Жирнокислотный состав липидов плазмы крови больных ГБ в группах с наличием гипертензии и/или недостаточности левого желудочка (M±SD)

Жирные кислоты	Больные без ГЛЖ и без ДД ЛЖ	Больные без ГЛЖ, имеющие ДД ЛЖ	Больные, имеющие ГЛЖ, но без ДД ЛЖ	Больные, имеющие ГЛЖ и ДД ЛЖ	Контроль
C14:0, %	1,47±0,34*	1,42±0,49*	1,58±0,64*	1,47±0,42*	1,13±0,40
C16:0, %	28,74±1,30*	27,70±2,26*	27,65±1,96*	27,71±1,31*	22,92±2,09
C16:1, %	4,70±0,63*	4,32±1,25*	3,97±1,16*	4,61±1,14*	3,22±0,58
C18:0, %	5,65±0,50*	6,03±0,55*	6,50±0,86*	6,29±1,01*	8,39±0,92
C18:1, %	25,11±2,27*	25,39±0,98*	25,44±3,32*	25,53±2,29*	21,64±1,73
C18:2ω6, %	26,65±2,83*	29,02±3,92*	28,41±5,72*	27,54±2,56*	34,10±5,21
C18:3ω3, %	0,51±0,38**, ***	0,52±0,41**, ***	0,37±0,32**	0,32±0,28**	3,09±1,30
C18:3ω6, %	0,96±0,51	0,51±0,26*	0,57±0,33*	0,78±0,50	0,71±0,48
C20:3ω6, %	1,06±0,28*	1,02±0,32*	1,00±0,22*	1,11±0,42*	0,68±0,47
C20:4ω6, %	4,82±0,95	4,05±0,36	4,50±0,54	5,48±1,26*	4,02±1,43
Σнасыщ к-т,	35,86±1,65*	35,16±2,51*	35,73±2,32*	36,56±1,56*	32,53±2,12
Σненасыщ к-т	64,14±1,65	64,84±2,51	64,27±2,32	63,44±1,56	67,47±2,12
Σмоноеновых	29,81±2,27*	29,71±1,82*	29,40±3,99*	30,06±2,95*	24,87±2,10
Σполиеновых	34,34±2,42*	35,13±4,04*	34,86±5,34*	33,38±3,21*	42,60±3,66
Σω3 к-т	0,51±0,38**, ***	0,52±0,41**, ***	0,37±0,32**	0,32±0,28**	3,09±1,30
Σω6 к-т	33,82±2,40*	34,60±3,80*	34,49±5,37*	33,06±3,16*	39,51±4,19
насыщ/ненас, ед	0,56±0,04*	0,54±0,06*	0,56±0,06*	0,56±0,06*	0,48±0,05
поли/моно, ед	1,16±0,17*	1,19±0,21*	1,18±0,43*	1,13±0,21*	1,73±0,27
ω3/ω6, ед	0,015±0,013*	0,015±0,010*	0,011±0,010*, &	0,010±0,008*, &	0,080±0,035

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; ** — $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; *** — $p < 0,05$ по сравнению с группами 3 и 4; & — $p < 0,05$ по сравнению с группами 1 и 2

Время изоволюметрического наполнения левого желудочка было также положительно взаимосвязано с общим количеством насыщенных ($r=0,40$, $p < 0,05$), и отрицательно — с общим содержанием ненасыщенных жирных кислот ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, у больных ГБ наблюдаются выраженные изменения в жирнокислотном составе липидов плазмы крови: увеличение общего содержания насыщенных и моносенасыщенных жирных кислот при одновременном уменьшении концентрации полиненасыщенных жирных кислот. Однако эти изменения во

фракциях были разнонаправленны: в пуле насыщенных жирных кислот отмечалось нарастание концентрации миристиновой и пальмитиновой жирных кислот при одновременном снижении содержания стеариновой кислоты. В пуле полиненасыщенных жирных кислот обнаружено уменьшение количества линолевой и α-линоленовой кислот при одновременном нарастании концентрации арахидоната. Вышеуказанные сдвиги находились во взаимосвязи с основными параметрами СМАД и состоянием кардиогемодинамики. С уровнем различных жирных кислот коррелировали, в большей степени, показатели структуры миокарда и преимущественно диастолической функции ЛЖ.

Литература

- Delachambre M. C., Narse M., Asdrubal P. et al. Changes in tissue polyunsaturated fatty acids with age, in spontaneously hypertensive rats // *Lipids*. — 1998. — Vol. 33, N 8. — P. 795-801.
- Chi Y., Gupta R. K. Alterations in membrane fatty acid unsaturation and chain length in hypertension as observed by 1H NMR spectroscopy // *Am. J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 11, Suppl 3 Pt 1. — P. 340-348.
- Caimi G. Erythrocyte, platelet and polymorphonuclear leukocyte membrane dynamic properties in essential hypertension // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 1997. — Vol. 17, N 3. — P.199-208.
- Simon J. A., Fong J., Bernert J. T. Serum fatty acids and blood pressure // *Hypertension*. — 1996. — Vol. 27. — P. 303-307.
- Постнов Ю. В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики // *Кардиология*. — 1998. — № 12. — С. 41-48.
- Постнов Ю. В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) // *Кардиология*. — 2000. — С. 4-12.
- Olivieri O., Lombardi S., Russo C. et al. Neutrophil arachidonic acid level and adhesive capability are increased in essential hypertension // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, N 5. — P.585-592.
- Russo C., Olivieri O., Girelli D. et al. Increased membrane ratios of metabolite to precursor fatty acid in essential hypertension // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 29. — P. 1058-1063.
- Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. Митькова В. В., Сандрикова В. А. / М.: ВИДАР. — 1998. — том 5. — С. 119-128.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М: Практика, 1999. — 459с.

ПРИЧИНЫ СИНКОПАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Гусева И.А.

Новосибирская государственная медицинская академия

Резюме

С целью оценки частоты встречаемости синкопальных состояний у лиц молодого возраста, обусловленных нарушением регуляции сердечно-сосудистой системы, обследовано 112 пациентов. В результате комплексного исследования установили, что у 8,9% пациентов причиной супсоре явился гипервентиляционный синдром, у 13,4% имели место вазопрессорные обмороки, у 16,1% — рефлекторные обмороки, у 13,4% — ортостатическая гипотония, у 5,4% — синдром “гиперчувствительности” каротидного синуса; у 42,8% больных выявить причину синкопальных состояний не удалось.

Ключевые слова: синкопальные состояния, нарушения ритма и проводимости, регуляция сердечно-сосудистой системы.

Синкопальными состояниями, или обмороками, называют эпизоды преходящей, кратковременной потери сознания [1]. Синкопальные состояния — одна из важнейших проблем современной медицины. Эти, часто встречающиеся, патологические состояния заслуженно привлекают внимание широкого круга врачей разных специальностей.

Популяционные исследования показали, что примерно 50% взрослых людей испытали обморок хотя бы один раз в жизни [1]. Считается, что практически каждый третий взрослый, хотя бы один раз в жизни, перенес синкопальное состояние. Количество обращений за неотложной помощью таких пациентов составляет 3,5% [2, 3]. Клинический опыт показывает, что даже при самом тщательном клиническом обследовании больных, поступивших в клинику по поводу синкопальных состояний, у 26% из них установить точную причину последних не удается [4]. По данным В.Р. Grubb et al. [5] при проведении целенаправленных диагностических исследований в общей популяции выявляется более 60% недиагностированных супсоре. По данным S.C. Day et al. [6], 3% больных, поступивших в отделение неотложной хирургии, предъявляли жалобы на рецидивирующие синкопальные состояния.

Сам факт потери сознания вызывает серьезное беспокойство больных. Практические врачи сталкиваются со значительными трудностями при выяснении причины приступов потери сознания и определения тактики ведения таких больных. Это обусловлено не только эпизодическим характером обмороков, но также многообразием причин и патогенетических механизмов их возникновения [1].

Имеет место также недостаточная информированность врачей. Во многих странах диагноз неврокардиогенного синкопального состояния остается эксклюзивным.

Неврокардиогенные синкопальные состояния —

термин, принятый в клинической практике, который используется для характеристики целой группы клинических синдромов, проявляющихся приступами потери сознания и связанных с патологическим рефлекторным воздействием вегетативной нервной системы на регуляцию сосудистого тонуса и сердечного ритма [7].

Непосредственной причиной синкопальных состояний является уменьшение кровоснабжения головного мозга ниже уровня, необходимого для поддержания нормального метаболизма. Самая частая причина острого уменьшения кровоснабжения мозга — снижение АД. Критическое снижение АД может быть обусловлено резким падением сердечного выброса или выраженным снижением общего периферического сопротивления сосудов. Уменьшение кровоснабжения мозга без снижения АД наблюдается при значительном повышении сопротивления сосудов мозга или обструкции артерий, снабжающих кровью головной мозг.

Сосудистая саморегуляция мозга опосредована изменениями калибра малых артерий, которые при повышении трансмурального давления сужаются, а при снижении — расширяются [8]. Механизм саморегуляции изучен недостаточно, но отмечено, что существует предел артериального давления, ниже которого вазодилатация становится неадекватной для поддержания артериального кровотока. В условиях возрастной физиологической вегетативной лабильности, более выраженной в препубертатном и пубертатном периодах, вероятность остро наступающей вазомоторной недостаточности и, как следствие этого, недостаточности кровоснабжения мозга, наиболее велика. Считают, что оно развивается при резком снижении (более чем на 50%) и кратковременном (до 20 сек) прекращении мозгового кровотока [3].

Изучение этиопатогенеза синкопальных состояний была значительно дополнено представлениями

об энергодефицитных состояниях, которые лежат в основе большинства патологических процессов в организме [2]. Показано, что молекулярно-химический механизм “окислительного стресса”, обусловленный нарушением потребления кислорода клетками, является одним из ведущих в формировании энергодефицита со всеми вытекающими при этом клинико-патологическими изменениями в организме человека, иногда доходящими до критического уровня. Вследствие энергетического дефицита может возникать мультиорганный недостаток, связанная с истощением энергетических ресурсов клетки и развитием гипоксии тканей.

Показана роль антенатально или постнатально обусловленных дефектов регуляторных механизмов энергообеспечения тканей и органов в снижении приспособительных возможностей и ограничении адаптационных резервов организма, составляющих основу последующего развития полиморфных регуляторных расстройств [2].

Синкопальные состояния могут возникать и у вполне здоровых, когда человек оказывается в экстремальных условиях, превышающих его индивидуальные физиологические возможности адаптации.

Цель данной работы — оценка частоты развития синкопальных состояний у лиц молодого возраста, обусловленных нарушением регуляции сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

В исследование было включено 112 больных в возрасте от 17 до 32 лет (средний возраст — $21,3 \pm 3,1$ года), из них 74 женщины и 38 мужчин, поступивших в Городской аритмологический центр по поводу синкопальных состояний. С целью исключения заболеваний сердечно-сосудистой системы всем больным проводили ЭхоКГ исследование. Проводили также суточную запись ЭКГ по методу Holter (ХМ) на портативном мониторе с применением пакета прикладных программ Brentwood Holter System и вычисления коэффициентов, позволяющих оценить преимущественное влияние парасимпатической и симпатической нервной системы. Выполняли флюорографию шейного отдела позвоночника с функциональными пробами для выявления остеохондроза, возможной нестабильности межпозвонковых дисков и изучали пульсовое кровенаполнение в бассейне внутренней сонной артерии и вертебробазиллярном бассейне с помощью реоэнцефалографии (РеоЭГ). Для диагностики возможных тахикардий, СССУ, синдрома “гиперчувствительности” каротидного синуса и нарушений проводимости, проводили тест ЧПЭС. Ортостатическую пробу проводили, с помощью ручного ортостатического стола с упором для ног — для выявления ортостатической гипотонии. После 30-минутно-

го наблюдения в горизонтальном положении, пациента на 45 минут переводили в наклонное положение (головной конец стола поднимали на 75° в течение 10 сек). При этом проводили мониторинг ЧСС и АД, которые измеряли каждые 5 минут. Для исключения рефлекторных обмороков проводилась проба Вальсальва — проба с задержкой дыхания на вдохе или выдохе — и массаж каротидного синуса. Для верификации гипервентиляционного синдрома проводили пробу с гипервентиляцией.

Результаты и обсуждение

В России не существует официальной классификации синкопальных состояний ввиду большого разнообразия причин обмороков и сложности их патогенеза. Тем не менее, единая классификация необходима для практической деятельности врачей разного профиля.

В ряде существующих классификаций виды синкопальных состояний объединяют по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и вероятности рецидивов. В данной работе мы использовали классификацию А.С. Сметнева и соавт. [1], которая предполагает множественную этиологию синкопальных состояний.

1. Нарушение регуляции сердечно-сосудистой системы:

- вазопрессорный обморок;
- ортостатическая гипотония;
- ситуационный обморок;
- рефлекторный обморок;
- гипервентиляционный синдром.

2. Механическое препятствие кровотоку на уровне сердца и крупных сосудов:

- нарушение ритма сердца и проводимости;
- сосудистые поражения мозга.

3. Потеря сознания при других заболеваниях:

- гипогликемия;
- эпилепсия;
- истерия.

При анализе показателей ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ, характеризующих систолическую и диастолическую функции левого желудочка, у больных не было выявлено каких-либо изменений и особенностей гемодинамики по сравнению со здоровыми. Однако у 72 пациентов (64,3%) была выявлена митральная регургитация: у 61 (54,5%) — I и у 11 (9,8%) — II степени.

По ХМ ЭКГ у 23 больных (20,5%) отмечена миграция водителя ритма, косвенно отражающая неполноценность сино-атриальной зоны. В связи с этим, был проведен тест ЧПЭС, который ни у одного из этих пациентов не выявил синдрома слабости синусового узла: ВВФСУ составило, в среднем, 1230 ± 40 мс, КВВФСУ — 250 ± 60 мс, нарушений АВ-проводения не отмечено. Экстрасистолия суправентрикулярного происхождения были выявлена у 92 больных (82,1%)

— у 70 женщин и у 22 мужчин, что составило 62,5% и 19,6%, соответственно. Желудочковая экстрасистолия II-III градации по Лауну была зарегистрирована у 26 пациентов (23,2%).

При анализе показателей variability ритма сердца у 45 больных было отмечено преобладание тонуса симпатической нервной системы: показатель $rMSSD$ составил, в среднем, $31,2 \pm 2,30$ мс; $pNN50$ — $5,12 \pm 0,12\%$; LF — $4,11 \pm 0,05$ мс²; HF — $5,01 \pm 0,12$ мс². Таким образом, у 40,2% больных имелись признаки дисбаланса парасимпатической и симпатической нервной системы с явным преобладанием тонуса последней, что может играть существенную роль в возникновении синкопальных состояний.

Мы считаем, что в большинстве случаев синкопальные состояния имеют первично неврогенный характер, однако они могут быть проявлением при декомпенсации тяжелых соматических заболеваний и церебральных патологических процессов, угрожающих жизни больного — таких, как опухоль головного мозга, аневризма сосудов мозга, болезни сердца и т.д..

У 10 из 45 больных (22,2%) проба с гипервентиляцией была положительной, т.е. после 20-30 форсированных глубоких вдохов и выдохов с большой частотой и без перерыва, в течение 20-30 сек, отмечена тенденция к развитию синкопальных состояний у девяти больных и у одной — развернутый приступ супоры.

Гипервентиляционный синдром нередко наблюдается у лиц с функциональными нарушениями в центральной нервной системе. Увеличение частоты и глубины дыхания часто происходит для больного незаметно. Однако, когда величина вентиляции превышает определенный предел, может возникать ощущение выраженной нехватки воздуха, одышки, что приводит к еще большему увеличению частоты дыхательных движений, развитию гипоксемии, дыхательного алкалоза и рефлекторному сужению сосудов мозга с уменьшением церебрального кровотока [9].

В нашем исследовании у 15 больных (13,4%) с гиперсимпатикотонией имели место типичные вазопрессорные (вазовагальные) обмороки. Анамнестически они были связаны со стрессовыми ситуациями (посещение зубного врача, вид крови и др.).

Вазопрессорный обморок считается наиболее часто встречающимся вариантом синкопальных состояний, на долю которого приходится от 8 до 37% всех случаев [10]. Потере сознания у наших больных предшествовал период предобморочных реакций (резкая бледность кожных покровов, потливость, склонность к тахикардии, тошнота, звон в ушах, головокружение).

У 44 больных (39,3%), при анализе показателей variability ритма сердца, констатировано преобладание тонуса парасимпатической нервной систе-

мы: $rMSSD$ составил, в среднем, $67,12 \pm 5,11$ мс, $pNN50$ — $12,02 \pm 2,45\%$. Мощность в диапазоне низких частот (LF), трактуемая условно как показатель активности симпатической системы, составила, в среднем, $3,19 \pm 0,03$ мс², а мощность в диапазоне высоких частот (HF), являющаяся показателем активности парасимпатической нервной системы — $6,12 \pm 0,04$ мс².

Избыточное влияние блуждающего нерва может угнетать функцию синусового узла, вызывать синусовую брадикардию, способствовать развитию синоатриальной блокады, отказа синусового узла, замедлению проведения в АВ-узле, угнетать сократимость миокарда предсердий и желудочков [11]. По данным ХМ ЭКГ, подобных нарушений ритма и проводимости не выявлено, а при проведении теста ЧПЭС показатели ВВФСУ и КВВФСУ у наших больных были в пределах нормы.

У 52 больных (46,4%) были выявлены признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника, а по РеоЭГ отмечено нарушение кровенаполнения в вертебро-базилярном бассейне с затруднением венозного оттока.

При проведении пробы с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге), таковая оказалась положительной у 10 больных (8,9%); при этом отмечалось незначительное повышение АД и урежение частоты сердечных сокращений, в среднем, на 12 ± 3 уд/мин. Проба с задержкой дыхания на выдохе (проба Генчи) была положительной у восьми больных (7,1%), что также выразилось в развитии умеренно выраженной брадикардии при задержке дыхания.

Таким образом, у 18 больных (16,0%) имели место рефлекторные обмороки. Причины, лежащие в основе этих синдромов, возможно связаны с нарушениями автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, которые можно выявить с помощью ряда методов [7].

При проведении массажа каротидного синуса, у шести больных (5,4%) были выявлены признаки синдрома “гиперчувствительности” каротидного синуса: у двух больных — по кардиальному варианту (у одного наблюдалось урежение ЧСС на 30% от исходной величины и периоды СА-блокады, с длительностью асистолической паузы более 2,5 сек, у второго — переходящая полная АВ-блокада). В последующем этим пациентам был имплантирован искусственный водитель ритма. У трех пациентов при синокаротидной пробе выявлена гипотоническая форма этого синдрома (снижение АД на 50 мм рт.ст), а у одного имел место смешанный вариант, т.е. отмечалось замедление синусового ритма и снижение АД менее, чем 50 мм рт.ст.

Ортостатическая проба оказалась положительной у 15 больных (13,4%), и у 13 из них имела место ги-

перадренергическая ортостатическая гипотония (отмечалось снижение АД более 30 мм рт.ст. и учащение синусового ритма более 30 в мин. при переходе в наклонное положение), а у двух — гипoadренергическая гипотония (снижение АД более 30 мм рт.ст. с малой динамикой частоты сокращений сердца).

У молодых людей в американской и европейской популяции частота эпизодов с потерей сознания, обусловленных ортостатической гипотонией, составляет от 4 до 10% [12,13]. Данный вид синcope связан с увеличением резистентности периферических сосудов, числом сердечных сокращений, изменением внутричерепной гемодинамики и т.д., когда механизмы адаптации недостаточно противодействуют гравитационному фактору, и возможно развитие ишемии мозга с клиникой обморока [14].

В результате тщательного обследования больных с синкопальными состояниями, такой вариант удалось установить у 48 больных, что составило 42,8% от общего их числа.

В большинстве случаев синкопальные состояния имеют первично неврогенный характер и реализуют-

ся в результате действий условно- или безусловно-рефлекторных механизмов, влияющих на сердечно-сосудистую систему регуляции и вызывающих ответную реакцию организма на внешние воздействия. Однако, они могут проявляться при декомпенсации тяжелых соматических заболеваний и церебральных патологических процессов, угрожающих жизни больного (опухоль головного мозга, аневризма сосудов мозга, болезни сердца и т.д.).

Данные настоящего исследования и литературы позволяют утверждать, что обмороки — это симптом, который может наблюдаться и у здоровых лиц. Прогноз для больных с синcope практически целиком зависит от характера основного заболевания. У лиц без признаков поражения сердечно-сосудистой системы или тяжелого экстракардиального заболевания прогноз вполне благоприятный.

Природа повторных эпизодов синкопальных состояний неуточненного генеза у лиц с отсутствием видимой органической патологии центральной нервной и сердечно-сосудистой систем требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Сметнев А.С., Шевченко Н.М., Гросу А.А. Синкопальные состояния //Кардиология. — 1988. — №2. — С. 107-110.
2. Заболевания вегетативной нервной системы /Под редакцией А.М. Вейна. — М. Медицина, 1991. — 624 С.
3. Руксин В.В. Неотложная кардиология. — Санкт-Петербург: Невский диалект, 1997. — 471 С.
4. Sra J.S., Anderson A.J., Sheikh S.H. et. al. Unexplained syncope evaluated by electrophysiologic studies and head-up tilt testing //Ann. Int. Med., 1991. — V 114. — P. 9-36.
5. Grubb B.P. Tilt table testing; concepts and limitation //PACE, 1997. — V 20. — N1. — P. 781-787.
6. Day S.C., Cook Ef., Funkenstein H., Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patient with transient loss of consciousness. //Am. J. Med., 1982. — V 73. — N2. — P. 15-23.
7. Гуков А.О., Жданов А.М. Проблемы диагностики и лечения больных с неврокардиогенными синкопальными состояниями //Кардиология, 2000. — №2. — С. 92-96.
8. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinson L. Cerebral autoregulation //Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev. — 1990. — N2. — P. 161-192
9. Kapoor W. Evaluation and management of the patient with syncope. //JAMA, 1992. — P. 2553-2560
10. Samoil D., Grubb B.P. Vasovagal syncope; Pathophysiology, diagnosis and therapeutic approach. //Eur. J. Pacing Electrophysiology, 1992. — V 4. — N2. — P. 234-241
11. Natale A. Efficacy of different treatment strategies for neurocardiac syncope. //PACE., 1995. — V 18. — N2. — P. 655-662
12. Ibrahim M.M., Tarazi R. Orthostatic hypotension: mechanism and management. //Am. Heart. J., 1975. — V 90. — N2. — P.513-520
13. Linzer M., Yang E.H., Ester III M. et.al. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination and electrocardiography. //Ann. Int. Med., 1991. — V 127. — N3. — P. 991
14. Lipsitz L.A., Mark E.R., Koestner J. et.al. Reduced susceptibility to syncope during postural tilt in old age. //Arch. Int. Med., 1989. — V 149. — N1. — P. 2709-2712

Abstract

112 patients were studied to evaluate the incidence of syncopal conditions caused by impaired cardiovascular regulation in young subjects. Complex evaluation has found hyperventilation syndrome to be the reason for syncopal conditions in 8.9%, vasopressor syncopal conditions in 13.4%, reflex in 16.1%, postural hypertension in 13.4%, "hypersensitive" carotid sinus syndrome in 5.4%; whereas the cause of syncopal conditions remained undetermined in 42.8% patients.

Keywords: syncopal conditions, disturbances of heart rhythm and conduction, cardiovascular regulation

Поступила 30/08-2001

КАРДИОХИРУРГИЯ

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ МИТРАЛЬНО-АОРТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Морова Н.А., Федоров В.А.

Омская областная клиническая больница, Омск

Резюме

Проведено изучение динамики размеров, массы миокарда, систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и индекса относительной толщины стенок у 64 пациентов в отдаленном периоде после митрально-аортального протезирования. Выявлена зависимость степени регресса массы миокарда ЛЖ от особенностей геометрии ЛЖ и степени гипертрофии. У пациентов, которые имели индекс массы миокарда ЛЖ $>250 \text{ г/м}^2$, в 77,8% случаев после операции сохранялась его гипертрофия и в 41% случаев — нарушение систолической функции ЛЖ. Не возвращались к нормальным размерам и масса миокарда ЛЖ в тех случаях, когда индекс относительной толщины стенок был меньше 0,35. Не наблюдалось удовлетворительного результата у пациентов, имевших конечно-диастолический размер ЛЖ 7,0 см или более. Полученные результаты указывают на важность исследования структурно-геометрических параметров ЛЖ с целью своевременного отбора на операцию.

Ключевые слова: митрально-аортальные пороки, протезирование клапанов, левый желудочек, масса миокарда.

Несмотря на прогресс в развитии протезирования клапанов сердца, проблема недостаточности кровообращения в отдаленном послеоперационном периоде продолжает сохранять свою актуальность. Причинами отсутствия хорошего эффекта после коррекции порока могут быть легочная гипертензия, мерцательная аритмия, “инвалидизация” миокарда. Именно с последним фактором наиболее часто связывают случаи неудовлетворительных результатов операций [1, 2]. В последние годы прогрессирование недостаточности кровообращения стали объяснять не только поражением миокарда, но и влиянием измененной геометрии на функцию желудочка [3-7].

При пороках двух клапанов сердца возможны различные варианты дисфункции клапанов. При этом возникает сложный гемодинамический комплекс, когда порок одного клапана уменьшает или увеличивает гемодинамические проявления порока другого клапана. Многообразие нарушений функции клапанов определяет разнообразие геометрических вариантов левого желудочка (ЛЖ). Одновременная имплантация двух искусственных клапанов сердца вызывает резкое изменение внутрисердечного кровообращения, требующее время для компенсации. Состояние геометрии ЛЖ, вероятно, может оказывать влияние на течение как раннего, так и отдаленного послеоперационного периода.

Цель работы — изучить динамику структурно-геометрических показателей ЛЖ у пациентов с митрально-аортальными пороками (МАП) в отдаленном послеоперационном периоде.

Материал и методы

Обследовано 64 пациента с МАП до операции протезирования митрального и аортального клапанов и в отдаленном периоде после операции (более 1 года).

Проведена эхокардиография с помощью аппарата Ultramark-9 HDI фирмы “ATL” (США). Исследование включало изучение состояния клапанов, измерение конечно-диастолического (КДР), конечно-систолического (КСР) размеров ЛЖ, площади ЛЖ в систолу и диастолу, толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП). Определялись конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы и фракция выброса (ФВ), масса миокарда ЛЖ по формуле Devereaux R. [8], индекс массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела (ММИ), индекс относительной толщины стенок ЛЖ (2Н/D) по формуле: $2Н/D = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$, миокардиальный стресс (МС) по формуле:

$МС = АДС \cdot КСР / 4 \cdot ЗСЛЖ \cdot (1 + ЗСЛЖС / КСР) / ППТ$, где АДС — артериальное давление в систолу (max). В качестве критерия деления пациентов на группы были использованы показатели ММИ, КДР и 2Н/D.

К первому структурно-геометрическому типу (СГТ-1) отнесли пациентов, не имеющих гипертрофии ЛЖ и увеличения его полости (ММИ $<110 \text{ г/м}^2$, КДР ЛЖ $< 5,6 \text{ см}$) — “маленький ЛЖ”. В эту группу вошло 12 пациентов.

Ко второму структурно-геометрическому типу (СГТ-2) отнесли пациентов, имеющих гипертрофию,

Таблица 1
Динамика ММИ ЛЖ и 2Н/D после митрально-аортального протезирования в зависимости от структурно-геометрического типа ЛЖ (M±m)

СГТ до операции	Индекс массы миокарда, г/м ²		2Н/D	
	до операции	после операции	до операции	После операции
1. (n=12)	101,62±1,28	99,18±1,54	0,40±0,04	0,39±0,04
2. (n=12)	162,63±1,28	122,20±1,33#	0,43±0,03	0,40±0,05
3. (n=15)	213,78±1,80	144,07±1,64#	0,40±0,04	0,41±0,07
4. (n=25)	194,33±1,64	143,05±1,22#	0,32±0,02	0,35±0,05

Примечание. # — достоверность различий по сравнению с дооперационным параметром, $p < 0,001$.

но не имеющих дилатации ЛЖ (ММИ > 110 г/м², КДР ЛЖ $< 5,6$ см). Такие параметры имели 12 пациентов.

К третьему структурно-геометрическому типу (СГТ-3) отнесли пациентов, имеющих и гипертрофию, и дилатацию ЛЖ (ММИ > 110 г/м², КДР 5,6 см и более), но нормальный индекс относительной толщины стенок (2Н/D = 0,35-0,45). В эту группу вошли 15 больных.

К четвертому структурно-геометрическому типу (СГТ-4) отнесли пациентов, имеющих ГЛЖ и дилатацию ЛЖ (ММИ 110 г/м² и более, КДР ЛЖ 5,6 см и более), а также снижение индекса относительной толщины стенок (2Н/D $< 0,35$). С такими параметрами было 25 пациентов.

Результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики с определением критерия достоверности различий по Стьюденту, коэффициента корреляции по формуле Пирсона и ошибки коэффициента корреляции с определением порогов доверительных уровней.

Результаты и обсуждение

Обследование в отдаленном периоде показало, что динамика параметров ЛЖ была различной в разных группах. В группах СГТ-2, СГТ-3, СГТ-4 произошло уменьшение ММИ (табл. 1). Полного регресса гипертрофии ЛЖ не произошло. При сравнении значений ММИ после операции сохранялись достоверные различия между СГТ-1 и другими группами, СГТ-2 и другими группами.

Изучение размеров полостей сердца показало отсутствие динамики КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, по сравнению с дооперационными значениями при СГТ-1 и СГТ-2 (табл. 2). При СГТ-3 и СГТ-4 размер ЛЖ как в систолу, так и в диастолу значительно уменьшился.

Достоверной динамики толщины стенок после операции не наблюдалось. Систолическая функция ЛЖ во всех группах улучшилась. Особенно значительной была динамика сократимости у па-

циентов с дилатацией ЛЖ и снижением систолической функции ЛЖ до операции. При СГТ-3 произошло увеличение ФВ с $54,4 \pm 0,96\%$ до $63,8 \pm 0,82\%$ ($p < 0,001$). При СГТ-4 увеличение ФВ было еще более заметным — с $51,8 \pm 0,52\%$ до $63,0 \pm 0,67\%$ ($p < 0,001$).

Наиболее интересным представлялось наблюдение за динамикой структурно-геометрических показателей у пациентов со СГТ-4, у которых до операции был снижен индекс 2Н/D. В этой группе уменьшилась выраженность гипертрофии ЛЖ. Индекс 2Н/D, в среднем, был на нижней границе нормы, но увеличилась степень колебаний его значений внутри группы — от 0,30 до 0,40. В этой группе, с одной стороны, были пациенты, у которых произошла нормализация этого показателя, а с другой — пациенты, у которых произошло дальнейшее уменьшение его значений, иначе говоря, прогрессировали процессы ремоделирования.

Выявлена зависимость послеоперационных результатов от выраженности гипертрофии ЛЖ, а также от степени его дилатации. Так, в группе пациентов, у которых до операции ММИ был более 250 г/м², в 77,8% случаев сохранялась гипертрофия ЛЖ (табл. 3).

Из 29 человек, которые до операции имели дилатацию ЛЖ (КДР 6,0 см и более), у 22 после операции произошло уменьшение размеров ЛЖ. У 7 пациентов (24,1%) сохранялась дилатация ЛЖ. Из семи пациентов, которые имели до операции увеличение ЛЖ до 7,0 см, трое умерли в раннем послеоперационном периоде, у троих после операции сохранялась выраженная дилатация ЛЖ, нарушение его систолической функции. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что расширение ЛЖ до 7,0 см является предиктором отрицательного результата.

Увеличение систолического размера ЛЖ до 4,5 см имели 12 пациентов. Из этого числа дилатацию ЛЖ после операции имели 7 (41,6%). Размер ЛЖ в систо-

Таблица 2
Динамика размеров ЛЖ после митрально-аортального протезирования в зависимости от структурно-геометрического типа ЛЖ (M±m)

СГТ до операции	Конечно-диастолический размер, см		Конечно-систолический размер, см	
	до операции	После операции	До операции	После операции
1. (n=12)	4,80±0,23	4,88±0,20	3,12±0,18	3,10±0,18
2. (n=12)	5,27±0,15	4,97±0,17	3,58±0,20	3,17±0,19
3. (n=15)	6,09±0,15	5,30±0,19#	4,01±0,14	3,52±0,19
4. (n=25)	6,41±0,14	5,63±0,17#	4,53±0,17	3,68±0,18*

Примечание. достоверность различий по сравнению с дооперационным параметром: * — $p < 0,05$, # — $p < 0,001$.

Таблица 3
Вероятность сохранения гипертрофии ЛЖ после митрально-аортального протезирования в зависимости от исходных значений массы миокарда ЛЖ

ММИ ЛЖ до операции (г/м ²)	Число больных	ММИ 150 г/м ² и более после операции	
		Число больных	%
<150	17	1	5,8
150-249,9	38	7	10,5
250 и более	9	7	77,8

лу 5,0 см или более имели 7 пациентов, дилатация после операции сохранялась у 3 (43,8%). Следовательно, увеличение систолического размера ЛЖ является ценным прогностическим фактором. Однако полностью ориентироваться на его значения в вопросах отбора на операцию, конечно, нельзя, так как более чем у половины пациентов, имевших увеличение КСР, после операции происходит уменьшение размеров сердца и улучшается систолическая функция ЛЖ.

Проанализирована динамика показателей ЛЖ после операции в зависимости от исходного индекса 2Н/D. Значения индекса 2Н/D большого самостоятельного значения при прогнозировании исходов коррекции МАП не имело.

Обсуждение

При МАП возникают сложные и многообразные функциональные сочетания, приводящие к однотипной геометрии ЛЖ при различных вариантах дисфункции клапанов. Поэтому в данной работе пациенты были разделены на группы на основе значений ММИ ЛЖ, КДР ЛЖ и 2Н/D. Показано, что послеоперационный результат зависит и от особенностей геометрии ЛЖ.

В большинстве случаев наблюдалось улучшение структурных и функциональных показателей ЛЖ, однако у пациентов, не имевших увеличения ЛЖ, масса миокарда регрессировала в большей степени. В основном, послеоперационный результат определялся степенью гипертрофии ЛЖ — не наблюдалось нормализации значений массы миокарда ЛЖ при ММИ более 250 г/м².

Сохранялось увеличение ЛЖ у пациентов, имев-

Литература

1. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Ивасенко Л.А. и др. Факторы, определяющие эффективность протезирования митрального клапана при митральной недостаточности // Кардиология.-1996.- N 2.-С.54-58.
2. Michel P. L., Kevorkian J.P., Lung B. et al. Factors influencing left ventricular dysfunction after surgery for non-ischaemic mitral regurgitation? // Eur. Heart J.-1994.-Vol. 15.- P.4.
3. Pfeffer M.F., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implication // Circulation. - 1990.- Vol. 81.- P. 1161-1172.
4. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогне-

зах сочетании дилатации ЛЖ со снижением индекса 2Н/D. Особенно неблагоприятным в прогностическом отношении можно считать случаи, когда КДР ЛЖ достигает 7,0 см.

Вероятность сохранения систолической дисфункции у пациентов, имеющих расширение ЛЖ в систолу до 5,0 см, составила 41%. В этом отличие митрально-аортальных пороков от митральных, при которых увеличение КСР ЛЖ до 5,0 см крайне неблагоприятно в прогностическом плане.

Полученные результаты указывают на возможность использования структурно-геометрических параметров для прогнозирования результата операции.

Выводы

1. После операции митрально-аортального протезирования наблюдается регресс гипертрофии ЛЖ, хотя полной нормализации значений массы миокарда ЛЖ не происходит. У пациентов, которые имели до операции индекс массы миокарда ЛЖ 250 г/м² и более, в 77,8% случаев после операции сохранялась гипертрофия миокарда ЛЖ.

2. У пациентов, имевших дилатацию ЛЖ при нормальном индексе 2Н/D, размеры ЛЖ после операции уменьшились до нормальных значений. В группе со снижением 2Н/D наблюдалось достоверное уменьшение размеров ЛЖ, но сохранялось его увеличение по сравнению с другими группами. Большого самостоятельного значения при прогнозировании исходов митрально-аортального протезирования индекс 2Н/D не имел.

3. После митрально-аортального протезирования у пациентов, имевших систолическую дисфункцию ЛЖ, сократимость миокарда в большинстве случаев улучшается. Вероятность прогрессирования систолической дисфункции у пациентов, имеющих ММИ 250 г/м², составила 41%. Такую же прогностическую ценность имело увеличение КСР ЛЖ до 4,5 см.

4. Расширение ЛЖ до 7,0 см в диастолу можно считать предиктором неудовлетворительного результата.

Полученные результаты указывают на возможность использования структурно-геометрических параметров для прогнозирования результата операции и необходимость вмешательства до того, как их значения достигнут прогностически значимых величин.

незе хронической недостаточности кровообращения// Кардиология. -1997.-N 5.-С.63-70.

5. Pfeffer M.F., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implication // Circulation. - 1990.- Vol. 81.- P. 1161-1172.
6. Maisch B. Ventricular remodeling// Cardiology.- 1996.- Vol.87.- Suppl.1.-P.2-10.
7. Sabbah H.N., Goldstein S. Ventricular remodeling consequences and therapy // Eur. Heart J.- 1993.- Vol. 14.-P.24-29.
8. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol.-1995.- Vol. 25.- P.885-887.

Abstract

The study assessed the dynamics of myocardial dimensions, mass, left ventricle (LV) systolic function and index of relative wall thickness in 64 patients in long-term follow-up after mitral and aortic valve replacement. An association between the extent of LV myocardium mass regression and specific features of LV geometry and the degree of hypertrophy. In 77.8% of patients with LV myocardium mass index of >20 g/sq m, its hypertrophy was preserved after surgery, whereas impaired systolic function in 41%. LV myocardium mass neither returned to normal values with the index of relative wall thickness being less than 0.35. No satisfactory result was shown in patients with LV end diastolic size of 7.0 cm or more. The results highlight the importance of timely pre-operative evaluation of LV structural and geometric parameters.

Keywords: mitral and aortic valve disease, valve replacement, left ventricle, myocardium mass.

Поступила 3/04-2002

M E D I . R U

ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ В СЕТИ ИНТЕРНЕТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Ведущий русскоязычный Web-сайт о лекарствах для профессионалов здравоохранения.

Постоянно обновляемый массив полнотекстовой профессиональной информации, снабженный развитой навигацией и контекстным поиском.

- Подробные иллюстрированные описания, подборки статей о препаратах.
- Монографии ведущих специалистов - полный текст в электронном виде.
- Самая свежая информация от 80 компаний-производителей.
- Развернутая информация о новых лекарствах к моменту выхода на рынок.
- 30 медицинских журналов on-line. Полнотекстовые статьи.
- Календарь выставок и конференций.
- Тематические разделы для врачей - специалистов.
- Анонсы новой медицинской техники и оборудования.

Адрес в Интернет - <http://medi.ru>

Приглашаем к бесплатному размещению информации:

- Фармацевтические компании
- Организаторов медицинских конференций и конгрессов
- Медицинские общества и ассоциации
- Издателей медицинской периодики

Телефон: (095) 507-5502

E-mail: medi@medi.ru

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ

БЕТА-АДРЕНОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ ИНЦИДЕНТ, И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК*Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И., Гуляева С.Ф., Трухин А.Н., Ведерников В.А.*

Кировская государственная медицинская академия, кафедра поликлинической терапии и кафедра нормальной физиологии; Вятский государственный гуманитарный университет, кафедра анатомии, физиологии и валеологии; Кировский областной кардиологический диспансер.

Резюме

На 93 продольных полосках рога матки 31 крысы изучали β -адреномодулирующую активность 50-, 100-, 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови 10 практически здоровых пожилых людей и 40 пациентов, перенесших острый коронарный инцидент (ОКИ). На этапе реабилитации 10 из них занимались физическими тренировками (ФТ), повышающими физическую работоспособность и сократимость левого желудочка. Показано, что у здоровых людей сыворотка крови не проявляла β -адреноблокирующую активность, т.е. не содержала эндогенных блокаторов β -адренорецепторов. У больных ОКИ, в том числе занимающихся ФТ, все разведения сыворотки крови (особенно 500- и 1000-кратные) повышали ингибирующее действие адреналина (10^{-8} г/мл), что объясняется наличием в их крови эндогенных сенсибилизаторов β -адренорецепторов (ЭСБАР) — вероятно, таких, как гистидин, триптофан и тирозин. При ОКИ β -адреносенсибилизирующая активность (следовательно, и содержание ЭСБАР), ниже, чем у здоровых, она повышается при ФТ. Обсуждается возможность повышения эффективности β -адренергических влияний на сердце и сосуды при реабилитации после ОКИ методом ФТ, а также путем использования ароматических аминокислот и лекарственных препаратов (предуктала или милдроната).

Ключевые слова: эндогенный сенсибилизатор β -адренорецепторов, острый коронарный синдром, физические тренировки.

Проблема повышения эффективности реабилитации больных с ишемической болезнью сердца, перенесших острый коронарный инцидент (ОКИ), в том числе с использованием физических тренировок (ФТ) является актуальной в кардиологии [1, 7]. Показано, что ФТ благоприятно влияют на организм больных, повышая сократимость миокарда, толерантность к физическим нагрузкам, психологический статус и качество жизни [7]. Положительное влияние ФТ доказано в экспериментах на собаках с острой ишемией миокарда и повышенным риском развития фибрилляции желудочков [13]. Считается, что эффективность ФТ как средства реабилитации обусловлена увеличением энергообеспечения мышц, усилением синтеза оксида азота, нормализацией липидного обмена, повышением порога фибрилляции [13]. Вместе с тем, не изучен вопрос о влиянии ФТ у больных, перенесших ОКИ, на характер адренергических воздействий по отношению к сердцу и сосудам, в том числе на содержание в организме модуляторов β -адренореактивности — эндогенного сенсибилизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР) и эндогенного блокатора β -адренорецепторов (ЭББАР). Как известно [11], β -адренореактивность гладких мышц матки кры-

сы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы в условиях *in vitro* существенно возрастает под влиянием высоких разведений сыворотки или плазмы крови человека, что объясняется наличием в крови ЭСБАР. Подобный эффект оказывают гистидин, триптофан и тирозин, в связи с чем их рассматривают в качестве основных компонентов ЭСБАР [11]. Показано также, что высокие разведения сыворотки венозной крови молодых мужчин, рожаящих женщин [11] и пуповинной крови новорожденных [8] могут снижать β -адренореактивность продольных полосок рога матки, что объясняется наличием в крови ЭББАР, функцию которого, возможно, выполняет дофамин [10].

Целью данного исследования было изучение относительного содержания ЭББАР и ЭСБАР в сыворотке крови практически здоровых пожилых людей и больных, перенесших ОКИ, в том числе применяющих ФТ на поликлиническом этапе реабилитации.

Материал и методы

Исследовали способность 50-, 100-, 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови изменять β -адренореактивность продольных полосок рога матки небеременных крыс, оцениваемую по ответу на

Таблица 1

**Клинико-функциональные показатели у больных,
перенесших ОКИ, на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации (M±m)**

Показатели	Группа 3 (n=10)		Группа 4 (n=10)	
	Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
Толерантность к физической нагрузке, Вт	88,3±6,6	66,7±7,2*	85,7±7,4	112,5±8,1**
Фракция выброса левого желудочка, %	53,3±2,8	55,4±1,9	52,9±2,2	59,7±2,3*
Качество жизни, баллы	-9,3±0,7	-6,8±1,1	-9,7±0,6	-3,8±0,4**

Примечание: Группы 3 и 4 — больные после острого коронарного инцидента, не тренирующиеся и занимающиеся физическими тренировками;

* — различие с исходным уровнем достоверно, $p < 0,05$; ^ — различие между группами 3 и 4 достоверно, $p < 0,05$.

адреналин (10^{-8} г/мл). Для этого использовали сыворотку крови 28 мужчин и 22 женщин, которые были разделены на пять групп, сопоставимых по половому и возрастному составу. В группы 1-4 вошли больные, находящиеся на разных (острой, подстрой и рубцовой) стадиях развития ОКИ (главным образом, острого инфаркта миокарда). Группу 1 составили 4 мужчины и 6 женщин (средний возраст — $64,9 \pm 3,8$ лет), у которых кровь для исследования взята в 1-е сутки инцидента, т.е. в острой стадии. Группу 2 составили 8 мужчин и 2 женщины ($55,2 \pm 2,9$ лет) с давностью инцидента в 1,5-2 месяца (подострая стадия). Группу 3 (4 мужчины и 6 женщин; $61,0 \pm 4,3$ лет) и группу 4 (6 мужчин и 4 женщины; $55,3 \pm 2,1$ лет) составили лица с давностью инцидента в 8 месяцев (рубцовая стадия), при этом пациенты группы 4 с 3-го по 8-й месяц после инцидента занимались ФТ. Группу 5 составили практически здоровые люди (6 мужчин и 4 женщины; средний возраст — $54,9 \pm 1,4$ лет). Всем больным проводили стандартную терапию с использованием аспирина, нитропрепаратов (нитроглицерина, нитросорбида) и β -адреноблокаторов (атенолола или метопролола), а также (в группе 1) стрептокиназы или других тромболитических препаратов. В работе использовали общепринятые клинические методы обследования, в том числе электрокардиографию, эхокардиографию и (кроме группы 1) велоэргометрию, а также анкетный метод оценки качества жизни.

Физические тренировки проводили на базе Кировского областного кардиологического диспансера в течение 6 месяцев по программе, разработанной Центром профилактической медицины МЗ РФ [2] и предложенной для апробации в рамках Всероссийского многоцентрового исследования "Физические тренировки у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов на постстационарном этапе реабилитации", с учетом функционального состояния больного [1]. Тренировки включали ежедневную (по 10-15 мин.) утреннюю гимнастику, ежедневную дозированную ходьбу (от 2 км до 4-6 км) по ровной местности, групповые (2-3 раза в неделю, по 30-60 мин.) и самостоятельные (1-2 раза в неделю) занятия. В подготовительном периоде (пер-

вые 2 месяца ФТ) использовали гимнастические упражнения общеразвивающего характера и дыхательные и гимнастические упражнения специальной направленности. В основном периоде применяли также статические упражнения малой интенсивности, гимнастические упражнения с отягощениями и элементы спортивных игр (волейбола, футбола). Интенсивность нагрузки групповых и самостоятельных занятий в подготовительном периоде не превышала 50-60%, а в основном — 75% от пороговой ЧСС, определяемой при велоэргометрии (она составила, соответственно, $119,3 \pm 3,5$ и $125,1 \pm 3,2$ уд/мин).

Сыворотку крови разводили в 50, 100, 500, 1000 и 10000 раз раствором Кребса (рН-7,4), содержащим (в мМ) NaCl-136, KCl-4,7, CaCl₂-2,52, MgCl₂-1,2, KH₂PO₄-0,6, NaHCO₃-4,7, C₆H₁₂O₆-11. Оценку β -адреномодулирующей активности сыворотки проводили по методу [11]. В качестве тест-объекта использовали продольные полоски (длиной 6-8 мм и шириной 2-3 мм) рога матки небеременных крыс, взятых в фазе метаэструса или диэструса, определяемую по картине влагилищного мазка. Регистрацию сократительной активности полосок осуществляли при температуре 38°C и пассивной аэрации рабочих камер (объем в 1 мл) на 6-канальном "Миоцитографе", содержащем механотроны 6MX1С, самопишущие приборы Н-3020, термостатирующее устройство и шприцевой дозатор. Скорость перфузии полосок раствором Кребса достигала 0,7 мл/мин, а их исходная нагрузка — 4,9 мН. Схема опытов предусматривала, что после 15-20-минутной перфузии полоски раствором Кребса проводилось ее трехкратное (по 10 мин.) тестирование адреналина гидрохлоридом (10^{-8} г/мл; производство России) — до, на фоне и после удаления исследуемого разведения сыворотки крови, которое вводили в течение 20 мин., при этом с 11-й по 20-ю мин. — совместно с адреналином (рис.1, панели а и б). По механограммам на основе визуально-логического анализа оценивали вероятность проявления β -адреноблокирующего и β -адреносенсибилизирующего эффектов сыворотки крови в каждой из пяти групп. Всего проведено 250 опытов на 93 полосках от 31 крысы. Результаты исследования подвергнуты стати-

Таблица 2

Частота выявления (в %) признаков β -адреномодулирующего действия сыворотки крови

Группы	Кратность разведения сыворотки				
	50	100	500	1000	10000
β -адреноблокирующий эффект					
1	50 \pm 15,8	30 \pm 14,5	0 \pm 0	20 \pm 12,7	10 \pm 9,5
2	50 \pm 15,8	40 \pm 15,5	0 \pm 0	10 \pm 9,5	0
3	60 \pm 15,5	40 \pm 15,5	10 \pm 9,5	0	0
4	40 \pm 15,5	10 \pm 9,5	10 \pm 9,5	0	0
5	10 \pm 9,5	10 \pm 9,5	10 \pm 9,5	0	0
Различия между группами, $p < 0,05$	P1-5, P2-3 P3-5	нд	нд	нд	нд
β -адреносенсибилизирующий эффект					
1	20 \pm 12,7	40 \pm 15,5	60 \pm 15,5	20 \pm 12,7	0
2	10 \pm 9,5	20 \pm 12,7	50 \pm 15,8	60 \pm 15,5	40 \pm 15,5
3	40 \pm 15,5	50 \pm 15,8	70 \pm 14,5	40 \pm 15,5	10 \pm 9,5
4	50 \pm 15,8	40 \pm 15,5	70 \pm 14,5	90 \pm 9,5	70 \pm 14,5
5	30 \pm 14,5	70 \pm 14,5	90 \pm 9,5	80 \pm 12,7	50 \pm 15,8
Различия между группами, $p < 0,05$	P2-4	P2-5	P2-5	P1-4 P1-5 P3-4	P1-4 P1-5 P3-4 P3-5

Примечание: группа 1- больные в острую фазу острого коронарного инцидента (ОКИ); группа 2 – больные через 2 месяца после ОКИ; группы 3 и 4 — больные через 6 месяцев после ОКИ, не тренирующиеся и занимающиеся физическими тренировками; группа 5 — практически здоровые.

стической обработке. Различия между группами оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что ФТ оказывали положительное влияние на состояние пациентов 4-й группы: у них уменьшилась частота приступов стенокардии, снизилось артериальное давление, уменьшилась одышка, а также (табл. 1) повысились показатели качества жизни (средний суммарный балл в 4-й группе достоверно уменьшился с -9,7 до -3,8; а в группе 3 — с -9,3 до -5,8), возросла толерантность к физическим нагрузкам (в группе 4 она достоверно повысилась с 85,7 Вт до 112,5 Вт, а в группе 3 она, наоборот, достоверно снизилась — с 88,3 Вт до 66,7 Вт) и фракция выброса левого желудочка (в группе 4 она

достоверно возросла с 52,9 % до 59,7%; в группе 3 ее повышение с 53,3% до 56,4% носило недостоверный характер).

Эксперименты показали (рис. 1, панели а и б), что исследуемые полоски рога матки крысы обладали спонтанной сократительной активностью, которая обратимо угнеталась адреналином (10-8 г/мл). Сыворотка крови, в зависимости от кратности ее разведения, оказывала миоцитстимулирующий (в 5-90% опытов), миоцитингибирующий (в 5-55% опытов), β -адреноблокирующий (в 10-60% опытов) и β -адреносенсибилизирующий (в 10-90% опытов) эффекты, которые развивались сравнительно быстро и носили обратимый характер.

Бета-адреноблокирующий эффект (табл. 2; рис. 1 и 2, панели а) проявлялся в том, что 50- и 100-кратные разведения сыворотки крови уменьшали инги-

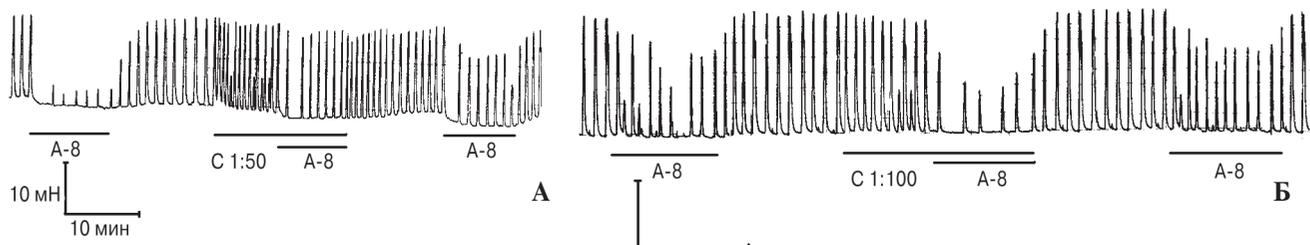


Рис. 1. Механограммы продольных полосок рога матки небеременной крысы, отражающие выраженность β -адреноблокирующего действия сыворотки крови 50-кратного (панель а, С 1:50) и β -адреносенсибилизирующего действия сыворотки 100-кратного разведения (панель б, С 1:100) больного, перенесшего ОКИ и в течение 6 месяцев занимавшегося физическими тренировками (группа 4). Горизонтальные линии под механограммами отражают момент воздействия сыворотки и адреналина (10-8 г/мл; А-8). Калибровка — 10 мН, 10 мин.

бирующее действие адреналина (10-9 г/мл). В группе 5 этот эффект отмечался намного реже, чем в группах 1-4 (табл. 2). Вероятность наблюдения β -адреноблокирующего эффекта при исследовании 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови во всех пяти группах была очень низкой (табл. 2).

По нашему мнению, β -адреноблокирующий эффект 50- и 100-кратных разведений сыворотки крови больных, перенесших ОКИ, обусловлен наличием в крови экзогенных β -адреноблокаторов (атенолола или метапролола). Действительно, среди больных (группы 1-4), которые не применяли β -адреноблокаторы, сыворотка крови не проявляла β -адреноблокирующий эффект у $91,0 \pm 8,6\%$ (у 10 из 11), а среди больных, применявших β -адреноблокаторы, она не оказывала этот эффект у $31,0 \pm 8,6\%$ (у 9 из 29), т.е. достоверно ($p < 0,05$) реже.

Полученные данные позволяют заключить, что 1) в крови здоровых пожилых людей ЭББАР не обнаруживается; 2) наиболее вероятно, что развитие ОКИ и занятия ФТ не повышают содержание ЭББАР; 3) при оценке β -адреносенсибилизирующей активности сыворотки крови биометодом можно использовать 500-кратные и более высокие ее разведения, так как прием β -адреноблокаторов не влияет на β -адреномодулирующую активность этих разведений.

Установлено (рис. 1, панель б), что 50-, 100-, 500-, 1000- и даже 10000-кратные разведения сыворотки крови повышали ингибирующее действие адреналина (10-8 г/мл), т.е. оказывали β -адреносенсибилизирующий эффект. Чаще всего он наблюдался при исследовании 500- и 1000-кратных разведений. Для каждого из пяти разведений обнаружены достоверные различия между отдельными группами по вероятности проявления этого эффекта (табл. 2). Так, для 50-кратных разведений эффект чаще наблюдался в группе 4, чем в группе 2 (40% против 10%), для 100- и 500-кратных разведений — в группе 5, чем в группе 2 (соответственно, 70% против 20% и 90% против 50%), для 1000-кратных разведений — в группе 5, чем в группах 1 (80% против 20%) и в группе 4, чем в группах 1 и 3 (90% против 20% и 40%, соответственно), а для 10000-кратных разведений — в группе 5, чем в группах 1 и 3 (50% против 0% и 10%, соответственно), в группе 4, чем в группах 1 и 3 (70% против 0% и 10%, соответственно) и в группе 2, чем в группе 1 (40% против 0%).

В целом, эти данные свидетельствуют о том, что вероятность наблюдения β -адреносенсибилизирующего эффекта в группе 5 была достоверно выше, чем в группах 1 (1:1000, 1:10000), 2 (1:100, 1:500) и 3 (1:10000). В то же время, во всех пяти разведениях различия группы 4 с группой 5 носили недостоверный характер.

Обсуждение результатов

Ранее было показано, что 10-, 50- и 100-кратные разведения сыворотки венозной крови молодых мужчин, рожаящих женщин [11] и пуповинной крови новорожденных [8] снижают β -адренореактивность продольных полосок рога матки, что объяснялось наличием в крови ЭББАР, роль которого, возможно, выполняет дофамин [11]. Предполагается, что в системе “мать-плод” ЭББАР необходим для индукции родовой деятельности и ее поддержания [8, 11], а у мужчин, у которых продукция ЭББАР, вероятно, контролируется андрогенами, — для регуляции либидо [11].

Наши исследования показывают, что у здоровых пожилых людей, независимо от их пола, сыворотка крови не проявляет β -адреноблокирующего действия, т.е. не содержит ЭББАР, что возможно, обусловлено гипоандрогемией. Развитие ОКИ у больных ишемической болезнью сердца и занятия ФТ на этапе их поликлинической реабилитации не приводит к повышению содержания в крови ЭББАР. Установлено, что прием атенолола или метапролола может повышать β -адреноблокирующую активность 50- и 100-кратных разведений сыворотки крови, но не отражается существенно на β -адреномодулирующей активности 500-, 1000- и 10000-кратных ее разведений.

Результаты наших исследований подтвердили данные других наблюдений [8, 11] о способности 50-, 100-, 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови человека оказывать прямой β -адреносенсибилизирующий эффект и впервые показали, что этот эффект характерен и для пожилых людей. Впервые установлено, что β -адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных, перенесших ОКИ (особенно в острую стадию), существенно ниже, чем у здоровых, а ФТ восстанавливают эту активность до уровня, характерного для здоровых. Учитывая, что β -адреносенсибилизирующий эффект обусловлен наличием в крови ЭББАР, основными компонентами которого, скорее всего, являются гистидин, триптофан и тирозин [8, 11], полученные данные позволяют утверждать, что у больных, перенесших ОКИ, содержание ЭББАР в сыворотке крови существенно ниже (особенно в острую стадию), чем у здоровых, а под влиянием ФТ оно восстанавливается.

В некоторых работах было отмечено снижение содержания в крови ароматических аминокислот, в том числе гистидина и триптофана, при остром инфаркте миокарда, тирозина — при нервно-эмоциональном стрессе и 30-суточной гипокинезии, триптофана — у животных при стрессе, вызванном погружением в воду [6, 7]. Все это позволяет заключить, что при ОКИ, который является стрессовой

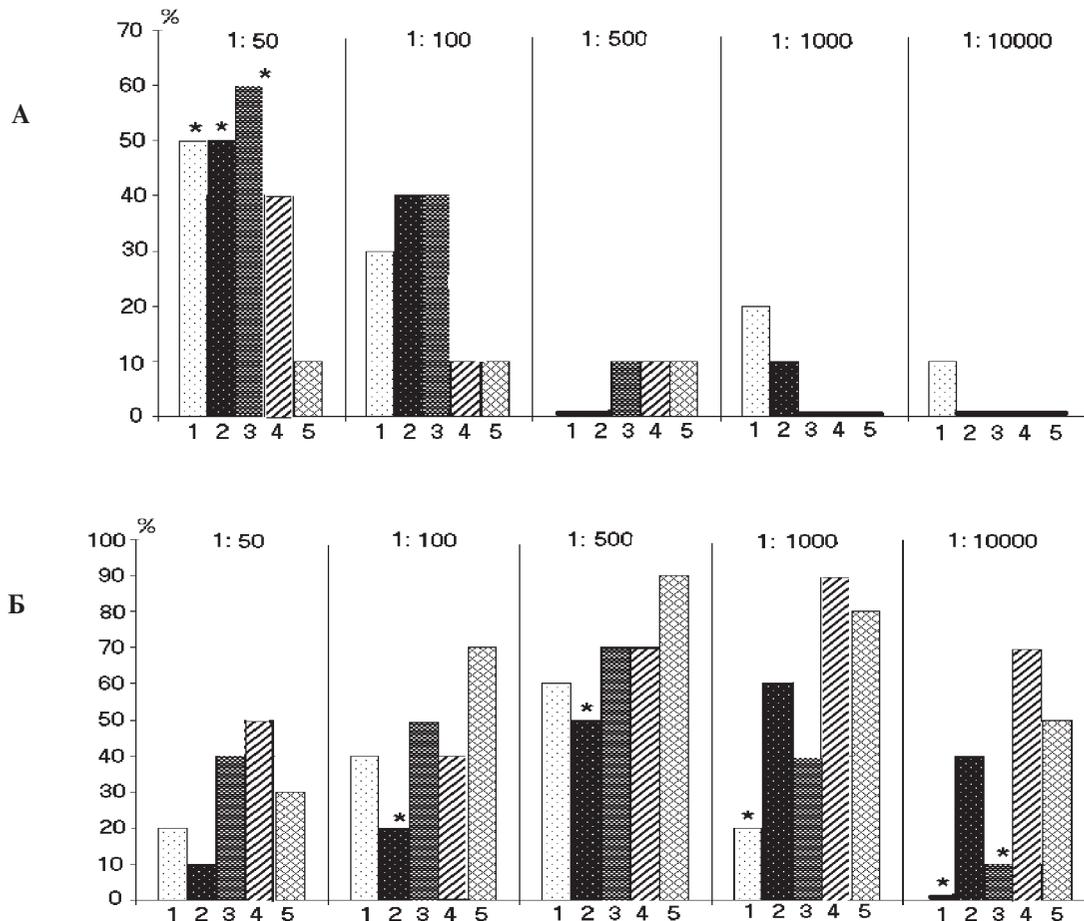


Рис. 2. Частоты выявления, в опытах на продольных полосках миомерия крысы, β -адреноблолирующего (панель а) и β -адреносенсибилизирующего (панель б) эффектов 50-, 100-, 500-, 1000- и 10000-кратных разведений сыворотки крови больных с ОКИ: 1 — в острую фазу ОКИ, 2 — через 2 месяца после ОКИ; 3, 4 — через 6 месяцев после ОКИ, не тренирующихся и занимающихся физическими тренировками; 5 — сыворотка крови здоровых пожилых людей. * — Различия с группой 5 достоверны ($p < 0,05$)

ситуацией и приводит к вынужденной гиподинамии, содержание в крови гистидина, триптофана и тирозина может уменьшаться, что объясняет снижение β -адреносенсибилизирующей активности крови, т.е. содержания ЭСБАР.

Так как ЭСБАР повышает эффективность β -адренергических влияний на гладкие мышцы коронарной артерии и миокардиоциты [11], то уменьшение его содержания в крови, наблюдаемое при ОКИ, указывает на возможность снижения эффективности этих влияний на сердце и сосуды. Это подтверждается и другими данными литературы — при остром инфаркте миокарда снижена эффективность влияния катехоламинов на миокардиоциты, в том числе за счет уменьшения плотности β -адренорецепторов и нарушения процессов их сопряжения с Gs-белком [3]. Известно также, что при этой патологии возрастает содержание свободных катехоламинов. Эти изменения можно расценивать, с одной стороны, как компенсаторное явление, направленное на повыше-

ние эффективности адренергических влияний, а, с другой стороны, учитывая данные о повреждающем действии катехоламинов [5], как фактор риска развития некроза. Известно также, что при реабилитации больных, перенесших ОКИ, высокий клинический эффект оказывают предуктал и милдронат [9]. По нашим данным, эти препараты, наряду с антиангинальным, цитопротекторным и антиоксидантным действием, способны оказывать прямой β -адреносенсибилизирующий эффект [10]. С учетом всех этих данных, отмеченное нами снижение содержания ЭСБАР при ОКИ можно расценивать, скорее всего, как звено в патогенезе развития сердечной недостаточности, требующее коррекции на этапе реабилитации путем повышения содержания в крови гистидина, триптофана и тирозина, либо с помощью прямых сенсибилизаторов β -адренорецепторов (например, предуктала или милдроната).

Снижение содержания ЭСБАР, вероятно, оказывает негативное влияние и на состояние коронарных арте-

рий, в миоцитах которых β_2 -адренорецепторы являются доминирующей популяцией, так как это уменьшает вазодилатирующий эффект катехоламинов. В этой связи отметим, что у женщин репродуктивного возраста ишемическая болезнь сердца наблюдается значительно реже, чем у их сверстников-мужчин, в то время как у пожилых женщин она наблюдается так же часто, как у пожилых мужчин [4]. Это согласуется с данными [11] о более высоком содержании ЭСБАР в крови у молодых женщин, по сравнению с молодыми мужчинами, и о снижении уровня ЭСБАР у женщин в пожилом возрасте. Не исключено, что высокое содержание в крови ЭСБАР у женщин повышает эффективность коронарного кровотока.

Согласно данным ряда авторов, гистидин, триптофан и тирозин, которые рассматриваются нами в качестве основных компонентов ЭСБАР, выполняют и другие важные функции в организме. В частности, гистидин является компонентом буферной системы миокардиоцитов, кардиопротектором, антигипоксантом, антиагрегантом, а также, подобно сыворотке крови, — антиоксидантом; триптофан — иммуностимулятором, антиоксидантом и ингибитором нейронной активности, а тирозин — стимулятором когнитивных процессов [2, 12, 14, 15]. Поэтому снижение содержания этих аминокислот в крови при ОКИ, отмеченное в литературе [6], может не только уменьшать эффективность β -адренергического влияния на сердце и сосуды, но и вызывать другие негативные процессы.

Снижение содержания гистидина, триптофана и тирозина как компонентов ЭСБАР при ОКИ или до начала его развития обусловлено: 1) избыточным использованием этих аминокислот (в условиях стресса) для синтеза моноаминов и гистамина; 2) пониженной их реабсорбцией в пищеварительном тракте и в поч-

ках; 3) отсутствием в рационе продуктов, богатых этими аминокислотами, например, творога, сыра, молока; 4) гипоэстрогемией (у женщин). Мы полагаем, что дальнейшее изучение этого вопроса является перспективным при разработке методов профилактики ОКИ.

Нами подтверждены данные литературы [7] о положительном влиянии ФТ на процессы реабилитации при ОКИ и впервые показано, что в основе такого эффекта ФТ может лежать повышение содержания в крови ЭСБАР, в результате чего может увеличиваться эффективность β -адренергических воздействий на структуры сердца и сосудов и, тем самым, возможность организма к адаптации. Такие гипотезы подтверждаются и другими данными литературы, согласно которым при ФТ снижается уровень свободных катехоламинов в крови, усиливаются положительный инотропный и вазоконстрикторный их эффекты [5, 9, 13], что способствует более экономному функционированию механизма адренергической регуляции органов сердечно-сосудистой системы человека.

Полученные в работе данные позволяют утверждать, что 1) низкое содержание ЭСБАР является фоном, на котором может развиваться ишемическая болезнь сердца; 2) реабилитация больных, перенесших ОКИ, способствует повышению эффективности β -адренергических воздействий на структуры сердца и сосудов, а ФТ повышают скорость этого процесса; 3) применение медикаментозных препаратов метаболического действия (например, предуктала, милдроната) и немедикаментозных средств (ФТ, пищевые добавки и продукты питания, богатые гистидином, триптофаном и тирозином), увеличивающих содержание ЭСБАР в крови, может стать перспективным направлением профилактики и лечения ишемической болезни сердца и ОКИ.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П., Шарфнадель М.Г. и соавт. Классификация функционального состояния больных ИБС по результатам пробы с физической нагрузкой. // Тер. архив. - 1980. - № 1. - С. 19-22.
2. Власова И.Г., Циркин В.И. Изучение антигипоксических свойств некоторых аминокислот-модуляторов адренергических структур // Хроноструктура и хроноэкология репродуктивной функции: Мат. I межд. конф. М., РУДН. - 2000. - С. 49-51.
3. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. β -Адренергические рецепторы сердца в норме и при сердечной недостаточности // Успехи физиологических наук. 2000. - Т.31, № 2. - С. 35-50.
4. Кудряшова О.Ю., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Возможная роль эстрогенов в профилактике и лечении атеросклероза у женщин после наступления менопаузы. // Кардиология. - 1998. - № 4. - С. 51-61.
5. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Ревинская Ю.Г. и соавт. Взаимодействие симпатoadреналовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса // Успехи физиологических наук. - 2001. - Т. 32, № 4. - С. 73-37
6. Николаева А.А., Лифшиц Г.И., Штеренталь И.Ш. и соавт. Особенности изменения гистамин-серотониновой системы у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения заболевания // Кардиология. 1997. - № 1. - С. 41-44.
7. Попов И.Г., Лацкевич А.А. Свободные аминокислоты плазмы крови в условиях гипокинезии // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1984. - Т. 18, № 1-3. - С. 25-33.
8. Сазанова М.Л. Влияние сыворотки пуповинной крови человека на гладкие мышцы матки и сосудов пуповины: Автореф. дис. к.б.н. Киров, 2002. - 16с.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Ишемия миокарда: от понимания механизмов к адекватному лечению // Кардиология. 2000. - Т. 40, № 9. - приложение. - С. 106-119.
10. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Подтетнев А.Д. и соавт. Способность триметазидина (предуктала) и милдроната оказывать прямое β -адреносенсибилизирующее действие на гладкие мышцы. Сообщение 2. // Росс. Кардиол. журнал. 2002. - Т.34. - № 2. - С. 50-56.
11. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров. 1997. - 270 с.

Мальчикова С.В. — Бета-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови у больных

12. Abe H. Distribution and function of histidine containing dipeptides // Докл. междунар. раб. совещ. по конформации биомолекул., Москва, 11-15 сент. 1996.- Нейрохимия.- 1996.- №4.- С. 279-287.
13. Hull S.S., Vanoli E., Albrecht P. et al. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia // Circulation 1994, V.89, P.548-552
14. Li Shu-Qing, Zhao Gang, LI Jun, Qian Wei. Effect of histidine on myocardial mitochondria and platelet aggregation during thrombotic cerebral ischemia in rats // Zhongguo yaoli xuebao. 1998. №5. P. 493-496.
15. Patterson R., Leake D. Human serum, cysteine and histidine inhibit the oxidation of low density lipoprotein less at acidic pH//FEBS Lett. 1998. №3. P.317-321.

Abstract

β -Adrenosensitizing activity of blood serum diluted by 50-, 100-, 500-, 1000- u 10000, from 10 almost healthy elderly people and 40 patients with acute coronary event (ACE), was studied on longitudinal strips of uterine horns of 31 rats. 10 of them underwent physical exercising during rehabilitation, thus increasing working capacity and left ventricle contractility. Serum from normal subjects showed no β -adrenosensitizing activity, i.e. contained no endogenous blockers of β -receptors. In patients with ACE including those performing physical exercise, all serum dilutions, particularly 500- and 1000-fold, increased the inhibiting effect of epinephrine (10^{-8} g/ml) which is explained by the presence of endogenous β -receptor sensitizers (EBRS) – like, probably, histidine, tryptophan and tyrosine. In ACE β -adrenosensitizing activity and, therefore, the EBRS level, is below the values in normal subjects, increasing in physical exercise. An opportunity of increasing the effectiveness of β -activity upon heart and vessels during rehabilitation following an ACE, and by using aromatic aminoacids and drugs (Preductal or Mildronate) is discussed.

Keywords: endogenous β -receptor sensitizer, acute coronary syndrome, physical training.

Поступила 17/02-2003

ЁМКОСТНО-РЕЗИСТИВНАЯ МОДЕЛЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (АГ)

Суворова С.С., Задионченко В.С.

Московский государственный медико-стоматологический университет

В последнее время в исследованиях, посвященных физиологии сердца и сосудов, все большее внимание уделяется эластическим свойствам миокарда и сосудистой стенки [5, 7, 8-10]. Установлено, что эластичность биологических тканей играет значительную роль в различных физиологических и патофизиологических механизмах. Изменение жесткости миокарда и сосудов имеет место при большинстве заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ, миокардиодистрофии, воспалительные заболевания миокарда).

Комплексная оценка податливости левого желудочка и крупных артерий, с одной стороны, и величин сосудистых сопротивлений — с другой, позволяет не только оценить эффективность работы сердца как насоса, но и величину постнагрузки, против которой работает левый желудочек. Большинство работ, посвященных данной проблеме, посвящено физиологии сердца [6, 9]. Однако взаимовлияние емкостных и резистивных компонентов сосудистой цепи представляет не только физиологический, но и клинический интерес. Динамика эластических свойств миокарда левого желудочка и крупных артерий в качестве диагностического критерия при различных патологических состояниях сердечно-сосудистой системы применяется, в основном, при проведении инвазивных исследований [2, 4]. Применение неинвазивных методик позволяет значительно расширить спектр физиологических и патологических состояний, при которых упруго-вязкие свойства миокарда и сосудов могут использоваться в качестве диагностических критериев. Создание ёмкостно-резистивной модели позволяет на основе простых показателей, получаемых при эхокардиографии (и электрокардиографии в качестве дополнительной методики) оценивать не только структурные изменения сердечно-сосудистой системы, но и ее функциональное состояние.

Материал и методы

Обследовано 62 больных АГ II и III степени (возраст — $53,2 \pm 1,28$ лет) с признаками “гипертонического сердца” и эхокардиографическими критериями гипертрофии миокарда левого желудочка (масса миокарда — более 150 г). Всем испытуемым проводилось эхокардиографическое исследование на эхокардиографах марки SIM-5000, Aloka-630 или АДР-4000,

электрокардиограмма на (электрокардиографы “Мингограф-34” и “Мегакарт”), проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппаратах MEDIOLOG-4000 и SYSTOLE фирмы SIEMENS для исключения эпизодов ишемии.

Контрольную группу (42 человека) составили лица сопоставимого возраста (в среднем — $49,5 \pm 1,68$ года), направленные для кардиологического обследования (осмотр кардиолога, ЭКГ, эхокардиография, по показаниям — велоэргометрия или чреспищеводное ЭФИ), в результате которого сердечно-сосудистая патология выявлена не была.

При проведении эхокардиографии определялись размеры камер сердца и длительность периода изгнания. Рассчитывались конечный систолический и диастолический объемы и систолический выброс по формулам L. Teicsholz [11], масса миокарда по формуле В. Трой в модификации Ю.Н. Беленкова [3], а также фракция выброса. Тип гипертрофии определялся по величине соотношения конечно-диастолического объема и массы миокарда левого желудочка (концентрическая — при величине менее 0,65, эксцентрическая — более 0,85; промежуточные значения — смешанный вариант). По синхронной записи ЭКГ определялась длительность сердечного цикла. Артериальное давление измерялось по стандартной методике аускультативным методом Н.С. Короткова.

Упруго-вязкие свойства миокарда и сосудистых стенок определялись по 5 параметрам, характеризующих их емкостные (податливость миокарда левого желудочка, податливость аорты и крупных артерий, “ёмкостной коэффициент”) и резистивные (периферическое сопротивление, характеристический импеданс) свойства. Состояние кровообращения оценивалось по соотношению этих групп показателей, а также по величине 14 дополнительных морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы. Расчет податливости миокарда левого желудочка и крупных артерий проводился по впервые предложенной нами методике [1].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц, Microsoft Excel 97.

Результаты и обсуждение

В контрольной группе физиологический разброс величин податливости левого желудочка (C_v) соста-

Таблица 1*

Ёмкостные и резистивные показатели гемодинамики при различных типах кровообращения у здоровых нетренированных людей

Норма, n = 42		C_v , мл/мм рт. ст.	C_a , мл/мм рт. ст.	C_a/C_v	Z , дин·с·см ⁻⁵	R , дин·с·см ⁻⁵
Общая средняя	M	0,58	1,16	1,99	121,9	1530
	m	0,02	0,06	0,06	4,78	51,42
Резистивный тип	M	0,44	0,85	1,94	151,3	1760
	m	0,01	0,06	0,10	9,90	83,7
Сбалансированный тип	M	0,58	1,10	1,90	123,0	1500
	m	0,01	0,03	0,03	3,38	63,8
Ёмкостной тип	M	0,76	1,85	2,43	76,3	1312
	m	0,01	0,17	0,24	5,15	116,4

* Здесь и далее: M — средняя арифметическая, m — ошибка средней арифметической.

вил 0,36—0,79 мл/мм рт. ст., артериальной податливости (C_a) — от 0,64 до 2,64 мл/мм рт. ст.; средние величины — соответственно, $0,58 \pm 0,02$ и $1,16 \pm 0,06$ мл/мм рт. ст. (табл. 1). Эти показатели тесно связаны друг с другом: коэффициент корреляции между ними составил +0,89, что отражает физиологический смысл взаимодействия между миокардом левого желудочка и стенкой аорты: чем больше сила сокращения левого желудочка и, соответственно, ударный объем, тем большее количество потенциальной энергии депонируется для дальнейшего продвижения крови по сосудистой системе.

При исследовании реакции кровеносного русла на изменение величины податливости левого желудочка (по поддиапазонам с шагом в 0,1 мл/мм рт. ст.) в группе здоровых (42 человека) наблюдали следующую закономерность: в первой подгруппе (23,8 %) при относительно низких ёмкостных величинах (C_v , C_a) зафиксированы относительно высокие показатели сосудистых сопротивлений — характеристического им-

педанса (Z) и периферического сопротивления (R). Коэффициент соотношения между величинами податливости левого желудочка и крупных артерий (“ёмкостной коэффициент”, C_a/C_v) составлял $1,94 \pm 0,10$. Такой тип кровообращения мы условно назвали резистивным. У большинства обследованных здоровых лиц (59,5%) величина податливости левого желудочка (C_v) находилась в пределах от 0,52 до 0,70 мл/мм рт. ст. (в среднем — $0,58 \pm 0,01$ мл/мм рт. ст.), средняя артериальная податливость — $1,10 \pm 0,03$ мл/мм рт. ст.; “ёмкостной коэффициент” — $1,90 \pm 0,03$; показатели соответствовали средним величинам сосудистых сопротивлений: Z — $123,0 \pm 3,38$ дин·с·см⁻⁵, R — $1500 \pm 63,8$ дин·с·см⁻⁵. Эта группа, отражающая нормальный диапазон величин всех параметров, представляет собой нормальный или сбалансированный тип кровообращения. Наконец, третья группа (16,7%) при высоких показателях растяжимости имела относительно сниженную постнагрузку. Этот тип кровообращения можно назвать ёмкостным.

Таблица 2

Ёмкостные и резистивные показатели гемодинамики при различных типах кровообращения больных с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия, n = 62		C_v , мл/мм рт. ст.	C_a , мл/мм рт. ст.	C_a/C_v	Z , дин·с·см ⁻⁵	R , дин·с·см ⁻⁵
До лечения, общая средняя	M	0,39	0,67	1,69	228,2	2059
	m	0,01	0,04	0,05	15,02	84,0
Резистивный тип	M	0,37	0,63	1,66	237,5	2116
	m	0,01	0,03	0,04	14,05	77,2
Сбалансированный тип	M	0,56	1,08	1,94	123,2	1415
	m	0,02	0,13	0,22	13,39	105,7
После лечения, общая средняя	M	0,54	1,03	1,90	139,7	1626
	m	0,02	0,07	0,06	8,01	88,2
Резистивный тип	M	0,43	0,79	1,83	170,7	1934
	m	0,01	0,02	0,06	6,02	91,1
Сбалансированный тип	M	0,58	1,10	1,89	125,9	1461
	m	0,2	0,07	0,09	8,60	109,2
Ёмкостной тип	M	0,77	1,79	2,36	69,5	1071
	m	0,04	0,12	0,28	9,88	14,6

Таблица 3
Типы гемодинамики у здоровых людей и больных гипертензией (в % от общего числа)

Тип гемодинамики	Здоровые	Больные АГ	
		до лечения	после лечения
Резистивный	24	92	42
Сбалансированный	59	8	50
Емкостной	17	0	8

Во всех трех подгруппах здоровых испытуемых фракция выброса превышала 60%. Масса миокарда, в среднем, составляла $120,2 \pm 5,16$ г, между ней и величиной податливости левого желудочка наблюдалась слабая положительная корреляция ($r = +0,19$).

В группе больных АГ отмечается достоверное ($p < 0,001$), по сравнению с нормой, снижение емкостных и увеличение резистивных показателей. Имеет место уменьшение абсолютных значений границ вариабельности величин податливости левого желудочка ($0,21$ — $0,58$ мл/мм рт. ст.) и артериальной податливости (от $0,25$ до $1,1$ мл/мм рт. ст.).

Дисбаланс взаимодействия податливости миокарда левого желудочка и податливости аорты и крупных артерий отражается в снижении “емкостного коэффициента” ($C_a/C_v = 1,69 \pm 0,05$). Последнее указывает на действие регуляторных механизмов, в условиях повышения давления предохраняющих более растяжимую (по сравнению с миокардом левого желудочка) стенку аорты от перерастяжения и разрыва (табл. 2).

Анализ индивидуальных типов гемодинамики больных с АГ показывает, что лица, имеющие резистивный тип кровообращения ($C_v < 0,5$, $C_a < 1,0$ мл/мм рт. ст.), составляют подавляющее большинство больных, не получавших терапии (92%), в то время как в норме — всего 24%. В этой подгруппе отмечаются высокие резистивные показатели и снижение “емкостного коэффициента” по мере снижения податливости левого желудочка. Сбалансированный тип кровообращения выявлен только у 8% обследованных. К емкостному типу не было отнесено ни одного случая (табл. 3).

Медикаментозное лечение проводилось в течение 6 мес. и более. Применялись β -блокаторы, ингибиторы АПФ, либо их комбинация с индивидуальным подбором оптимальной дозировки. Критериями эффективности служили нормализация АД ($140/90$ мм рт. ст.), либо снижение систолического АД не менее чем на 15% исходного уровня, а также субъективное улучшение самочувствия. Из табл. 3 видно, что нормализация гемодинамики с помощью медикаментозных препаратов четко отражается достоверным ($p < 0,001$) изменением параметров примененной нами модели.

Резистивный тип кровообращения выявлен у

41,7% (в контрольной группе — 23,8%), сбалансированный — у 50%. У 8,3% пациентов после лечения формировался емкостной тип кровообращения, при котором гемодинамические условия наиболее благоприятны. При адекватной медикаментозной терапии наблюдался значительный рост депонирующих свойств миокарда и сосудистых стенок (увеличение C_v , в среднем, на 27%, C_a — на 35%) в сочетании со снижением постнагрузки (Z — на 65%, R — на 30%); при неэффективной терапии наблюдается обратная динамика (табл. 4).

Таким образом, оценка взаимовлияния показателей податливости левого желудочка и крупных артерий отражает взаимодействие основных факторов, определяющих производительность работы левого желудочка: поддерживаемого в артериальном звене сосудистой системы давления, изгоняемого в систолу объема крови и длительности периода изгнания. В отличие от применявшихся ранее, предложенных Н.Н. Савицким, типов кровообращения (гипер-, гипо- и эукинетическим) при применении предлагаемой нами методики возможно оценить не только вклад сократительной способности миокарда в обеспечение адекватного кровотока (по величине ударного и минутного объемов), но и влияние депонирующих свойств миокарда и крупных артерий на гемодинамику (для этой цели предлагается использовать величины податливости стенки камеры левого желудочка и крупных артерий, рассчитываемые по впервые предложенным нами методикам [1]).

Неинвазивно определенная нами величина податливости левого желудочка, характеризующая способность миокарда к растяжению, отражает его способность к реализации основного механизма регуляции силы миокардиального сокращения (Франка-Старлинга) — чем больше податливость, тем больше способность к растяжению и, соответственно, к увеличению силы сокращения.

Сочетание увеличения емкостных свойств со сниженной постнагрузкой обеспечивает оптимальные условия гемодинамики, наблюдающиеся при емкостном типе. У больных с АГ чаще всего встречается резистивный тип, отражающий снижение депонирующих свойств камеры левого желудочка и стенки крупных артерий в совокупности с увеличением общего

Таблица 4
Динамика емкостных и резистивных параметров (%) под влиянием медикаментозного лечения у больных артериальной гипертензией

Показатели/терапия	ΔC_v	ΔC_a	$\Delta C_a/C_v$	ΔZ	ΔR
Эффективная	27,7	35,5	11,3	-65,5	-29,9
Неэффективная	-4,23	0,66	4,6	6,88	16,20

сопротивления сосудистой системы. Адекватная медикаментозная коррекция уровня АД приводила к восстановлению оптимальных соотношений упруго-вязких свойств левого желудочка, крупных артерий и периферических артериальных сосудов.

Взаимодействие емкостных и резистивных параметров гемодинамики описывается предложенной нами моделью кровообращения [1]. Эта модель применима как для оценки индивидуальных особенностей гемодинамики у здоровых лиц и лиц с АГ, так и для оценки эффективности проводимого медикаментозного лечения.

Выводы

1. На основании эхокардиографических показателей, характеризующих структурные особенности сердца, могут быть вычислены показатели, характеризующие состояние упруго-вязких свойств миокарда и стенки крупных артерий. Описание взаимо-

влияний этих физиологических характеристик составляет основу емкостно-резистивной модели гемодинамики.

2. В зависимости от особенностей взаимовлияния величин, характеризующих депонирующие и резистивные свойства миокарда и сосудов, выделяются 3 типа гемодинамики: емкостной, сбалансированный и резистивный.

3. Резистивный тип является наименее благоприятным с точки зрения условий гемодинамики; он отражает снижение депонирующих свойств камеры левого желудочка и стенки крупных артерий в сочетании с увеличением постнагрузки и наиболее характерен для артериальной гипертензии.

4. Нормализация условий гемодинамики при проведении адекватной терапии четко отражается оптимизацией соотношения величин емкостных и резистивных показателей, входящих в предлагаемую нами модель.

Литература

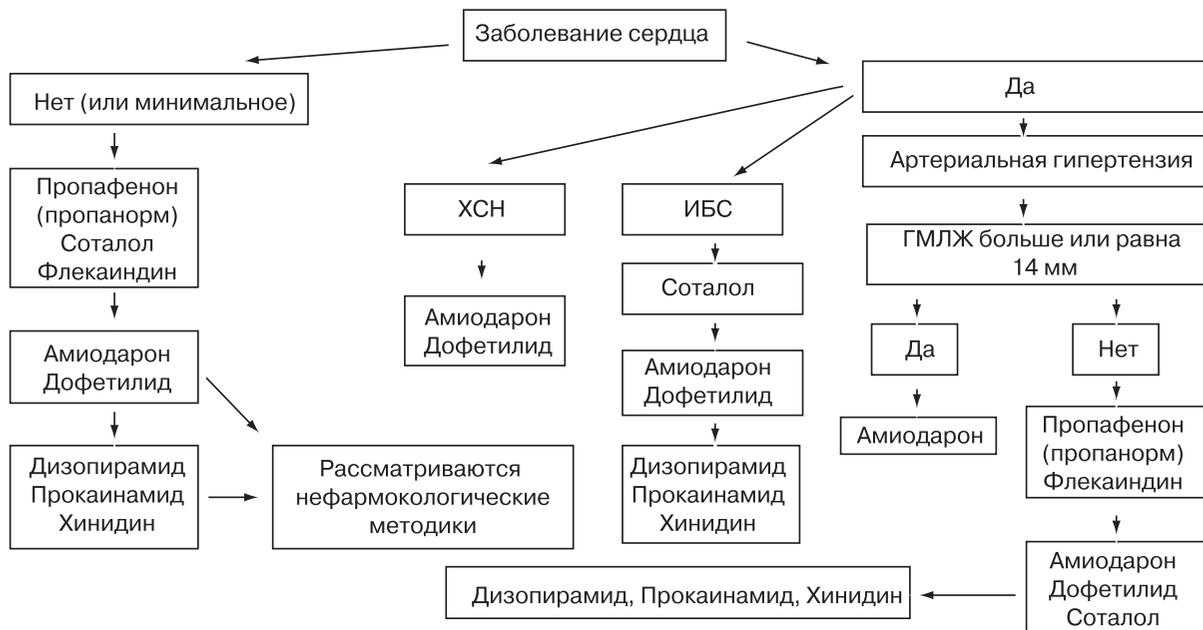
1. Епифанов В.А., Суворова С.С. Емкостные и резистивные параметры сердечно-сосудистой системы спортсменов и их динамика при систематической спортивной тренировке//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2001, № 1, с. 12—15.
2. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. М., "Медицина", 1991.
3. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М., "Медицина", 1981.
4. Back M., Kopchok G., Mueller M., et al. Changes in arterial wall compliance after endovascular stenting [see comments]// J. Vasc. Surg., 1994, 19(5):905-911.
5. Berry K., Skyrme-Jones A., Cameron J. et al. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM// Am. J. Physiol., Abstracts 6:0079H, 1999.
6. Burattini R., Campbell K. Assessment of aortic pressure power components and their link to overall elastic and resistive arterial properties// Med. Biol. Eng. Comput., 1999, May; 37(3):366-76.
7. Larson D.F. Assessment of left ventricular compliance during heart preservation//Perfusion, 1998, 13 (1):67-75.
8. Mancia G., Giannattasio C., Grassi G. Arterial distensibility in cardiovascular diseases// J. Nephrol., 1998, 11(6):284-288.
9. Noordergraaf A. Compliance in cardiovascular function// Med. Razgl. 1991, 30: suppl.1:3-13.
10. Rajcumar C., Bronwyn A., Kingwell A. et al. Hormonal Therapy Increases Arterial Compliance in Postmenopausal Women// J. Am. Coll. Cardiol., 1997; 30:350-6.
11. Teicholz G. Problems in echocardiographic volume determinations// Circulation, 1972, Suppl. II, v. 46, p.75

Поступила 22/04-2002

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

(по материалам совместных рекомендаций Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества от 2001 г.)

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗВРАТНОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ИЛИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



Препараты указаны по алфавиту, не по порядку их преимущественного использования
ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation (2001)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ВОССТАНОВЛЕНИЮ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ФП (продолжительность ФП менее или равно 7 дням)

Препараты*	Способ применения	Тип рекомендаций	Уровень доказанности
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ			
Дофетилид	Перорально	I	A
Ибутилид	Внутривенно	I	A
Пропафенон (пропанорм)	Перорально или внутривенно	I	A
Флекаинид	Перорально или внутривенно	I	A
Амиодарон	Перорально или внутривенно	IIa	A
Хинидин	Перорально	IIb	B
МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ИЛИ НЕПОЛНОСТЬЮ ИЗУЧЕННЫЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА			
Прокаинамид	Внутривенно	IIb	C
Дигоксин	Перорально или внутривенно	III	A
Соталол	Перорально или внутривенно	III	A

Лекарственные препараты расположены в алфавитном порядке в пределах каждой категории рекомендаций и уровня доказанности

ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation (2001)

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ВОССТАНОВЛЕНИЮ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ФП (продолжительность ФП более 7 дней)

Препараты*	Способ применения	Тип рекомендаций	Уровень доказанности
АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ДОКАЗАННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ			
Дофетилид	Перорально	I	A
Амиодарон	Перорально или внутривенно	IIa	A
Ибутилид	Внутривенно	IIa	A
Пропафенон (пропанорм)	Перорально или внутривенно	IIb	A
Флекаинид	Перорально или внутривенно	IIb	A
Хинидин	Перорально	IIb	B
МЕНЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ИЛИ НЕПОЛНОСТЬЮ ИЗУЧЕННЫЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА			
Прокаинамид	Внутривенно	IIb	C
Дигоксин	Перорально или внутривенно	III	A
Соталол	Перорально или внутривенно	III	A

Лекарственные препараты расположены в алфавитном порядке в пределах каждой категории рекомендаций и уровня доказанности

ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation (2001)

НАСТОЯЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СООТВЕТСТВУЮТ ФОРМАТУ ПРЕЖНИХ РУКОВОДСТВ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО КОЛЛЕДЖА (ACC) И АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА (AHA) И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ESC) ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИМЕЮЩИХСЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ (2001)

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нагайцева Е.Б., Вологодина И.В., Малыкина М.Д., Гончарова И.В.

Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург

Резюме

Изучена клиническая эффективность и безопасность применения метопролола (эгилока®) при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) у 43 больных (средний возраст — $78,6 \pm 3,8$ лет) ИБС, осложненной ХСН II функционального класса (ФК) по NYHA, при нормальном и повышенном артериальном давлении (АД). Проведена терапия эгилоком® в дозе 25-100 мг/сутки в течение 17 дней. Эгилок назначался дополнительно к базовой терапии мононитратами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Оценивались клинические показатели и показатели суточного мониторирования АД (СМАД), эхокардиографии (ЭхоКГ), шестиминутного теста ходьбы. На фоне терапии препаратом имело место достоверное урежение приступов стенокардии, а также уменьшение клинических проявлений ХСН при отсутствии достоверного изменения фракции выброса. Случаев гипотонии у больных с нормальными цифрами АД при приеме эгилока® в дозе 25-50 мг/сутки не было. У больных, получающих эгилок® в дозе 50-100 мг/сутки, выявлен достоверный прирост переносимости физических нагрузок, достоверное снижение АД и уменьшение эпизодов повышения АД по результатам СМАД. Случаев отмены эгилока® из-за плохой переносимости не было. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности терапии Эгилоком® в дозе 25-100 мг/сутки у больных ИБС пожилого и старческого возраста, осложненной ХСН II ФК при нормальном и повышенном АД. Эффект препарата зависит от дозы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пожилой и старческий возраст, эгилок®.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — частое и тяжелое осложнение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных пожилого и старческого возраста. Немаловажную роль в развитии систолической и диастолической дисфункции сердца играют процессы старения организма в целом и сердца — в частности. При старении в миокарде происходят значительные структурные и метаболические изменения: увеличивается количество соединительной ткани, уменьшается число миофибрилл, развиваются атрофия и заместительная гипертрофия миокарда, что ведет к снижению эластичности миокарда. Развиваются нарушения в системе образования и доставки энергии к сократительным белкам. При старении происходят значительные изменения практически во всех звеньях адренергической регуляции: повышается чувствительность центров к действию катехоламинов, уменьшается синтез норадреналина и его обратный захват терминалями. Механизмом таких изменений является снижение с возрастом концентраций адренергических медиаторов в миокарде. С другой стороны, ослабление обратного захвата катехоламинов может вызвать более длительную их циркуляцию, что способствует пролонгированию адренергических

реакций у больных пожилого возраста. Изменения в симпатической иннервации в пожилом возрасте также могут быть связаны со структурно-функциональными нарушениями рецепторного аппарата. У больных пожилого и старческого возраста не только уменьшается количество адренергических рецепторов, но и значительно снижается их чувствительность к действию катехоламинов. Все это ограничивает адаптационные возможности организма при старении и способствует развитию ХСН. Эти изменения оказывают большое влияние на соотношение доза / эффект при использовании β -адреноблокаторов (БАБ) в лечении ХСН [1]. Назначение БАБ в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) предусмотрено современными рекомендациями по лечению ХСН [3], БАБ оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие, обеспечивая более экономную работу сердца, уменьшают сократительный асинхронизм миокарда, защищают кардиомиоциты от токсического влияния катехоламинов, регулируют функцию α - и β -адренорецепторов, положительно влияют на активность цитокинов, обладают антиаритмическим эффектом, предупреждают развитие апоптоза.

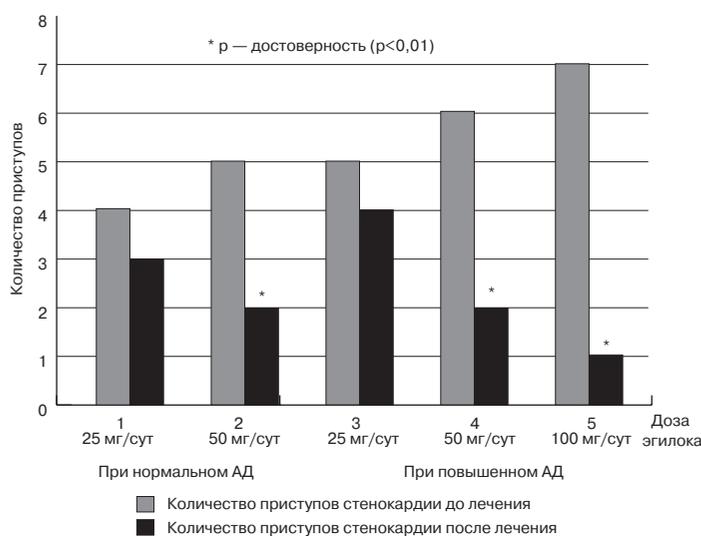


Рис. 1. Влияние эгилока на частоту отдельных приступов стенокардии

Применение БАБ для лечения ХСН способствует достижению следующих целей: увеличение продолжительности жизни за счет снижения риска внезапной смерти [4]; максимально возможная модуляция нейрогуморальных систем; предотвращение сердечно-сосудистого ремоделирования и обратного его развития; снижение темпов декомпенсации сердечно-сосудистых и других заболеваний [2].

В условиях полиморбизма, характерного для больных пожилого и старческого возраста, предпочтение следует отдавать кардиоселективным БАБ, которые вызывают меньше побочных эффектов (ухудшение периферического кровотока у больных с облитерирующими заболеваниями, бронхоспазм, нарушение толерантности к глюкозе), хотя при увеличении дозы эти различия нивелируются. Не следует забывать о риске снижения сократимости миокарда с возможным развитием приступа сердечной астмы или отека легких, также гипотонии у больных пожилого и старческого возраста в случае использования необоснованно высоких доз БАБ. Применение же недостаточных доз БАБ у больных с повышенным артериальным давлением (АД) ведет к повышению энергозатрат, что также может ухудшить течение ИБС (учащение приступов) и способствовать прогрессированию ХСН у таких больных.

В настоящем исследовании использовался кардиоселективный липофильный β -адреноблокатор — метопролола тартрат (эгилок[®], ЭГИС АО Венгрия), не обладающий внутренней симпатомиметической активностью.

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения Эгилока[®] при лечении ИБС, осложненной ХСН у больных пожилого и старческого возраста при нормальном и повышенном АД, выбор оптимальной дозы.

Материалы и методы

В исследование были включены 73 больных пожилого и старческого возраста (32 мужчины и 41 женщина), страдающих ИБС, осложненной ХСН II функционального класса по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА). Возраст больных — в пределах от 66 до 86 лет, в среднем — $78,6 \pm 3,8$ года. Давность заболевания — от 8 до 20 лет (в среднем — $14,0 \pm 0,4$). В исследовании участвовали 30 больных с исходно нормальными цифрами АД (в среднем — $123,5 \pm 1,3 / 78,1 \pm 0,6$ мм рт. ст.) и 43 пациента с исходно повышенными цифрами АД (в среднем — $168,4 \pm 1,0 / 100 \pm 0,4$ мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое колебалась от 63 до 105 ударов в минуту (в среднем — $83,4 \pm 0,8$).

Исследование включало опрос, физикальное обследование, электрокардиографию (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях, оценку толерантности к физическим нагрузкам (ФН) по результатам шестиминутного теста, суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием прибора АВРМ 04 — Медтех (Венгрия), оценку сократительной способности миокарда путем расчета фракции выброса (ФВ) с помощью эхокардиографа Logic 4000 (США). Расчет ФВ производили модифицированным методом Симпсона в первые и 17-е сутки исследования.

Эгилок[®] назначался в дозе от 25 до 100 мг/сутки с учетом индивидуальной переносимости препарата и клинического течения заболевания. В контрольный период, в качестве фоновой терапии, больные получали фозиноприл 20 мг/сутки и изосорбид -5- мононитрат 40 мг/сутки в течение 7 дней. В зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ) и дозы эгилока[®] больные были разделены на 5 групп: 1-ю группу составили 12 больных с ХСН II ФК без АГ, получавшие эгилок[®] в дозе 25 мг/сутки; во 2-ю группу вошли 18 больных с ХСН II ФК без АГ, получавшие эгилок[®] в дозе 50 мг/сутки; в 3-ю группу вошли 15 пациентов с ХСН II ФК и АГ, получавшие препарат в дозе 25 мг/сутки; 4-я группа состояла из 16 больных с ХСН II ФК и АГ, получавших эгилок[®] в дозе 50 мг/сутки; 5-я группа — 12 больных с ХСН II ФК на фоне АГ, принимавшие препарат в дозе 100 мг/сутки.

В исследование не были включены больные с нарушением ритма и проводимости, с хроническими заболеваниями легких.

При статистической обработке полученных данных использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Следует отметить хорошую переносимость эгилока[®] во всех группах: у больных улучшилось самочувствие, уменьшилось количество приступов стенокар-

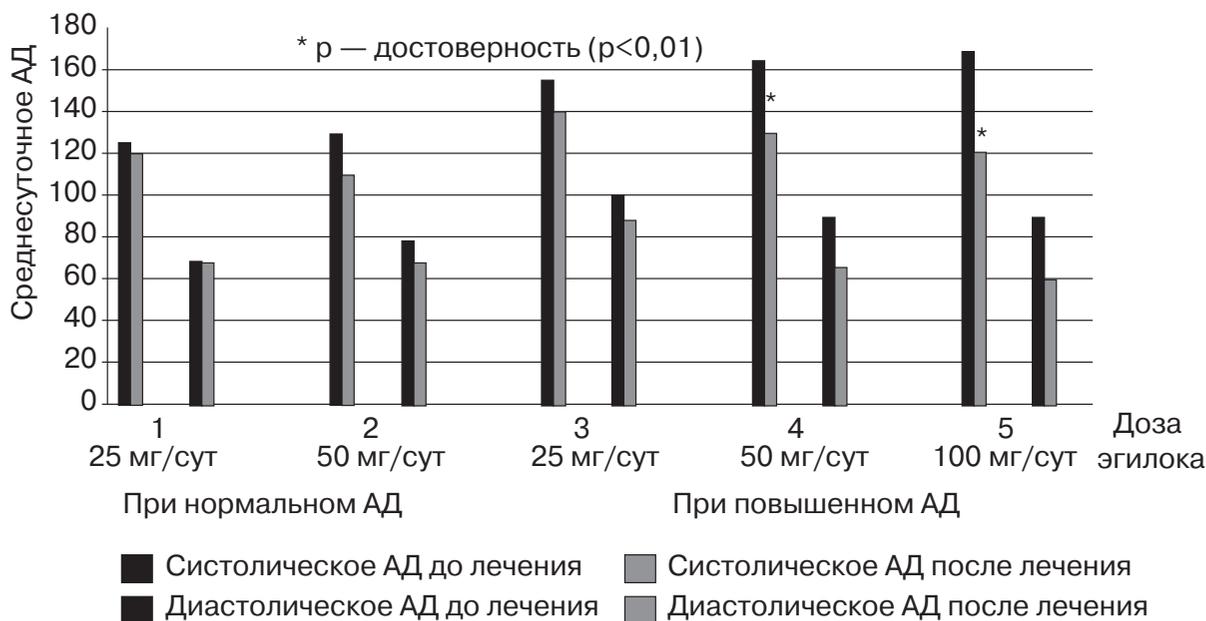


Рис. 2. Влияние эгилока на среднесуточное АД

дии и потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина, на фоне нормализации АД уменьшились головные боли, головокружение, шум в ушах.

Результаты оценки частоты приступов стенокардии на фоне терапии эгилоком® представлены на рис. 1.

По данным СМАД (рис. 2), у больных без АГ на фоне приема эгилока® снижение показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) было недостоверно ($p > 0,05$), что подтвердило безопасность применения препарата у таких больных. У больных с ХСН II ФК на фоне АГ при приеме эгилока® в дозе 25 мг/сутки достигнуть достоверного снижения показателей не удалось ($p > 0,05$), а при приеме эгилока® в дозах 50 мг/сутки и 100 мг/сутки имело место достоверное снижение АД ($p < 0,01$). Следует отметить дозозависимый антигипертензивный эффект эгилока® с максимальным снижением АД при приеме в дозе 100 мг/сутки.

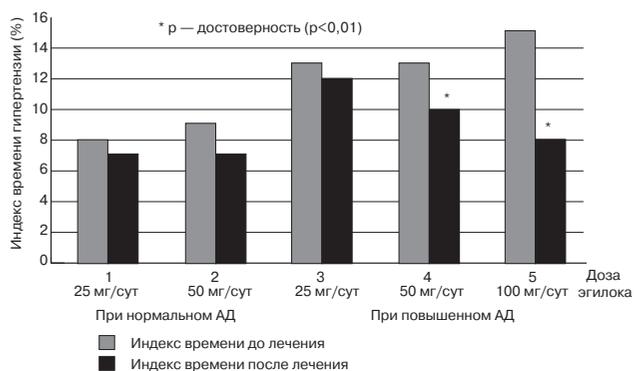


Рис. 3. Индекс времени гипертензии

По данным СМАД, в группах больных без АГ (группы 1 и 2) достоверного снижения индекса времени АГ после приема эгилока® не отмечалось (рис. 3). В 3-й группе достоверного снижения индекса времени АГ также достигнуто не удалось. В 4-й и 5-й группах зафиксировано достоверное снижение «нагрузки давлением» ($p < 0,01$). Самым значительным уменьшение количества эпизодов повышения АД было на фоне приема препарата в дозе 100 мг/сутки.

Во всех исследуемых группах, получавших эгилок®, росла переносимость ФН (рис. 4). Наибольшее увеличение переносимости ФН удалось достичь в группах, получавших препарат в дозе 50 мг/сутки и 100 мг/сутки.

Во всех группах больных ФВ была снижена и составила $43 \pm 3 \%$. После лечения эгилоком® досто-

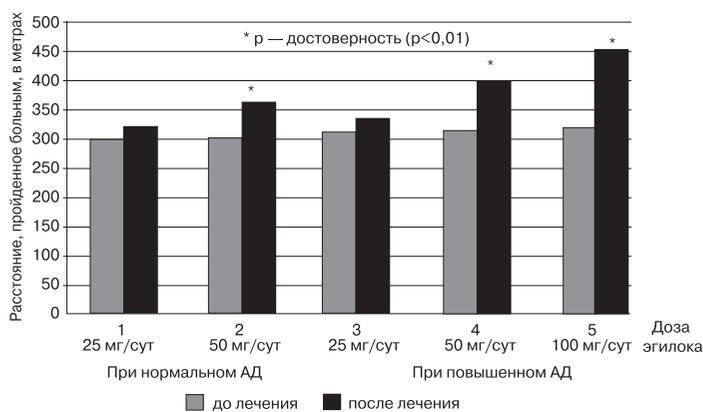


Рис. 4. Прирост переносимости физической нагрузки по результатам шестиминутного теста на фоне приема эгилока

верных изменений ФВ не произошло.

Результаты проведенного исследования по использованию метопролола тартрата (эгилока®) у больных пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, осложненной ХСН, свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности препарата у таких пациентов. Он обладает выраженным антиангинальным эффектом, снижая количество приступов стенокардии и потребность в сублингвальном приеме нитроглицерина.

Очень важными представляются показатели, полученные при СМАД. Они свидетельствуют о безопасности применения эгилока® у больных пожилого и старческого возраста с ХСН II ФК.

При достоверном антиангинальном эффекте у больных сохранялись нормальные цифры АД. В ряде случаев имело место повышение АД на 8-9%, обусловленное улучшением переносимости ФН, подтвержденным результатами шестиминутного теста. При росте исходного уровня АД также отмечался хороший антиангинальный эффект, увеличение толе-

рантности к ФН.

Следует отметить дозозависимый антигипертензивный эффект с максимальным снижением АД у больных, получавших эгилока® в дозе 100мг/сутки.

Выводы

1. Метопролола тартрат (Эгилок®) в дозе 25 – 100 мг/сутки является эффективным и безопасным средством в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста.

2. вызывает гипотонии, что позволяет использовать его в этих случаях.

3. У больных с повышенным АД возможно применение Эгилока® в дозе 25 – 100мг/сутки для достижения антиангинального и антигипертензивного эффектов и повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Проведенное исследование подтвердило дозозависимый эффект препарата.

Литература

1. Бобров Л.Л., Обрезан А.Г. Блокаторы β -адренорецепторов: новые аспекты. TERRA MEDICA, 2002; 28(4): 13-4.
2. Обрезан А.Г., Вологодина И.В. Хроническая сердечная недостаточность. СПб: Вита Нова, 2002; 320с
3. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Chronic Heart Failure 2002— internet source: www.acc.org.
4. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Inversion Trial in Congesive Heart Failure (MERIT HF). Lancet, 1999; 353: 2001-7.

Abstract

Aim of the study. To evaluate clinical efficacy and safety of metoprolol (Egiloc®) in treatment of Coronary Heart Disease (CHD) complicated by chronic heart failure (CHF) in elderly and old patients with normal and elevated blood pressure (BP), selection of optimal dose.

Materials and methods. 43 patients (mean age with 78.6 ± 3.8 years) with CHD complicated by CHF NYHA II functional class were treated by Egiloc® 25-100 mg daily for 17 days. Egiloc was added to baseline treatment with mononitrates and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Clinical data, daily BP monitoring, echocardiography and 6-minutes walking test were evaluated.

Results. Treatment with Egiloc® was accompanied by a reliable decrease in angina frequency and clinical features of CHF with no reliable changes in ejection fraction. There were no cases of hypotension in patients with normal BP levels taking 25-50 mg Egiloc® daily. Patients taking 25-50 mg Egiloc® daily demonstrated a reliable increase of physical stress tolerability, a reliable BP decrease and decreased incidence of BP elevations on BP daily monitoring. There were no cases of Egiloc® discontinuation die to poor tolerability.

Conclusion. The results indicate that treatment with Egiloc® 25-100 mg daily is safe and effective in elderly and old coronary patients with CHF NYHA II functional class with normal and elevated BP. The drug's effect is dose-dependent.

Keywords: ischemic heart disease, chronic heart failure, elderly and old patients, Egiloc®

Поступила 20/05-2003

ВЛИЯНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НЕБИВОЛОЛА И НАДОЛОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., Шляхто Е.В.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова. Институт сердечно-сосудистых заболеваний

Резюме

Цель. Изучить эффекты бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами и без таковых на состояние углеводного и липидного обмена у больных артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела.

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента с АГ, которые были рандомизированы на 2 группы лечения. Первая группа получала небиволол в дозе 5–10 мг в сутки, а вторая — надолол 80–240 мг в сутки в течение 6 месяцев. Выполнялся тест на толерантность к глюкозе (ТТГ), липидный спектр и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) исходно и в конце периода лечения.

Результаты. В группе больных, получавших небиволол, отмечено уменьшение площади под кривой инсулина и уменьшение инсулинорезистентности, тогда как в группе больных, использовавших надолол, не получено существенных изменений в показателях ТТГ. Показатели липидограммы несколько ухудшились на фоне лечения надололом и улучшились при терапии небивололом.

Заключение. Лечение бета-блокатором с вазодилатирующими свойствами небивололом у больных АГ и избыточной массой тела сопровождается улучшением состояния углеводного и липидного обмена, тогда как длительная терапия у таких пациентов неселективным препаратом надололом ухудшает липидный спектр крови. Такие результаты имели место на фоне сопоставимой антигипертензивной эффективности препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточная масса тела, небиволол, надолол, рандомизированное исследование.

Известно, что терапия артериальной гипертензии (АГ) β -блокаторами (ББ) снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость [1]. Однако, результаты мета-анализов показали, что уменьшение риска развития ИБС у пациентов с АГ, принимавших в качестве антигипертензивных препаратов ББ или диуретики, оказалось значительно меньше, чем ожидалось [2]. Существует мнение, что данное несоответствие связано с негативными метаболическими эффектами ББ: уменьшением чувствительности к инсулину, повышением уровня триглицеридов (ТГ), снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышением массы тела (МТ), увеличением риска развития сахарного диабета (СД) [3–6]. До настоящего времени остается неизвестным реальное клиническое значение негативных метаболических эффектов ББ, а ряд работ свидетельствует о том, что длительное применение ББ не сопровождается значимыми изменениями уровня липидов и нарушениями углеводного обмена. Результаты больших, многоцентровых, международных, клинических исследований показали, что антигипертензивная терапия ББ не приводила к каким-либо негативным изменениям мета-

болизма углеводов и липидов [7]. Отсутствуют данные об отрицательном влиянии на липидный обмен при длительной терапии АГ атенололом [8]. При сравнительном исследовании влияния различных групп антигипертензивных препаратов на липидный спектр также не получено данных о значимом преимуществе того или другого препарата [9]. При 18-месячной терапии больных гипертензивной болезнью (ГБ) с сопутствующей гиперхолестеринемией ББ (пропранололом, атенололом, бисопрололом, целипрололом) не только отсутствовали нарушения в липидном обмене, но было выявлено, что некоторые ББ, обладая вазодилатирующим эффектом, способны улучшать показатели липидного спектра [6, 10].

Основными направлениями на пути преодоления отрицательных метаболических эффектов ББ служат повышение их селективности, придание им антиоксидантных свойств и вазодилататорной активности. Сегодня, с целью преодоления отрицательных метаболических эффектов ББ, создаются препараты нового поколения, к которым относится небиволол, сочетающий максимально высокую кардиоселективность и вазодилатирующий эффект, опосредованный

модуляцией синтеза оксида азота эндотелиальными клетками.

Цель настоящего исследования — анализ влияния небиволола в сравнении с неселективным ББ надололом на показатели углеводного и липидного обменов у больных ГБ с избыточной МТ.

Материал и методы

В открытое сравнительное исследование длительной терапии больных ГБ, с избыточной массой тела, были включены 24 больных (20 женщин и 4 мужчины) ГБ 1-2 ст (ВОЗ, 1999) в возрасте от 44 до 64 лет (средний возраст — $54,6 \pm 6,9$ лет). Длительность АГ колебалась от 5 до 25 лет, в среднем — $14,5 \pm 5$ лет. Индекс массы тела (ИМТ), в среднем, составил $31,5 \pm 4,1$ кг/м².

Больные были рандомизированы по методу “не симметричной монеты” на две группы. 12 получали небиволол (“НЕБИЛЕТ”, Берлин-Хеми, Группа Менарини, Германия) в дозе 5 мг/сут с последующим титрованием дозы до 10 мг/сут на 4-й неделе лечения, и 12 — надолол (“КОРГАРД”, Бристол-Майерс Сквибб, США) в дозе от 80 мг/сут с титрованием до 240 мг/сут в течение последующих 8 недель. Длительность терапии в обеих группах составила 6 месяцев.

Суточное мониторирование артериального давления. Антигипертензивный эффект препаратов оценивался по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) аппаратом SpaceLabs 90207 (США). Измерения проводились осциллометрическим методом каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут в ночные с одновременной регистрацией числа сердечных сокращений (ЧСС). Дневные и ночные часы устанавливались для каждого пациента индивидуально.

Объемная скорость кровотока. Состояние периферического кровообращения изучалось методом веноокклюзионной плетизмографии с определением объемной скорости кровотока (ОСК) в предплечье в покое. Тензометрический датчик накладывали на правую верхнюю треть предплечья, примерно на 6 см дистальнее кубитальной складки. ОСК (мл/мин • 100мл) рассчитывали по степени увеличения объема

предплечья на протяжении четырех сердечных циклов во время прекращения венозного возврата с помощью веноокклюзионной манжетки расположенной, примерно, на 6-7 см проксимальней локтевого сгиба. Для прекращения венозного возврата, в манжете создавалось давление 50 мм рт.ст.

Тест на толерантность к глюкозе. Проводился стандартный тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Забор венозной крови осуществлялся натощак и каждые 30 мин после приема 75 гр. глюкозы per os в течение 120 минут. Уровень глюкозы (выраженный в ммоль/л) исследовался глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе “Биосен 5030” (Россия).

По результатам гликемии рассчитывался интегральный показатель — “площадь под кривой глюкозы” (ППКГ) методом трапеций по формуле. Seltzer H, et al., 1967 [11].

Определение инсулина в сыворотке крови. Забор крови для определения инсулинемии осуществлялся во время проведения ТТГ натощак и каждые 30 мин после приема 75 гр. глюкозы per os. Уровень инсулина в сыворотке определялся радиоиммунным методом реактивами фирмы “Labodia” (Швейцария), согласно инструкции к набору на g-счетчике “Гамма12” (СССР). По результатам инсулинемии рассчитывался интегральный показатель — “площадь под кривой инсулина” (ППКИ) методом трапеций по формуле [11].

Инсулинорезистентность оценивалась (ИР) методом НОМА с помощью расчета интегрального показателя ИР [12].

Определение липидного спектра. Общий холестерин (ОХС), ХС ЛВП, ТГ определялся энзиматическим методом реактивами “P.Z. Company” (Польша) на анализаторе “FP 901” (Финляндия).

ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и коэффициент атерогенности (КА) рассчитывались по стандартным формулам [13]. За нормальные значения принимали КА не выше 3,0.

Статистическая обработка. При статистической обработке использовался статистический пакет SPSS версия 10.0.5 для Windows. Были применены парный критерий Вилкоксона для оценки достоверности различий изменений в группе и критерий Манна-Уитни для оценки достоверности различия между группами. Корреляционный анализ проводился непараметрическим методом Спирмана. При $p < 0,05$ различия считались достоверными. Данные в таблицах и тексте приведены в виде $M \pm \delta$, где δ — стандартное отклонение.

Результаты

Характеристика больных, рандомизированных по группам, приведена в табл. 1. Больные существенно

Таблица 1
Клинико-гемодинамические параметры
больных в обследуемых группах

Параметры	Группа небиволола	Группа надолола
Возраст (годы)	$52,9 \pm 6,8$	$56,3 \pm 6,9$
Пол (ж/м)	9/3	11/1
ИМТ(кг/м ²)	$31,3 \pm 5,2$	$31,8 \pm 4,2$
САД (мм рт.ст.)	$144,5 \pm 17,7$	$145,8 \pm 15,7$
ДАД (мм рт.ст.)	$91,7 \pm 6,1$	$87,9 \pm 8,9$
ЧСС (с ⁻¹)	$78 \pm 8,5$	$75,2 \pm 8,6$
ОСК (мл/мин • 100мл/мин)	$3,8 \pm 1,7$	$4,0 \pm 1,4$

Бернгардт Э.Р. — Влияние β -адреноблокаторов небиволола и надолола на показатели липидного

Таблица 2

Динамика показателей СМАД после 6 месяцев терапии надололом и небивололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
САД (мм рт.ст.)	145,8±15,7	133,8±13,4	0,03	144,5±17,7	135,1±13,4	0,01
ДАД (мм рт.ст.)	87,9±8,9	79,4±8,8	0,03	91,7±6,1	81,5±6,5	0,01

Таблица 3

Изменение показателей ОСК на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
ОСК в покое (мл/мин · 100мл/мин)	4,0±1,4	4,1±2,0	нд	3,8±1,7	5,1±1,9	0,03

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра сыворотки крови на фоне лечения небивололом и надололом

Показатели	Надолол		p	Небиволол		p
	До лечения	Через 24 нед.		До лечения	Через 24 нед.	
ОХС, ммоль/л	5,86±0,86	5,47±0,76	0,04	5,94±1,21	5,82±1,05	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,76±0,91	3,38±0,93	0,04	3,77±0,98	3,63±1,00	нд
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,74±0,29	0,73±0,20	нд	0,76±0,25	0,88±0,26	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,36±0,28	1,36±0,40	нд	1,41±0,35	1,31±0,32	нд
ТГ, ммоль/л	1,58±0,66	1,58±0,44	нд	1,64±0,54	1,92±0,57	<0,05
КА	3,46±0,96	3,31±1,20	<0,05	3,32±0,84	3,60±1,00	<0,05

Примечание: нд – недостоверно

не различались по возрасту, исходному уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), параметрам центральной и периферической гемодинамики, ИМТ.

Динамика основных гемодинамических показателей в обследуемых группах в процессе лечения приведены в табл. 2. В группе больных, получавших небиволол и в группе пациентов, лечившихся надололом, отмечен отчетливый антигипертензивный эффект, при этом степень снижения среднесуточного систолического АД (САД) была сопоставима в обеих группах. Снижение среднесуточного диастолического АД (ДАД) в группе небиволола было несколько более выражено и составило 9%, а в группе надолола 6,9% (различия недостоверны).

В табл. 3 приведены изменения показателей объемной скорости кровотока в процессе лечения в исследуемых группах. Базальная ОСК под влиянием терапии в группе надолола не изменялась. В группе небиволола базальная ОСК по окончании 6 месяцев терапии увеличилась на 34%.

В группе больных, получавших небиволола, обнаружены положительные сдвиги в липидном спектре. Достоверно снизилось содержание ОХС на 6,8%, ХС ЛНП на 10,5%, в то же время уровни ХС ЛВП и ТГ не изменились; КА уменьшился на 4,3%. В группе надолола достоверно увеличился уровень ТГ на 17,07% и за счет этого вырос КА на 8,43% (табл. 4).

Уменьшение уровня общего холестерина в группе

небиволола коррелировало с увеличением базальной объемной скорости кровотока в предплечье ($r=0,7$, $p=0,01$).

Следует отметить, что МТ исследуемых больных существенно не изменилась в обеих группах лечения.

В группе небиволола отмечено достоверное снижение показателей гликемии натощак (Γ_0) и 60 (Γ_{60}), 90 (Γ_{90}) и 120 (Γ_{120}) минутах ТТГ.

Уровень Γ_0 в группе небиволола снизился на 10,7% (с $4,8\pm 1,0$ до $4,3\pm 1,0$ ммоль/л ($p<0,05$); уровень Γ_{60} уменьшился на 16,1%, Γ_{90} на 20,2%, Γ_{120} на 10,4% (с $8,5\pm 2,7$; $7,5\pm 1,8$; $6,5\pm 1,0$ до $7,1\pm 2,3$; $6,8\pm 1,1$; $5,8\pm 0,9$, соответственно). Динамика показателей ТТГ была достоверной ($p<0,05$) по сравнению исходными значениями.

В группе терапии надолола не обнаружено достоверных различий в уровнях Γ_0 , Γ_{30} , Γ_{60} до и после терапии (исходно $4,9\pm 0,6$; $8,7\pm 1,7$; $7,1\pm 2,5$; $6,3\pm 1,5$, соответственно; после терапии $5,1\pm 0,7$; $8,8\pm 1,4$; $7,8\pm 1,5$; $7,1\pm 1,1$ ммоль/л, соответственно). Однако отмечена тенденция к увеличению среднего значения гликемии натощак и уровней Γ_0 , Γ_{30} и Γ_{60} на 4,7%; 0,8%; 9,9%, соответственно. Уровень гликемии на 120 минуте ТТГ (Γ_{120}) в группе надолола достоверно увеличился на 10,9% (с $6,39\pm 1,49$ до $7,09\pm 1,58$ ($p<0,05$)) (рис. 1).

ППКГ в группе больных, получавших небиволол, достоверно снизилась на 10,2% (с $873,3\pm 102,3$ до $784,1\pm 112,2$ ммоль/л $^{-1}$ · мин ($p<0,05$)), а в группе на-

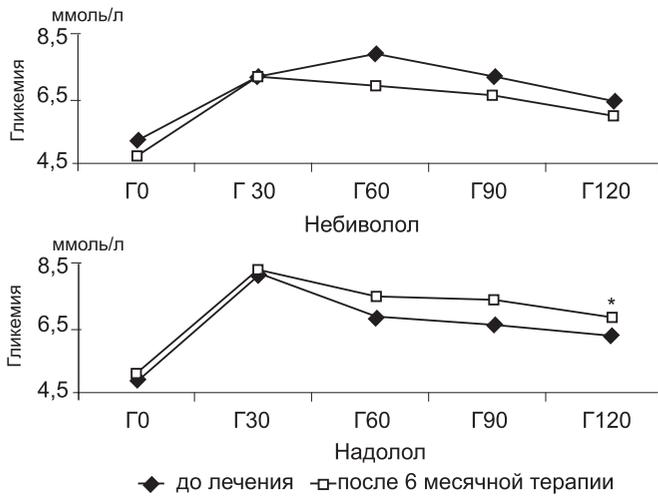


Рис. 1. Динамика гликемии на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

долола увеличилась на 6,9% (с 844,8±106,2 до 903,3±120,6 ммоль/л⁻¹·мин (p<0,05))

Корреляционный анализ выявил связь между увеличением ОСК в покое при терапии небивололом и уменьшением уровня Г₀, Г₆₀ и Г₁₂₀ в ТТГ (r=0,6, p=0,01; r=0,5, p=0,01 и r=0,7, p<0,05, соответственно). В группе надолола зафиксирована связь между увеличением уровня Г₁₂₀ и снижением ОСК в покое (r=0,5, p<0,05). На фоне терапии небивололом при ТТГ уровень инсулина натощак (И₀) снизился на 15,8% (с 13,64±6,83 до 11,49±5,38 МЕд/мл, p<0,05). Содержание инсулина на 30 (И₃₀), 60 (И₆₀), 90 (И₉₀) и 120 (И₁₂₀) минутах ТТГ также уменьшалось на фоне терапии небивололом: уровень И₃₀ снизился на 25,8%, И₆₀ — на 36,1%, И₉₀ — на 30,3%, И₁₂₀ — на 35,5% (с 73,17±33,49; 126,29±58,77; 115,38±51,34; 72,35±39,86 МЕд/мл до 54,30±20,12; 80,80±35,97; 80,48±33,83; 46,68±16,79, МЕд/мл, соответственно; p<0,05 для всех значений) (рис. 4)

В группе больных, находившихся на терапии надололом, отмечена недостоверная тенденция к снижению уровней И₀ на 11,5% (с 13,71±6,05 до 12,14±5,51, p>0,05), И₃₀ — на 20,7% (с 71,17±31,29 до 56,45±20,67, p>0,05), И₁₂₀ — на 11,1% (с 74,25±30,71 до 66,05±20,43, p>0,05). Для значений И₆₀ и И₉₀ получены достоверные изменения (p<0,05) на 34,8% и 31,2%, соответственно, (с 71,17±31,29 до 56,45±20,67 и с 127,16±58,38 до 87,52±33,36 МЕд/мл, соответственно) (рис. 2).

В группе небиволола и в группе надолола отмечено снижение интегрального показателя ППКИ. В группе небиволола снижение ППКИ составило 32,1% (с 10045,95±1023,23 до 6823,35±868,31, МЕд·мл⁻¹·мин p<0,05), а в группе надолола ППКИ снизилась меньше и составила 24,63% (с 9971,42±851,26 до 7515,90±497,23 МЕд·мл⁻¹·мин, p<0,05).

При корреляционном анализе выявлена связь со степенью снижения И₀ в группе небиволола, увеличением значения ОСК в покое (r=0,5, p=0,01)

После 24 недель терапии имело место снижение ИР в группе небиволола на 24,6% (с 2,64±0,92 до 1,99±0,23, p<0,05). В группе надолола отмечена лишь тенденция к снижению ИР после шестимесячной терапии на 7,5% (с 2,67±1,0 до 2,47±0,91, p>0,05) (рис. 7).

Обсуждение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что ББ являются эффективным и безопасным средством лечения АГ. Осторожное отношение клиницистов в связи с негативными метаболическими эффектами ББ постепенно смягчается по мере появления препаратов новых поколений. Увеличение ИР и негативное влияние на липидный обмен не являются специфическими эффектами ББ и присущи в основном неселективным препаратам, что также подтверждается результатами этого исследования. Положительное влияние на ГТТ и отсутствие нарастания уровня ТГ при терапии небивололом, которое сопровождалось улучшением периферического кровотока, являются демонстрацией того, что вазодилаторная активность современных ББ обеспечивает им преимущества применения у пациентов с метаболическими нарушениями.

Механизмы влияния ББ на чувствительность к инсулину и обмен липидов полностью не ясны. Полагают, что увеличение активности мышечной липопротеидлипазы сопровождается уменьшением ИР и содержания ТГ [14]. ББ способствуют снижению активности липопротеидлипазы и, таким образом, угнетают метаболизм ТГ, повышая их уровень [14-18]. Большую роль в транспорте и метаболизме ХС, ТГ и ЛВП играет активность лецитин-холестерин-ацетил-

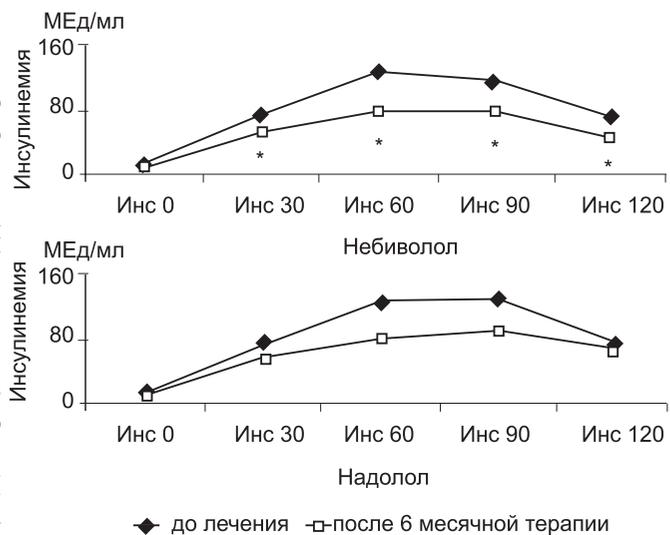


Рис. 2. Динамика инсулинемии при глюкозотолерантном тесте на фоне 24 недель терапии небивололом и надололом

трансферазы (LCAT). Активность LCAT угнетается ББ, что приводит к снижению уровня ЛНП [17]. В основе нарастания ИН при лечении ББ лежит уменьшение клиренса инсулина и следующая за этим гиперинсулинемия [19-21]. Лечение ББ часто ассоциируется с увеличением МТ, что также сопровождается ростом ИР [22]. Однако это не является основным, поскольку уменьшение чувствительности к инсулину наблюдается в группах пациентов получавших ББ и не изменивших МТ [3, 5]. В настоящем исследовании МТ больных не изменилась, однако в группе надолола отмечено некоторое ухудшение показателей углеводного и липидного обменов.

Общее сосудистое сопротивление (ОСС) под влиянием ББ, как правило, не изменяется или незначительно увеличивается [16, 23]. Препараты, уменьшающие ОСС и улучшающие периферический кровоток, способны увеличивать чувствительность к инсулину [3]. Такой эффект отчетливо был продемонстрирован у больных в группе небиволола. Напротив, неселективная β -адреноблокада способна снизить кровоток за счет β_2 -адреноблокады [14], что может отрицательно повлиять на периферическую чувствительность к инсулину. Известно, что более выраженное снижение чувствительности к инсулину наблюдается при применении неселективных ББ [3-6]. ББ, обладающие вазодилатирующим эффектом, согласно большинству работ и результатам настоящего исследования, снижают ОСС и улучшают чувствительность к инсулину [5, 6, 10, 24, 25].

Одним из основных результатов данного исследования явилась демонстрация того, что при дли-

тельной терапии небиволол способствует снижению инсулинемии у больных с метаболическим синдромом и улучшает толерантность к глюкозе. Этот эффект, по-видимому, связан с вазодилататорным действием препарата и его способностью влиять на выработку оксида азота. Отсутствие негативных эффектов на липидный обмен, в основном, можно объяснить высокой селективностью препарата. Однако последний эффект можно отчасти объяснить улучшением периферического кровотока и эндотелиальной функции.

Следует отметить, что антигипертензивная активность препаратов была сопоставима: надолол не оказывал существенного негативного влияния на периферический кровоток и уровень инсулинемии, а его негативные эффекты на липидный обмен были незначительны. Поэтому, результаты данного исследования скорее свидетельствуют о преимуществах небиволола в качестве терапии первого ряда у больных АГ с сопутствующими нарушениями липидного обмена и толерантности к глюкозе, но не могут быть интерпретированы как свидетельства о противопоказаниях к использованию надолола в лечении АГ.

Таким образом, длительная терапия небивололом оказывает положительное влияние на липидный обмен и уровень инсулинемии у больных с метаболическим синдромом. Эти эффекты зависят от вазодилататорных свойств препарата. Надолол при длительном применении, напротив, незначительно ухудшает показатели липидного спектра за счет увеличения уровня ТГ, а также не влияет на уровень инсулинемии и несколько ухудшает толерантность к углеводам.

Литература

- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are b-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
- Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-7.
- Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press* 1992; 1: 92-101.
- Haenni A, Lithell H. Treatment with a betablocker with b2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455-61.
- Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
- Interim publication of results: The ALLHAT officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
- Thulin T, Lehtonen A, Dahlöf C, et al. Long-term effects of diltiazem and atenolol on blood glucose, serum lipids, and serum urate in hypertensive patients. Swedish-Finnish Study Group. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37 (1): 28-33.
- Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, et al. Diuretics and beta-blockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999; 159 (6): 551-8.
- Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press* 1999; 8 (5-6): 261-8.
- Seltzer S, Allen W, Herron A, et al. Insulin secretion in response to glycemic stimulus. *J Clin Invest* 1967; 40 (3): 323-35.
- Matthew DR, Hosker JP, Rudeuski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипидемий. Москва «Медицина» 1975; 47с.
- Kiens B, Lithell H, Mikines KJ, Richter EA. Effects of insulin and exercise on muscle lipoprotein lipase activity in man and its relations to insulin action *J Clin Invest* 1989; 84: 1124-9.
- Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J* 1991; 122: 910-18.
- Weber MA. Hypertension with concomitant conditions: the changing role of b-adrenoreceptor blockade. *Am Heart J* 1991; 122: 716-23.
- Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286-91.
- Superko HR, Haskell WL, Krauss RM. Association of lipoprotein

- subclass distribution with use of selective and non-selective beta-blocker medications in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1993; 101: 1-8.
19. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-7.
 20. Lind L, Berne C, Pollare, Lithell H. Metabolic effect of isradipine as monotherapy or in combination with pindolol during long-term anti-hypertensive treatment. *J Intern Med* 1994; 236: 37-42.
 21. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000; 14 (3): 175-80.
 22. Rossner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *Brit Med J* 1990; 300: 902-3.
 23. Lund-Johansen P, Omvik P, Nordrehaug JE. Long-term haemodynamic effects of antihypertensive treatment. *Clin Invest* 1992; 70: S58-64.
 24. Malminiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1995; 9: 295-304.
 25. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11 (10): 1258-65.

Abstract

Objective. The aim of the present study was to assess effects of treatment of overweight hypertensive patients with vasodilating and non-vasodilating beta-blockers on glucose and lipid metabolism.

Patients and methods. 24 patients with mild to moderate hypertension were randomised into two treatment groups - nebivolol 5-10 mg per day vs nadolol 80-240 mg per day and treated for 6 months. Oral glucose tolerance test (OGTT) with the measurement of glucose and insulin levels: fasting, 30, 60, 90 and 120 minutes of test were performed initially and at the end of the study. Lipid profile and ambulatory blood pressure monitoring were also assessed for all patients.

Results. Antihypertensive effect was comparable in both groups. At the same time, nebivolol improved parameters of OGTT and reduced insulin resistance, while in nadolol group these parameters remained unchanged. Lipid profile improved during nebivolol treatment and slightly worsened in nadolol group.

Conclusion. Long-term nebivolol treatment can improve glucose tolerance and lipid spectrum in overweight patients, while administration of nadolol can slightly worsen lipid metabolism. These effects are unrelated to antihypertensive action of the drugs, which is comparable.

Keywords: Hypertension, insulin resistance, nebivolol, nadolol

Поступила 11/02-2003

НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АПФ

Шкарин В.В., Бельх О.С., Гурвич Е.В., Ольховская Е.А., Ефремова Л.Г., Цыганова А.В., Руженцова У.Ю., Шилина Н.Т. Сидорова Н.В.

Нижегородская государственная медицинская академия

Резюме

В работе, на примере энама, представлена новая оригинальная методика оценки гипотензивного действия препаратов. Данная методика основана на первичном анализе данных суточного мониторирования артериального давления, с последующим переводом их в графическую форму распределения вероятностей значений АД на плоскости. Получаемую при этом картину авторы назвали ареалом гипертензии. В нём авторы различают ядро, периферию гипертензии, предлагают методику расчёта многих показателей, характеризующих ареал. Гипотензивное действие оценивают по изменению площадей ареала в процессе терапии. Предлагается классификация гипотензивного эффекта. Произведено разделение пациентов, получавших энам, на 3 группы, в зависимости от степени выраженности гипотензивного эффекта, с помощью нейросети. Дается характеристика гипотензивного эффекта в каждой группе с рассматриваемых позиций.

Ключевые слова: визуальные данные суточного мониторирования АД, гипотензивный эффект, энам.

История развития суточного мониторирования артериального давления (СМАД) приближается к полувековому юбилею. СМАД стало рутинным и обязательным исследованием при оценке гипотензивного эффекта препаратов. Вместе с тем, весь этот процесс усовершенствования направлен по традиционному руслу построения и оценке суточных кривых артериального давления (АД) и их расчетных показателей, ставших стандартом. Принципиально новых подходов к интерпретации результатов СМАД, основанных на имеющихся к настоящему времени разработках математики и статистики и их составляющих, позволяющих по новому и более комплексно взглянуть на систему поддержания АД, в литературе не встречается. Нами в 1998 г. [1] предложен метод *визуально-ориентированного представления данных СМАД (ВОПСМАД)*. Суть его заключается в том, что полученные в течение суток данные СМАД представляются графически в виде плотности распределения вероятности значений систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) в течение суток на плоскости и в 3х-мерном виде.

Цель работы — оценить на примере энама (“Dr. Reddis”) эффективность гипотензивной терапии с позиции визуально ориентированного представления данных СМАД.

Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов с АГ 2 — 3 степени по классификации ВОЗ МОГ, 1999 (преимущественно — со 2-й) без клинически выраженной сопутствующей патологии, требующей приема препаратов, а также не имеющие ассоциированных состояний. Средний возраст — $54 \pm 7,32$ года; мужчин — 13, женщин — 7. Пациентам проводилось исходное суточ-

ное мониторирование АД (СМАД) на безлекарственном фоне (отмывочный период — мин. 48 часов). СМАД проводилось по стандартной методике [6], с поправкой Prasad [2]. Далее назначался энам в суточной дозе 20 мг, разделенной на 2 приема. Спустя 30 дней от начала приема энама, проводилось повторное СМАД. Кроме традиционных цифровых среднесуточных показателей САД и ДАД и их производных, до и на фоне терапии изучались карты ВОПСМАД.

Технология обработки первичной информации СМАД (создание карты ВОПСМАД)

Первичные данные по цифрам АД, после считывания информации с суточного монитора АД, заносятся в систему координат, где ось X представлена величиной ДАД, а ось Y — величиной САД (рис. 1). Вся плоскость внутри координатной системы поделена на 4 больших зоны (1-4), соответствующих: нормальным значениям АД (САД \leq 140, ДАД \leq 90) — зона 1, изолированной систолической АГ (САД $>$ 140, ДАД $<$ 90) — зона 2, изолированной диастолической АГ (САД $<$ 140, ДАД $>$ 90) — зона 3, и собственно АГ — зона 4 (САД $>$ 140, ДАД $>$ 90), разделенной, в свою очередь, на подзоны, в соответствии с классификацией величин АД по ВОЗ МОГ, 1999. Частота встречаемости определенного уровня АД, по данным СМАД, наносится на эту плоскость и представлена определенным цветом (в черно-белом варианте — оттенком серого). При объемном изображении высота пиков соответствует величине вероятности попадания значений АД в соответствующую зону. Вариант ВОПСМАД у пациента, не имеющего АГ, представлен на рис. 2. Внизу — плоскостное изображение распределения вероятностей, сверху — объемное. Далее на

плоскостном изображении измеряли площадь всей получившейся фигуры в пикселях, а также площадь части фигуры, попадающей в каждую из 4-х зон. Оценивали процент площади, занимаемый фигурой, по отношению ко всей плоскости в целом, а также проценты площади фигуры, попадающей в каждую из 4-х зон, по отношению к площади всей фигуры. Таким образом, получаем формулу ареала распространения гипертензии, состоящую из 5 цифр: {По| Пн, Пс, Пд, Псд}, где По — процент площади всей фигуры по отношению к площади всей плоскости; Пн — процент площади фигуры, попадающей в зону 1, т.е. нормального АД; Пс — процент площади фигуры, попадающей в зону 2, Пд — процент площади фигуры, попадающей в зону 3 и Псд — процент площади фигуры, попадающей в зону 4. Конкретный пример, иллюстрирующий расчеты, показан на рис. 3. Вверху — исходная карта ВОПСМАД, внизу — схематичное изображение фигуры на плоскости с оконтуренными площадями по зонам. На каждого пациента строили две карты ВОПСМАД — до терапии и после 30-дневного приема препарата. Показатели первой карты имеют индекс 1, показатели второй — 2.

Оценка гипотензивного эффекта по картам ВОПСМАД

Количественная оценка.

Оценивали изменение вышеозначенных площадей в процессе терапии. Рассчитывали следующие показатели: dПо — изменение показателя По в процессе терапии, dПн — изменение показателя Пн, dПс — изменение показателя Пс, dПд — изменение показателя Пд, dПсд — изменение показателя Псд. Положительные значения этих показателей свидетельствуют об уменьшении их в процессе терапии, отрицательные — об увеличении.

Помимо этого, оценивали выраженность гипотензивного эффекта традиционным способом, высчитывая изменения САД (dСАД) и ДАД (dДАД).

Интегральный гипотензивный эффект (ИГЭ) — учитывает изменения как САД, так и ДАД и определяется исходя из геометрического подхода, основанного на теореме Пифагора (см. РКЖ №2).

Качественная оценка.

Качественную оценку проводили визуально: во-первых, сравнивая 2 карты каждого пациента, а во-вторых, создавая анимационный файл, в формате avi, основанный на принципе морфинга (перехода одного изображения в другое). В качестве первого изображения выступала 1-я карта ВОПСМАД, в качестве второго — 2-я. Заданные параметры перехода — 28

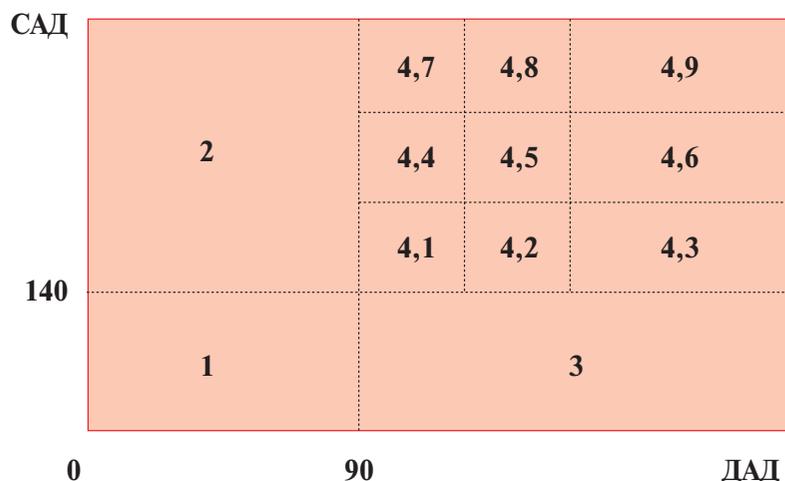


Рис. 1. Исходная форма для ВОПСМАД

фреймов, по 7 фреймов в секунду. Таким образом создается четырехсекундный фильм, отражающий гипотензивный эффект в динамике. Предварительно нами была создана рабочая классификация гипотензивного эффекта [7], по которой и проводилась оценка (рис. 4):

- Смещение
- Коллабирование
- Коллабирование со смещением
- Экспансия
- Фрагментация
- Фрагментация со смещением.
- Экспансия со смещением
- Одностороннее смещение (2 варианта)

Кроме того, в классификацию добавляются сведения о состоянии ядра и периферии гипертензии (фигуры). Смысл этих, вновь вводимых, терминов иллюстрирован на рис. 5. При этом периферия может быть агрессивной, когда она находится за пределами зоны 1 и неагрессивной, если она расположена в зоне 1. Различаем также ближнюю и дальнюю периферию. Периферия также может смещаться, уменьшаться, исчезать и появляться. Ядро может фрагментироваться, консолидироваться, коллабировать и экспансироваться.

Дизайн обработки данных

Вначале проводили расчеты по блоку дескриптивной статистики с вычислением средних величин и среднеквадратичного отклонения, а также проверяли нормальность распределений показателей. Данные представлены в виде $M \pm \Delta$, где M — средняя арифметическая величина показателя, Δ — его среднеквадратичное отклонение. Далее проводили оценку достоверности различий изучаемых показателей до и после 30-дневного приема энала, с помощью критерия Манна Уитни. Проводили стратификацию пациентов с помощью нейросетевой технологии — карт Кохонена, в программе ENP, по рекомендованному в руководстве к

Таблица 1
Показатели до и после лечения энамом

Показатели площадей ареала гипертензии и АД	Значение		Достоверность различий
	До лечения	После лечения	
По %	18,59 ± 5,3	13,98 ± 5,7	0,0207
Пн %	18,05 ± 10,1	32,2 ± 20	0,0222
Пс %	12,25 ± 9,6	10,85 ± 9,765	0,56
Пд %	19,33 ± 11,99	26,99 ± 13,6	0,11
Псд %	48,4 ± 16,2	29,9 ± 23,9	0,013
САД мм рт.ст.	139 ± 10,14	130 ± 11,96	0,0172
ДАД мм рт.ст.	90,2 ± 7,85	85,45 ± 9,58	0,08

программе алгоритму. В выделенных 3-х группах пациентов проводили однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для выявления достоверности различий. В качестве фактора выступала принадлежность к одной из групп, выделенных при нейросетевом анализе. Для выявления связей между показателями эффективности гипотензивного эффекта, определяемых с помощью ВОПСМАД, и традиционными показателями — dСАД, dДАД — проводили корреляционный анализ по Спирмену и кластерный анализ переменных, отражающих этот эффект. Использовали алгоритм Варда [8].

Результаты

Как видно из табл. 1, по всей группе пациентов энам за 30-дневный срок применения достоверно уменьшал ареал гипертензии. Формула ареала до лечения — {18,6±18; 12,3; 19,3; 48,4}, формула после лечения — {13,98±32; 10,8; 27; 30}. Общая площадь ареала уменьшилась на 4,61 ± 6,34%. Зона 1 достоверно увеличилась на 14,2 ± 18,3%. Существенно и достоверно уменьшилась зона 4 — на 18,5 ± 22,99%. Зоны 2 и 3 в процессе терапии существенно свою площадь не изменяли: dПс = 1,4 ± 8,4%, dПд = - 7,66 ± 13,4%.

Большие значения среднеквадратичного отклонения по каждой величине показывают явно неоднородный эффект энама на изучавшиеся показатели. Для

Таблица 2
Средние величины показателей гипотензивного эффекта в группах, полученные после нейросетевого разделения

Показатели	Группы			Достоверное различие по группам
	1	2	3	
dСАД (%)	6,67	12,6	- 2,57	1-3; 2-3
dДАД (%)	5,23	11,9	- 1,46	2-3
dПо (%)	7,96	6,86	- 2,11	1-3; 2-3
dПн (%)	- 17,4	- 25	0,925	1-3; 2-3
dПс (%)	1,41	4,17	- 1,37	Нд
dПд (%)	- 10,6	- 12,4	1,08	Нд
dПсд (%)	26,7	33,3	- 7,2	

стратификации пациентов по выраженности влияния препарата на ареал гипертензии было проведено нейросетевое разделение всех пациентов на 3 группы. Средние значения показателей гипотензивного эффекта по группам представлены в табл. 2. Усредненные формулы ареала гипертензии в группах следующие: 1-я группа (8 пациентов) с умеренным гипотензивным эффектом энама по традиционной оценке — {21,9| 18,6; 16,7; 15,8; 49}, 2-я группа (6 пациентов) с хорошим эффектом — {17,2| 12,3; 8,87; 21,8; 57,1}, 3-я (6 пациентов) — с отсутствием или инверсией гипотензивного эффекта — {15,6| 23,1; 9,78; 21,6; 39}.

Таким образом, группа с умеренным эффектом отличается наибольшим ареалом гипертензии, наибольшей площадью гипертензии, попадающей в зону 2 — изолированной систолической гипертензии и наименьшей площадью зоны 3 — изолированной диастолической гипертензии. Наибольшим изменениям в процессе лечения подверглись 4, 1 и 3 зоны, в порядке значимости изменений. Изменения площади во второй зоне незначительны. При этом 4-я зона уменьшалась, а 1-я и 3-я увеличивались. То есть, гипотензивный эффект в этой группе происходил за счет смещения значений из 4-й зоны в 1-ю и в меньшей степени — в 3-ю. Группа с хорошим эффектом характеризуется наибольшей площадью приходящейся на зону 4 — систоло-диастолической гипертензии, большими значениями площади в зоне 3 и незначительной площадью покрытия в зонах 1 и 2. Гипотензивный эффект в этой группе протекал примерно так же, как и в предыдущей, с небольшим отличием, заключающимся в незначительном уменьшении площади 2-й зоны. В группу с отсутствием эффекта вошли пациенты с исходно самыми низкими значениями АД, по данным СМАД, значительной площадью покрытия третьей зоны и невысокими значениями площадей 1-й и 4-й зон. В отличие от других групп, ареал гипертензии в этом случае увеличился и, хотя эти изменения незначительны, их характер противоположен описанному выше. Здесь наблюдается уменьшение лишь одной площади гипертензии — 2-й зоны, причем — незначительное, тогда как зона 1 осталась практически неизменной, а представительство в зоне 4 увеличилось на 7%.

Качественная оценка гипотензивного эффекта представлена в табл. 3. К позитивным изменениям ареала гипертензии, в процессе терапии, следует отнести коллабирование, смещение, коллабирование со смещением. К менее позитивным изменениям относятся одностороннее смещение и смещение с фрагментацией. Неблагоприятны такие изменения ареала, как фрагментация, его неизменность, экспансия и обратное смещение. Среди пациентов 2-й группы, оцененной традиционными методами как имеющих хороший гипотензивный эффект, встречались только 2 варианта изменения ареала, отнесенных нами к благоприятным

Таблица 3

Качественная оценка гипотензивного эффекта
в группах

Эффект	1	2	3
“АРЕАЛ”			
Коллабирование	2	нет	нет
Коллабирование со смещением	4	4	нет
Смещение	нет	2	нет
Смещение с фрагментацией	1	нет	1
Незначительные изменения	1	нет	нет
Экспансия	нет	нет	4
Фрагментация	нет	нет	1
“ЯДРО”			
Консолидация	6	2	1
Фрагментация	2	нет	3
Экспансия	нет	нет	1
Неизменно	нет	4	1
“АГРЕССИВНАЯ ПЕРИФЕРИЯ”			
Исчезновение	2	2	нет
Уменьшение	2	нет	1
Смещение	2	нет	1
Неизменно	2	4	2
Активация	нет	нет	2

– смещение и коллабирование со смещением. Среди пациентов с умеренной гипотензивной эффективностью знама в 6 из 8 случаев наблюдался благоприятный вариант, в 1 — менее благоприятный и в одном — неопределенный. Наконец, в группе 3 все пациенты имели неблагоприятные изменения ареала.

Что касается ядра гипертензии, то также наибольшее количество пациентов, имеющих неблагоприятные изменения в виде фрагментации и экспансии ядра, наблюдалось в 3-й группе, в то время как в 1-й лишь в 2х случаях отмечалась фрагментация, а во 2-й группе неблагоприятные сдвиги не проявлялись вообще.

Менее определенные результаты получены в плане воздействия препарата на агрессивную периферию гипертензии, однако в целом можно говорить о более благоприятных изменениях во 2-й группе, по сравнению с третьей.

Типичные примеры благоприятного и неблагоприятного изменений ареала гипертензии, ядра и периферии под воздействием монотерапии знамом приведены на рисунках ба и бб, соответственно. У первого пациента (рис. ба), знам вызвал эффект коллабирования ареала со смещением. При этом ареал практически перестал выходить за зону 1. Отмечается также небольшое уменьшение размеров ядра, смещение его также в зону 1 и

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между
показателями “ареала” гипертензии и показателями
эффективности препарата

	dСАД	dДАД	ИГЭ
dПо	0,7 (0,0022)	0,636 (0,0055)	0,682 (0,0029)
ДПн	-0,863 (0,0002)	-0,82 (0,0004)	-0,854 (0,0002)
dПс	0,215 (нд)	0,27 (нд)	0,24 (нд)
dПд	-0,5725 (0,013)	-0,494 (0,03)	-0,546 (0,017)
dПсд	0,8964 (0,0001)	0,7796 (0,0007)	0,8575 (0,0002)

Примечание: в скобках указана достоверность коэффициентов корреляции.

фрагментация его на 2 сегмента, в пределах первой зоны. Остаются участки агрессивной периферии, но они приблизились к границам зоны 1. Второй пациент (рис. бб), с неблагоприятными изменениями характеризуется экспансией с некоторой фрагментацией ареала, появлением агрессивной периферии и экспансией и фрагментацией ядра.

Основными и привычными критериями гипотензивного действия любого препарата являются изменения САД и ДАД на фоне его приема. В этой связи осуществлена попытка оценить, какие из предлагаемых показателей изменения ареала гипертензии наиболее близки к привычным критериям оценки и как они с ними соотносятся. Для этой цели был проведен кластерный анализ всех использованных переменных, отражающих гипотензивный эффект. Результаты анализа представлены на дендрограмме (рис. 7). Видно, что наиболее близким показателем к традиционным (dСАД, dДАД) и универсальному — ИГЭ), из показателей изменения ареала, является показатель изменения площади зоны 4 — dПсд, объединенные в 1 кластер. Менее близки изменения площади всей фигуры в целом и

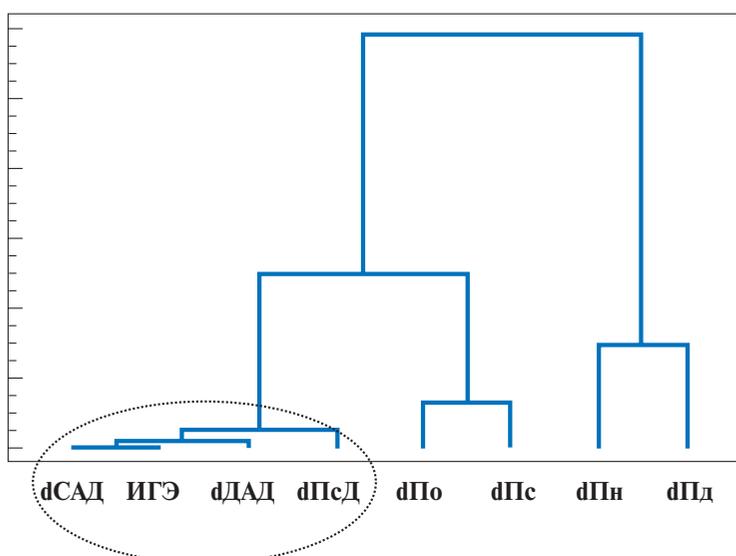


Рис. 7. Дендрограмма (по данным кластерного анализа)

площади зоны 2. К наиболее отдаленным показателям кластерный анализ отнес изменения площадей зоны нормального АД и зоны 3. Корреляционный анализ (табл. 4) также показывает наибольшую связь традиционных показателей и ИГЭ с dПсд. Высокие коэффициенты корреляции, с большой степенью достоверности, отмечаются и у остальных показателей ареала, кроме dПс, достоверно не связанного ни с одним из изучавшихся показателей.

Заключение

Качественная оценка гипотензивного эффекта по ВОПСМАД технологии может существенно дополнить представление о гипотензивном действии того или иного препарата, а также различных их комбинаций. При таком подходе предполагается более обоснованное назначение комбинированной терапии, состоящей из препаратов, затрагивающих

различные составляющие ареала гипертензии. Кроме того, возможна более тонкая оценка гипотензивного эффекта, а также визуализация и анимация его.

Выводы

С позиций визуально ориентированного представления СМАД, энам достоверно уменьшает ареал гипертензии, преимущественно за счет зоны систоло-диастолической АГ, слабо влияя на зоны, соответствующие изолированному повышению САД и ДАД.

Гипотензивный эффект энама, по влиянию на ареал гипертензии, неоднороден. Можно выделить 3 группы с различными изменениями ареала и характеризующих его показателей.

Качественная оценка гипотензивного эффекта препаратов существенно дополняет представление об их гипотензивном действии.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение/ Под ред. Проф. В.С. Моисеева. М.1999.С.234
2. Шкарин В.В. Возможное значение пропорции “золотого сечения” в структуре артериального давления при артериальной гипертензии// Нижегородский мед. журнал. 1999; 1: 62 — 63.
3. Prasad N., MacFadyen R.J., Ogston S.A., et al. Hypertens. 1995; 3: 291-295.
4. Шкарин В.В. Материалы круглого стола “Контргипотензивные механизмы. Стратегия преодоления...Первые шаги”// Нижегородский мед. ж. 2001; 4: 138 — 142.
5. Дюк В.А. Обработка данных на ПК в примерах/ СПб:Питер.1997.С.240.

Abstract

The work, using Enam as an example, provides a new original evaluation method for hypotensive action of drugs. The method is based upon primary analysis of daily blood pressure monitoring data with subsequent transformation into a graphic form of BP values likelihood distribution over a plane. The authors called the image obtained in this manner hypertension areal. The authors distinguish a core and a peripheral part of hypertension areal, proposing an evaluation method for many characteristic parameters. Hypotensive action is evaluated by changes in areal square over time. Patients receiving Enam were divided into 3 groups depending on the extent of hypotensive effect, by means of a neural network. Hypotensive effect is characterized based on the proposed standpoints for each group.

Keywords: imaging data of daily BP monitoring, hypotensive effect, Enam.

Поступила 12/03-2003

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ*Барт Б.Я., Кудина Е.В., Мамцев Б.Н.*

Кафедра поликлинической терапии Российского государственного медицинского университета, Москва

На протяжении длительного времени особенности медикаментозной терапии артериальной гипертонии у лиц пожилого и старческого возраста, в силу разных причин, не были предметом специального внимания кардиологов. В последние годы во всём мире существенно изменилось отношение клиницистов к артериальной гипертонии (АГ) у этой возрастной группы и в первую очередь это коснулось вопросов прогностической значимости и лечения этого клинического синдрома. Объясняется это значительной частотой 50 — 65% АГ у данной возрастной группы [4, 8, 14, 24, 28, 39, 49], а также доказанным фактом высокого риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, связанных собственно с с тяжестью АГ [17, 31, 33, 36], которые нередко заканчиваются смертью или тяжёлой инвалидизацией больных. Вероятность возникновения этих осложнений находится в прямой зависимости от уровня как систолического, так и диастолического давления, о чём сообщают авторы ряда работ [30, 44, 47]. Так, Chalmers J. et al, приводят данные о том, что повышение систолического давления на 20 мм рт. ст. увеличивает вероятность развития мозгового инсульта примерно в два раза [30].

Кроме того, у пожилых людей АГ может приводить к ухудшению познавательной функции и развитию сосудистой деменции [9, 10, 35, 46], что убедительно было показано и в многоцентровых исследованиях [46].

Первые исследования, посвящённые определению эффективности и значимости медикаментозной терапии у больных с АГ пожилого возраста были опубликованы в середине 80-х годов. В 1985 году [26] было начато рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EWRP — European Working Party on High blood pressure in the Elderly, в которое было включено 840 больных (преимущественно женщины) старше 60 лет с диастолическим давлением 90 — 119 мм рт. ст. Из них 416 больным проводилась активная терапия диуретиками (гидрохлортиазид 25 мг плюс триамтерен 50 мг в сутки), а при необходимости им добавляли 250 — 2000 мг метилдопы в сутки. Другие 424 больных получали плацебо. Продолжительность наблюдения составила от 4,7 до 11 лет. Подведённые через 6 лет [27] предварительные итоги исследования свидетельст-

вовали о том, что в группе больных, получавших активную терапию, наблюдалось значительное уменьшение частоты инсультов на 32% и на 17% — частоты острых инфарктов миокарда. Отмечалось значимое снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в целом и от инфаркта миокарда, в частности. При этом снижение общей смертности (на 9%) было статистически значимым.

В исследовании МЕНР-Metoprolol in Elderly Hypertension Patients Study [48] приняли участие 562 пожилых больных с систоло-диастолической АГ, которые в течение 8 недель получали либо метопролол (100 мг в сутки), либо гидрохлортиазид (25-50 мг в сутки). В итоге оказалось, что выраженность антигипертензивного действия была сопоставима у больных обеих групп.

Изучению эффективности нифедипина у пожилых больных с АГ было посвящено исследование STONE — Shanghai Trial of Nifedipine in Eldealy [37]. В нём приняли участие более 1,5 тысяч человек в возрасте 60-75 лет с цифрами систолического и диастолического АД 160 и 96 мм рт. ст. и выше, которые на протяжении 3 лет получали препарат в суточной дозе 10 — 60 мг. При отсутствии клинического эффекта некоторым больным добавляли либо каптоприл, либо дигидрохлортиазид. Исследование показало, что в группе больных, получавших нифедипин, отмечалось достоверно более выраженное снижение АД и в значительно большем проценте случаев, по сравнению с больными, которым активная терапия не проводилась. Анализ отдалённых результатов данного исследования выявил факт значительного уменьшения риска возникновения мозговых инсультов и тяжёлых нарушений ритма сердца.

В последние годы препараты антагонистов кальция I поколения (короткодействующие нифедипины) уже не применяются для длительного лечения больных с АГ. Для этой цели всё чаще применяются препараты, обладающие продолжительным действием: ретардированные формы нифедипина, амлодипин, плендил и др. Одним из таких исследований является CASTEL — Cardiovascular Study in the Elderly [29]. В нём участвовали более 650 больных с АГ пожилого и старческого возраста, а также около 1,5 тысяч лиц, сопоставимых по возрасту и полу, но с нормальными цифрами АД (кон-

трольная группа). Длительное время (7 лет) больным с АГ назначалась либо, так называемая, “свободная”, либо “специальная” гипотензивная терапия. Последняя представляла собой три возможных варианта: клоидин (0,15 мг), ретардная форма нифедипина (20 мг) или комбинация ателолола (100 мг) с хлорталидоном (25 мг). Различия в результатах лечения были существенными и достоверными. В группе больных, получавших “специальную” терапию, общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний были значительно меньше, чем у больных, находившихся на “свободной” терапии (22,5% и 34,9%, 12,2% и 23,7%, соответственно). Эти показатели оказались сопоставимыми с таковыми у лиц с нормальным АД (24,2% и 12,0%, соответственно). Было обращено внимание и на то, что смертность больных, получавших комбинированную терапию ателололом и диуретиком, была даже несколько ниже по сравнению с таковой в контрольной группе.

Приводим данные двух исследований, в которые были включены больные с артериальной гипертензией пожилого возраста, по изучению гипотензивного эффекта пролонгированных форм нифедипина. В одном из них, MATH — Modern Approach to the Treatment of Hypertension [42], больным (>1000) с диастолическим давлением, превышающим 95 — 110 мм рт. ст., назначался нифедипин-GITS, представляющий собой желудочно-кишечную систему замедленного освобождения. Препарат назначался в суточной дозе 30 — 180 мг в течение 3-х месяцев. К концу лечения нормализация диастолического давления — снижение менее 90 мм рт. ст., было отмечено у 76% больных всей группы, при этом у лиц пожилого возраста положительный эффект был достигнут в 85% случаев. Выраженный клинический эффект наблюдался и при наличии у больных сопутствующих сахарного диабета и (или) ожирения различной степени выраженности.

В другом исследовании — ACCT (Amlodipin Cardiovascular Community Trial) [41], в котором также участвовали более тысячи больных с мягкой и умеренной АГ, назначался амлодипин в дозе 5-10 мг в сутки. Лечение продолжалось 4 недели. Клиницисты отдельно проводили оценку гипотензивного эффекта у лиц в возрасте 65 лет и старше. В результате оказалось, что в целом положительный клинический эффект был отмечен у 86% больных, но у лиц пожилого возраста он был несколько выше, по сравнению с таковым у лиц других возрастных групп — 91,5 и 84,1%, соответственно.

В исследовании Swedish trial in Old Patients with Hypertension — Stop Hypertension [32], которое было двойным, слепым рандомизированным плацебо-контролируемым, участвовало 1627 больных АГ старше 70 лет. В период лечения от 1 года до 4-х лет в качестве медикаментозных средств назначались диуретики и бета-адреноблокаторы или их сочетание. Активная тера-

пия существенно улучшала конечные показатели по сравнению с таковыми в группе плацебо. Назначение антигипертензивной терапии сопровождалось существенным снижением частоты смертельных и несмертельных инсультов — на 47%, острых сердечно-сосудистых осложнений (все инсульты, все инфаркты миокарда и другие осложнения) — на 40% и частоты общей смертности — на 43%, по сравнению с эффектом плацебо. Данное исследование было досрочно прекращено ввиду несомненного и явного преимущества проводимой активной терапии. В проспективном рандомизированном исследовании STOP-Hypertension-2 [32, 43], основной целью которого являлось сравнительное изучение влияния антигипертензивных препаратов разных групп на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений больных пожилого и старческого возраста, приняло участие 6614 человек в возрасте 70-84 лет с АГ (систолическое АД > 180 мм рт. ст. и/или диастолическое > 105 мм рт. ст.). Методом рандомизации больные были разделены на 3 группы, в каждой из которых назначались антигипертензивные препараты различных типов. Больные 1-й группы получали либо ателолол (50 мг), либо метопролол (100 мг) или пиндолол (5 мг), или гидрохлортиазид (25 мг) с амилоридом (2 — 5 мг). Во второй группе больным назначали ингибиторы АПФ эналаприл (10 мг) или лизиноприл (10 мг) и в 3-й группе — антагонисты кальция: фелодипин 2,5 — 5,0 мг или исрадипин 2-5 мг. По этическим причинам группу плацебо исследователи не формировали.

Полученные результаты исследования были проанализированы группой клиницистов [38], которые пришли к выводу о том, что все три группы препаратов обладали сходным по выраженности гипотензивным эффектом. Авторами сделан вывод о том, что для предотвращения смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений у лиц пожилого возраста, страдающих АГ, необходимо снижение АД. Результаты проведенного исследования еще раз подтвердили существующее мнение о необходимости и пользе проведения антигипертензивной терапии у данной возрастной группы больных, с целью снижения частоты развития осложнений и смертности от них.

Высокая эффективность применения ингибитора АПФ, рамиприла (тритаце) при АГ у лиц пожилого возраста отмечена в работе, посвященной итогам исследования CARE-Clinical Altace Real-world Efficacy [40]. В нем принимали участие более 11 тысяч больных с мягкой и умеренной АГ, среди которых были и лица пожилого возраста, получавшие в течение 8 недель рамиприл в суточной дозе 2,5-10 мг. Анализ полученных результатов показал, что с наибольшей частотой (87%) нормализация цифр систоло-диастолического давления наблюдалась именно в этой возрастной группе.

Во всех исследованиях в качестве антигипертензив-

ных средств использовались препараты разных групп, в основном бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ, либо по отдельности, либо в сочетании, чаще всего — с гидрохлортиазидом. Таким образом, полученные в результате многоцентровых исследований данные свидетельствовали о том, что, в принципе, каждый из назначенных препаратов оказывал достаточно выраженный и примерно одинаковый клинический эффект. Казалось бы, что эти данные убедительно подтверждают необходимость, целесообразность и важность проведения длительной медикаментозной терапии АГ у лиц пожилого и старческого возраста современными и эффективными антигипертензивными препаратами. Однако, клинический опыт и проведённый анализ использования антигипертензивных препаратов у нас в стране указывают на имеющееся несоответствие между научно обоснованными рекомендациями и их реализацией практическими врачами первичного звена здравоохранения в реальной повседневной жизни [5].

Основной причиной возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при АГ все клиницисты считают некачественное лечение ее в поликлинических условиях, поскольку именно здесь наблюдается и получает терапию подавляющее большинство больных гипертонической болезнью. Этим же можно объяснить и госпитализацию больных в стационарные лечебные учреждения. Так, по данным исследования программы АРГУС [5] частота госпитализаций в течение года составила 35,7%, при этом в 27,6% случаев причиной послужили гипертонические кризы или, так называемое, «обострение гипертонической болезни», в 36,5% случаев — осложнения АГ. Каждый пятый (22,2%) больной госпитализировался повторно.

О неблагоприятной ситуации с медикаментозным лечением больных гипертонической болезнью в амбулаторно-поликлинических учреждениях сообщается во многих работах [3, 11, 12, 13, 16, 18, 19, 23], в подавляющем числе приводятся сведения о возрастном интервале больных, без разделения их по возрастному составу. Лишь в единичных работах освещается отдельно медикаментозная терапия артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста [6, 18]. В то же время, накопленный практический опыт работы свидетельствует о том, что в поликлинических условиях терапия больных пожилого возраста с данным заболеванием мало чем отличается от таковой у лиц молодого и среднего возрастов. Это даёт основание считать, что сведения, которые приводятся в работах об антигипертензивной терапии в общей популяции населения во внебольничных условиях, можно, безусловно, отнести и к больным пожилого возраста.

Авторы указанных выше работ, а также зарубежные исследователи [2, 5, 3, 4, 45] для получения сведений о медикаментозном лечении больных с гипертонической

болезнью пользовались оценкой врачебных назначений антигипертензивных препаратов, объемом продаж (число проданных упаковок), а также опросом лечащих врачей. В основу анализа исследователями был положен только качественный состав назначаемых лекарственных средств. Полученные результаты обобщались по основным группам препаратов: средства «первого ряда» (диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция пролонгированного действия, альфа-адреноблокаторы), а также средства второго ряда (клофелин, препараты раувольфии в виде моно- и комбинированных средств, адельфан, трирезид К, кристепин; к этой же группе относили спазмолитики — дибазол, папазол).

Практически все исследователи отмечают частое применение для лечения АГ любой тяжести препаратов «второго ряда» и других лекарственных средств, оказывающих воздействие на церебральные сосуды, метаболические процессы в мозге и т.д. Все они делают заключение о том, что использование препаратов «второго ряда» является нецелесообразным и необоснованным, ибо они не только утратили свою значимость как средства базисной терапии, но, самое главное, они не влияют на риск возникновения осложнений и прогноз больных. Поэтому в последние годы эта группа лекарственных средств не указывается ни в отечественных [15], ни в зарубежных [50] «Рекомендациях» по лечению больных с артериальной гипертонией.

Проведенный рядом исследователей анализ показал, что среди назначаемых больным антигипертензивных препаратов преобладали бета-адреноблокаторы, в основном атенолол, локрен, хотя частота их назначения несколько отличалась в различных регионах России [3, 12, 13]. Объяснить это, очевидно, можно тем, что они назначались практически всем больным, имевшим, помимо АГ, и различные проявления ИБС. Следующими по частоте назначения были препараты, относящиеся к группе ингибиторов АПФ (капотен, эналаприл) и несколько реже — пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин, плендил).

В отдельных сообщениях [7, 23, 45] отмечается небольшая частота назначения диуретиков при лечении АГ не только в общей популяции, но и у лиц пожилого и старческого возраста [5].

Авторы приведённых сообщений рассматривают этот факт в качестве одного из недостатков при выборе антигипертензивного препарата для лечения больных АГ всех возрастных групп.

Проведя анализ характера применяемых медикаментозных средств больными с АГ всех возрастов, включая пожилой и старческий, можно прийти к однозначному заключению. В основе неадекватно проводимой антигипертензивной терапии в поликлинических условиях лежат причины, зависящие как от больных,

так и от врачей. При лечении больных отмечены следующие факты: определенная часть из них лечится по принципу курсового приема препаратов или применяется их периодически, лишь при повышении уровня артериального давления; многие больные из-за экономических соображений применяют малоэффективные или неэффективные препараты (папазол, аделъфан, кристипин), поскольку они дешевле, а, следовательно, и более доступны по сравнению с другими действительно эффективными препаратами. Современные ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция превосходят прежние не только по эффективности, но и по экономической рентабельности. Многие больные часто вынужденно приобретают дешевые аналоги лекарственных средств (дженерики), которые не всегда являются равноценной заменой оригиналов по ряду параметров.

Отсутствие эффекта от проводимой антигипертензивной терапии, а значит сохранение высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, плохого прогноза и уменьшения продолжительности жизни больных пожилого возраста с артериальной гипертензией отчасти можно объяснить и действиями врачей первичного звена здравоохранения. Достаточно убедительное и реальное представление о тактике ведения этой группы больных в поликлинических условиях и имеющихся недостатках в этом вопросе было получено при анализе 1-го этапа программы АРГУС [5]. Оказалось, что основной целью лечения АГ 61,7% врачей считают улучшение качества жизни больных и 33% — снижение уровня артериального давления, что не совсем соответствует современным требованиям к терапии этого заболевания. При выборе антигипертензивного препарата врачи, учитывали различные факторы. Таковыми они считали: финансовый аспект (80,9%), рекомендации врачей стационара (66,2%), наличие препарата в списке льготного обеспечения (57,1%) и самих больных (10,1%). Что же касается собственно препаратов, то среди них наиболее часто назначались ингибиторы АПФ (в 4,7% случаев), диуретики — гидрохлортиазид и индапамид (в 40,5%), реже — антагонисты кальция (в 23,6%) и бета-адреноблокаторы (в 18,9%). Очень редко (0,23%) больным проводилась терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II. Заслуживает внимания небольшая частота (8,6%) назначения комбинированной терапии.

Недостатками медикаментозной терапии, обуслов-

ленными действиями врачей, можно считать и тактику длительного наблюдения за больными при отсутствии тенденции к снижению АД, назначения небольших доз препарата, неадекватных тяжести течения заболевания.

Приводимые данные делают обоснованным и логичным заключение о недостаточной работе по повышению квалификации врачей и просвещению больных, хотя в последнее десятилетие она стала более активной и у нас в стране. Особенно это касается просвещения больных. Одним из путей улучшения в этом направлении, безусловно, могут стать создаваемые “Школы для больных с АГ”. Об их практической значимости и важности в деле улучшения лечения больных всех возрастов, в том числе пожилого, в поликлинических условиях уже сообщается в работах многих авторов [1, 2, 20, 21, 22].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать заключение о том, что имеются определенные расхождения между научно-практическими рекомендациями по назначению антигипертензивных препаратов, тактике их применения и использования в реальной жизни. В то же время, имеются все основания считать, что добиться успеха на сегодняшний день в лечении больных АГ в любом возрасте — вполне реальная возможность, которая должна осуществляться именно в поликлинических условиях. Для этого имеются веские и обоснованные доказательства, а также достаточное количество эффективных антигипертензивных препаратов разных групп. Необходимо соблюдение и выполнение положений, имеющихся в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ [15], а также проведение организационно-методической работы по совершенствованию и оптимизации обучения врачей-терапевтов и кардиологов первичного звена практического здравоохранения по тактике ведения и лечения больных с данной патологией. Одним из важных компонентов проводимых мероприятий во внебольничных условиях может и должно стать создание “школы” для этих больных. Комплексно проводимая работа, вне всякого сомнения, будет способствовать достижению конечной цели, к которой должны стремиться врачи терапевты и кардиологи при лечении АГ. Цель эта заключается в значительном уменьшении частоты сердечно-сосудистых осложнений у всех, страдающих этим заболеванием, и особенно — у лиц пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Данилов Ю.А. Эффективность обучающей программы во вторичной профилактике артериальной гипертензии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии”. М., 2001; 185.
2. Балкаров И.М., Шоничев Д.Г. Козлова В.Г. и др. Некоторые подходы к повышению качества лечения пациентов с артериальной гипертензией (опыт школы пациента с артериальной гипертензией)//Тер. архив, 2000; 1: 47-51.
3. Деев А.Д., Бритов А.Н., Шальнова С.А. и др. Ассоциации артериальной гипертензии и социально-демографических показателей на примере Московской области. Тез. докладов Всероссийского съезда кардиологов//Российский кардиол. журнал, 1999; 4: 39-40.
4. Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертензии у пожилых: ми-

- фический риск и доказанная польза// *Клин. фармакол. и терапия*, 1995; 3: 34-36.
5. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В., и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС)// *Кардиология*, 2001; 11: 14-19.
 6. Кныш В.И., Бакшеев В.И., Данилов Ю.А. и др. Опыт лечения гипертонической болезни у лиц пожилого и старческого возраста в амбулаторных условиях. Российский национ. конгресс кардиологов, тезисы. М., 2000; 137.
 7. Куличенко Л.Л., Ивахленко И.В., Колесникова И.Ю. и др. К оценке качества проводимой гипотензивной терапии у больных гипертонической болезнью на поликлиническом этапе. Российский национ. конгресс кардиологов, тезисы. М., 2000; 214-215.
 8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Применение амлодипина у пожилых больных с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией// *Кардиология*, 2000; 5: 29-34.
 9. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Улучшение когнитивных функций у пожилых больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией на фоне монотерапии амлодипином // *Российский кардиол. журнал*, 2000; 5: 33-35.
 10. Медведев А.В. Сосудистая деменция// *Современная психиатрия*, 1998; 4: 20-23.
 11. Михайлов В.Г., Луговкина Т.К., Невзорова В.П. и др. Назначение лекарственных средств при артериальной гипертензии в амбулаторной практике// *Клинич. медицина*, 2000; 2: 46-49.
 12. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Сравнительная характеристика амбулаторного лечения артериальной гипертензии в 1998-1999 годах в г. Саратове и области// *Российский кардиол. журнал*, 2000; 2(22): 46-49.
 13. Нестеров Ю.И., Гольдберг Г.А., Козубовская Р.Р. и др. Сравнительная характеристика качества диспансерного наблюдения за пациентами с артериальной гипертензией// *Клинич. мед.* 1999; 6: 23-25.
 14. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В. и др. Артериальная гипертензия у больных пожилого возраста// *Кардиология*, 1999; 5: 81-82.
 15. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям// *Клин. фарм. и терапия*, 2000; 3: 5-30.
 16. Селютин А.Е., Калева Н.Г., Калев О.Ф. Качество лечения артериальной гипертензии в поликлиниках. Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии". М., 2001; 197-198.
 17. Сергеева Е.В., Вахлаков А.Н., Чорбинская С.А. и др. Сердечно-сосудистые осложнения у больных гипертонической болезнью при длительном наблюдении в поликлинике// *Сборн. научн. трудов ОБП "Вопросы клинической медицины"*. М., 2000; 119-120.
 18. Соловьёва А.В., Соловьёва Н.Н., Кочнева Е.В. Анализ врачебной тактики лечения женщин пожилого и старческого возраста, страдающих артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия у женщин. Современные проблемы. М., 2000; 122-123.
 19. Ушакова С.Е., Полятыкина П.С., Мишина И.В. и др. Регулярность приёма антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях. Российский национ. конгресс кардиологов, тезисы. М., 2000; 307-308.
 20. Шапиро И.А. Модель организации школы для больных артериальной гипертензией. Тезисы докл. научно-практической конференции "Клиническая фармакология на Дальнем Востоке". Хабаровск, 2001; 77-79.
 21. Шапиро И.А., Петричко Т.А. Эффективность обучения больных с артериальной гипертензией. Тезисы докл. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний". М., 1999; 32.
 22. Шапиро И.А., Петричко Т.А., Кохан В.Г. и др. Медико-социальная эффективность обучения больных с артериальной гипертензией. Сборник тезисов "Кардиология 2000: Лечение и профилактика артериальной гипертензии". М., 2000; 225-226.
 23. Юренив А.П., Патрушева И.Ф., Смирнова М.Д. и др. Особенности лечения больных артериальной гипертензией в Москве// *Тер. архив*, 2001; 9: 31-34.
 24. Abrams W., Beers M., Berkow R. (eds.). *The Merck Manual of Geriatrics*// New York (USA), 1995; 494-513.
 25. Ambrosioni E., Pessina A., Trimarco B., Zanchetti A. The Italian pharmacoepidemiology study on antihypertensive therapy: Results of the pilot study// *High Blood Press.*, 1997; 6: 105-109.
 26. Amery A., Birkenhager W., Brixko P. et al. Mortality and morbidity results from European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial// *Lancet*, 1985; 1: 1351-1354.
 27. Amery A., Birkenhager W. European working party on High blood pressure in the Elderly trial// *Amer. Journ. Med.*, 1991; 90: Suppl. 3A: 1-64.
 28. Bennet N. Hypertension in the elderly// *Lancet*, 1994; 344: 447-449.
 29. Casiglia E., Spolaore P., Mazza A. Jpn// *Heart Journ.*, 1994; 35: 589-600.
 30. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. *Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention*// Second ed. — London, 2000; 129.
 31. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: part 2; short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context// *Lancet*, 1990; 335: 827-838.
 32. Dahlof B., Lindholm L., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)// *Lancet*, 1991; 338: 1281-1285.
 33. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies// *Amer. Journ. Hypertens.*, 1992; 5: 95-98.
 34. Espeland M., Kumanyika S., Kostis J. Antihypertensive medication use among recruits to the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE)// *Journ. Amer. Geriatr. Soc.*, 1996; 44: 1183-1189.
 35. Forette F., Seux M., Staessen J. et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst.-Eur.) trial// *Lancet*, 1998; 352: 1347-1351.
 36. Fried L., Kronmal R., Newman A. et al. Факторы риска 5-летней смертности у пожилых людей// *J.A.M.A.*, 1999; 2: 12-22.
 37. Gong L., Zhang W., Zhu Y. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE)// *Journ. Hypertens.*, 1996; 14: 1237-1245.
 38. Hansson L., Lindholm L., Ekborn T. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study// *Lancet*, 1999; 353: 1751-1756.
 39. Holzgreve H., Middeke M. Treatment of hypertension in the elderly// *Drugs*, 1993; 46: Suppl. 2: 24-31.
 40. Kaplan N. Clinical altace real-world efficacy// *Clin. Ther.*, 1996; 18: 658-670.
 41. Kloner R., Sowers J. Amlodipine cardiovascular community trial// *Amer. Journ. Cardiol.*, 1996; 77: 713-722.
 42. Krakoff L. Modern approach to the treatment of hypertension// *Journ. Cardiovascul. Pharmacol.*, 1993; 21: Suppl. 2: 14-17.
 43. Lindholm L., Hansson L. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-Hypertension-2)// *Blood Pressure*, 1996; 5: 300-304.
 44. MacMahon S., Rodgers A. The effects of antihypertensive treatment in vascular disease: reappraisal of evidence I 1994// *Journ. Vasc. Med. Biol.*, 1993; 4: 265-271.
 45. Siegel D., Lopes J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. Do the JNC-V recommendations affect prescribing?// *J.A.M.A.*, 1997; 278: 1745-1748.
 46. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // *Lancet*, 1996; 347: 1191-1195.
 47. Weber M., Nentel Y., Cheung D. Hypertension in the aged: A pathophysiological basis for treatment// *Amer. Journ. Cardiol.*, 1989; 63: 25-32.
 48. Wikstrand Y., Westergren G. Metoprolol in elderly hypertension patients study// *J.A.M.A.*, 1986; 255: 1304-1310.
 49. Whelton P., Brancati F. Hypertension management in populations// *Clin. Exp. Hypertension*, 1993; 15: 1147-1156.
 50. World Health Organisation International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension// *Journ. Hypertens.*, 1999; 17: 151-183.

Поступила 13/05-2002

ПРИЕМ ВНУТРЬ НАГРУЗОЧНЫХ ДОЗ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ МЕРЦАНИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.Я., Шевченко Н.М.

Российский государственный медицинский университет, кафедра общей терапии ФУВ, Москва

Мерцательная аритмия является одним из наиболее часто встречающихся вариантов нарушений ритма сердца. Мерцание предсердий (МП) встречается примерно в 10 раз чаще, чем все остальные виды пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Распространенность МП составляет 0,5% в популяции, после 60 лет МП отмечается у 5%, а после 75 лет — у 10% людей [1].

Возникновение МП сопровождается выраженными субъективными расстройствами, тромбоэмболическими осложнениями и нарушениями гемодинамики, вплоть до появления острой или хронической недостаточности кровообращения и развития, так называемой, “аритмогенной” кардиомиопатии. Тяжесть клинических проявлений МП зависит, прежде всего, от частоты желудочковых сокращений. Частоту желудочковых сокращений можно контролировать с помощью бета-блокаторов, антагонистов кальция, сердечных гликозидов и амиодарона [2]. Контроль ЧСС позволяет значительно уменьшить выраженность нарушений гемодинамики. Однако при этом сохраняется повышенный риск возникновения тромбоэмболий — примерно 5% в год при МП неревматической этиологии. Поэтому, больным с постоянной или часто рецидивирующей формами МП необходим постоянный прием непрямых антикоагулянтов для снижения риска тромбоэмболий [3]. Полностью симптомы аритмии и риск тромбоэмболий при МП исчезают только после восстановления синусового ритма. Спонтанное восстановление синусового ритма при пароксизмальном МП в течение 24 часов наблюдается, по данным разных авторов, у 30-70% больных [6, 7, 11]. Однако, после возникновения МП очень быстро происходят прогрессирующие функциональные изменения миокарда предсердий. Это явление получило название электрического ремоделирования предсердий [10]. Пароксизмы МП вызывают такие изменения электрофизиологических свойств предсердий, которые, в свою очередь, способствуют ее возникновению и продолжению — “atrial fibrillation begets atrial fibrillation”. Вследствие этого, при увеличении продолжительности МП снижается эффективность фармакологической и электрической кардиоверсии и возрастает вероятность рецидивирования. Кроме того, при пароксизме МП продолжительностью более 48 часов резко увеличивается риск

тромбоэмболий. Поэтому, если продолжительность МП превышает 48 часов, кардиоверсию рекомендуют проводить не ранее, чем через 3 недели антикоагулянтной терапии [4]. После успешной кардиоверсии антикоагулянтная терапия должна продолжаться еще в течение 4-х недель [5]. Таким образом, при возникновении МП необходимо возможно раньше восстановить синусовый ритм, по крайней мере — в пределах 48 часов. Поэтому проблема совершенствования способов восстановления синусового ритма не только не утратила своей актуальности, а, в свете концепции электрического ремоделирования и риска тромбоэмболий, стала еще более актуальной.

Для восстановления синусового ритма может быть использована фармакологическая или электрическая кардиоверсия (КВ). Электрическая КВ более эффективна, чем фармакологическая. Эффективность электрической КВ составляет около 90% [3, 8]. Однако применение электрической КВ связано с необходимостью госпитализации, применением наркоза, некоторыми побочными явлениями и осложнениями [3].

Пароксизм МП может быть купирован с помощью внутривенного введения антиаритмических препаратов (ААП) или при приеме лекарственных средств внутрь. Преимуществом внутривенного введения ААП является более быстрое восстановление синусового ритма. Однако для внутривенного введения необходим вызов врача, нередко требуется внутривенная инфузия лекарственных препаратов, как правило, показана госпитализация и контроль гемодинамики. Преимуществом использования приема внутрь нагрузочных доз ААП являются простота и возможность самостоятельного купирования аритмии.

Для восстановления синусового ритма с помощью приема нагрузочных доз ААП внутрь наиболее эффективными являются препараты IA, IC и III классов. Долгое время единственным антиаритмическим препаратом, используемым для кардиоверсии МП, был хинидин. Прием хинидина внутрь является довольно эффективным способом восстановления синусового ритма. Разовая доза хинидина, в большинстве случаев, составляет 0,2-0,5 г. Как правило, необходим повторный прием до общей дозы 1,5-2,0 г [9]. При купировании пароксизма МП хинидином почти всегда необходимо одновременно принимать препараты, блокирующие атриовентрикулярное проведение и урежа-

ющие ЧСС при МП: верапамил, бета-блокаторы, дигоксин. Есть сообщения, что наиболее эффективно сочетание хинидина с верапамилом [1]. Эффективность хинидина в купировании МП составляет, по данным разных авторов, от 30 до 90% [1, 9]. Однако у 30-40% больных возникают побочные эффекты, препятствующие приему хинидина или требующие отмены препарата. Аритмогенное действие хинидина наблюдается в 1-16% случаев. Наиболее известным опасным осложнением лечения хинидином является возникновение желудочковой тахикардии типа “пирует”, частота которой достигает 8%. Поэтому хинидин в настоящее время редко используется для восстановления синусового ритма. В связи с этим, внимание исследований привлекает оценка эффективности и безопасности препаратов IC и III классов.

В настоящее время одним из наиболее популярных ААП класса IC для восстановления синусового ритма с помощью однократного приема внутрь является пропafenон (пропанорм). Пропафенон назначается в нагрузочных дозах 450-600 мг однократно внутрь. При таком применении быстро достигается необходимый эффективный уровень препарата в плазме. Эффективность однократного приема внутрь 450-600 мг пропафенона для купирования пароксизмального мерцания предсердий по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет от 56 до 83% [12-14, 16-19].

Voriani et al. в плацебо-контролируемом исследовании у 240 пациентов с пароксизмальным мерцанием предсердий продолжительностью не более 7 дней изучали эффективность и безопасность однократного приема пропафенона 600 мг внутрь [12]. Частота восстановления синусового ритма была достоверно выше в группе пропафенона и составила через 3 ч — 45%, через 8 ч — 76%; при приеме плацебо — соответственно, 18% и 37% ($p < 0,001$). Среднее время до восстановления синусового ритма составило 181 ± 118 мин, после приема пропафенона и 181 ± 112 мин — после приема плацебо ($p < 0,001$).

В другом рандомизированном, двойном-слепом исследовании у 55 больных с пароксизмальным МП продолжительностью не более 7 дней, пропафенон назначали в зависимости от массы тела больного: 450 мг для больных весом 50-64 кг, 600 мг — для 65-85 кг, 750 мг — если вес больного превышал 85 кг. Частота восстановления синусового ритма через 2 часа в группе пропафенона составила 41%, через 6 часов — 65%, что было достоверно выше, чем в группе плацебо (8% и 31%). Через 12 часов восстановление синусового ритма в группе пропафенона было достигнуто у 69% больных, а в группе плацебо — у 42% [13].

Botto et al. в плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность однократного приема пропафенона в дозе 450 и 600 мг (независимо от веса

больного) в сравнении с плацебо у 105 больных с пароксизмальным МП, длительностью не более 7 дней. Эффективность 600 мг пропафенона через 2 часа была достоверно выше, чем при приеме 450 мг или приеме плацебо. Через 4, 8 и 24 часа различий в частоте восстановления синусового ритма между группами не было. В первые 4 часа среднее время до восстановления синусового ритма после приема 450 мг пропафенона составило 176 ± 56 мин, а после приема 600 мг — 110 ± 59 мин. В исследовании было показано, что при использовании 600 мг пропафенона достигается более раннее восстановление синусового ритма [14].

Эффективность однократной нагрузочной дозы пропафенона изучалась также в нерандомизированных исследованиях [20, 21]. Ergen et al. оценил назначение 600 мг пропафенона у больных с мерцанием предсердий, продолжительностью не более 72 часов. Эффективность составила 78%, среднее время восстановления синусового ритма — $2,4 \pm 0,9$ ч [20].

В исследованиях, в которых сравнивали эффективность внутривенного введения пропафенона с однократным приемом внутрь, была показана более высокая эффективность внутривенного введения препарата в первые 2 часа. Однако через 6 часов эффективность обоих способов сравнялась [12, 21].

Voriani et al. сравнивали назначение однократного приема пропафенона внутрь в дозе 600 мг с внутривенным введением 2 мг/кг в виде болюса с последующей инфузией со скоростью 0,0078 мг/кг массы тела в мин. Через 1 час восстановление синусового ритма было достоверно выше при внутривенном введении препарата — 28%, по сравнению с приемом внутрь — 3%, но через 3 ч и 8 ч достоверных различий между двумя способами введения не было. Через 3 часа восстановление синусового ритма при приеме внутрь составило 55%, по сравнению с 41% при внутривенном введении, и 10% — на фоне плацебо. Через 8 часов восстановление синусового ритма при приеме пропафенона внутрь составило 69%, при внутривенном введении — 66%, в группе плацебо — 24%. Среднее время до восстановления синусового ритма было 163 ± 114 при приеме внутрь и 138 ± 140 мин при внутривенном введении препарата [12].

Эффективность пропафенона при приеме нагрузочной дозы и при внутривенном введении была оценена в мета-анализе, опубликованном в 1998 году [21]. Двадцать семь рандомизированных исследований включали 1843 больных с пароксизмальным МП. Было показано, что внутривенное введение препарата приводит к более быстрому восстановлению синусового ритма в первые 2 часа, однако через 4 часа эффективность перорального и внутривенного применения пропафенона статистически не отличалась.

Blanc et al. сравнивали эффективность однократного приема внутрь пропафенона в дозе 600 мг и амиода-

рона в дозе 30 мг/кг (затем при необходимости — 15 мг/кг через 24 часа) у больных с мерцанием предсердий продолжительностью не более двух недель. Через 4 часа восстановление синусового ритма было достоверно выше при приеме пропafenона (37% по сравнению с 16% при приеме амиодарона), однако через 24 часа эффективность в обеих группах достоверно не отличалась и была примерно одинаковой (56% — в группе пропafenона и 47% — в группе амиодарона) [22]. Относительно невысокая эффективность купирования мерцания предсердий в данном исследовании, по видимому, связана с длительностью пароксизма МП (две недели).

Оценке безопасности нагрузочной дозы пропafenона для купирования пароксизмов МП было посвящено сравнительное многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation), которое включало 246 пациентов с пароксизмальным мерцанием предсердий, длительностью не более 48 часов [19]. Основной целью исследования была оценка безопасности и эффективности однократного приема пропafenона. Сравнялось 4 группы больных. Первая группа получала внутривенно дигоксин и хинидин. Вторая группа получала пропafenон, третья — пропafenон с дигоксином. Четвертая группа получала плацебо. Пропafenон назначался однократно внутрь в дозе 600 мг для больных с массой тела более 60 кг и 450 мг для больных с массой тела менее 60 кг. Дигоксин назначался внутривенно в дозе 1 мг для больного с массой тела больше 60 кг и 0,75 мг для больного с массой тела меньше 60 кг. Хинидин назначали через час после терапии дигоксином по 275 мг каждые два часа, до общей дозы 1100 мг. Тяжелых побочных явлений не наблюдалось. Из кардиальных побочных эффектов наиболее часто встречалось бессимптомное, продолжительностью не более 30 сек., трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1, которое было зарегистрировано у 14% в группе больных, принимавших дигоксин с хинидином, у 21% больных, принимавших пропafenон, у 18% больных, принимавших дигоксин с пропafenоном и у 8,3% в группе плацебо. Полная блокада левой ножки пучка Гиса (QRS = 0,13 сек) развилась у двух больных, принимавших дигоксин с хинидином, у трех больных, принимавших пропafenон и у двух больных — принимавших дигоксин с пропafenоном. У всех больных блокада исчезла спонтанно через $6,3 \pm 2,1$ ч. Преходящая синоатриальная блокада с паузой до 3 сек отмечалась у двух больных, принимавших дигоксин с хинидином и у двух больных, принимавших пропafenон. Авторы сделали вывод, что применение нагрузочной дозы пропafenона является более эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма при пароксизмальном МП, чем прием хинидина.

В странах Европы для купирования МП в течение достаточно длительного времени используется одно-

кратный прием большой дозы амиодарона. Escoubet et al. назначали 30 мг/кг амиодарона внутрь однократно у 126 больных с различными аритмиями и заболеваниями сердечно-сосудистой системы [22]. При таком режиме дозирования в плазме более быстро достигается необходимая концентрация амиодарона. Максимальная концентрация амиодарона в плазме определялась через 6 часов после приема нагрузочной дозы. Более того, концентрация в миокарде амиодарона была максимальной в предсердиях через 7 часов, а в миокарде желудочков — через 24 часа. Антиаритмический эффект был достигнут у 60% больных в пределах от 3-8 часов, в том числе при постоянном МП отмечено восстановление синусового ритма у 5 из 18 больных. Каких-либо осложнений не отмечалось, за исключением желудочно-кишечного дискомфорта у трех больных.

В 2000 г. Peuhkurinen et al. в плацебо-контролируемом исследовании изучали эффективность и безопасность однократного приема внутрь амиодарона в дозе 30 мг/кг при пароксизмальном мерцании предсердий, продолжительностью не более 48 часов. Восстановление синусового ритма наблюдалось у 50% больных в течение 8 часов (по сравнению с 20% на плацебо), а через 24 часа — у 87% больных (35% на плацебо). Среднее время восстановления синусового ритма в группе амиодарона составило 8,7 ч и 7,9 ч в группе плацебо. Побочных эффекты отмечались у трех пациентов, получавших амиодарон. У одного была диарея, у одного рвота и у одного пациента коллапс. В группе плацебо у двух больных была диарея, у одного больного — эпизод потери сознания (при суточном мониторинге ЭКГ были зарегистрированы паузы по 10 и 13 с) [23].

На кафедре общей терапии ФУВ РГМУ в 1995-1998 гг. проводилось прямое сравнение эффективности амиодарона при внутривенном введении и однократном приеме большой дозы амиодарона внутрь (30 мг/кг) у больных с длительностью МП не более 48 часов, где была показана более высокая эффективность приема амиодарона внутрь для купирования пароксизма мерцания предсердий, по сравнению с внутривенным введением амиодарона. Восстановление синусового ритма было отмечено у 68% больных при внутривенном введении и в 80% при приеме внутрь. При этом, восстановление синусового ритма при пероральном приеме амиодарона было достигнуто у всех больных с купирующим эффектом внутривенного введения амиодарона (100%). Даже при отсутствии эффекта от внутривенного введения, прием амиодарона внутрь обеспечивал купирование пароксизмов МП у 55,6% больных [24].

Таким образом, однократный прием антиаритмических препаратов внутрь является эффективным и безопасным методом восстановления синусового ритма при мерцании предсердий. Наиболее изучено применение пропafenона (пропанорм) в дозе 600 мг или амиодарона в дозе 30 мг/кг.

Литература

1. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург – 1999.
2. Tavel ME, Sopher SM, Camm AJ. Atrial fibrillation: problems in management. // Chest 1996; 110: 1089-91.
3. Gallik D, Altamiano J, Singh B. Restoring sinus rhythm in patients with atrial flutter and fibrillation: pharmacologic or electrical cardioversion? // J Cardiovasc Pharmacol Ther 1997; 2: 135-44.
4. Levy S, Breithardt G, Campbell R. "Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for anagement. The Working Group. Report of the European society of cardiology." // Eur Heart J 1998; 19: 1294-320.
5. Klein AL, Grimm RA et al. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: the ACUT pilot study a randomized, controlled trial. // Ann Intern Med 1997; 126: 200-9.
6. Ergene U, Ergen O, Fowlec J. Must antidysrhythmic agents be given to all patient with new-onset atrial fibrillation? // Am J Emerg Med 1999; 17: 659-62.
7. Joseph T, Dell'Ortano. Acute treatment of atrial fibrillation. Spontaneous conversion rates and cost of care. // Am J Cardiol 1999; 83.
8. Johan EP, Wakfare. Acute treatment of atrial fibrillation. Why and when to maintain sinus rhythm. // Am J Cardiol 1998, march 19.
9. Di Benedetto. Quinidine versus propafenone for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. // Am J Cardiol 1997; 80: 518-9.
10. Daoud EG, Marcovitz P, Knight B. Short-term effects of atrial fibrillation on atrial contractile function in humans. // Circulation 1999; 99: 3024-7.
11. The Difitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: results of a randomized placebo-controlled multicenter trial in 239 patient. // Eur Heart J 1997; 18: 649-54.
12. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Oral propafenone to covert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized controlled trial. // Ann Intern Med 1997; 126: 621-5.
13. Azpitarte J, Alvares M, Baun O. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent onset atrial fibrillation: results of a randomized double-blind, controlled study. // Eur Heart J 1997; 18: 1649-54.
14. Botto GL, Capucci A, Bonini W. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone, comparison of two regiments. // Int J Cardiol 1997; 58: 55-61.
15. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. // Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 2465-9.
16. Botto GL, Bonini W, Broffoni T. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single loading oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? // Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 1939-43.
17. Botto G, Bonini W, Broffini T. A randomized crossover controlled, comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation. // Pacing Clin Electrophysiol. 1998; 21: 240-4.
18. Boriani G, Biffi N, Capucci A. Conversion of onset atrial fibrillation to sinus rhythm. Effect of different drug protocols. // Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 240-4.
19. Capucci A, Villani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicenter study. // Int J Cardiol. 1999; 68:187-96.
20. Ergene V, Ergene O, Fowler J, Nazli C. Predictors of success in the conversion of new-onset atrial fibrillation using oral propafenone. // Eur J Emerg Med 1998; 5: 425-8.
21. Reimold S, Maisel W, Antman F. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. // Am J Cardiol 1998; 82:66 N-71N.
22. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M, for the PARSIFAL Study Group. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodaron for converting recent-onset atrial fibrillation. // Am J Cardiol 1999; 84: 1029-32.
23. Peuhkurinen K, Niemela M et al. Effectiveness of amiodaron as a single oral dose fore recent-onset atrial fibrillation. // Am J Cardiol 2000; 85: 462-465.
24. Дорогинин С.В. Сравнительная эффективность новокаинамида и амиодарона в купировании пароксизмального мерцания предсердий и влияние на функциональное состояние проводящей системы сердца при внутривенном введении и пероральном приеме. Дисс. к.м.н.-Москва 1997.

Поступила 26/05-2003

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*, АТЕРОСКЛЕРОЗ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Фарбер А.В., Зарубина И.Г., Андропова О.В.

Медицинский центр Центрального Банка РФ, Москва

С середины 80-х годов XX века изучением инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) занимались преимущественно гастроэнтерологи. Была доказана этиологическая роль Hр при многих заболеваниях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта — хроническом гастрите, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, раке желудка, MALT лимфоме желудка. Эпидемиологические исследования, проведенные почти во всех странах мира, выявили широкое распространение инфекции Hр.

С середины 90-х годов XX века проблемой инфекции, вызванной Hр, стали интересоваться неврологи, офтальмологи, эндокринологи, гематологи, аллергологи, кардиологи, дерматологи и врачи других специальностей. Их внимание к проблеме инфекции Hр было связано с тем, что общеизвестными факторами риска не представлялось возможным объяснить все случаи возникновения заболеваний [12].

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания — одна из основных причин смертности во многих странах мира [41]. Решение проблем этиологии, патогенеза, диагностики и профилактики атеросклероза и связанных с ним заболеваний — важная задача современной медицины.

Воспалительные изменения, выявленные при атеросклерозе, недавно были ассоциированы с вирусными и бактериальными патогенами, в связи с чем поиск возможных нетрадиционных причин заболеваний заставил исследователей обратить пристальное внимание на Hр — на одну из самых известных и широко распространенных в мире инфекций. Более 60 % населения земного шара инфицировано Hр. При обследовании некоторых детских популяций в России выявлено, что инфицированность Hр составляет 80-90 %, а частота выявления инфекции Hр в некоторых группах взрослого населения достигает 80-100 % [5].

История и эпидемиология *Helicobacter pylori*

В 1893 году в желудке животных впервые выявили спиралевидные бактерии. В 40-х годах XX столетия данные микроорганизмы были впервые идентифицированы в желудке людей, страдающих язвенной болезнью или раком желудка.

Благодаря научному открытию в 1983 году ученых из Австралии — Warren R. и Marshall B., выделивших от больных язвенной болезнью бактерии спиралевидной формы в культуральной среде, была подтвержде-

на патогенетическая связь между данной инфекцией и пептической язвенной болезнью. Изначально данный микроорганизм отнесли к роду *Campylobacter*, однако, более подробно изучив возбудителя, в 1989г. во всем мире его отнесли к новому роду и назвали *Helicobacter pylori*.

Инфицирование Hр происходит в детском возрасте [36, 49], причем частота инфекции с возрастом увеличивается [27].

Распространению инфекции, по данным различных исследователей, способствуют низкий социально-экономический статус [36], нарушение элементарных правил санитарии и гигиены, скученность проживания людей и закрытые коллективы, отсутствие централизованного водоснабжения, низкий уровень образования и т.д [5].

На распространение инфекции Hр оказывает влияние и профессиональный фактор. В группу повышенного риска входят работники скотобоен, контактирующие с инфицированными животными, врачи-эндоскописты, хирурги, стоматологи, гастроэнтерологи.

Патологические состояния, связь которых с инфекцией Hр установлена, перечислены в документах Согласительных конференций по диагностике и лечению инфекции Hр, состоявшихся в городе Маастрихт, Голландия, в 1996 (Маастрихтский консенсус I) и 2000 годах (Маастрихтский консенсус II). Это — хронический гастрит и дуоденит, вызванные Hр, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, MALT лимфома желудка, рак желудка. К состояниям, связь которых с инфекцией Hр вероятна, отнесены болезнь Менетрие, неязвенная диспепсия, задержка роста у детей и ишемическая болезнь сердца [2].

Международное агентство по изучению рака ВОЗ в 1994 году признало инфекцию Hр канцерогенной для человека. В 1998г. канцерогенность Hр была доказана в эксперименте на моделях животных [1].

Инфекция *Helicobacter pylori* и атеросклероз

Более 100 лет назад считалось, что воспаление и инфекции имеют атерогенные эффекты. Однако, в течение всего XX века эта гипотеза была полностью забыта и вновь реанимирована несколько лет назад, когда вирусные и бактериальные патогены были ассоциированы с воспалительными изменениями, приносящими атеросклерозу [33].

Традиционные факторы риска не полностью объ-

ясняют атерогенез [12, 22], ими можно объяснить примерно 50% этиологии атеросклероза [25], и только у 40% пациентов изменение факторов риска снижает прогрессирование атеросклеротического процесса.

В последние годы большое число эпидемиологических исследований было посвящено изучению возможной связи между атеросклерозом и некоторыми возбудителями инфекционных заболеваний — такими, как цитомегаловирус, *Chlamydia pneumoniae*, вирус простого герпеса, вирус Коксаки, Нр и др. [12, 29, 37].

В настоящее время установлено, что хронические инфекции могут играть роль в инициации атеросклероза, прогрессировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек [35]. Наличие Нр и *Chlamydia pneumoniae* выявлено на участке атеросклеротических повреждений у взрослых.

Присутствие ДНК Нр в значительном количестве атеросклеротических бляшек и их отсутствие в здоровой сосудистой стенке поддерживает предположение о том, что данный микроорганизм может принимать участие в развитии атеросклероза, особенно в случаях, когда общеизвестные факторы риска слабо объясняют высокую распространенность атеросклеротических сосудистых заболеваний [17]. У 50% Нр-серопозитивных пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование по поводу тяжелой ИБС, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в атеросклеротических бляшках была выявлена ДНК (гDNA) Нр [30]. Нр выявляют в атеросклеротических бляшках каждого десятого больного, умершего от острого инфаркта миокарда [8].

Установлено, что Нр инфекция может изменять профиль липидов сыворотки крови, в связи с чем повышается риск развития атеросклероза. Концентрации триглицеридов и общего холестерина сыворотки крови значительно выше у Нр-позитивных пациентов, по сравнению с не имеющими признаков инфекции [32].

Не выявлено ассоциации Нр-серопозитивности с толщиной слоя интима-медиа в сонных артериях, маркером субклинического атеросклероза, и числом стенозированных коронарных артерий [18].

Инфекция *Helicobacter pylori* и стабильная ИБС

Ассоциация между Нр и ИБС может быть рассмотрена для “остаточных” случаев, которые не объяснимы “классическими” факторами риска [16, 22].

В исследованиях 1994-1995 гг. Mendall M.A. et al. [3, 9] выявили связь между инфекцией Нр и ИБС, опосредованную через хроническую низкоактивную острофазовую реакцию с повышением концентраций С-реактивного протеина и фибриногена крови. Согласно этой гипотезе, колонизация желудка Нр мо-

жет быть фактором риска ИБС. Выявлено, что уровень С-реактивного протеина у пациентов со стабильной ИБС повышается более, чем в 2 раза [11].

До настоящего времени по проблеме инфекции Нр и ИБС проведено значительное количество исследований, однако, окончательного вывода о наличии связи между ними не сделано. В одних исследованиях не отмечают увеличения риска ИБС при инфицировании Нр, в других — двух-трехкратное увеличение [3].

Среди пациентов с низким социально-экономическим статусом и уровнем медицинской помощи ассоциация ИБС и Нр инфекции может быть более тесной, так как известно, что пациенты данной социальной группы более подвержены инфицированию Нр, а также более склонны к заболеваниям коронарных артерий [14].

Показано, что Нр инфекция является независимым фактором риска ИБС, особенно среди пациентов, никогда не куривших и не страдающих сахарным диабетом [38].

Распространенность Нр инфекции значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами, не имеющими патологии коронарных артерий [31, 38, 40, 42]. Наличие Нр инфекции у пациентов с ИБС не является предиктором более тяжелого течения заболевания коронарных артерий [28] и не влияет на показатель смертности от ИБС [48].

Ассоциация между Нр инфекцией и ИБС может быть обусловлена высоким распространением более вирулентных штаммов Нр [13, 16, 40, 42]. Вместе с тем, распространенность вирулентных цитотоксических штаммов Нр (CagA) у пациентов с острой и хронической стадиями ИБС различается незначительно [13].

Инфекция *Helicobacter pylori*, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

Выявлено, что пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, имеют более высокую распространенность Нр инфекции, по сравнению с общей популяцией [9]. Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда и имеющие ангиографически неизменные коронарные артерии, также имеют более высокую распространенность Нр инфекции, по сравнению с пациентами без ИБС [10]. Наиболее высокая распространенность Нр инфекции среди пациентов с ИБС выявлена в группе пациентов моложе 50 лет, перенесших инфаркт миокарда [34].

Выявленная ассоциация Нр инфекции с риском инфаркта миокарда связана с распространением более вирулентных штаммов Нр. У пациентов моложе 65 лет Нр CagA-серопозитивность ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда в 1,8 раз, а у пациентов моложе 55 лет — в 2,25 раза [24].

Среди предикторов риска инфаркта миокарда

рассматривают С-реактивный протеин. Выявлено, что у пациентов с инфарктом миокарда уровень С-реактивного протеина может повышаться более, чем в 4 раза. Инфекции могут рассматриваться в качестве стимулятора экспрессии С-реактивного протеина. При этом повышенная серологическая распространенность антител к Hр и *Chlamydia pneumoniae* ассоциируется с более высокими уровнями С-реактивного протеина, что, соответственно, может быть предиктором повышенного риска инфаркта миокарда [11].

При изучении взаимоотношений между различными системными воспалительными маркерами (С-реактивный протеин, сывороточный амилоидный белок, фибриноген, интерлейкин-6, неоптерин и прокальцитонин), серопозитивностью к Hр инфекции и прогнозом в течение 1 года у пациентов с нестабильной стенокардией или с не-Q-инфарктом миокарда выявлено, что уровень вышеперечисленных воспалительных реактантов нарастал в течение первых дней острого периода, а серологический статус Hр не изменялся в течение 1 года, по сравнению с изначальным [15, 21].

Получены данные, подтверждающие роль Hр в индуцировании лейкоцитарного ответа, развивающегося при инфаркте миокарда. У инфицированных Hр пациентов выявлена значительно более высокая экспрессия молекул адгезии LFA-1 к нейтрофилам, по сравнению с неинфицированными пациентами [20].

Возможные механизмы влияния инфекции

***Helicobacter pylori* на течение атеросклероза и ИБС**

Как и любой другой инфекционный агент, Hр может вызывать в организме человека и животных местную локальную и системную реакцию.

В развитии атеросклеротического сосудистого поражения важную роль играет повреждение эндотелия. Среди факторов, способствующих повреждению эндотелиальных клеток, рассматриваются инфекции [6]. Помимо дестабилизации эндотелия, инфекционные организмы могут влиять на гладкомышечные клетки сосудов и на макрофаги в зоне атеросклеротических изменений [44]. Механизмы влияния Hр инфекции на атеросклероз предполагают повреждение эндотелия, трансформацию макрофагов, хроническое воспаление и тромбоз [12].

Рассматривая возможные механизмы влияния Hр инфекции на атеросклероз и ИБС, большинство ученых смещает акцент на системное воздействие Hр инфекции и повышенный воспалительный ответ инфицированного Hр макроорганизма на общеизвестные “стандартные” факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Воспалительные и иммунные реакции в ответ на

инфекции могут усиливаться и действовать синергично с имеющимися факторами риска атеросклероза (нарушение обмена липидов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и др.), внося свой вклад в процесс повреждения эндотелия и образования атеросклеротических бляшек оксидными липидами, оксидантами, диабетическими гликированными молекулами и другими вазотоксическими компонентами [30, 47].

Системное действие инфекций связано с индукцией цитокинов, вызывающих состояние гиперкоагуляции, и активизацией моноцитов, принимающих участие в возможной трансмиссии инфекционного материала в зону атеросклеротических повреждений. Множество медиаторов, привлекаемых макрофагами, могут затем дестабилизировать бляшку, способствуя ее разрыву и прогрессированию атеросклероза [44].

Повышение продукции цитокинов, обладающих провоспалительными и прокоагулянтными свойствами, при Hр инфекции может приводить к изменению уровней острофазовых реактантов и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (С-реактивный протеин, фибриноген, антиген тканевого активатора плазминогена, ингибитор активатора плазминогена типа I, антиген фактора von Willebrand, липиды, гомоцистеин и др.) [9, 13, 42, 46]. С повышенной продукцией цитокинов и острофазовых реактантов связано большинство острых коронарных синдромов [9]. Запускаемый Hр инфекцией персистирующий низкой степени активности воспалительный ответ, посредством активации острофазовых реактантов и прокоагулянтных гемостатических факторов, может изменять гемостатический баланс в сторону протромбогенного, атеросклеротического состояния [13].

При инкубации эндотелиальных клеток с Hр происходит значительное повышение экспрессии молекул адгезии ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии) и VCAM (адгезивная молекула сосудистых клеток), индукции высвобождения IL-6, IL-8 и TNF α (фактор некроза опухоли) из моноцитов человека. Наиболее выраженная индукция цитокинов связана с вирулентными штаммами Hр (CagA) [29].

Инфекция Hр может выступать в качестве триггера активации свертывающей системы крови, стимулируя агрегацию тромбоцитов и индуцируя прокоагулянтную активность, что может служить возможным объяснением патогенетической связи между Hр инфекцией и ИБС [42]. У экспериментально инфицированных Hр мышей происходит агрегация тромбоцитов и индукция прокоагулянтной активности, что может играть особо важную роль в острой фазе инфаркта миокарда [41].

Предполагается, что ассоциация между ИБС и

Нр инфекцией связана с более высоким распространением вирулентных штаммов Нр у пациентов с ИБС [40, 42]. Более вирулентные штаммы Нр, продуцирующие цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA), могут повышать экспрессию цитокинов и прокоагулянтных субстанций, индуцировать более выраженное воспаление, чем CagA-негативные штаммы Нр, и тем самым повышать риск ИБС [43].

Установлено, что инфекционные агенты могут стимулировать местные аутоиммунные процессы в сосудистой стенке. Предполагается, что микроорганизмы могут содержать молекулы, идентичные клеточным компонентам макроорганизма. При внедрении микроорганизма в организм хозяина, иммунная реакция последнего на патоген перекрестно вызывает реакцию в клеточных структурах сосудов. Эта иммунная реакция, потенцированная инфекцией, может приводить к высоким уровням перекрестно-реагирующих ауто-антител или аутоагрессивных Т-клеток [47]. Идентифицированы перекрестно-реагирующие антитела к HSP (heat shock protein — белок теплового шока) 60/65 Нр и HSP 60/65 эндотелия человека [46]. Показано, что в процессе перекрестной мимикрии между бактериальными антигенами и антигенами сосудистой стенки, образующиеся к более вирулентным штаммам Нр CagA-антитела специфически перекрестно реагируют с двумя высокомолекулярными (170 и 80 К) сосудистыми антигенами. Предполагается, что комплекс CagA-антител Нр с этими сосудистыми антигенами в поврежденных артериях может способствовать прогрессированию атеросклероза у CagA-позитивных Нр-инфицированных пациентов [19].

Таким образом, возможными механизмами влияния Нр инфекции на атеросклероз и ИБС, являются: местное локальное воздействие и системные эффекты, связанные с активацией свертывающей системы, агрегацией тромбоцитов, более высоким распространением вирулентных штаммов Нр и активацией “традиционных” факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в результате хронического воспалительного и иммуно-опосредованного ответов.

Влияние эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* на течение атеросклероза и ИБС

Активная разработка воспалительной теории атеросклероза способствует появлению исследований, в которых изучается влияние антибактериальной терапии на течение атеросклеротического процесса и ИБС.

В настоящее время окончательно не сформулирован ответ на вопрос о рациональности антибактериальной терапии при атеросклеротических сосудистых заболеваниях, хотя некоторые исследователи предполагают, что эрадикация Нр сможет в будущем

выполнять роль профилактики ИБС [49].

Отмечено положительное влияние лечения антибиотиками на прогноз пациентов, страдающих ИБС [22]. Выявлено менее “агрессивное” течение ИБС у пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда, после проведения антибактериальной терапии [16].

Статистически достоверное снижение распространенности острых коронарных синдромов в течение продолжительного периода времени отмечено у пациентов после инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии при использовании азитромицина и рокситромицина [23]. Лечение антибиотиками привело к 15% снижению частоты приступов стенокардии у пациентов с острым коронарным синдромом [45].

После эрадикации Нр значительно уменьшается сужение просвета коронарной артерии при атеросклерозе [31].

Установлено положительное влияние эрадикации Нр инфекции на “традиционные” факторы риска ИБС и атеросклероза. В частности, эрадикация Нр может благотворно влиять на обмен холестерина [26].

Обнаружено значительное снижение уровней С-реактивного протеина и фибриногена крови при эрадикации Нр [45]. В случае персистенции Нр инфекции уровень фибриногена сохраняется повышенным [36]. Кроме того, после эрадикации Нр наблюдается значительное снижение уровней маркеров воспаления TNFα и F1+2 (протромбиновый фрагмент 1+2) [39].

Из препаратов, используемых в схемах лечения Нр-ассоциированных заболеваний ЖКТ, для оценки клинической эффективности антибактериальной терапии при атеросклерозе и ИБС могут рассматриваться некоторые антибиотики групп полусинтетических пенициллинов и макролидов.

Выявлено значительное снижение уровня фибриногена при использовании амоксициллина [45].

До настоящего времени механизмы противовоспалительного действия макролидов окончательно не изучены. Известно, что дисфункция и повреждение эндотелия коронарных сосудов лежат в основе формирования атеросклероза и ИБС. Показано, что в легких эритромицин может способствовать уменьшению повреждения клеток эндотелия, вызванное нейтрофилами, влияя не только на функции нейтрофилов, но и на высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток. В легочных артериях под действием эритромицина уменьшается повреждение эндотелиальных клеток активированными нейтрофилами частично через ингибирование свободных радикалов супероксида [49]. Снижение активности воспаления обусловлено воздействием макролидов (эритромицина) на нейтрофилы и их продукты — цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), TNFα.

В эксперименте показана способность эритромицина угнетать секрецию межклеточных молекул адгезии (ICAM-1) клетками бронхов и снижать адгезию полиморфно-ядерных нейтрофилов на стимулированном эпителии [7].

Выявлено снижение частоты приступов стенокардии на 15% у пациентов с острым коронарным синдромом, леченных антибиотиками группы макролидов — азитромицином или амоксициллином [45].

Азитромицин (сумамед) — представитель группы макролидов (азалидов) — кажется наиболее перспективным в схемах антихеликобактерной терапии у инфицированных пациентов с ИБС. Длительный период полувыведения позволяет использовать антибиотик 1 раз в сутки в течение трех дней [4].

В исследовании ROXIS пациенты с нестабильной стенокардией или с не-Q-инфарктом миокарда были пролечены рокситромицином — антибиотиком группы макролидов. Через 1 месяц после завершения антибактериальной терапии было выявлено значитель-

ное снижение клинических проявлений ИБС [49].

Заключение

К настоящему времени не сложилось единого отношения исследователей к возможной роли инфекции *Hp* в процессе инициации и прогрессирования атеросклероза. Рассмотрение ассоциации между *Hp* инфекцией и ИБС наиболее вероятно для случаев, которые не объяснимы “классическими” факторами риска.

Лечение *Hp* инфекции у инфицированных пациентов может снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний, а эрадикация *Hp* у пациентов, страдающих ИБС, может значительно улучшать прогноз и оказывать положительное влияние на течение заболевания.

Имеющиеся к настоящему времени данные ряда исследований не позволяют рекомендовать назначение антибактериальной терапии пациентам с коронарным атеросклерозом с профилактической це-

Литература

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка. /Материалы II Международного симпозиума “Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*”. - Москва, 1999.-с. 33. /
2. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: современные представления. (Доклад Второй конференции по принятию консенсуса в Маастрихте 21-22 сентября 2000г.). /Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2000.-№6.-с. 86-88/.
3. Елагин Р. Инфекция *Helicobacter pylori* и смертность от ишемической болезни сердца: отрицательные результаты крупного проспективного исследования. /РМЖ, 1999, Т.7.-№3/.
4. Исаков В.А., Кудрявцева Л.В. Азитромицин (Сумамед) — новый компонент антихеликобактерной терапии. /Клиническая фармакология и терапия-2000.-т.9 (1).-с. 22-24/.
5. Лапина Т.Л. Эпидемиология инфекции *H. pylori*: фокусируя внимание на российских исследованиях. /Материалы II Международного симпозиума “Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*”. - Москва, 1999.-с. 5. /
6. Панченко Е.П. Механизмы развития острого коронарного синдрома. /Русский медицинский журнал, 2000.- Т.8.-№ 8/.
7. Попонина Т.М., Кавешников В.С., Марков В.А., Карпов Р.С. *Chlamydia pneumoniae*: связь с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. /Кардиология, 2001, № 9.- с. 65-69/.
8. Рудык Ю.С., Смелянская М.В., Перемот С.Д., Опарин А.Л. Связь *Helicobacter pylori* с ишемической болезнью сердца. /Украинский химиотерапевтический журнал, 2000.-№3.-с.43-48/.
9. Aceti A., Mazzacurati G., Pennica A., et al. *H. pylori* and *C. pneumoniae* infections may account for most acute coronary syndromes. /BMJ 1996 Aug; 313: 428-9/.
10. Ammann P., Marschall S., Kraus M., et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. /Chest 2000 Feb; 117 (2): 333-8/.
11. Anderson J.L., Carlquist J.F., Muhlestein J.B., et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. /J Am Coll Cardiol 1998 Jul; 32 (1): 35-41/.
12. Benitez R.M. Atherosclerosis: an infectious disease? /Hosp Pract (Off Ed) 1999 Sep 1; 34 (9): 79-82, 85-6, 89-90/.
13. Cammarota G., Cuoco L., Tursi A., et al. Association of cytotoxin-associated gene-A positive *Helicobacter pylori* strains with coronary heart disease. /Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Septemer 12-14, 1997, Lisbon, Portugal. Abstr. 13/462/.
14. Cammarota G., Pasceri V., Gasbarrini A., Gasbarrini G. *Helicobacter pylori* is an aetiological factor for ischaemic heart disease: the case against. /Dig Liver Dis 2000 Jan-Feb; 32 (1): 65-8/.
15. Choussat R., Montalescot G., Collet J., et al. Effect of prior exposure to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, or cytomegalovirus on the degree of inflammation and one-year prognosis of patients with unstable angina pectoris or non-Q-wave acute myocardial infarction. /Am J Cardiol 2000 Aug 15;86(4):379-84/.
16. Famularo G., Trinchieri V., Santini G., De Simone C. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. /Ann Ital Med Int 2000 Apr-Jun; 15 (2): 144-55/.
17. Farsak B., Yildirim A., Akyon Y., et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. /J Clin Microbiol 2000 Dec; 38 (12): 4408-11/.
18. Folsom A.R., Nieto F.J., Sorlie P., et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. /Circulation 1998 Sep 1; 98 (9): 845-50/.
19. Franceschi F., Sepulveda A.R., Gassbarrini A., et al. Cross-reactivity between anti-CagA antibodies and vascular antigens. /XIVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Strasbourg, 6-8 September, 2001: A 13/05/.
20. Galante A., Pietroiusti A., Carta S., et al. Infection with *Helicobacter pylori* and leukocyte response in patients with myocardial infarction. /Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000 Apr; 19 (4): 298-300/.
21. Garsia B.J., Martinez M.P., Rodriguez F.M.J., et al. Inflammation and infection in stable coronary disease and the acute coronary syndrome. /Rev Esp Cardiol 2001; 54 (4): 453-459/.
22. Gassbarrini A., Cremonini F., Armuzzi A., et al. The role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular and cerebrovascular diseases. /J Physiol Pharmacol 1999 Dec; 50 (5): 735-42/.
23. Grabczewska Z., Nartowicz E. Infections with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* or cytomegalovirus and atherosclerosis. /Przegl Lek 1999; 56 (9): 584-7/.
24. Gunn M., Stephens J.C., Thompson J.R., et al. Significant association of CagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. /Heart 2000 Sep; 84 (3): 267-71/.
25. Gupta S., Camm A.J. Is there an infective aetiology to atherosclerosis?

- rosis? /Drugs Aging 1998; 13: 1-7/.
26. Hishiki S., Shiwa T., Yokoyama T., et al. Change of cardiovascular risk factors after eradication therapy of *Helicobacter pylori*. /Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi 2001 Jul; 98 (7): 814-21/.
 27. Hveem K., Kruger O., Asberg A. The prevalence of *Helicobacter pylori* infections in general population, its relationship to global health and to cardiovascular risk factors. /GUT-Vol.45, Suppl. 111, September 1999, page: A47/.
 28. Khurshid A., Fenske T., Bajwa T., et al. A prospective, controlled study of *Helicobacter pylori* seroprevalence in coronary artery disease. /Am J Gastroenterol 1998 May; 93 (5): 717-20/.
 29. König B., Wolle K., Ambrosch A., et al. Induction of adhesion molecules and proinflammatory cytokines by *Helicobacter pylori* — potential role in atherosclerosis. /XIIth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 1-4, 1999, Helsinki, Finland; A: 01/11/.
 30. Konturek P.C., Kowalski M., Nasseri R., et al. Detection of *Helicobacter pylori* (Hp) specific DNA in human coronary artery atherosclerotic plaques. /XIVth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. Strasbourg, 6-8 September, 2001: A 13/02/.
 31. Kowalski M., Konturek P.C., Pieniazek P., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. /Dig Liver Dis 2001 Apr; 33 (3): 222-9/.
 32. Laurila A., Bloigu A., Nayha S., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. /Atherosclerosis 1999 Jan; 142 (1): 207-10/.
 33. Leinonen M., Saikku P. Infections and atherosclerosis. /Scand Cardiovasc. J. 2000; 34 (1): 12-20/.
 34. Malnick S.D.H., Adlan K., Golland S., et al. High incidence of *H. Pylori* seropositivity in young patients with coronary artery disease. /5th United European Gastroenterology Week 2-6 November 1996, Amsterdam; A: P. 14 0378/.
 35. Muhlestein J.B. Chronic infection and coronary artery disease. /Med. Clin.North. Am. 2000 Jan; 84 (1): 123-48/.
 36. Oderda G., Chiorboli E., Haitink O., et al. Plasma fibrinogen decreases after eradication in children with *Helicobacter pylori* gastritis. /Xth International Workshop on Gastrointestinal Pathology and *Helicobacter pylori*. September 12-14, 1997, Lisbon, Portugal. A. 07/236/.
 37. O'Donnell C.J., Levy D. Weighing the evidence for infection as a risk factor for coronary heart disease. /Curr. Cardiol. Rep. 2000 Jul; 2(4):280-7/.
 38. Osawa H., Kawakami M., Fujii M., et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in Japanese patients. /Cardiology 2001; 95 (1): 14-9/.
 39. Paoluzi P., Consolazio A., Borgia M., et al. Increased thrombin generation in patients with chronic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: P.422/.
 40. Pasceri V., Cammarota G., Patti G., et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. /Circulation 1998; 97: 1675-9/.
 41. Pellicano R., Oliaro E., Gandolfo N., et al. Ischaemic cardiovascular disease and *Helicobacter pylori*. Where is the link? /J. Cardiovasc. Surg. (Torino) 2000 Dec; 41 (6): 829-33/.
 42. Pieniazek P., Karczewska E., Duda A., et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. /J. Physiol. Pharmacol. 1999 Dec; 50 (5): 743-51/.
 43. Saruc M., Yuceuar H. The role of virulent *Helicobacter pylori* strains in the etiopathogenesis of coronary artery disease. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: P.383/.
 44. Schussheim A.E., Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? A possible role of infection in atherogenesis and acute coronary syndromes. /Drugs 1999 Mar; 57 (3): 283-91/.
 45. Stone A. Does *Helicobacter pylori* cause heart disease. /8th United European Gastroenterology Week 25-30 November 2000, Brussels, Belgium; A: 56/03/.
 46. Strachan D.P. Non-gastrointestinal consequences of *Helicobacter pylori* infection. /Br Med Bull 1998; 54 (1): 87-93/.
 47. Vercellotti G.M. Microbes, inflammation and atherosclerosis: will old pathology lessons guide new therapies? /Trans Am Clin Climatol Assoc 2001; 112:215-22; discussion 222-3/.
 48. Wald N.J., Law M.R., Morris J.K., Bagnall A.M. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. /British Medical Journal 1997; 315 (7117): 1199-1201/.
 49. Zellner C., Chou T.M. Antibiotic prophylaxis and treatment of car-

Поступила 5/04-2002

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА В УСЛОВИЯХ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ**

Урусбиева Д.М., Гиляревский С.Р., Даурбекова Л.В.

Кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, эндокринологическое отделение ЦКБ МПС

Сахарный диабет 2 типа становится одним из распространенных неинфекционных заболеваний человека: в недалеком будущем число больных сахарным диабетом на земле может достичь 300 млн. человек [1].

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа, не имеющих признаков ИБС, равен риску развития этих событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, но не страдающих сахарным диабетом [2]. Установка подобной закономерности привела к тому, что сахарный диабет из категории сердечно-сосудистых факторов риска был переведен к заболеваниям с риском, эквивалентным ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

Риск развития ИБС у больных сахарным диабетом в два-четыре раза выше, чем у лиц без диабета. Наличие дислипидемии у больных диабетом в два-четыре раза увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. Повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. у больных сахарным диабетом увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20% [5].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях показано, что медикаментозная терапия, направленная на коррекцию модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска (в частности, артериальной гипертензии и гиперлипидемии) [6, 7], а также терапия аспирином существенно уменьшают риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа.

В то же время, по данным некоторых исследований, лишь небольшая часть больных сахарным диабетом получает препараты, способные снизить риск сердечно-сосудистых осложнений [8]. Мы не нашли в литературе работ, посвященных оценке качества медикаментозной коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска у больных сахарным диабетом 2 типа в России. Проведение такой оценки

и анализ ее результатов представляются важными для выработки подходов к уменьшению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

Цель исследования состояла в оценке качества медикаментозной коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска и качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, госпитализировавшихся в специализированные эндокринологические отделения, на основании поперечного ретроспективного анализа (cross-sectional, retrospective analysis) медицинской документации.

Материал и методы исследования

Проведен анализ тактики медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистой патологии у 131 пациента, наблюдавшегося в условиях специализированных эндокринологических отделений (эндокринологическое отделение ЦКБ МПС, Москва [n=63]; эндокринологическое отделение республиканского эндокринологического центра, Нальчик, [n=68]). Анализ проводился путем ретроспективного анализа случайно отобранных медицинских карт пациентов, наблюдавшихся у разных врачей центра в течение 2002 г.

При анализе историй болезни среди всех сердечно-сосудистых факторов риска отдельно анализировали модифицируемые. Наиболее значимыми факторами риска, поддающимся коррекции медикаментозной терапией, считали артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда левого желудочка и дислипидемию. Учет сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний проводили на основании изучения данных анамнеза, записей результатов физикального обследования, а также анализа заключений ЭКГ и ЭхоКГ. Учитывая отсутствие в большинстве историй болезни подробной информации о курении, данный фактор риска в работе не анализировался.

Характеристики пациентов двух центров представлены в табл. 1. Средний возраст больных составил $60,3 \pm 10,9$ лет. Возраст больных в центрах Нальчика и Москвы достоверно не различался ($60,6 \pm 9,8$ и $60,1 \pm 12,1$ соответственно). В целом по группе преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин 70/61). В центре г. Нальчика было несколько больше женщин (соотношение мужчин и женщин 33/35); в московском центре, напротив, преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин 37/26).

Средний период от момента постановки диагноза сахарного диабета у всех обследованных больных составил $10,8 \pm 9,2$ лет. У больных, наблюдавшихся в Нальчике, этот период был меньше и составил $8,0 \pm 6,5$ лет, в Москве — $13,6 \pm 10,5$ лет. У 11 пациентов диагноз диабета был установлен впервые: у 6 больных в Нальчике и у 5 в Москве.

Гипертрофию миокарда левого желудочка оценивали по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), которую рассчитывали с помощью показателей ЭхоКГ по формуле, предлагаемой Американским обществом по эхокардиографии (American Society of Echocardiography):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДРЛЖ} + \text{Тзслж} + \text{Тмжп})^3 - \text{КДРЛЖ}^3],$$

где КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ; Тзслж — толщина миокарда задней стенки ЛЖ, Тмжп — толщина межжелудочковой перегородки. Вычисляли также ММЛЖ, индексированную к площади поверхности тела, путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела. Границей нормальных значений ММЛЖ и индексированной к площади поверхности тела считали следующие значения: для мужчин — 259 г/м^2 и 131 г/м^2 , соответственно; для женщин — 166 г/м^2 и 100 г/м^2 , соответственно [9].

Таблица 1

Характеристики пациентов двух центров

Показатель	Значение		p
	Нальчик n=68	Москва n=63	
Средний возраст, годы*	$60,6 \pm 9,8$	$60,1 \pm 12,1$	0,785
Мужчины / женщины	33/35	37/26	
Давность установления диагноза сахарного диабета, годы*	$8,0 \pm 6,5$	$13,6 \pm 10,5$	<0,0001
Потребность в инсулине (%)	25 (36,8%)	39 (61,9%)	

* данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение

Качество тактики медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистой патологии основывали на оценке степени соответствия проводимой терапии современным подходам к ведению пациентов с данной патологией, которые базируются на медицине доказательств. Цели коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска у больных сахарным диабетом 2 типа и методы их достижения представлены в табл. 2.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, представленных в табл.3, говорит о высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска среди обследованных больных сахарным диабетом 2 типа. Так, артериальная гипертония составила 73,5% и 92,1% в нальчикском и московском центрах, соответственно. Эти данные совпадают с данными других исследователей, указывающих на высокую частоту АГ среди больных сахарным диабетом 2 типа, достигающую 40-70% [11, 12]. Средний уровень артериального давления у пациентов обоих центров превышал нормальные значения.

Таблица 2

Факторы риска, цели их коррекции и источники доказательства эффективности

Фактор риска	Цель коррекции	Методы достижения
Артериальная гипертония	<130/80 мм.рт.ст.[1998]	При АД 130-139/80-89 мм.рт.ст. в течение 3-х мес. возможно только изменение образа жизни; при отсутствии эффекта после этого назначается медикаментозная терапия ИАПФ, диуретиками, ББ, АРБ или БКК [15]. При АД 140/90 мм.рт.ст. показана медикаментозная терапия ИАПФ, диуретиками, ББ, АРБ или БКК, в сочетании с изменением образа жизни [2002].
Гиперлипидемия	Уровень ХС-ЛПНП* <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л) [2001] Уровень ТГ <150 мг/дл (1,7 ммоль/л)** Уровень ХС-ЛПВП >40 мг/дл (1,15 ммоль/л)**	При уровне ХС-ЛПНП >100 мг/дл (>2,6 ммоль/л) показана медикаментозная терапия статинами и/или диетические мероприятия [10]. [При уровне ХС-ЛПНП в пределах 100-129 мг/дл (2,60-3,30 ммоль/л) по усмотрению врача можно назначать только диету или диету вместе с терапией статинами. При уровне ХС-ЛПНП >129 мг/дл (3,30 ммоль/л) обязательно назначение статинов] [10].
Гиперкоагуляция	Снижение гиперкоагуляции [1994]	Аспирин в дозе 75-325 мг [10]

Обозначения: * — первичная цель; ** — вторичная цель; ИАПФ — ингибиторы АПФ; БКК — блокаторы кальциевых каналов, ББ — бета-блокаторы, АРБ — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Таблица 3

Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов мишеней

Фактор риска/заболевание	Нальчик n=68	Москва n=63	Значи- мость различий, р
Артериальная гипертензия (% от общего числа больных в данном центре)	50 (73,5%)	58 (92,1%)	0,554
Средние показатели артериального давления:			
систолического	158,9±26,9	153,3±17,4	0,162
диастолического	92,1±12,9	90,7±8,5	0,494
Ишемическая болезнь сердца, хотя бы одна из форм (% от общего числа больных в данном центре)	26 (38,2%)	51 (80,9%)	0,424
Стенокардия (% от числа больных с ИБС в данном центре)	19 (73,1%)	42 (72,4%)	0,470
Инфаркт миокарда в анамнезе (% от числа больных с ИБС в данном центре)	12 (46,2%)	16 (31,4%)	0,820
Другие формы (% от числа больных с ИБС в данном центре)	2 (7,7%)	6 (11,8%)	0,591
Недостаточность кровообращения (% от общего числа больных в данном центре)	37 (54,4%)	50 (79,4%)	0,595
Мерцательная аритмия (% от общего числа больных в данном центре)	3 (4,4%)	7 (11,1%)	0,649
Мозговой инсульт в анамнезе (% от общего числа больных в данном центре)	1 (1,5%)	6 (9,5%)	0,480
Доля больных с гипертрофией миокарда левого желудочка (% от числа больных, у которых проведена ЭхоКГ)	5 (45,5%)	9 (42,9%)	0,723
Избыточная масса тела — ИМТ>25 (% от числа больных в данном центре)	57 (83,8%)	63 (100%)	0,393
Доля больных с ожирением (% от числа больных в данном центре) — ИМТ>30	16 (23,5%)	26 (41,3%)	0,691
Нефропатия, проявляющаяся протеинурией (% от числа больных в данном центре)*	8 (11,8%)	13 (20,6%)	0,747
Индекс массы тела	28,33±3,39	28,95±3,23	0,288
Масса миокарда левого желудочка, г	219,54±73,31	193,13±53,78	0,425
Масса миокарда левого желудочка, индексированная к площади поверхности тела, г/м ²	110,73±37,28	96,31±27,54	0,392
Число больных, которым проведена ЭХОКГ (% от общего числа больных в данном центре)	11 (16,2%)	21 (33,3%)	0,653
Число больных, у которых определен уровень общего ХС плазмы (% от числа больных в данном центре)	50 (73,5%)	60 (95,2%)	0,031
Число больных, у которых определен уровень ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ТГ плазмы (% от числа больных в данном центре)	9 (13,2%)	—	—
Уровень общего ХС плазмы, ммоль/л	7,29±1,61	5,66±1,11	<0,0001
Уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л	5,99±1,10	—	
Уровень ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,91±0,12	—	
Уровень ТГ плазмы, ммоль/л	2,75±1,17	2,46±0,89	0,425

* Диагноз нефропатии устанавливали на основании наличия протеинурии после исключения воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Анализ микроальбуминурии не проводили.

Ишемическую болезнь сердца диагностировали у 77 из 131 пациента (58,8%). Однако, если в Нальчике диагноз ИБС был установлен у 38,2% больных, то в Москве — у 80,9% пациентов. Данные о высокой распространенности выявления ИБС среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа совпадают с данными других авторов — в частности, с результатами исследования Nichols G.A. и Brown J.V. [13], которые, проанализировав данные 16180 больных сахарным диабетом 2 типа, показали, что заболеваемость ИБС среди них составляет 26,9%. Таким образом, можно предположить, что в московском центре, где диагноз ИБС был установлен у 80,9% больных, имелась гипердиагностика ИБС, однако оценка качества диагностики ИБС не входила в задачу нашего исследования. Данные о заболеваемости ХСН, приведенные в упомянутом выше исследовании, представляются завышенными 9,5% [13].

Большинство больных в нальчикском и москов-

ском центрах имели уровень общего холестерина плазмы выше 5,0 ммоль/л (96% и 70%, соответственно). У всех пациентов в нальчикском центре уровень ХС-ЛПНП был выше 3,3 ммоль/л, то есть уровень, при котором однозначно показана терапия статинами [10]. Отмечено недостаточное качество обследования с целью выявления дислипидемии. Так, общепринятый набор показателей, на которые ориентируются при выборе тактики гиполлипидемической терапии, выполнялся только у 6,8% больных и только в одном центре. В то же время, наличие в медицинской документации записей об уровне ХС-ЛПНП считается одним из главных предикторов назначения статинов [14].

И в Нальчике, и в Москве частота назначения статинов была очень низкой — одному и двум пациентам, соответственно (2,3% от общего числа больных) (табл. 3). Во всех случаях больные получали симвастатин в небольшой дозе — 10 мг в сутки. Наши дан-

Таблица 4

**Медикаментозная коррекция модифицируемых сердечно-сосудистых факторов
риска и терапия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний**

Вид медикаментозной терапии	Нальчик n=68	Москва n=63	Значимость различий, p
Ингибиторы АПФ (% от числа больных в данном центре)	45 (66,2%)	55 (87,3%)	0,583
Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы (статины)	1 (1,5%)	2 (3,2%)	0,714
Аспирин	25(36,8%)	21 (33,3%)	0,622
Блокаторы рецепторов АII	–	1 (1,6%)	0,878
Блокаторы кальциевых каналов (% от числа больных в данном центре)	17 (25,0%)	9 (14,3%)	0,668
Верапамил (% от числа больных, получающих БКК в данном центре)	12 (70,6%)	2 (22,2%)	0,026
Дилтиазем (% от числа больных, получающих БКК в данном центре)	4 (23,5%)	–	–
Длительно-действующие дигидропиридиновые производные (% от числа больных, получающих БКК в данном центре)	1 (5,9%)	5 (55,6%)	0,025
Коротко-действующий нифедипин (% от числа больных, получающих БКК в данном центре)	–	2 (22,2%)	–
Бета-адреноблокаторы (% от числа больных в данном центре)	1 (1,5%)	21 (33,3%)	<0,0001
Атенолол (% от числа больных, получающих ББ в данном центре)	–	11 (52,4%)	–
Бисопролол (% от числа больных, получающих ББ в данном центре)	1 (100%)	2 (9,5%)	–
Метопролола тартрат (% от числа больных, получающих ББ в данном центре)	–	8 (38,1%)	–
Непрямые антикоагулянты (% от числа больных в данном центре)	1 (1,5%)	3 (4,8%)	0,746
Диуретики (% от числа больных в данном центре)	36 (52,9%)	39 (61,9%)	0,377
Гидрохлортиазид (% от числа больных, получающих диуретики в данном центре)	–	28 (71,8%)	–
Арифон-ретард	7 (19,4%)	4 (10,3%)	0,497
Фуросемид (% от числа больных, получающих диуретики в данном центре)	32 (88,9%)	9 (23,1%)	<0,0001
Аспаркам (% от числа больных в данном центре)	17 (25,0%)	–	–
Рибоксин	36 (52,9%)	1 (1,5%)	<0,0001

ные о низкой частоте назначения статинов совпадают с результатами исследования качества медикаментозной терапии 68517 больных сахарным диабетом 2 типа (20,2% имели диагноз ИБС), проводившегося в Финляндии, где было выявлено, что только 5% пациентов были назначены гиполипидемические препараты [15].

Результаты оценки качества медикаментозной коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней, а также качество терапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний представлено в табл. 4.

Частота назначения ИАПФ была достаточно высокой (76,3% от общего числа больных) (табл. 5). Этот показатель в обоих центрах оказался существенно выше показателей, приводимых другими авторами [8]. Наиболее часто назначаемым препаратом в обоих центрах был эналаприл. В московском центре отмечена тенденция к назначению более высоких доз эналаприла по сравнению с центром г. Нальчика, но различия не достигали статистической значимости. Каптоприл назначался только в московском центре; причем почти все пациенты получали целевую дозу каптоприла. Дозы периндоприла в нальчикском центре соответствовали целевой дозе, а в московском — приближались к ней.

Наиболее часто назначаемым блокатором кальциевых каналов (БКК) в Нальчике был верапамил (70,6% от числа больных, получавших БКК в данном центре), но средняя доза его составила 108,6±58,4 мг/сут, то есть была существенно ниже

средней терапевтической дозы. Доза верапамила и в Москве оказалась намного ниже среднетерапевтической (100±20 мг/сут). Обращает внимание назначение короткодействующего нифедипина в качестве средства для длительной антигипертензивной терапии в московском центре.

Низкая частота назначения бета-блокаторов в нальчикском центре явно не соответствует числу пациентов, которым следовало назначать эти препараты в связи с перенесенным инфарктом миокарда.

Консультация кардиолога проводилась у 37 из 68 пациентов (54,4%) в Нальчике и у 31 из 63 пациентов (49,2%) в Москве. В табл. 6 представлены данные о влиянии консультации кардиолога на качество медикаментозной коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней, а также качество терапии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В Нальчике отмечена четкая тенденция к увеличению частоты назначения ИАПФ в подгруппе пациентов, которые были консультированы кардиологом, в то время как в Москве отмечена высокая и примерно одинаковая частота назначения ИАПФ как больным, консультированным кардиологом, так и пациентам, которых наблюдал только эндокринолог. Статины получали только больные, консультированные кардиологом. Частота назначения статинов явно не соответствует высоким показателям уровня холестерина плазмы в обеих группах.

Учитывая современные рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных

Таблица 5

Сравнительная оценка качества терапии ингибиторами АПФ

Ингибитор АПФ	Нальчик n=45				Москва n=55			
	Количество больных, принимающих данный ИАПФ (%от числа больных, получающих ИАПФ в данном центре)	Средняя доза, мг/сут	% от целевой дозы*	% больных, получающих целевую дозу	Количество больных, принимающих данный ИАПФ (%от числа больных, получающих ИАПФ в данном центре)	Средняя доза, мг/сут	% от целевой дозы*	% больных, получающих целевую дозу
Фозиноприл	2 (4,4%)	3,8±1,8	19,0%	0%	2 (3,6%)	6,3±5,3	31,5%	0%
Периндоприл	2 (4,4%)	4,0±0	100%	100%	2 (3,6%)	3,0±1,4	75%	50%
Эналаприл	41 (91,2%)	10,3±5,7	51,5%	14,6%	44 (80,0%)	13,2±6,5	65%	38,6%
Каптоприл	—	—	—	—	7 (12,8%)	67,9±18,9	90,5%	85,7%

* Целевыми дозами препарата считали те средние дозы, для которых были получены доказательства положительных эффектов в рандомизированных клинических исследованиях: для фозиноприла 20 мг/сут, для эналаприла 20 мг, для каптоприла 75 мг, для периндоприла 4 мг.

сахарным диабетом 2 типа [10], а также высокую частоту сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний в обследуемых популяциях пациентов, частота назначения аспирина была очень низкой. Впрочем, наши данные о невысокой частоте использования аспирина для первичной и вторичной профилактики у больных сахарным диабетом 2 типа (35,1%) совпадают с данными других авторов (20-33%) [16, 17]. В обоих центрах частота назначения аспирина существенно зависела от наличия консультации кардиолога.

Мы не располагали данными об оценке микроальбуминурии у обследованных пациентов. Учитывая значительную долю пациентов с нефропатией в обоих центрах, частота применения блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые рекомендуют для замедления прогрессирования поражения почек у пациентов с нефропатией [10], была неоправданно низкой.

Следует отметить, что более половины больных в

нальчикском центре получали терапию рибоксином, то есть препаратом, эффективность которого для лечения сердечно-сосудистых заболеваний не была доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ показал недостаточно высокое качество медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов, наблюдающихся в специализированных эндокринологических отделениях. По-видимому, в значительной степени это обусловлено недостаточным качеством обследования пациентов, направленного на выявление сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний.

Недостаточно высокая активность врачей в отношении использования возможностей медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска может быть определена как «клиническая

Таблица 6

Влияние консультации кардиолога на качество медикаментозной коррекции модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Вид медикаментозной терапии	Нальчик n=68		Москва n=63	
	Была консультация кардиолога n=37	Не было консультации кардиолога n=31	Была консультация кардиолога n=31	Не было консультации кардиолога n=32
Ингибиторы АПФ (% от числа больных в соответствующей подгруппе данного центра)	29 (78,4%)	16 (51,6%)	28 (90,3%)	27 (84,4%)
Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы (% от числа больных в соответствующей подгруппе данного центра)	1 (2,7%)	0	2 (6,5%)	0
Аспирин (% от числа больных в соответствующей подгруппе данного центра)	19 (51,4%)*	7 (22,6%)*	17 (54,8%)**	3 (9,4%)**

* — p=0,035; ** — p<0,0001; — p=0,046;

инертность” [18]. По-видимому, решение данной проблемы возможно с помощью проведения специальных программ обучения как кардиологов, так и эндокринологов, а также путем внедрения в повседневную практику мультидисциплинарного подхода

к лечению больных сахарным диабетом 2 типа с участием эндокринолога и кардиолога. Только в этом случае возможно осуществление многофакторного подхода к лечению и улучшение прогноза больных сахарным диабетом 2 типа.

Литература

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431
- Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234
- Гиляревский С.П. Новые рекомендации национальной образовательной программы по холестерину. (По материалам зарубежной прессы). *Международный медицинский журнал* 2003;6(1):43-47
- Sniderman AD, Scantlebury T, Clancy C. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 447-459
- Gerstein HC, Malmberg K, Capes S, Yusuf S. Cardiovascular diseases. In: Gerstein HC, Haynes RB, eds. *Evidence-Based Diabetes Care*. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc. 2001:488-514
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjeldhuis J, Pyörälä K for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bullett CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sartori C, Fagard R. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677-684
- Kirk JK, Poirier JE, Mattox MG, Thomas PM, Michielutte R. Compliance With National Guidelines in Patients With Diabetes in a Family Practice Clinic. *Pharmacotherapy* 2002;22(12):1541-1546
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470-479
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26:S33-S50
- Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:S310-16
- Kaplan NM. Management of Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Guidelines Based on Current Evidence. *Ann Intern Med* 2001;135:1079-1083
- Nichols GA, Brown JB. The Impact of Cardiovascular Disease on Medical Care Costs in Subjects With and Without Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:482-486
- Sueta CA, Chowdhury M, Boccuzzi SJ, Smith SC Jr, Alexander CM, Londhe A, Lulla A, Simpson RJ Jr. Analysis of the degree of undertreatment of hyperlipidemia and congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;83:1303-1307
- Reunanen A, Kangas T, Martikainen J, Klaukka T. Nationwide survey of comorbidity, use, and costs of all medications in Finnish diabetic individuals. *Diabetes Care* 2000;23(9):1265-1271
- Rolka DB, Fagot-Campagna A, Narayan KMV. Aspirin Use Among Adults With Diabetes. Estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2001;24:197-201
- Faragon JJ, Waite NM, Hobson EH, Seoldo N, VanAmburgh, Migden H. Improving aspirin prophylaxis in a primary care diabetic population. *Pharmacotherapy* 2003; 23(1): 73-79
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, Miller CD, Ziemer DC, Barnes CS. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135(9):825-834

Поступила 17/04-2003

ЛЕКЦИИ

РОЛЬ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва.

В последнее время предпринимаются попытки использовать биохимические методы для диагностики дисфункции миокарда. Наиболее часто для дифференциальной диагностики одышки сердечного происхождения используется определение содержания предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (или их фрагментов) в плазме крови.

Как известно, различают три натрийуретических пептида — *A*, *B* и *C*. Эти пептиды имеют сходную структуру и оказывают примерно одинаковые эффекты [1, 6, 11, 12]. Наиболее изучена биохимия и физиология натрийуретических пептидов типов *A* и *B*.

Натрийуретический пептид типа *A* (предсердный/желудочковый натрийуретический пептид) — это новое название нейрогуморального вещества, высвобождаемого преимущественно из предсердий, а также из желудочков сердца, которое в литературе ранее описывалось под названием “предсердный натрийуретический фактор”. Натрийуретический пептид типа *A* был открыт в 1981 г.

Натрийуретический пептид типа *A* является пептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков. Уровни натрийуретического пептида типа *A* повышены у больных с ХСН и коррелируют с тяжестью заболевания. Главным стимулом для секреции натрийуретического пептида типа *A* является напряжение стенок предсердий; меньшее значение, по-видимому, имеет повышенное внутрипредсердное давление. Недавние исследования показали, что желудочки сердца также способны секретировать натрийуретический пептид типа *A*.

Физиологическая роль натрийуретического пептида типа *A* до конца не выяснена, однако известно, что во многом он действует как антагонист ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Натрийуретический пептид типа *A* тормозит секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек и ослабляет системную и почечную вазоконстрикцию, вызванную ангиотензином II. Он также тормозит реабсорбцию ионов натрия в проксимальных канальцах, стимулированную ангиотензином II. В экспериментах показано, что натрийуретический пептид типа *A* тормозит секрецию альдостерона, независимо от действия ангиотензина II адренкортикотропного гормона (АКТГ) и калия.

Поэтому предполагают, что физиологическая роль натрийуретического пептида типа *A* (а также пептида типа *B*) заключается в том, они противодействуют за-

держке воды, вызываемой РАС, САС и аргинин-вазопрессинном.

Натрийуретический пептид типа *A*, одним из стимулов секреции которого является эндотелин-1, в свою очередь, ослабляет вазоконстрикторное действие эндотелина-1 и его высвобождение из эндотелиальных клеток.

Эффекты ангиотензина II и натрийуретического пептида типа *A* на центральную нервную систему противоположны. В то время, как ангиотензин I стимулирует жажду и секрецию аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона), натрийуретический пептид типа *A*, напротив, подавляет спонтанную и вызванную ангиотензином II жажду и тормозит высвобождение аргинин-вазопрессина.

У больных с ХСН инфузия натрийуретического пептида типа *A* приводит к снижению давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров, уменьшению общего (системного) сосудистого сопротивления, увеличению ударного объема, натрийуреза и диуреза, а также к торможению функциональной активности РАС и симпатической нервной системы. Вазодилатация и натрийурез, вызываемые натрийуретическим пептидом типа *A*, не сопровождаются активацией вазоконстрикторных и антинатрийуретических нейро-гуморальных систем.

Для понимания роли натрийуретического пептида типа *A* в патогенезе ХСН важное значение имеют данные, свидетельствующие о том, что его плазменные уровни повышаются у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ без активации РАС. Следовательно, можно предполагать, что гиперсекреция натрийуретического пептида типа *A* замедляет появление клинических симптомов и признаков ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ, подавляя активацию РАС.

По некоторым наблюдениям, уровни предсердного натрийуретического пептида у больных с ХСН имеют прогностическое значение. Так, в исследовании *CONSENSUS* плазменные уровни предсердного натрийуретического пептида коррелировали со смертностью в группе больных с ХСН, получавших плацебо.

Кроме того, определение его уровней рекомендуется для исключения сердечной недостаточности у больных с отечным синдромом [9,18]. Обнаружение нормальных уровней предсердного натрийуретического пептида или его неактивного *N*-концевого фрагмента у

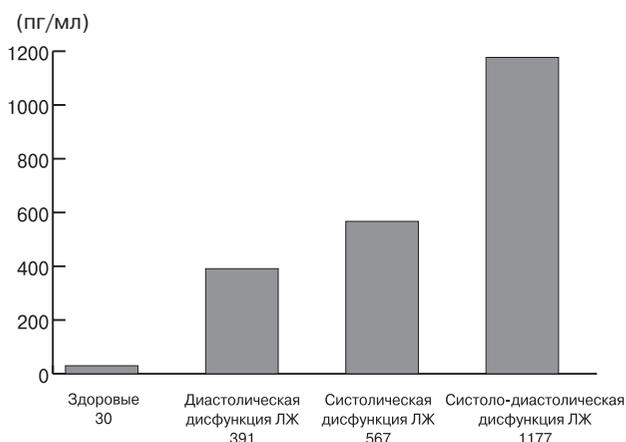


Рис. 1. Средние значения плазменных концентраций уронеи натрийуретического пептида типа В у больных с ХСН различного функционального класса

больного с подозрением на сердечную недостаточность с высокой степенью вероятности позволяет исключить дисфункцию ЛЖ, и поэтому делает ненужным проведение эхокардиографического исследования.

Натрийуретический пептид типа В (или мозговой/желудочковый натрийуретический пептид) напоминает по структуре натрийуретический пептид типа А, но состоит из 32 аминокислотных остатков. Натрийуретический пептид типа В впервые был обнаружен в головном мозге свиньи в 1988 г. Последующие исследования показали, что он секретируется желудочками в ответ на дилатацию и напряжение стенок, однако небольшие его количества могут высвобождаться также из миоцитов предсердий. Циркулирующие уровни натрийуретического пептида типа В повышены у больных с дисфункцией ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. Высвобождение на-

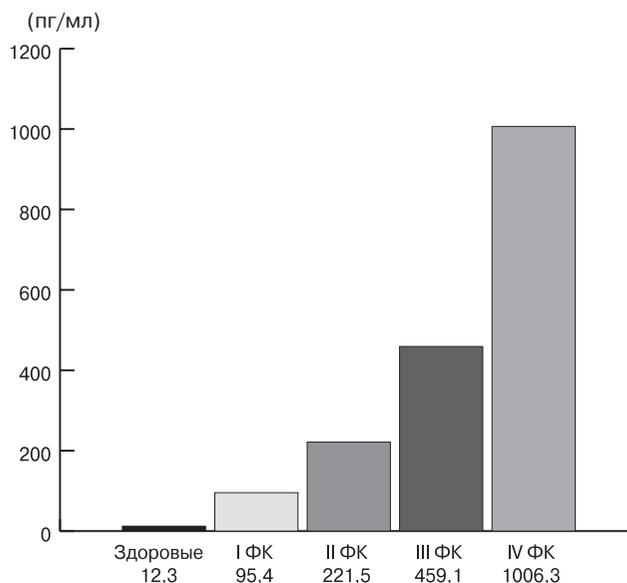


Рис. 2. Средние значения плазменных концентраций уронеи натрийуретического пептида типа В у больных с диастолической, систолической и систоло-диастолической дисфункцией левого желудочка

триуретического пептида типа В прямо пропорционально степени перегрузки ЛЖ объемом или давлением. Уровни как предсердного, так и мозгового натрийуретических пептидов, повышаются пропорционально тяжести ХСН, оцениваемой по степени ограничения переносимости физических нагрузок [1, 9, 11]. Плазменные концентрации натрийуретического пептида типа В являются независимым от других факторов показателем повышенного конечного диастолического давления в ЛЖ и соответствуют функциональному классу больного с ХСН (рис. 1) [5, 7, 8].

Недавно показано, что плазменные уровни натрийуретических пептидов типа А и типа В коррелируют со степенью как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ (т.е. с величиной фракции выброса и отношением E/A) (рис. 2).

Гемодинамические и нейроэндокринные эффекты натрийуретических пептидов типов А и В в общем сходны, однако инфузия натрийуретического пептида типа В не приводит к снижению плазменных уровней норадреналина.

По некоторым наблюдениям, у больных с ХСН плазменные уровни натрийуретического пептида типа В имеют более важное прогностическое значение, чем уровни предсердного натрийуретического пептида [9]. Определение уровней мозгового натрийуретического пептида также рекомендуется для исключения сердечной недостаточности у больных с отечным синдромом, особенно в общей популяции [3, 4, 10].

Натрийуретический пептид типа С (или сосудистый/почечный натрийуретический пептид) впервые был обнаружен в головном мозге свиньи в 1990 г., однако последующие исследования показали, что главным его источником являются эндотелиальные клетки сосудистой стенки. При иммунохимическом исследовании натрийуретический пептид типа С обнаружен в миокарде как предсердий, так и желудочков, а также в почках. Натрийуретический пептид типа С имеет структурное сходство с натрийуретическими пептидами типа А и типа В. Различают две его изоформы — одна состоит из 53 аминокислотных остатков, а другая — из 22. Первая преобладает в тканях, вторая — в плазме и спинномозговой жидкости. Натрийуретический пептид типа С оказывает сосудорасширяющее и антипролиферативное действие, однако в отличие от предсердного и мозгового пептидов он не обладает натрийуретическим действием. Его физиологическая роль неизвестна, но, учитывая его локализацию, предполагают, что он выполняет паракринную функцию, регулируя сосудистый тонус и рост гладкомышечных клеток.

По данным литературы, у больных с умеренной и тяжелой ХСН плазменные уровни натрийуретического пептида типа С не повышаются (в отличие от предсердного и мозгового пептидов) [2]. Предполагают, что это связано с тем, что он быстрее, чем два других натрийу-

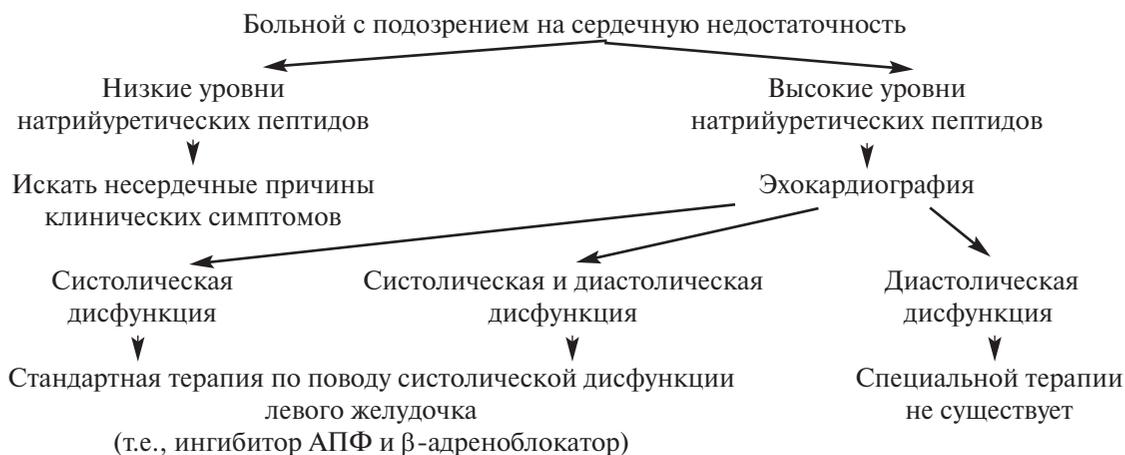


Рис. 3. Диагностический и терапевтический алгоритм при подозрении на сердечную недостаточность до проведения эхокардиографии

ретических пептида, гидролизуетея нейтральной эндопептидазой. Содержание всех трех натрийуретических пептидов в миокарде желудочков у больных с ХСН в среднем в 7-8 раз выше, чем у здоровых лиц.

Натрийуретический пептид типа D (dendroaspis natriuretic peptide) в 1992 г. был выделен из яда древесной змеи (*Dendroaspis angusticeps*). Физиологическая роль его не установлена. Плазменные уровни натрийуретического пептида типа D повышены у больных с ХСН [12, 13].

Таким образом, в основном концентрации натрийуретических пептидов типа А и, особенно, типа В повышаются при повышении давления в полостях предсердий и желудочков при дисфункции ЛЖ и потому могут использоваться в качестве биохимического маркера сердечной недостаточности.

Для диагностики сердечной недостаточности первоначально использовали определение концентраций самого натрийуретического пептида типа А, затем N-концевого участка его предшественника — пропеп-

тида (прогормона). В последние годы для этой цели используется определение содержания в плазме крови натрийуретического пептида типа В, которое точнее отражает давление в полостях желудочков. Иногда определяют содержание не самого пептида, а N-концевого участка его пропептида (прогормона).

Определение плазменных концентраций N-концевого участка натрийуретического пептида типа В является высокочувствительным и специфичным методом диагностики систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, особенно у больных с остро развившейся одышкой (чувствительность — 60-95%, специфичность — 75-100%). Стоимость исследования составляет около 1 фунта стерлингов, что намного дешевле, чем эхокардиографическое исследование (60-80 фунтов стерлингов). Поэтому определение плазменных концентраций натрийуретического пептида типа В (или N-концевого участка его пропептида) рекомендуется использовать для скрининга больных с подозрением на сердечную недостаточность (рис. 3).

Таблица 1

Ценность определения плазменных уровней натрийуретического пептида типа В в диагностике систолической дисфункции левого желудочка*

Группа	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Предсказуемая ценность положительного результата (%)	Предсказуемая ценность отрицательного результата (%)	Распространенность систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса <30%) (%)
Больные 25-74 лет					
Все	76	87	16	97,5	3,2
С ИБС	84	76	30	97,5	11
Больные >55 лет					
Все	89	71	16	99,2	5,4
С ИБС	92	72	32	98,5	12,1

* — По: Т. McDonagh et al. [10]. Критерий повышения натрийуретического пептида типа В — 18 пг/мл. ЛЖ — левый желудочек.

Таблица 2

Ценность определения плазменных уровней натрийуретического пептида типа В в диагностике застойной сердечной недостаточности у ургентных больных*

Уровни натрийуретического пептида типа В (пг/мл)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Предсказуемая ценность положительного результата (%)	Предсказуемая ценность отрицательного результата (%)	Точность (%)
80	98	92	90	98	95
100	94	94	92	96	94
120	90	96	95	93	94
150	87	97	95	81	93

* — По: Q. Dao et al. [13].

Плазменные концентрации натрийуретического пептида типа В выше 80-100 пг/мл подтверждают диагноз сердечной недостаточности или бессимптомной дисфункции ЛЖ (табл. 1 и 2). У больных острым инфарктом миокарда определение плазменных концентраций натрийуретического пептида типа В (или N-концевого участка его пропептида) предлагается использовать для отбора больных без клинических проявлений сердечной недостаточности, которым показана длительная терапия ингибиторами АПФ [5, 6, 10].

При инструментальном и биохимическом исследовании важное значение имеет диагностика сопутствующих заболеваний и, в особенности, болезней, которые могут симулировать симптомы и признаки сердечной недостаточности или способствовать ее декомпенсации (табл. 3).

В тех случаях, когда диагноз сердечной недостаточности не вызывает сомнений, необходимо оценить тяжесть клинических симптомов и степень ограничения физической активности.

Основные биохимические и инструментальные методы, которые рекомендуется использовать при обследовании больного с подозрением на сердечную недостаточность, приведены в табл. 4.

Рекомендации экспертов АКК/ААС излагаются в определенном порядке.

Класс I. Достоверные доказательства и/или едино-

гласие экспертов в том, что данная процедура или вид лечения полезна и эффективна.

Класс II. Противоречивые доказательства или различные мнения экспертов относительно полезности/эффективности данной процедуры или вида лечения.

Класс IIIa. Большая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности/эффективности данной процедуры или вида лечения.

Класс IIIb. Меньшая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности/эффективности данной процедуры или вида лечения.

Класс III. Достоверные доказательства и/или единогласие экспертов в том, что данная процедура или вид лечения бесполезны, эффективны, а в некоторых случаях могут быть вредными.

Рекомендации основываются на доказательствах, если таковые имеются. Различают три степени доказательности данных, на которых основываются рекомендации экспертов АКК/ААС. Уровень доказательности А — данные получены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. Уровень доказательности В — данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в нерандомизированных исследованиях. Уровень доказательности С — рекомендации основаны на согласованном мнении экспертов.

Таблица 3

Выявление заболеваний, которые могут симулировать сердечную недостаточность или вызывать ее обострение

Заболевания	Инструментальные и лабораторные методы, рекомендуемые для их диагностики
Бронхо-легочные заболевания	Рентгенография органов грудной клетки Максимальная скорость выдоха (FEV), объем форсированного выдоха (FEV1) или функциональные легочные пробы Общий анализ крови (для выявления вторичного эритроцитоза)
Болезни почек	Анализ мочи Биохимическое исследование крови (креатинин, мочевины, калий, натрий)
Болезни печени	Биохимическое исследование крови (альбумины, билирубин, аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, g-глутаминтранспептидаза)
Анемия	Общий анализ крови
Болезни щитовидной железы	Тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ)

Таблица 4

Рекомендуемые биохимические и инструментальные методы у больного с подозрением на сердечную недостаточность (М. Konstam и соавт., 1994)

Метод диагностики	Находка	Возможный диагноз
Электрокардиография	Острые изменения сегмента ST и зубца Т	Ишемия миокарда
	Мерцание предсердий, другая тахикардия	Заболевание щитовидной железы или сердечная недостаточность, вызванная быстрым ритмом сокращения желудочков
	Брадикардии	Сердечная недостаточность, вызванная медленным ритмом сердца
	Инфаркт миокарда в анамнезе (например, наличие патологических зубцов Q)	Сердечная недостаточность, связанная с гибелью части сократительных волокон
	Низкие вольтажи зубцов R	Выпот в полость перикарда
	Гипертрофия левого желудочка	Диастолическая дисфункция левого желудочка
Общий анализ крови	Анемия	Сердечная недостаточность, вызванная или усугубляемая сниженной кислород-транспортной способностью крови
Анализ мочи	Массивная протеинурия	Нефротический синдром
	Эритроцитурия или цилиндрурия	Диффузный гломерулонефрит
Сывороточный креатинин	Повышенные уровни	Перегрузка объемом вследствие почечной недостаточности
Сывороточные альбумины	Повышенные уровни	Увеличение объема внесосудистой жидкости вследствие гипоальбуминемии (например, при циррозе печени, нефротическом синдроме)
Тироксин (Т4) и тиреотропный гормон (ТТГ) (определяют только при наличии мерцания предсердий, симптомов заболевания щитовидной железы или у больных старше 65 лет)	Аномально повышенные уровни	Сердечная недостаточность, вызванная или усугубляемая гипо- или гипертиреозом

Эксперты АКК/ААС (2001) рекомендуют необходимый объем обследования больных с ХСН, в зависимости от стадии заболевания.

Больных с СН рекомендуется оценивать следующим образом:

Класс I. Тщательный сбор анамнеза и физикальное исследование для диагностики сердечных и несердечных заболеваний, которые могут привести к развитию ХСН или ускорить ее прогрессирование (уровень доказательности С).

Начальная и повторная оценка способности больного выполнять привычную и желаемую повседневную нагрузку (уровень доказательности С).

Начальная и повторная оценка водного баланса (уровень доказательности С).

Общий анализ крови, анализ мочи, сывороточные электролиты (включая кальций и магний), определение содержания мочевины, креатинина и глюкозы в крови, функциональные печеночные

пробы и тиреотропный гормон (уровень доказательности С).

Повторное определение содержания электролитов в сыворотке и функции почек (уровень доказательности С).

Регистрация 12 отведений ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки (уровень доказательности С).

Двухмерная эхокардиография с доплерографическим исследованием или радионуклидная вентрикулография для оценки систолической функции ЛЖ (уровень доказательности С).

Катетеризация сердца с коронарной ангиографией у больных со стенокардией, которые являются кандидатами для проведения операции по реваскуляризации миокарда (уровень доказательности В).

Класс IIa Катетеризация сердца с коронарной ангиографией у больных с болями в грудной клетке, у которых не оценивалось состояние коронарного русла и которые не имеют противопоказаний к проведению опе-

рации по реваскуляризации миокарда (уровень доказательности С).

Катетеризация сердца с коронарной ангиографией у больных без стенокардии, но с доказанной ИБС или с подозрением на нее, которые являются кандидатами для проведения операции по реваскуляризации миокарда (уровень доказательности С).

Неинвазивное исследование с целью диагностики ишемии и жизнеспособности миокарда у больных без стенокардии, но с доказанной ИБС или с подозрением на нее, которые являются кандидатами для проведения операции по реваскуляризации миокарда (уровень доказательности С).

Проба с максимальной физической нагрузкой с измерением газообмена и /или насыщения крови кислородом для того, чтобы определить, не является ли ХСН причиной ограничения физической активности, если вклад ХСН не ясен (уровень доказательности С).

Проба с максимальной физической нагрузкой с измерением газообмена и /или насыщения крови кислородом для выявления больных с высоким риском, которые являются кандидатами для трансплантации сердца или других специальных методов лечения (уровень доказательности В).

Эхокардиография у бессимптомных близких родственников больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (уровень доказательности С).

Повторное измерение фракции выброса ЛЖ у больных, клиническое состояние которых изменилось или у кого развилось клиническое событие, или кому назначена терапия, которая оказывала существенное влияние на функцию сердца (уровень доказательности С).

Скрининг на выявление гемохроматоза сердца (уровень доказательности С).

Определение антинуклеарных антител, ревматоидного фактора в сыворотке крови, ванилилминдальной кислоты и метанефринов в моче у некоторых больных (уровень доказательности С).

Класс IIb. Неинвазивные исследования с целью определения вероятности ИБС у больных с дисфункцией ЛЖ (уровень доказательности С).

Проба с максимальной физической нагрузкой с измерением газообмена, чтобы подобрать подходящую программу физических тренировок (уровень доказательности С).

Эндомиокардиальная биопсия у больных, у которых подозреваются воспалительное или инфильтративное поражение сердца (уровень доказательности С).

Оценка ВИЧ-(уровень доказательности С).

Класс III. Эндомиокардиальная биопсия в качестве рутинного метода при обследовании больных с ХСН (уровень доказательности С).

Холтеровское мониторирование ЭКГ или электрокардиография с усреднением сигнала (уровень доказательности С).

Повторная коронарная ангиография или неинвазивное исследование с целью диагностики ишемии у больных, у которых ИБС была раньше исключена в качестве причины дисфункции ЛЖ (уровень доказательности С).

Повторное определение циркулирующих уровней норадреналина или эндотелина (уровень доказательности С).

Таким образом, определение содержания предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (или их фрагментов) в плазме крови открывает новые возможности в диагностике сердечной недостаточности.

Литература

1. Yamamoto K., Burnett J. // Superiority of Brain Natriuretic Peptide as a Hormonal Marker of Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction and Ventricular Hypertrophy. *Hypertension*, 1996; Vol 28, No 6, 988-994.
2. Wei C.M., Heublein D.M. et al. // Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation*. 1993; 88: 1004-1009.
3. Cowie M., Pentson H. et al. A population survey of the incidence and aetiology of heart failure. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 131 (abstr).
4. Omland T., Aakvaag A., Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-237.
5. Dao Q., Krishnaswamy P. et al. // Utility of B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Urgent-Care Setting. *JACC*, 2001, Vol 37, No 2, 379-385.
6. Dickstein K. // Natriuretic peptide in detection of heart failure. *Lancet*, 1998; 35: 3-4.
7. Maeda K., Takayoshi T. et al. // Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832.
8. Clerico A., Iervasi G. et al. // Circulating levels of cardiac natriuretic peptide (AND and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 170-179.
9. Tsutamoto T., Wada A. et al. // Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516.
10. McDonagh T.A., Robb S.D. // Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 13.
11. Davidson N.C., Naas A.A. et al. // Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
12. Nathisuwan S., Pharm. L. et al. // A Review of Vasopeptidase Inhibitors: A New Modality in the Treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure. *Pharmacotherapy* 2002, 22(1): 27-42.
13. Schiger J.A., Heublein D.M. et al. // Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 126-130.

Поступила 11/01-2003

НЕГЛИКОЗИДНЫЕ ИНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА И НОВЫЕ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ АНТАГОНИСТЫ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гуревич М.А.

Московский областной научно-исследовательский институт, кафедра терапии ФУВ, I терапевтическое отделение

В 70-80-е годы были созданы лекарственные препараты более сильного, чем у сердечных гликозидов, кардиотонического действия, не вызывающие интоксикации, с быстрым развитием эффекта и отчетливым сосудорасширяющим компонентом. Негликозидные инотропные средства (НИС), как были названы эти препараты, включают различные вещества, вызывающие активацию адренорецепторов (катехоламинов). Упрощенную схему синтеза катехоламинов в организме можно представить следующим образом: тирозин — ДОПА — допамин — норадреналин — адреналин

Адреналин действует на α -, β_1 - и β_2 -адренергические рецепторы, что приводит к стимуляции сердечной деятельности, повышению ЧСС, дает минимальный прессорный эффект. Норадреналин, кроме вазоконстрикции в ответ на стимуляцию α -рецепторов, оказывает также и вазодилатирующее действие вследствие активации β_2 -адренорецепторов. ДОПА, а также допамин действуют на все 4 типа адренергических рецепторов, α -стимулирующее действие усиливается в результате высвобождения из депо норадреналина, который является их непосредственным предшественником. Такой широкий спектр действия обуславливает как положительные, так и многие отрицательные свойства препаратов.

Механизм действия β -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы представлен на схеме.

Инотропные средства — β_1 -адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы — увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ путем повышения его синтеза (активация аденилатциклазы при стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда) или нарушения разрушения (ингибирование фосфодиэстеразы III).

Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, ведущим к увеличению сократимости миокарда и ускорению его расслабления в диастолу.

Ингибиторы фосфодиэстеразы и β -адреномиметики увеличивают инотропную и улучшают диастолическую функцию сердца.

Все симпатомиметики влияют не только на β_1 -адренорецепторы миокарда, но и стимулируют α и β_2 -адренорецепторы сосудов. Активация β -адренорецепторов приводит к сужению сосудов и повышению общего сосудистого периферического сопротивления и АД. Это свойство максимально выражено у несе-

лективных симпатомиметиков (допамин, адреналин, норадреналин), которые используются при тяжелых формах ХСН и особенно при острой СН со сниженным АД.

К селективным β_1 -адреномиметикам, мало влияющим на общее периферическое сосудистое сопротивление, относятся добутамин, добутрекс, ксамотерол и др. Они выпускаются в растворах и таблетках, что позволяет использовать их для длительного лечения ХСН.

Постоянный прием β_1 -адреномиметиков сопровождается снижением чувствительности β_1 -адренорецепторов, увеличением потребности миокарда в кислороде (на 25-30%), выраженным аритмогенным действием, что несколько нивелируется комбинацией с вазодилататорами. Ингибиторы фосфодиэстеразы, в отличие от β_1 -адреномиметиков, не только повышают инотропную функцию сердца, но и оказывают вазодилатирующее действие. К этим препаратам относятся амринон, милринон, эноксимон и др.

Благодаря снижению пред- и постнагрузки они не влияют на потребление миокардом кислорода, не вызывают тахифилаксии, не обладают выраженным аритмогенным свойством.

Длительное лечение β_1 -адреномиметиком (ксамотерол по 200 мг 2 раза в сутки) и ингибитором фосфодиэстеразы (милринон) неблагоприятно влияло на больных СН (PROMISE). Эти препараты, по-видимому, являются средствами выбора при кратковременном лечении СН. Они не могут быть альтернативой иАПФ и сердечным гликозидам при необходимости длительной поддерживающей терапии.

Выраженное положительное инотропное действие оказывают такие НИС, как ингибиторы фермента фосфодиэстеразы (амринон, милринон и др.) и симпатомиметические амины — стимуляторы β -рецепторов (допамин, добутамин, ибопамин, ксамотерол, преналтерол и др.).

Усиление сократимости и инотропизма миокарда осуществляется следующим образом.

1. Повышение внутриклеточного кальция
 - а) Повышение цАМФ:
 - стимуляция β -адреноблокаторов;
 - стимуляция аденилатциклазы;
 - ингибция фосфодиэстеразы III.
 - б) Механизм, не связанный с цАМФ:



Механизм действия β_1 -адреномиметиков и ингибиторов фосфодиэстеразы

- активация кальциевых каналов;
- активация натриевых каналов;
- инактивация калиевых каналов.

в) Мембранный насос:

- угнетение натрий-калиевой АТФазы;
- угнетение натрий-калиевого обмена.

г) Другие механизмы:

- стимуляция α -адренорецепторов.

2. Повышение чувствительности сократительных белков к кальцию

а) Усиление чувствительности миофиламентов к кальцию.

Ниже приводится классификация положительных инотропных средств (A. Vazzo, J. Papp, 1995).

I класс — положительное инотропное действие связано с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов с увеличением содержания в них цАМФ в результате:

IA — β -адренергической стимуляции, которая активирует G-протеин аденилатциклазы (добутамин);

IB — ингибиции фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая снижает скорость катаболизма цАМФ. Ингибиторы ФДЭ (амринон, милринон) сочетают положительное инотропное влияние с вазодилатацией, отрицательное — с склонностью к аритмиям, способствуя увеличению летальности при длительном применении;

IC — прямой активации аденилатциклазы, т.е. они могут удлинять продолжительность потенциала действия, учащают сердечный ритм (форсколин);

ID — модуляции кальциевых каналов L-типа: электрофизиологические эффекты могут быть полностью устранены под влиянием нифедипина и других дигидропиридинов.

II класс — препараты, усиливающие внутриклеточную активность натрия:

IIA — торможение натрий-калиевого насоса. К ним относятся сердечные гликозиды, которые угнетают натрий-калиевую АТФазу, повышают уровень внутриклеточного натрия, уменьшают натрий-каль-

циевый обмен с повышением внутриклеточного содержания кальция, уменьшают содержание внутриклеточного калия;

IIВ — усиление трансмембранного притока натрия через вольтаж-чувствительные натриевые каналы. Эти препараты в клинической практике не применяются в связи с общей высокой токсичностью.

III класс — препараты, усиливающие чувствительность миофиламентов к кальцию (левосимендан, кимобендан, сульфамазол, адибендан). Не вызывают изменений трансмембранного градиента ионов, имеют свойства ингибиторов ФДЭ, редко вызывают аритмии, являются сенситизаторами кальция (экономичность, отсутствие повышения потребности в энергии, возможно некоторое ухудшение диастолической функции).

Левосимендан — увеличивает чувствительность миофибрилл к кальцию, который связан с тропонином С, что ведет к увеличению сократимости при его низких концентрациях. Препарат инактивирует калиевые каналы, ингибирует ток кальция, обладает антиишемическим эффектом, положительно влияет на нейрогормональные расстройства (снижение уровня норадреналина, эндотелина; аритмогенное действие препарата сопоставимо с плацебо).

Исследование RUSLAN (Россия, координатор — профессор В.С. Моисеев) — 500 больных острым ИМ с левожелудочковой недостаточностью. Левосимендан вводили в течение 6 ч. Выявлено уменьшение симптомов СН и летальности в первые 24 ч по сравнению с плацебо.

IV класс — препараты, удлиняющие реполяризацию, усиливающие сократимость (альмокалант, веснаринон, дофетилид). Они способны накапливать кальций в миокарде, обладают комбинированным действием (включая ингибицию ФДЭ), несколько урежают сердечный ритм, стимулируют α -адренорецепторы.

Наиболее изучен механизм действия препаратов двух групп — ингибиторов фермента фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон) и ингибиторов

β -адренорецепторов (добутамин, ибопамин, ксамотерол).

Эти препараты усиливают сократимость миокарда (в большей степени, чем гликозиды), увеличивают внутриклеточное содержание цАМФ за счет повышения его синтеза или уменьшения разрушения (ингибирование фосфодиэстеразы III). Накопление цАМФ сопровождается ростом концентрации кальция в клетках, приводящим к увеличению сократимости миокарда в систолу и скорости его расслабления в диастолу.

Следовательно, ингибиторы фосфодиэстеразы и β_1 -адреномиметики увеличивают инотропную функцию сердца, улучшают его диастолическую функцию, весьма важную в патогенезе СН.

Несмотря на мощное инотропное действие, милринон, к сожалению, вызывал рост общей смертности на 28%, сердечно-сосудистой — на 34%, а летальность в наиболее тяжелой группе больных с СН возросла на 53% (M. Packer et al., 1991). Дальнейшие плацебо-контролируемые исследования по использованию положительных инотропных препаратов негликозидного плана подтвердили достоверное увеличение смертности в 1,58 раза, а при использовании β_1 -адреностимуляторов — в 2,07 раза (M. Packer, 1993).

Выводы из приведенных выше работ должны, по-видимому, заключаться в том, что β_1 -адреномиметики и ингибиторы фосфодиэстеразы следует в основном использовать при СН в форме коротких курсов при тяжелой, рефрактерной, с тенденцией к брадикардии СН. Однако не следует забывать положительное влияние негликозидных инотропных препаратов на течение СН, выражающееся в увеличении ФВ, уменьшении отеков, одышки и др.

Изучена клиническая эффективность ибопамин (С.Н. Терещенко и соавт., 1995), который является неселективным дофаминовым агонистом (класс IA). Показано отчетливое инотропное действие ибопамин. Рекомендовано его использование для кратковременного применения в период максимальной декомпенсации и/или при рефрактерной СН с выраженной брадикардией.

Возлагаются надежды на негликозидный инотропный препарат левосимендан (класс III) — сенсибилизатор кальция (дериват пиридазинон-динитрата). Считают, что препарат стабилизирует вызванные кальцием изменения конформации тропонина С, необходимые для активации сократительных белков, нормализует диастолическую функцию без изменений концентрации внутриклеточного кальция. Гемодинамика характеризуется не только положительным инотропным эффектом, но и вазодилатацией. Имеются данные о коронародилатации, антиишемическом и антиаритмическом действии лево-

симендана.

В отличие от иАПФ, положительные инотропные средства, улучшая гемодинамику и качество жизни больных с СН, не влияют на продолжительность жизни пациентов или даже укорачивают ее.

Ниже приводится общая классификация препаратов с положительным инотропным действием.

Сердечные гликозиды	Дигоксин
Допаминергические препараты	Допамин, добутамин, допексамин, ибопамин, леводопа
β -адренергические	Пирбутерол, салбутамол, ксамотерол
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Амринон, милринон, эноксимон
Другие	Пимобендан, флозеквинан, весна-ринон

Нежелательные эффекты этих препаратов непосредственно связаны с их инотропным действием (хронотропный, аритмогенный эффект) или опосредуются за счет различных механизмов (снижение преднагрузки, чрезмерная вазодилатация).

Почти все препараты данной группы увеличивают летальность при длительном лечении больных с ХСН. Следовательно, место положительных инотропных препаратов в лечении больных с ХСН в основном ограничивается кратковременным их применением при резком усилении симптомов СН.

НИС (инодилататоры), предназначенные для приема внутрь, по механизму действия делятся на следующие группы:

1. Агонисты β -адренергических рецепторов (ксамотерол, пирбутерол, преналтерол и др.).

2. Ингибиторы фосфодиэстеразы III (амринон, милринон, эноксимон и др.).

3. Агонисты DA-допаминергических рецепторов (ибопамин, фенолдопам и др.).

4. Препараты со сложным или неизвестным механизмом положительного инотропного действия (весна-ринон, левосимендан, пимобендан, флозеквинан, форсколин и др.)

В плацебо-контролируемом исследовании (1990) частичный агонист β -адренорецепторов ксамотерол (200 мг 2 раза в день) достоверно увеличивал смертность больных с ХСН III-IV ФК — число случаев смерти от прогрессирующей сердечной недостаточности и число случаев внезапной смерти было больше, чем в группе больных, получавших плацебо.

В крупном исследовании PROMISE, включавшем 1088 больных с ХСН III-IV ФК, общая смертность в группе больных, получавших ингибитор фосфодиэстеразы милринон, была на 28% выше, смертность от сердечно-сосудистых причин — на 34% выше, чем в контрольной группе.

В плацебо-контролируемом исследовании PICO оценивался пимобендан — смертность от всех при-

чин была в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе, прогрессирующая СН была причиной смерти 19%, леченных пимобенданом и лишь 9% — в группе, получавших плацебо.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании VesSG в течение 6 мес оценивалась эффективность двух доз веснаринона — 60 и 120 мг/сут. В первой группе общая смертность была на 62% ниже, чем в группе больных, получавших плацебо, во второй группе (120 мг/сут) смертность была в 5 раз выше, чем в контрольной группе.

В рандомизированном исследовании REFLECT двойным слепым методом показана способность флорезквинана увеличивать толерантность к физической нагрузке и улучшать симптоматику у больных ХСН (Packer M. et al., 1993). Однако, выявлена более высокая смертность в группе пациентов, леченных флорезквинаном, по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Однонаправленные результаты по использованию флорезквинана получены также в исследованиях FACET и PROFILE (Massie B.M. et al., 1992; Packer M. et al., 1993). Так, исследование PROFILE было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена более высокая смертность в группах больных, леченных флорезквинаном (на 41% выше, чем в контрольной группе).

Препарат ибопамин был подвергнут изучению в исследовании PRIME-II. Однако, исследование было также досрочно прекращено, так как обнаружена более высокая смертность в группе больных, леченных ибопамином (25% против 20% в контрольной группе) — Hampton J.R. et al., 1997.

Таким образом, в длительных рандомизированных исследованиях все изучавшиеся НИС увеличивали смертность больных ХСН, в связи с чем данные препараты не подходят для длительной терапии ХСН и могут назначаться в виде непродолжительных курсов.

Применение НИС оправдано у больных ХСН III-IV ФК, состояние которых не улучшается под влиянием “тройной” комбинированной терапии, включающей иАПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды.

В рефрактерных случаях возможно использование периферических вазодилататоров (гидралазин и изосорбида динитрат), металонона, спиронолактона, инфузии допамина, добутамина и эпопростенола.

Коснемся основных НИС и некоторых вазодилататоров, прошедших клинические испытания и применяемых в нашей стране, а также их доз и способов введения.

Допамин — выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 400 мг препарата. Одну ампулу разводят в 250

мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно, желательнее с помощью специальных дозаторов. Целесообразен инвазивный контроль гемодинамики. Вначале допамин вводят по 2-5 мкг/кг • мин с постепенным увеличением дозы. Стабилизация гемодинамики обычно происходит при введении препарата со скоростью не выше 20 мкг/кг • мин.

Добутамин (добутрекс, добужект) — выпускается во флаконах, содержащих 0,1 и 0,25 г концентрата для инфузий. Его разводят 5% глюкозой или физиологическим раствором. Скорость инфузий составляет обычно от 2,5 до 10 мкг • кг(мин (иногда до 40 мкг/кг • мин!).

Амрион (инокор) — выпускается в ампулах по 20 мл (в 1 мл содержится 5 мг препарата). Вначале в течение 2-3 мин внутривенно струйно вводят начальную дозу амриона — 0,75 мг/кг. Затем переходят к инфузии со скоростью 5-10 мкг/кг • мин. При недостаточном эффекте через 30 мин можно ввести первоначальную дозу амриона — 0,75 мг/кг струйно внутривенно.

Милрион (примакор) — структурный аналог амриона. Выпускается в ампулах по 10 и 20 мл (в 1 мл содержится 1 мг препарата). Вначале милрион вводят в нагрузочной дозе 50 мкг/кг за 10 мин, а затем переходят к инфузии со скоростью 0,5 мкг/кг • мин.

Некоторые вазодилататоры

Гидралазин (апрессин, апрессолин) — от 20 до 80 мг 3-4 раза в день (совместно с нитратами, диуретиками).

Миноксидил (лонитек, минона) — 5 мг 1-2 раза в день, постепенно (с интервалом в несколько дней!) дозу увеличивают до 20-40 мг в день.

Нитропруссид натрия (нанипрус, ниприд) — вводится только внутривенно капельно со скоростью от 1,0 до 8,0 мкг/кг • мин.

Празозин (пратсиол, адверзутен, минипресс) — вначале назначают по 1 мг препарата 3 раза в день, постепенно повышают дозу до 6-15 мг в сутки.

В настоящее время показания к применению НИС и некоторых вазодилататоров имеют определенную тенденцию к расширению. Так, собственный опыт и результаты других исследователей (С.Н. Терещенко и соавт., 1995) убеждают в эффективности использования этих средств не только при острой СН, но и при ХСН III-IV ФК (рефракторные формы) при тяжелой диффузной патологии миокарда — ДКМП, декомпенсированные, далеко зашедшие варианты ИБС.

Новые нейрогуморальные антагонисты

Моксонидин — селективный агонист J₁-имидазолиновых рецепторов, стимулируя J₁-имидазолиновые рецепторы в продолговатом мозге, снижает по-

вышенную активность САС, снижаются активность ренина и содержание норадреналина, АП, альдостерона. У больных с ХСН II-III ФК моксонидин в дозе от 0,2 до 0,6 мг/сут снижал общее число случаев смерти или декомпенсации (Swedberg K. et al., 2000), концентрация норадреналина в плазме крови достоверно снижалась.

Исследование MOXCON (Jones Ch. G., Cleland J.G.F., 1999) оценивало влияние ретардной формы моксонидина на смертность больных с ХСН II-IV ФК, находящихся на терапии, включавшей диуретики, иАПФ и дигоксин.

В группе больных, леченных моксонидином-SR, смертность от любых причин была значительно выше (!), чем в группе плацебо. Концентрация же норадреналина в плазме крови достоверно снижалась под влиянием лечения моксонидином. Причины увеличения смертности при снижении содержания норадреналина не вполне понятны. Предполагают, что для лечения использовались слишком высокие дозы моксонидина-SR.

Бозентан — неселективный блокатор ET_{A+B} -эндотелиновых рецепторов, он ослабляет выраженные вазоконстрикторный и гипертензивный эффекты эндотелина-1, который в значительных количествах высвобождается из эндотелиальных клеток при ХСН.

Исследование REACH-1 (Mylona P., Cleland J.G.F., 1999) основано на анализе использования бозентана (125-250-500 мг/сут) у больных с ХСН III-IV ФК.

Исследование было завершено досрочно, так как было обнаружено частое повышение печеночных аминотрансфераз в группе пациентов, леченных бозентаном. Однако следует отметить, что у больных, леченных бозентаном, чаще наблюдалось заметное улучшение клинического состояния.

У больных с тяжелой ХСН эффект терапии бозентаном возрастал с увеличением продолжительности лечения, в начале же терапии имело место нарастание декомпенсации. Несмотря на негативные проявления при лечении бозентаном, планируется дальнейшее изучение эффективности и безопасности препарата у больных ХСН в длительных многоцентровых исследованиях.

Ингибиторы вазопептидаз (ИВП)

Эти препараты обладают двойным механизмом действия: способностью блокировать АПФ и одновременно фермент нейроэндопептидазу (НЭП). Таким образом, к положительным свойствам иАПФ присоединяется способность блокировать разрушение натрийуретических пептидов. Эти гормоны обладают положительным инотропным, диуретическим и вазодилатирующим эффектами.

Для подавления выраженной нейрогуморальной

активации (аналогично иАПФ) используются ингибиторы нейтральной эндопептидазы. Последние являются ферментом, который катализирует расщепление до неактивных пептидов предсердного натрийуретического фактора (ПНФ). ПНФ оказывает натрийуретическое, диуретическое и сосудорасширяющее действие, он также способен тормозить активность РААС и СНС. При ХСН концентрация ПНФ повышена, что является прогностически неблагоприятным показателем.

Кандоксарил является ингибитором нейтральной эндопептидазы, он эффективен при приеме внутрь. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании (Northridge D.B. et al., 1999) показано благоприятное влияние кандоксаргана (400 мг/сут) на течение ХСН I-III ФК, которое сравнимо с эффектом иАПФ каптоприла (50-100 мг/сут).

В настоящее время проведены исследования, в которых не было обнаружено существенной пользы от добавления ингибитора нейтральной эндопептидазы экадотрила к иАПФ у больных ХСН (Cleland J.G.F., Swedberg K., 1998).

Недавно синтезированы препараты, которые одновременно тормозят активность как нейтральной эндопептидазы, так и ангиотензин-I-превращающего фермента. Эти препараты относятся к классу металлопротеаз (двойные ингибиторы металлопротеаз, ингибиторы вазопептидаз). Одним из подобных ингибиторов вазопептидаз является омапатрилат (Witte K. et al., 2000).

Омапатрилат — первый представитель нового класса лекарственных веществ — ингибиторов вазопептидаз, одновременно влияющих на вазоконстрикторные и вазодилаторные системы (Mitchell G. et al., 1990; Burnett J., 1999). Препарат блокирует АПФ (Remme W., 1999) и нейтральную эндопептидазу (энкефалиназу, неприлизин), участвующую в метаболизме основных эндогенных пептидов, вызывающих вазодилатацию (Mc Clean D. et al., 2000; Roulean J., 2000). Эндогенные системы вазодилатации препятствуют прогрессированию ХСН, главным образом за счет натрийуретического действия (Struthers A., 1999).

Увеличение продолжительности действия этих веществ в результате блокады эндопептидазы является новым подходом к лечению АГ и ХСН, особенно при гиперволемии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом.

Омапатрилат блокирует вазоконстрикторную систему и увеличивает продолжительность действия вазодилатирующих систем, способствует устранению дисбаланса между прессорными и депрессорными системами.

Омапатрилат эффективно вмешивается в патогенез ХСН (Remme W., 1999; Ikram H. et al., 2000). Он активен при пероральном применении, его биодос-

тупность составляет около 30%. Максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 2 ч после приема, эффективный период полувыведения составляет 14-19 ч.

Mc Clean D. et al. (2000) изучали эффективность омапатрилата у 48 больных СН II-III ФК и ФВ менее 40%. Доза препарата колебалась от 2,5 до 20-40 мг/сут. У больных, получавших препарат в дозе 20-40 мг/сут, наблюдалось улучшение течения ХСН, при лечении же омапатрилатом в дозе 2,5 мг/сут подобного эффекта не было. Отмечено дозозависимое увеличение ФВ ЛЖ, снижение систолического, диастолического и среднего АД, ОПСС, достоверно увеличилась почечная экспрессия натрия.

В двойном слепом, проспективном, рандомизированном исследовании IMPRESS проведено сопоставление влияния омапатрилата и иАПФ лизиноприла на толерантность к физической нагрузке и смертность больных ХСН II-IV ФК. На фоне 24-недельной терапии омапатрилатом частота улучшения состояния была несколько выше, а частота ухудшения — ниже, чем при лечении лизиноприлом. У больных ХСН III-IV ФК различие между группами достигало статистической значимости. Существенных различий эффектов двух препаратов на нейрогуморальную активность не выявлено.

Результаты исследования IMPRESS обнаружили некоторое преимущество омапатрилата перед лизиноприлом в лечении ХСН.

Исследование OVERTURE (2002) посвящено сравнению ИВП омапатрилата с иАПФ эналаприлом. В исследование были включены 5770 больных с ХСН II-IV ФК. Доза эналаприла равнялась 20 мг 2 раза в день, доза омапатрилата — 40 мг в день. Средняя длительность лечения — 10,4 мес. Число случаев смерти и госпитализаций вследствие обострения

ХСН в группе омапатрилата оказалось меньше (31,7%), чем в группе эналаприла (33,7%). Показатели статистически недостоверны.

Только по вторичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность плюс сердечно-сосудистые госпитализации) омапатрилат достоверно (на 9%) превосходил эналаприл.

Вывод исследования OVERTURE: представитель нового класса ИВП омапатрилат равен по эффективности иАПФ, применяемым в лечении ХСН.

Авторы склоняются к выводу о том, что доза омапатрилата была недостаточной. Применение дозы 80 мг/сут должно, вероятно, привести к успеху.

Максимальное преимущество омапатрилат имел у больных с исходным систолическим АД выше 140 мм рт. ст., а при исходном систолическом АД ниже 110 мм рт. ст. предпочтительнее выглядел иАПФ эналаприл.

Омапатрилат превосходил иАПФ по гемодинамическим эффектам, снижению АД, реже возникала необходимость в добавлении мочегонных препаратов. Однако чаще возникали ангионевротический отек, снижение АД, головокружения.

По-видимому, повышение дозы омапатрилата не позволит превзойти иАПФ, прежде всего в плане безопасности; они, вероятно, будут максимально эффективны у наиболее тяжелых пациентов с сочетанием высокой АГ и ХСН.

Несмотря на существенные различия между НИС и ИВП, они с определенным успехом применяются в лечении острой и хронической СН.

Основными средствами лечения, особенно ХСН, продолжают оставаться иАПФ и β -адреноблокаторы.

Однако, продолжающиеся исследования, посвященные различным аспектам воздействия на СН, с появлением новых препаратов следует признать пер-

ИНФОРМАЦИЯ**КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ СТРАН СНГ
г. Санкт-Петербург, 18–20 сентября 2003 года****УЧРЕДИТЕЛИ КОНГРЕССА:**

Ассоциация кардиологов стран СНГ
 Министерство здравоохранения Российской Федерации
 Администрация Санкт-Петербурга
 Российская Академия наук
 Российская Академия медицинских наук
 Северо-Западное отделение РАМН
 Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ
 Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ
 Научно-исследовательский институт кардиологии им. В. А. Алмазова МЗ РФ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР КОНГРЕССА: компания НИКОМЕД

ГЛАВНЫЙ СПОНСОР КОНГРЕССА: компания АЙВЕКС А. С.

Организационный комитет Конгресса кардиологов стран СНГ:

Адрес: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15, НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова МЗ РФ
 Ответственный секретарь: Лейман Владимир Анатольевич.
 Тел: (812) 552-53-08, 244-29-45
 Факс: (812) 244-29-45
 E-mail: congress@niic.ru

Генеральный сервис-агент оргкомитета Конгресса:

ООО «Академический Медицинский Центр»
 Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 98, корп. 1, Офис «Академический Медицинский Центр»
 Тел: (812) 553-99-10, 973-03-83
 Факс: (812) 553-99-10

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

1 августа 2003 года — окончание предварительной регистрации
 18 сентября 2003 года, 9.00 — открытие выставки
 18 сентября 2003 года, 10.00 — начало работы Конгресса — Аничков дворец (Невский проспект, 39), Шуваловский дворец (набережная реки Фонтанки, 21).
 18 сентября 2003 года, 19.00 — церемония торжественного открытия Конгресса в Большом концертном зале «Октябрьский» (Лиговский проспект, 6)

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ КОНГРЕССА:

Сопредседатели научного комитета:

член-корр. РАН, академик РАМН Ю.Н. Беленков (Россия)
 академик РАМН, КНАН М.М. Миррахимов (Киргизия)
 академик РАМН Б.И. Ткаченко (Россия)

Адамян К.Г. (Армения)
 Аресидзе Т.Х. (Грузия)
 Бахшалиев А.Б. (Азербайджан)
 Бердымухаммедов Г.М. (Туркменистан)
 Бойцов С.А. (Россия)
 Бочков Н.П. (Россия)
 Ватаман Э.Б. (Молдова)
 Голиков А.П. (Россия)
 Джусипов А.К. (Казахстан)
 Довгалецкий П.Я. (Россия)
 Карпов Р.С. (Россия)
 Кательницкая Л.И. (Россия)

Климов А.Н. (Россия)
 Коваленко В.Н. (Украина)
 Кузнецов В.А. (Россия)
 Курбанов Р.Д. (Узбекистан)
 Кухарчук В.В. (Россия)
 Лопатин Ю.М. (Россия)
 Лутай М.И. (Украина)
 Манак Н.А. (Беларусь)
 Мартынов А.И. (Россия)
 Моисеев В.С. (Россия)
 Мухин Н.А. (Россия)
 Никитин Ю.П. (Россия)

Оганов Р.Г. (Россия)
 Ольбинская Л.И. (Россия)
 Пархоменко А.В. (Украина)
 Попович М.И. (Молдова)
 Постнов Ю.В. (Россия)
 Рахимов З.Я. (Таджикистан)
 Руда М.Я. (Россия)
 Сидоренко Г.И. (Беларусь)
 Цинамдзгвришвили Б.В. (Грузия)
 Чимбуридзе В.П. (Грузия)
 Шабров А.В. (Россия)
 Яицкий Н.А. (Россия)

Заместитель председателя оргкомитета: профессор В.А. Цырлин

Ответственный секретарь: В.А. Лейман

Члены организационного комитета:

Баранова Е.И., Беркович О.А., Бондаренко Б.Б., Викторов А.Д., Воронков Л.Г., Выговский А.Б., Голицын С.П., Гордеев М.Л., Дорофейков В.В., Егоров Д.Ф., Жолобов В.Е., Звартау Н.Э., Каган А.В., Карпенко М.А., Конради А.О., Недоши-
 вин А.О., Опалев А.А., Панов А.В., Петров С.В., Редько А.А., Свириев Ю.В., Ситникова М.Ю., Татарский Б.А., Ткаченко
 С.Б., Фургал С.Н., Хальфин Р.А., Шальнова С.А., Шафир С.М., Шевченко И.А.

Российский кардиологический журнал № 3 (41) / 2003

ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

Секционные заседания:

эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
 артериальная гипертензия
 ишемическая болезнь сердца
 острый коронарный синдром
 терапевтическое лечение аритмий
 хирургическое лечение аритмий
 вегетативные дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях
 сердечная недостаточность
 современные представления о диагностике и лечении нарушений липидного обмена
 хирургическое лечение пороков сердца
 хирургическое лечение ишемической болезни сердца

Симпозиумы:

неотложная кардиология
 инфекционный эндокардит в начале XXI века
 лекарственные взаимодействия в кардиологии
 кардиологические и неврологические аспекты профилактики инсульта
 алкоголь и патология внутренних органов
 сердечно-сосудистый континуум у лиц пожилого возраста: от артериальной гипертензии к сердечной недостаточности
 принципы вторичной реабилитации при сердечно-сосудистых заболеваниях
 детская кардиология
 малоизученные «органы-мишени» при хронической сердечной недостаточности
 интервенционная кардиология
 соединительно-тканые дисплазии сердца
 новые медицинские технологии
 легочная гипертензия
 проблемы спортивной кардиологии
 важнейшие зарубежные и российские клинические исследования
 нарушения дыхания во сне как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

В программе Конгресса планируется проведение постерных секций, сателлитных симпозиумов, дебатов, круглых столов, заседаний «Спросите эксперта», клинических лекций российских и зарубежных специалистов.

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Место проведения заседаний Конгресса:

Санкт-Петербург, Аничков дворец (Невский проспект, 39), Шуваловский дворец (набережная реки Фонтанки, 21).
 Ближайшая к месту проведения конгресса станция метро — «Гостиный двор».

РЕГИСТРАЦИЯ

Регистрация обеспечивает свободный доступ на все научные мероприятия Конгресса, вход на выставку, получение печатной продукции Конгресса, участие в торжественной церемонии открытия. Регистрационный взнос составляет 500 руб. Для предварительной регистрации необходимо до 1 августа 2003 года выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную карту (образец можно найти на последней странице информационного письма или на сайте congress@niic.ru), а также подтверждение оплаты регистрационного взноса (регистрационный взнос должен быть переведен на счет генерального сервис-агента Конгресса — ООО «Академический Медицинский Центр»). Члены Ассоциации кардиологов стран СНГ от уплаты организационного взноса освобождаются. Для других участников будет возможна регистрация непосредственно по прибытии. В этом случае регистрационный взнос может быть оплачен за наличный расчет с оформлением квитанции об оплате.

Регистрация участников Конгресса и выдача материалов будет проходить 17 сентября с 12.00 до 18.00 в НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова МЗ РФ (проспект Пархоменко, 15), проезд от станции метро «Черная речка» — маршрутное такси № 50, № 321, № 321А.

Во время проведения Конгресса регистрация будет проходить в фойе зала «Карнавал» Аничкова дворца (Невский проспект, 39) на втором этаже.

18 сентября с 8.00 до 17.00

19 сентября с 8.00 до 18.00

20 сентября с 8.00 до 14.00

Реквизиты Генерального сервис-агента Конгресса кардиологов стран СНГ:

ИНН 7816197964 ООО «Академический Медицинский Центр»
 Р/с 4070281010000000333 К/с 3010181030000000701 БИК 044030701
 Акционерный банк «Ольгинский» ЗАО г. Санкт-Петербург

Для платежей из ближнего зарубежья:

Назначение платежа: 408 KNF Регистрационный взнос за участие в Конгрессе кардиологов (и перечень фамилий: Петров А. А., Иванов А. А., Сидоров А. А...). Сумма 500 рублей, в т.ч. НДС 20% 83,33 рублей.

Для платежей внутри РФ:

Назначение платежа: Регистрационный взнос за участие в Конгрессе кардиологов (и перечень фамилий: Петров А. А., Иванов А. А., Сидоров А. А...). Сумма 500 рублей, в т.ч. НДС 20% 83,33 рублей.

Назначение платежа: Оплата за публикацию тезисов (с указанием фамилии, имени и отчества авторов). 194017 г. Санкт-Петербург, а/я 28, ООО «Академический Медицинский Центр».

КОМАНДИРОВОЧНЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ

Все участники, нуждающиеся в отметке в командировочных удостоверениях, могут обратиться в зале регистрации на стенд «КОМАНДИРОВОЧНЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ» в период с 18.09.2003 по 20.09.2003.

ВЫСТАВКА

Выставка будет размещена в фойе зала «Карнавал» (Аничков дворец). Официальное открытие выставки — 18 сентября 2003 года в 9.00. Для участия в выставке необходимо подать заявку Генеральному сервис-агенту оргкомитета ООО Академический Медицинский Центр:

Тел: (812) 553-99-10, 973-03-83, Факс: (812) 553-99-10

Транспорт

Аэропорт Пулково-1 — располагается недалеко от города. Проезд до ближайшей станции метро «Московская» возможен рейсовым автобусом №39, а также маршрутным такси (стоимость 15 рублей). Ориентировочная стоимость такси до центра города — 500 рублей.

Вокзалы

Железнодорожное сообщение осуществляется через сеть вокзалов, каждый из которых находится в непосредственной близости от станции метро.

Московский вокзал — ст. метро «Площадь восстания»

Витебский вокзал — ст. метро «Пушкинская»

Финляндский вокзал — ст. метро «Площадь Ленина»

Ладужский вокзал — ст. метро «Ладужская»

ОФИЦИАЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ КОНГРЕССА

18 сентября 2003 года, 19.00 — открытие Конгресса (БКЗ «Октябрьский»), стоимость билета включена в регистрационный взнос участника. **ВХОД ПО ПРИГЛАШЕНИЯМ**

20 сентября 2003 года — гала-ужин в Петродворце с посещением фонтанов, прогулкой по Финскому заливу и праздничным ужином, стоимость — 50 у.е. **ВХОД ПО ПРИГЛАШЕНИЯМ**

КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА

Обзорная экскурсия по городу. Заявки подавать в срок до 1 августа 2003 года или на стенде «Экскурсии и театры» в зоне регистрации. Ориентировочная стоимость билетов — 10 у.е.

Государственный Эрмитаж, посещение Мариинского театра оперы и балета. Билеты можно будет приобрести на стенде «Экскурсии и театры» в зоне регистрации. Ориентировочная стоимость билетов — от 10 у.е. Заполните, пожалуйста, регистрационную карту, которая прилагается к данному информационному письму. Отметьте также, каким образом Вы будете оплачивать услуги. Заполненную карту отправьте в оргкомитет.

Тел./факс: (812) 234-59-72, (812) 356-38-81

E-mail: svit-t@peterlink.ru

Закрытое акционерное общество «СВИТ-Т»

Юридический адрес: 199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 14

Фактический адрес: 199226, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 14

Тел./факс: 356-38-81

Расчетный счет 40702810400020004647

Филиал «Санкт-Петербургский» ОАО «Альфа-Банк»

Корр.счет 30101810600000000786 ИНН 7801217985 БИК 044030786

ОКПО 58896449 ОКОНХ 91620

Регистрационная карта

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Место работы _____

Должность _____

Адрес _____

Гостиница _____

Категория номера _____

Дата и время прибытия в гостиницу _____

Дата и время отъезда из гостиницы _____

Форма оплаты _____

Контактный телефон, e-mail _____

Участие в гала-ужине _____

Дополнительные услуги _____

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ГОСТИНИЦЫ КОНГРЕССА

Прибалтийская**** Гостиница расположена на берегу Финского залива в новом районе Васильевского острова, в 7-10 минутах езды от центра города или 10 минутах ходьбы от ст. метро «Приморская». В номерах: международные телефоны с прямым набором, минибары, спутниковое телевидение. К вашим услугам: рестораны, сауна с бассейном, боулинг, бильярд, ночной клуб, бизнес-центр. Стоимость проживания:

Одноместный номер — 95 у.е.

Двухместный номер — 110 у.е.

Одноместный улучшенный номер — 110 у.е.

Двухместный улучшенный номер — 125 у.е.

Российский кардиологический журнал № 3 (41) / 2003

Октябрьская*** Гостиница расположена в центре города, у Московского вокзала, на пересечении Невского и Лиговского проспектов. Недалеко от гостиницы находятся театры, крупнейшие магазины и рестораны. Основное здание является старейшей гостиницей середины XIX века. К вашим услугам: рестораны, бары, буфеты, а также бильярд, конференц-залы, бизнес-центр, магазины, пункт обмена валюты, авиа- и железнодорожные кассы, парикмахерская, солярий. Стоимость проживания:

Филиал: Одноместный номер — 55 у.е.
 Двухместный номер — 70 у.е.
 Основной корпус: Одноместный номер — 78 у.е.
 Двухместный номер — 115 у.е.

В стоимость проживания включен завтрак.

Россия*** Гостиница расположена в районе Московского проспекта, вблизи Парка Победы, современного филиала Публичной библиотеки, Парка Авиаторов и Спортивно-Концертного комплекса (СКК). К вашим услугам: ресторан, бар, бизнес-центр, конференц-залы, пункт обмена валюты, авиакасса, салон красоты, сауна, охраняемая парковка, сувенирный магазин. Стоимость проживания:

Одноместный номер — 64 у.е.
 Двухместный номер — 74 у.е.
 Одноместный номер улучшенный — 74 у.е.
 Двухместный номер улучшенный — 108 у.е.

В стоимость проживания включен завтрак на «шведском столе».

Москва*** Расположена в историческом центре города, рядом с Невским проспектом, напротив Александрово-Невской Лавры. В гостинице к вашим услугам: 2 ресторана, ночной бар, казино, бильярд, конференц-зал, камера хранения, открытая автостоянка. Стоимость проживания:

Одноместный номер — 60 у.е.
 Двухместный номер — 75 у.е.
 Одноместный номер (3-й этаж) — 80 у.е.
 Двухместный номер (3-й этаж) — 105 у.е.
 Одноместный номер (блок-люкс) — 95 у.е.
 Двухместный номер (блок-люкс) — 120 у.е.

В стоимость проживания включен завтрак на «шведском столе».

Советская*** Гостиница находится вблизи исторического центра Санкт-Петербурга, на набережной реки Фонтанки, при пересечении двух крупных магистралей Рижского и Лермонтовского проспектов. В 10 минутах ходьбы от гостиницы — Никольский собор и Мариинский театр, в 20 минутах — Исаакиевский собор, «Медный всадник» и Дворцовая набережная. К вашим услугам: рестораны, бар, бильярд, сервис-бюро, бизнес-центр, авиакасса, салон красоты, турецкая баня, массажный кабинет, ночной клуб, магазины. Стоимость проживания:

Корпус «Рижский»: Одноместный номер — 50 у.е.
 Двухместный номер — 70 у.е.
 Корпус «Фонтанка», бизнес-этажи: Одноместный номер — 65 у.е.
 Двухместный номер — 107 у.е.

В стоимость номера включен завтрак на «шведском столе».

Охтинская*** Небольшая уютная гостиница, европейского типа, расположена напротив Смольного, через Неву. Открытая автостоянка, сауна, бар, ресторан, размещение в номерах с телефонами, радио, минибарами и телевизорами. К вашим услугам: бизнес-центр, ресторан, кафе, бары. Стоимость проживания:

Одноместный номер — 75 у.е.
 Двухместный номер — 85 у.е.

В стоимость проживания включен завтрак.

Полострово** Гостиница расположена в историческом районе Петербурга, вблизи Пискаревского Мемориального Кладбища и Церкви Ильи Пророка. К вашим услугам: ресторан, кафе-бар, бизнес-центр, салон красоты, парикмахерская, массажный кабинет, сауна/бассейн, ночной клуб, камера хранения, охраняемая парковка.

Стоимость проживания:
 Одноместный номер — 60 у.е.
 Двухместный номер — 70 у.е.
 В стоимость проживания включен завтрак.

Данный перечень включает не все гостиницы, в которых возможно размещение; цены на другие гостиницы предоставляются дополнительно. По вопросам размещения в гостиницах и организации программы вашего пребывания в Санкт-Петербурге просим обращаться к официальному партнеру генерального сервис-агента «Академического Медицинского Центра» ЗАО «СВИТ-Т»: тел. (812) 234-08-11, тел/факс (812) 234-59-72, (812) 356-38-81, e-mail: svit-t@peterlink.ru

1. Аничков дворец (Невский проспект, 39)
2. Шуваловский дворец (набережная реки Фонтанки, 21)

Ближайшая к месту проведения конгресса станция метро — «Гостинный двор».

